



Сорокина Е.Ю.<sup>1</sup>, Дубров С.А.<sup>2</sup>

## РЕР UP ПРОТОКОЛ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ В КЛИНИКЕ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

<sup>1</sup>ДЗ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

В формировании критического состояния любой этиологии главенствующая роль принадлежит системному ответу, когда формируется неспецифическая системная постагрессивная реакция организма на повреждение, которая характеризуется дисрегуляторными изменениями с резким увеличением потребности в энергии и пластическом материале и параллельным развитием патологической толерантности тканей организма к «обычным» нутриентам. Постагрессивная реакция – это не только совокупность нарушений в белковом и энергетическом обмене, это – сложнейшая грубая дисрегуляторная патологическая ситуация, при которой происходят существенные изменения в системе кислородного транспорта, органной перфузии и обеспечения нутриентами, меняется направленность и выраженность целого ряда важнейших биохимических процессов, развивается грубая белково-энергетическая недостаточность.

Известно, что во всем мире у пациентов отделения интенсивной терапии (ОИТ) преобладают нутритивная недостаточность и ятрогенное недоедание [1]. Критически больные пациенты получают в среднем лишь 40–50% своих предписанных питательных потребностей. Неадекватное питание этих пациентов связано с увеличением количества осложнений, длительным пребыванием в ОИТ и стационаре, увеличением смертности [2].

**Недостаточность питания (malnutrition)** описывается как нарушение баланса между потреблением и потребностями, в

результате чего изменяется метаболизм, ослабляются функции, теряется масса тела [3], или как состояние питания, которое недостаточно или не сбалансировано по протеинам, источникам энергии и другими нутриентами [4].

К медицинским последствиям нутритивной недостаточности относятся:

- развитие ранних и поздних послеоперационных осложнений;
- формирование синдрома вторичной полиорганной дисфункции;
- увеличение длительности ИВЛ;
- замедление регенерации тканей;
- рост медикаментозной нагрузки на пациента (антибиотики, препараты крови, анальгетики, расходные и перевязочные материалы);
- увеличение длительности пребывания больных в ОИТ и в стационаре;
- существенное увеличение затрат на лечение больного.

Таким образом, одним из ключевых факторов, определяющим успех интенсивной терапии – это как можно более раннее начало питания.

**Нутритивная поддержка** – процесс обеспечения полноценного питания с помощью ряда методов, отличных от обычного приема пищи. Это процесс обеспечения полноценного и сбалансированного питания больных с использованием специальных средств, максимально сбалансированных в количественном и качественном соотношении.

К целям нутритивной поддержки у пациентов при критических состояниях

относят: сохранение нежировой массы тела и восполнение ее дефицита, предотвращение дефицита макро- и микронутриентов, снижение летальности и смертности, улучшение исходов заболевания, профилактика осложнений, связанных с недостаточностью питания.

Нутритивная поддержка включает: дополнительное оральное питание, энтеральное питание (ЭП) через зонд, частичное или полное парентеральное питание (ПП). На выбор метода нутритивной поддержки непосредственно влияет функция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

**Интестинальная недостаточность (ИН)** согласно ESPEN endorsed recommendations (Definition and classification of intestinal failure in adults, 2015) определяется как снижение функции кишечника ниже минимума, необходимого для усвоения макронутриентов и/или воды и электролитов, в связи с чем для поддержания здоровья и/или роста требуется их внутривенное введение) [5]. Интестинальная недостаточность делится на три типа в зависимости от первоначальных симптомов, ожидаемых прогностических исходов данного состояния (функциональная классификация ИН):

*Тип I – острая, кратковременная и обычно разрешающаяся самостоятельно патология.*

Этот тип ИН считается самым распространенным, кратковременным и часто саморазрешающимся состоянием, которое встречается у 15% пациентов в послеоперационный период после хирургических абдоминальных вмешательств или бывает связано с черепно-мозговой травмой, пневмонией и острым панкреатитом. Пока восстанавливается функция кишечника, возможно проведение кратковременного ПП, и может понадобиться нутриционная поддержка. Послеоперационная динамическая кишечная непроходимость обычно спонтанно разрешается в течение нескольких дней. Продолжительность данного состояния может быть сокращена с помощью мультимодальных техник восстановления, целью которых является ранняя мобилизация и раннее начало орального питания. Такие пациенты обычно находятся в хирургическом стационаре, хотя некоторые пациенты ОИТ также могут попадать в эту категорию.

