

## АНОТАЦІЯ

*Холод Д.А.* Оптимізація інтенсивної терапії новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (14.01.30 - Анестезіологія та інтенсивна терапія). - Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава, 2020.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності інтенсивної терапії (ІТ) новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності (СГІН) шляхом удосконалення лікувальної тактики на основі визначення клінічних, функціональних, мікробіологічних, патоморфологічних, метаболічних та імунологічних критеріїв.

Наукова новизна роботи полягає у обґрунтуванні шляхів оптимізації ІТ СГІН на основі клініко-патогенетичних особливостей його розвитку у новонароджених, які доведені вперше. Практична значимість визначається запропонованими методами діагностики та оптимізації ІТ СГІН у новонароджених, які розроблені вперше.

В роботі проаналізовані 153 випадки організації ІТ у новонароджених. Дизайн дослідження - клінічне комбіноване обсерваційне двоетапне дослідження: аналітичне дослідження «випадок-контроль» та констатуюче дослідження (І етап); двоспрямоване контрольоване когортне дослідження (ІІ етап).

На І етапі дослідження встановлені частота і діагностична значимість клінічних проявів СГІН у обстежених новонароджених відносно контрольних значень. Залишкова шлункова ємність реєструвалась у 23% (18/80) випадків ( $p < 0,001$ ), та жодного разу не перевищувала 50% від об'єму попереднього введення. Підвищення внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) встановлено у 97% випадків (35/36), а його середня величина була вища за контрольні показники в 2,1 рази ( $p < 0,001$ ). Рівень ВЧТ залежав від клінічної значимості СГІН ( $p = 0,03$ ). Частота розвитку інтраабдомінальної гіпертензії (ІАГ) сягала 92% випадків

(33/36). Ці зміни були більш виразними у пацієнтів із клінічно значимим СГІН і хірургічною патологією.

Аналіз показників фоноентерографії (ФЕГ) продемонстрував гіпомоторний тип порушення кишкової моторики у 100% (36/36) випадків за змінами базової та стимульованої амплітуди і частоти, які були більш виразними у пацієнтів хірургічною патологією. Ці показники різнились між собою залежно від класу СГІН, що дало можливість виділити чіткі діагностичні критерії ФЕГ для кожного класу СГІН.

Встановлені кількісні зміни еубіотичної флори кишкової мікробіоти у обстежених новонароджених. При дослідженні вмісту лакто- (ЛБ) та біфідобактерій (ББ) їх рівень становив 5 (5; 5) lg колоніє-утворюючих одиниць (КУО) для кожної з них, а їх співвідношення - 0,72 (1; 1) ум.од., що було в 1,4 та 1,6 разів меншим за контрольні значення відповідно. Зниження кількості ББ спостерігалось у 90% випадків (18/20), ЛБ – у 80% випадків (16/20), а зміна їх співвідношення – в 90% випадків (18/20).

У померлих новонароджених із СГІН встановлено зниження регенеративної здатності кишечника, ефективності мукозального захисту, наявність дистрофічно-некротичних змін покривного епітелію. Концентрація маркера ураження слизової оболонки кишечника - інтестинального білку, що зв'язує жири кислоти (I-FABP) в плазмі крові в 95% (19/20) випадків була вищою за мінімальну межу фізіологічних значень, в 16,3 рази до 4412 (2917-5707) пг/мл ( $p < 0,001$ ). Зміни рівня I-FABP були більш виразними у пацієнтів із клінічно значимим СГІН і хірургічною патологією.

У новонароджених із СГІН було наявне порушення клітинного енергообміну. Показник молочної кислоти (МК) був в 1,4 рази вищим за контрольний показник і складав 0,69 (0,61-0,81) ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Показник піровиноградної кислоти (ПВК) також був вищим в 1,1 рази і становив 0,08 (0,07-0,1) ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Співвідношення цих показників продемонструвало збільшення в 1,2 рази і склало 8,62 (7,2-10,4) ум. од. ( $p = 0,007$ ). Активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) у новонароджених із СГІН навпаки, була в 1,3 рази

нижчою за контрольний показник і склала 0,015 (0,013; 0,023) ммоль/л-год ( $p=0,024$ ).

У новонароджених із СГІН переважали прозапальні зміни цитокінів: ІЛ-1 збільшився в 102 рази до 226 (113,5; 330) пг/мл; ІЛ-6 - в 5,5 разів до 33,6 (24,3-156) пкг/мл; ІЛ-10 - в 3,3 рази до 10,4 (6,1-44,9) пкг/мл ( $p<0,001$ ), що відповідно відобразилось на співвідношенні цих цитокінів. Такі зміни були більш виразними у пацієнтів із клінічно значимим СГІН і хірургічною патологією.

Аналіз змін експресії кластерів диференціації лімфоцитів (CD) у новонароджених із СГІН продемонстрував зменшення модулюючої фракції CD4 в 2,8 рази до 21(18-35)% ( $p<0,001$ ). Вміст CD95, що маркує апоптичні лімфоцити, у новонароджених із КЗ СГІН був нижчим в 2,6 рази до 4 (2; 8)% ( $p=0,017$ ) за показник у новонароджених із РР СГІН і за контрольний показник ( $p=0,022$ ).

Кореляційні зв'язки підтверджували вище наведені тенденції і демонстрували численні статистично значимі зв'язки між клінічними патернами СГІН, імунологічними змінами, змінами ФЕГ, кишкового мікробіоценозу, концентрацією I-FABP, клінічною значимістю СГІН, ХП.

Результати отримані на I етапі дослідження дозволили припустити, що вплив на патогенетичні ланки формування СГІН, такі як цитоенергетичний статус та склад кишкової мікробіоти, дозволить підвищити ефективність ІТ СГІН у новонароджених. Тому на II етапі дослідження було проведено порівняння оптимізованої тактики ІТ СГІН, де додатково була застосована пробіотична корекція мікробної флори і донація енергетичного забезпечення меглюміну натрію сукцинатом (основна група) проти традиційної лікувальної тактики (група порівняння).

Оптимізована тактика ІТ дозволила знизити ВЧТ в 1,34 рази до 11,4 (3; 16,4) мм.рт.ст. як за абсолютним показником ( $p=0,002$ ), так і відносно початку лікування ( $p<0,001$ ). Це знизило виразність ІАГ: в основній групі з частотою 44% переважала ІАГ I ст. ( $p=0,001$ ), в той час як в групі порівняння значимо частіше (в 35% випадків) зустрічалась ІАГ III ст. ( $p=0,011$ ). Оптимізація тактики ІТ мала зв'язки із численними клінічними патернами СГІН.

В основній групі збільшились середні величини базової та стимульованої амплітуди і частоти ФЕГ ( $p < 0,001$ ).

Оптимізована ІТ дозволила відкоригувати знижений вміст ББ і ЛБ, який збільшився в 1,8 до 9 (9; 9) ІgКУО ( $p = 0,004$ ) та в 1,4 (7; 8) ІgКУО рази ( $p = 0,008$ ) відповідно. Зросло і співвідношення ББ/ЛБ ( $p = 0,077$ ), що в 1,25 разів було вищим відносно групи порівняння ( $p = 0,007$ ). Частка осіб, у яких не були констатовані порушення співвідношення мікробної флори, збільшилась до 60% (6/10) ( $p = 0,011$ ).

На тлі оптимізації ІТ концентрації І-FAVP в плазмі крові була в 9,08 рази менша відносно групи порівняння і склала 347 (232; 396) пг/мл ( $p = 0,002$ ).

Концентрація МК в основній групі була в 1,56 разів меншою відносно групи порівняння і знизилась до рівня 0,59 (0,56; 0,71) ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Зміни рівня МК призвели до зменшення в 1,17 разів співвідношення МК/ПВК в основній групі до рівня 9,8 (8,88; 10,6) ум.од. ( $p = 0,011$ ). Активність СДГ плазми крові під впливом оптимізованої ІТ була в двічі вища і склала 0,02 (0,01; 0,02) ммоль/л-год ( $p < 0,001$ ).