*Тип II – продленное во времени острое состояние, часто у пациентов с нестабильным метаболическим статусом, которые нуждаются в мультидисциплинарном уходе и внутривенном парентеральном питании в течение недель или месяцев.*

Этот тип ИН чаще всего встречается после интраабдоминальной катастрофы (например, перитонит на фоне острой хирургической патологии) и практически всегда ассоциирован с септическими, метаболическими и сложными нутриционными осложнениями. Возможно развитие острой почечной недостаточности. Это обычно острое состояние, которое развивается у ранее здоровых пациентов (ишемия мезентериальных сосудов, острая кишечная непроходимость, абдоминальная травма), как осложнение хирургических вмешательств на кишечнике (несостоятельность анастомоза, упущенная или нераспознанная травма кишечника), необходимость в большой по объему энтеректомии наряду или с развитием кишечной фистулы с/или без образования проксимальной стомы. Реже это может стать осложнением III типа хронической ИН, которое характеризуется как «обострение хронической ИН».

ИН II типа требует пролонгированного ПП в течение недель или месяцев. Эти пациенты изначально часто нуждаются в интенсивной терапии или в пребывании под постоянным наблюдением узкого специалиста в стационаре. Чаще всего исход данного состояния – это полное восстановление кишечника (у 40% случаев), переход к энтеральному питанию наряду с дистальным вскармливанием (10%) или развитием ИН III типа, требующей длительного ПП на дому (50%). Внутригоспитальная летальность составила 9,6–13%. В большинстве случаев смерти сопутствующим диагнозом был сепсис, который как мог быть интраабдоминальным, так и вероятно было существование отдаленных гнойных очагов в костях, сердце, центральной нервной системе, кроме того к септическим осложнениям приводит и наличие внутривенного катетера для проведения ПП.

*Тип III – хроническое состояние у метаболически стабильных пациентов, которые нуждаются в парентеральном питании в течение месяцев или лет. Данное состояние может быть обратимым или необратимым.*

Хроническая ИН регистрируется у метаболически стабильных пациентов, которые обычно нуждаются в длительном высококалорийном парентеральном питании, и может развиваться на фоне острой ИН II типа или как результат прогрессирующих гастроинтестинальных или системных доброкачественных заболеваний, которые требуют проведения множественных резекций кишечника (таких как болезнь Крона, радиационный энтерит, семейный полипоз кишечника, хроническая кишечная псевдообструкция, кишечная лимфангиэктазия или системный склероз), или быть ведущим симптомом врожденных пороков системы пищеварения (таких как гастрошизис, атрезия кишечника, атрофия микроворсинок кишечника и интестинальная эпителиальная дисплазия), или может стать последней стадией интраабдоминального или тазового рака.

Хроническая ИН на фоне доброкачественных заболеваний может быть обратимым состоянием. Уход от домашнего парентерального питания через 1–2 года после его начала реализуется у 20–50% пациентов в зависимости от особенности течения хронической ИН. Пациенты с необратимой хронической ИН вынуждены получать пожизненное ПП на дому либо проводить пересадку кишечника. На основании результатов исследований о безопасности и эффективности терапевтических подходов ПП на дому является методом выбора при хронической ИН, а пересадка кишечника – запасным методом на случай развития осложнений ПП на дому или в связи с основным заболеванием ЖКТ, которое может угрожать жизни больного.

С другой стороны, хроническая ИН может ассоциироваться с жизнеугрожающими осложнениями, и данное состояние само по себе может вести к инвалидизации и влиять на качество жизни пациентов.

Согласно гайдлайну Definition and classification of intestinal failure in adults (2015), выделяют пять основных патофизиологических состояний, которые возникают на фоне заболеваний ЖКТ и системных заболеваний (табл. 1).

Полный покой кишечника вызывает атрофию его слизистой оболочки. Дегенеративные изменения в кишечной стенке возникают уже через несколько дней покоя,

причём они прогрессируют, несмотря на проведение полного ПП. Разрушение слизистой оболочки, возникшее из-за отсутствия раннего ЭП, приводит к нарушению абсорбции питательных веществ при его возобновлении. Основными целями раннего ЭП являются: питание кишечника – трофическое питание, питание организма – достижение необходимой энергетической ценности.