Оптимізована ІТ вплинула на динаміку зменшення прозапального ІЛ-1 на -133 (-28; 129) пг/мл ( $p = 0,002$ ), зменшення концентрації про- і протизапальних ІЛ-6 в 1,34 рази до 22,5 (21,4; 23,1) пг/мл ( $p < 0,001$ ), ІЛ-10 в 1,8 рази до 4,5 (4,3; 5,3) пг/мл ( $p < 0,001$ ), зміну співвідношень ІЛ-1/ІЛ-6 в 4,26 разів до 0,89 (0,98; 1,17) ум. од. ( $p < 0,001$ ), ІЛ-1/ІЛ-10 в 3,41 рази до 4,08 (2,89; 5,47) ум. од. ( $p = 0,003$ ), ІЛ-6/ІЛ10 в 1,26 рази до 4,81 (3,51; 5,06) ум. од. ( $p = 0,016$ ).

На тлі оптимізованої ІТ відмічений вищий в 3,25 рази показник CD95 на рівні 13 (6; 19)% ( $p = 0,038$ ).

Застосування оптимізованої тактики ІТ сформувало значимі шанси зниження потреби в прокінетиках (OR=0,37 (95%CI [0,14; 0,98])); ризику прогнозованої летальності не більше 5% (OR=2,14 (95%CI [1,09; 4,23])); формування КЗ СГІН (OR=3,55 (95%CI [1,18; 10,69])); підвищення виживаємості (OR=9,98 (95%CI [1,19; 83,1])).

Таким чином, в результаті проведеного дослідження встановлено, що у новонароджених із СГІН наявні зміни функції шлунково-кишкового тракту за гіпомоторним типом, порушення складу кишкової мікробіоти, пошкодження слизової оболонки травного каналу, зниження цитоенергетичного забезпечення із активацією анаеробного гліколізу, зсув цитокінової відповіді на користь прозапальних механізмів, депресія фракцій CD4, CD95. Це дозволило розробити фоноентерографічні критерії діагностики СГІН і тактику оптимізації ІТ цього синдрому у новонароджених з додатковим введенням препаратів меглюміну натрію сукцинату та пробіотику з вмістом антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій, що призвело до позитивного клінічного впливу на змінені показники, що досліджувались, виразність СГІН, тяжкість стану пацієнтів, потребу в прокінетиках, виживаємість.

Ключові слова: новонароджені, синдром гастроінтестинальної недостатності, внутрішньочеревний тиск, кишкова мікрофлора, фоноентерографія, слизова оболонка кишечника, метаболіти гліколізу, інтерлейкіни, кластери диференціації лімфоцитів, інтенсивна терапія, натрію сукцинат, пробіотики.

## SUMMARY

*Kholod D.A.* Optimization of intensive care of newborns with gastrointestinal insufficiency syndrome. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the Candidate's Degree (PhD) in the specialty 14.01.30 "Anesthesiology and intensive care". Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, 2020.

The thesis is devoted to increase of efficiency of the intensive care (IC) of newborns with gastrointestinal insufficiency syndrome (GIS) by improvement of therapeutic tactics on the basis of defining clinical, functional, microbiological, pathomorphological, metabolic and immunological criteria.

The scientific novelty of the work lies in the substantiation of ways to optimize IC GIS on the basis of clinical and pathogenetic features of its development in newborns, which are proven for the first time. The practical significance is determined by the proposed methods of diagnosis and optimization of IC GIS in newborns, which were developed for the first time.

153 cases of IC organization in newborns were analyzed. Study design: clinical combined two-stage observational study: analytical case-control study and descriptive study (stage I); bidirectional controlled cohort study (stage II).

At the first stage of the study, the frequency and diagnostic significance of clinical manifestations of GIS in the examined newborns were established. The residual gastric capacity was recorded in 23% (18/80) cases ( $p < 0.001$  in comparison to control values) and never exceeded 50% of the volume of previous administration. The increase of intra-abdominal pressure (IAP) was determined in 97% of cases (35/36), and its average value occurred to be higher than the control indicators by 2.1 times ( $p < 0,001$ ). The level of IAP depended on the degree of GIS severity ( $p = 0,03$ ). The incidence of intra-abdominal hypertension (IAH) development reached 92% of cases (33/36). These changes were more pronounced in patients with clinically significant GIS and surgical pathology.

Analysis of phonoenterography (FEG) showed hypomotor type of intestinal motility disorders in 100% (36/36) of cases by changes in baseline and stimulated amplitude, frequency. These indicators differentiated against each other depending on the GIS class, which made it possible to identify clear PHEG diagnostic criteria for each GIS class. These changes were more pronounced in patients with surgical pathology.

The quantitative changes of the eubiotic flora of the intestinal microbiota in the examined newborns were established. While studying the content of lacto- (LB) and bifidobacteria (BB), their level was 5 (5; 5) lg colony-forming units (CFU) for each of them, and their ratio was 0.72 (1; 1) relative units, which was 1.4, 1.6 and 1.6 times less than the control values, respectively. A decrease in the BB quantity was observed in 90% of cases (18/20), LB - in 80% of cases (16/20), and a change in their ratio - in 90% of cases (18/20).

In the dead of newborns with GIS, a decrease in the regenerative ability of the intestine, the effectiveness of the protection of the mucous membrane, and the presence of dystrophic-necrotic changes in the integumentary epithelium were detected. The severity of organic damage to the gastrointestinal mucosa was confirmed by the concentration of intestinal protein that binds fatty acids (I-FABP) in the blood plasma, which in 95% (19/20) of cases was higher than the minimum level of physiological values by 16,3 times up to 4412 (2917;5707) pcg/ml ( $p < 0,001$ ).

Analysis of cyto-energetic provision indicators in newborns with GIS revealed the presence of disorders of cellular energy exchange. The indicator of lactic acid (LA) was 1.4 times higher than the control indicator and was 0.69 (0,61;0,81) mmol/l ( $p < 0,001$ ). The rate of pyruvic acid (PA) was also higher by 1.1 times and was 0.08 (0,07-0,1) mmol/l ( $p < 0,001$ ). The ratio of these indicators showed an increase by 1.2 times and amounted to 8.62 (7,2;10,4) relative units ( $p = 0,007$ ). On the contrary, the activity of succinate dehydrogenase (SDG) in newborns with GIS was 1.3 times lower than the control indicator and amounted to 0.015 (0,013;0,023) mmol/l-h ( $p = 0,024$ ). Infants with GIS have been dominated by inflammatory cytokine changes: IL-1 increased by 102 times up to 226 (113,5;330) pcg/ml; IL-6 by 5.5 times up to 33.6 (24.3;156) pcg/ml; IL-10 by 3.3 times up to 10.4 (6.1;44,9) pcg/ml ( $p < 0,001$ ), which, accordingly, affected the ratio of these cytokines. These changes were more pronounced in patients with clinically significant GIS and surgical pathology.

Analysis of changes in the expression of lymphocyte differentiation clusters (CD) in newborns with GIS showed a decrease in the CD4 modulating fraction by 2.8 times up to 21 (18;35)% ( $p < 0,001$ ). The content of CD95 which labels apoptotic lymphocytes in newborns with CS GIS was by 2.6 times lower up to 4 (2;8)% ( $p < 0,017$ ) of that in newborns with RR GIS ( $p = 0,022$ ).

The results obtained at the first stage of the study allowed suggesting that the influence on the pathogenetic units of GIS formation, such as cytoenergy status and composition of the intestinal microbiota, would allow increasing the efficiency of ICGIS in newborns. Therefore, at the second stage of the study, a comparison of optimized IC GIS tactics was performed, where the probiotic correction of the microbial

flora and the donation of the energy supply of meglumine sodium by succinate (main group) against traditional therapeutic tactics (comparison group) were additionally applied.