Раннее ЭП способно участвовать в сохранении защитного барьера, отделяющего патогенные микроорганизмы кишечника от системной циркуляции, оказывает положительный эффект на состояние кишечника и снижает частоту развития у больных нозокомиальной инфекции, что значительно улучшает исход заболевания [6].

Проведение раннего ЭП обуславливает усиление секреции глюкагон-подобного пептида 1 (GLP-1) L клеток, локализованных по всей поверхности тонкой и толстой кишки [7].

Показано, что GLP-1 оказывает иммуномодулирующее и нейропротекторное действие у больных в критическом состоянии [8]. В работе Bakiner O. et al. (2013) описано влияние раннего ЭП на биомаркеры воспаления и более раннее клиническое выздоровление у пациентов, госпитализированных в блок интенсивной терапии после тромбоэмболических инсультов [9]. GLP-1 представляет собой гормон, который стимулирует инсулин и подавляет секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка. После введения GLP- снижается концентрация глюкозы в крови у здоровых людей, больных сахарным диабетом и другими тяжелыми заболеваниями [10].

Таким образом, раннее ЭП может способствовать поддержанию целостности ЖКТ, модуляции стрессовых реакций, системного иммунного ответа и уменьшению тяжести заболевания.

Рекомендации SCCM – ASPEN Critical Care Nutrition Guidelines (2009): гемодинамически стабильные пациенты с функционирующим ЖКТ должны начать получать раннее энтеральное питание в течение 24–48 часов после поступления. Доза ЭП должна постепенно увеличиваться с целью достижения предписанной дозы (ккал) в течение последующих 48–72 часов.

Таблиця 1. Патофізіологічна класифікація інтестинальної недостаточності (ESPEN endorsed recommendations, 2015)

Состояние	Первичный механизм ИН	Сопутствующие механизмы
Синдром короткой кишки	уменьшение общей абсорбционной поверхности слизистой	увеличение потерь жидкости и электролитов через поверхность кишечника (дополнительный механизм в случае концевой еюностомии); ограничение орального/энтерального питания (для снижения интестинальных потерь); связанный с болезнью отказ от приема пищи; нарушение адаптационного чувства голода; повышение скорости прохождения пищи по гастроинтестинальному тракту; увеличение роста патогенной микрофлоры в тонком кишечнике
Интестинальная фистула	обход мимо большой поверхности слизистой оболочки кишечника	повышенные потери жидкости и электролитов; нарушение энтерогепатического цикла; ограничение орального/энтерального питания или полное голодание (энтеральный покой) для снижения потерь из фистулы; нарушение перистальтики кишечника и повышение метаболических потребностей на фоне сопутствующего сепсиса и воспаления
Нарушение моторики кишечника	ограничение орального/энтерального питания или полное голодание из-за интолерантности, которая развивается на фоне возобновления питания в виде гастроинтестинальных симптомов или в виде немеханической интестинальной обструкции	нарушение всасывания в связи с повышенным ростом бактериальной флоры в тонком кишечнике; увеличение кишечной секреции жидкости и электролитов в сегментах, где развилась обструкция; увеличение интестинальных потерь жидкости и электролитов в связи со рвотой, желудочным содержимым и/или диареей
Механическая обструкция	неполное или полное голодание (покой кишечника)	увеличение кишечной секреции жидкости и электролитов в сегментах, где развилась обструкция; увеличение интестинальных потерь жидкости и электролитов в связи со рвотой, желудочным содержимым и/или диареей
Обширное повреждение слизистой оболочки тонкой кишки	неэффективное всасывание и потеря питательных веществ через слизистую оболочку	увеличение потерь жидкости и электролитов с кишечным содержимым; ограничение орального/энтерального питания; связанный с болезнью отказ от приема пищи

Так, в начале курса питательные смеси можно вводить в необходимой концентрации, но малыми объемами [11]. В общем случае тяжело больным зондовое питание вводят сначала в объеме 20–40 мл в час. У больных, находящихся в стабильном состоянии, курс зондового питания начинают с 40–60 и более мл в час. Постепенно, в зависимости от реакции больного, увеличивают объем вводимого питания на 10–20 мл в час несколько раз в течение дня до тех пор, пока не будет достигнута необходимая скорость введения питательной смеси (табл. 2).

В двух опубликованных исследованиях Heyland D.K. et al. (2010, 2013), были продемонстрированы эффективность и безопасность нового протокола PER uP (Enhanced Protein-Energy Provision via the Enteral Route Feeding Protocol in Critically Ill Patients) для проведения раннего ЭП [12, 13].