Optimized IC tactics allowed to reduce IAP by 1.34 times up to 11.4 (3; 16.4) mm Hg, both by absolute indicators ( $p=0,002$ ) and in relation to the start of treatment  $p<0,001$ ). This reduced the IAH expressiveness: in the main group with a frequency of 44%, the IAH of the 1st degree prevailed ( $p=0,001$ ), while in the comparison group the IAH of the 3rd degree occurred significantly more frequent (in 35% of cases) ( $p=0,011$ ). The optimization of IT tactics had links to multiple clinical GIS patterns.

In main group, the average values of baseline and stimulated amplitude, frequency of PHEG increased ( $p<0,001$ ).

Optimized IC allowed to correct the reduced content of BB and LB, which increased by 1.8 up to 9 (9; 9) lgCFU ( $p=0,004$ ) and by 1.4 (7; 8) lgCFU times respectively ( $p=0,008$ ). The BB / LB ratio also increased ( $p=0,077$ ) and occurred to be by 1.25 times higher than in comparison group ( $p=0,007$ ). The part of individuals, who were not diagnosed with disorders of microbial flora ratio, increased up to 60% (6/10) ( $p=0,011$ ).

Against the background of IC optimization, the I-FABP concentration in blood plasma was by 9.08 times less than in the comparison group and amounted to 347 (232; 396) pg/ml ( $p=0,002$ ).

The concentration of LA in main group was by 1.56 times lower in relation to comparison group and decreased up to 0.59 (0,56; 0,71) mmol/l ( $p<0,001$ ). Changes in the LA level led to the LA/PA ratio decrease by 1.17 times in the main group p to the level of 9.8 (8,88; 10,6) relative units ( $p=0,011$ ). The activity of blood serum SDG under the influence of optimized IC was twice higher and amounted up to 0.02 (0,01; 0,02) mmol/l-h ( $p<0,001$ ).

Optimized IC influenced the dynamics of reducing pro-inflammatory IL-1 by -133 (-28; 129) pg/ml ( $p=0,002$ ), reducing the concentration of pro- and anti-inflammatory IL-6 by 1.34 times up to 22.5 (21,4; 23,1) pg/ml ( $p<0,001$ ), IL-10 by 1.8 times up to 4.5 (4,3; 5,3) pg/ml ( $p<0,001$ ), changing the ratio of IL-1 / IL-6 by 4.26



times up to 0.89 (0,98; 1,17) relative units ( $p < 0,001$ ), IL-1 / IL-10 by 3.41 times up to 4.08 (2,89; 5,47) relative units ( $p = 0,003$ ), IL-6 / IL-10 by 1.26 times up to 4.81 (3,51; 5,06) relative units ( $p = 0,016$ ). The links were found between optimized IC tactics and the dynamics of IL-1, IL-6, IL-10 and their ratios.

Against the background of optimized IC by the 3.25 times higher level of CD95 at level 13 (6; 19)% ( $p = 0,038$ ).

The use of optimized IC tactics has created a significant chance to reduce the need for prokinetics (OR = 0.37 (95% CI [0.14; 0.98]), the risk of predicted mortality is not more than 5% (OR = 2.14 (95% CI [1.09; 4.23])); formation of CG SGIN (OR = 3.55 (95% CI [1.18; 10.69])); increase in survival (OR = 9.98 (95% CI [1.19; 83.1])).

Thus, as a result of the conducted study, it was established that newborns with GIS had changes in the function of the gastrointestinal tract by hypomotor type, impaired composition of the intestinal microbiota, damage of the mucous membrane of the digestive canal, decrease in cyto-energy supply with activation of anaerobic glycolysis, shift of the cytokine response in favor of pro-inflammatory mechanisms, depression of CD4 and CD95 fractions. It allowed developing phonoenterographic criteria for diagnostics of GIS and tactics for IC optimization of this syndrome in newborns with additional administration of metglumine sodium succinate and probiotics with the content of antibiotic-resistant lactic acid bacteria, which led to a positive clinical impact on the changed indicators being studied, the severity of GIS, the frequency of registration of clinical signs of the systemic inflammatory response syndrome, the severity of patients' state, the need for prokinetics and the survival.

Key words: newborns, gastrointestinal failure syndrome, intra-abdominal pressure, gut microbiota, phonoenterography, intestinal mucosa, interleukins, cluster of differentiation leukocytes, intensive care, sodium succinate probiotics.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kholod D, Shkurupii D, Sonnik E. Immune changes in newborn infants with gastrointestinal failure requiring intensive care. *Georgian Med News*. 2016 Jul;(256-257): 62-6. PubMed PMID: 27661278. *(Автором проведений аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлений текст статті).*
2. Холод ДА, Шкурупій ДА. Стан та корекція цитоенергетичного забезпечення в комплексі інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА*. 2018; 18(4): 84–7. *(Автором розроблена концепція дослідження, проведена статистична обробка даних, підготовлений текст статті).*
3. Холод ДА, Шкурупій ДА. Синдром гастроінтестинальної недостатності в структурі поліорганних уражень у новонароджених, які потребують інтенсивної терапії: патоморфологічні паралелі. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018; 3: 191–4. *(Автором організований забір матеріалу, проведена статистична обробка даних, підготовлений текст статті).*
4. Холод ДА. Інформативність рутинної діагностики гастроінтестинальної недостатності в неонатальній інтенсивній терапії. *Медицина неотложных состояний*. 2018; 7: 55–9.
5. Холод ДА. Білок, що зв'язує жирні кислоти – сучасний маркер діагностики і ефективності інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА*. 2019; 19(2): 95–9.
6. Холод ДА, Шкурупій ДА. Цитоенергетична і пробіотична оптимізація інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених: оцінка клінічної ефективності. *Медицина невідкладних станів*. 2019; 6: 56–61. *(Автором розроблена концепція дослідження, організований забір матеріалу, проведена статистична обробка результатів дослідження).*

7. Холод ДА, Шкурупій ДА. Фоноентерографія як компонент діагностики синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених в умовах інтенсивної терапії. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. Київ. 2019; 1: 88–94. (Автором розроблена концепція дослідження, організований забір матеріалу, проведена статистична обробка результатів дослідження).

8. Kholod D, Shkurupii D. Gastrointestinal insufficiency syndrome in intensive care of newborn: literature review. *Wiad Lek*. 2019; 72(11 cz 1): 2182–6. Review. PubMed PMID: 31860868. (Автором проведений пошук і узагальнення матеріалу).

9. Kholod DA, Shkurupii DA. Changes in the content of pro- and anti-inflammatory cytokines in neonates with gastrointestinal failure syndrome. *East european scientific journal* (Серія: Медичні науки). 2020; 52(2): 53–8. (Автором організований забір матеріалу, проведений статистичний аналіз отриманих результатів, підготовлений текст статті).

Наукові праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Шкурупій ДА, Холод ДА. Інфекційний процес у новонароджених у критичних станах: імуногенетичні механізми та їх корекція. *Гострі та невідкладні стани в практиці лікаря* (матеріали дев'ятого Британсько-Українського симпозиуму з анестезіології та інтенсивної терапії, 19-22 квітня 2017 року). 2017; 1/1: 112–3. (Автором розроблена концепція роботи, підготовлений текст публікації).

11. Холод ДА, Шкурупій ДА. Гастроінтестинальна недостатність у новонароджених: дискусійні питання класифікації та верифікації. *Медична наука в практику охорони здоров'я* : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (Полтава, 17 лис 2017 року) / МОЗ України, УМСА. - Полтава : РВВ УМСА, 2017; с. 56. (Автором розроблена концепція роботи, підготовлений текст публікації).

12. Холод ДА, Шкурупій ДА. Гастроінтестинальна недостатність як складова сучасного перебігу критичних станів у новонароджених. *Біль,*

знеболювання, і інтенсивна терапія. 2017; 3(80): с. 125. (Автором розроблена концепція роботи, проведений збір матеріалу, , підготовлений текст публікації).

13. Холод ДА, Шкурупій ДА. Гастроінтестинальна недостатність в неонатальній інтенсивній терапії: механізми і наслідки. *Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих* : матеріали 1-ї Подільської міжрегіональної наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Вінниця, 5-6 жов 2017 року. Вінниця, 2017; с. 106. (Автором проведений збір, обробка матеріалу, підготовлений текст публікації).

14. Холод ДА, Шкурупій ДА. Оцінка клінічної ефективності оптимізованої тактики інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Полтавські дні громадського здоров'я* : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (Полтава, 31 тра 2018 року) / МОЗ України, УМСА. Полтава. 2017; с. 82–4. (Автором проведений збір, обробка матеріалу, підготовлений текст публікації).

15. Шкурупій ДА, Холод ДА. Клінічна діагностика гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Біль, знеболювання, і інтенсивна терапія*. 2018; 1(82): с. 103. (Автором проведено узагальнення матеріалу).

16. Шкурупій ДА, Холод ДА. Гастроінтестинальна недостатність в структурі гіпоксично-ішемічних уражень новонароджених: механізми формування та корекція. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. Київ. 2018; 3: с.103–4. (Автором проведено узагальнення матеріалу).

17. Холод ДА, Шкурупій ДА. Слизова оболонка шлунково-кишкового тракту: діагностика стану й оцінка протекції в новонароджених в інтенсивній терапії. *Медицина невідкладних станів*. 2019; 2: 249-250. (Автором розроблена концепція роботи, підготовлений текст публікації).

18. Шкурупій ДА, Холод ДА. Об'єктивізація діагностики синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених в умовах інтенсивної терапії: можливості фоноентерографії. *Невідкладна допомога, інтенсивна терапія та анестезіологічне забезпечення важкохворих* : Журнал Подільських

конференцій, ТЗ III Подільської всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (Вінниця, 3-4 жов 2019 р). Вінниця. 2019; с. 82–3. *(Автором проведений збір і узагальнення матеріалу)*.

19. Шкурупій ДА, Холод ДА. Можливості оптимізації інтенсивної терапії гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку* : Збірник наукових праць за матеріалами науково-практичної конференції. Київ. 2019; с. 15–16. *(Автор запропонував концепцію роботи, провів збір і узагальнення матеріалу)*.

Наукові праці які додатково відображають наукові результати дисертації:

20. Шкурупій ДА, Шунько ЄЄ, Холод ДА. Діагностика і прогнозування розвитку синдрому множинного ураження органів у новонароджених: Методичні рекомендації / *Міністерство охорони здоров'я України: Укрмедпатентінформ*. Київ. 2016; 28 с. *(Автором на основі власних досліджень підготовлена частина тексту публікації)*.

21. Холод ДА, Шкурупій ДА. Передумови і механізми формування синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених, які потребують інтенсивної терапії. *Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження: колективна монографія / за заг. ред. проф. Ю. Д. Бойчука*. Харків: Вид. Рожко С. Г. 2017; с. 171–7. *(Автором проведений аналіз і узагальнення матеріалу, написана частина глави публікації)*.

22. Холод ДА, винахідник; Українська медична стоматологічна академія, власник; Пристрій для транскутанної діагностики порушень моторно-евакуаторної функції кишечника у новонароджених. Україна, пат. на корисну модель UA № 127157. 2018 Лип 25.

23. Холод ДА та ін. Спосіб діагностики синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я (вип. №20 з проблеми “Педіатрія”). МОЗ України : Укрмедпатентінформ. 2019; 4 с. *(Автору належить ідея, концепція роботи, організація і забір матеріалу дослідження, викладеного в публікації)*.