Пациентам группы 1 проводилось ЭП стандартной полимерной смесью с начальной скоростью подачи смеси 25 мл/час. Прокинетики назначались при необходимости. Максимальный остаточный объем желудка (ООЖ) составил 200 мл. Пациентам группы 2 назначали полуэлементарную смесь на основании пептидов Peptamen AF с начальной скоростью подачи смеси от 62 мл/час до 83 мл/час. Прокинетики назначались систематически. ООЖ составил 250 мл. Показано, что пациенты группы 2, получавшие питание

в полном объеме (Peptamen AF), получили 83,2% калорийности и 89,4% от потребности в белке в первые 7 дней ( $p=0,015$  и  $p=0,002$  в сравнении первой группой).

Таким образом, инновационные элементы нового протокола включали **установление целевого ежедневного объема ЭП, а не целей почасовой доставки питательной смеси**. Это способствовало улучшению моторики ЖКТ и увеличению дозы вводимого белка с первых суток проведения ЭП на фоне либерализации порога остаточного объема желудка и возможности использования трофических каналов.

Авторами показано, что при использовании протокола PER uP пациенты не отличались по интенсивности рвоты, частоте развития регургитации, аспирации и пневмонии.

На основе ключевых понятий протокола PER uP (Enhanced Protein-Energy Provision via the Enteral Route Feeding Protocol in Critically Ill Patients) 7 июня 2016 года была представлена программа расширенного белково-калорийного обеспечения у больных в критическом состоянии.

Основной целью этой программы была оценка безопасности и эффективности нового инновационного подхода, который протоколирует агрессивный набор стратегий для обеспечения ЭП за счет увеличения доставки белка и энергии тяжелобольным хирургическим пациентам.

**Таблица 2. Стандартный протокол начала послеоперационного энтерального питания (Grizas S., Gulbinas A., Barauskas G., Pundzius J., 2008)**

После-операционный день	Раствор	Скорость (мл/час)	Разведение	ккал/день
0	изотонический раствор	20	-	0
1	ЭП	40	1:01	400
2	ЭП	40	не разбавляют	800
3	ЭП	60	не разбавляют	1200
4	ЭП	80	не разбавляют	1600
5	ЭП	100	не разбавляют	2000
6	ЭП прекращается и заменяется обычным оральным кормлением, если нет никаких клинических или рентгенологических признаков замедленного опорожнения желудка			

Показано, что некоторым пациентам с хорошей переносимостью ЭП целесообразно начинать питание с более высокой скоростью доставки смеси. При развитии интестинальной недостаточности ЭП целесообразно начинать с низкого объема концентрированного раствора с обеспечением целевой скорости введения смеси в течение 24 часов или дольше.

Так называемый «трофический» объем ЭП обеспечивает поддержание структуры и функции желудочно-кишечного тракта тех пациентов, которые не переносят введение большого объема.

Рекомендовано стартовое введение полуэлементной смеси вместо стандартного полимерного раствора для ЭП. Обосновано, что как только пациент начинает переносить достаточное количество питательных веществ на фоне адекватной моторики ЖКТ, целесообразно перейти на введение традиционного полимерного сбалансированного раствора для ЭП в полном объеме под ежедневным мониторингом функции ЖКТ.

Демонстрация безопасности и эффективности нового инновационного подхода проведения ЭП с использованием протокола PEP uP обусловила необходимость использования различных форматов обучения медицинского персонала, включая длинные и короткие презентации PowerPoint и модули для самообучения для реализации нового протокола ЭП в 9 североамериканских ОИТ [14].

Основные характеристики протокола PEP uP:

- первоначально все пациенты получают Peptamen® Variatric – введение полуэлементной смеси;
- все пациенты принимают Veneprotein® – водный раствор (2 пакета, 14 г в 120 мл воды), подаваемый через назогастральный зонд;
- все пациенты получают метоклопрамид в 1-й день ЭП по 10 мг внутривенно каждые 6 часов;
- проводится переоценка формулы, белковых добавок и моторики ЖКТ ежедневно.

#### **Начальное питание на основе объема (Begin Volume-Based feeds).**

День 1 – начало ЭП. Подача полуэлементной смеси Peptamen® Variatric начинается со скоростью 25 мл/час.

День 2 ЭП. Скорость введения смеси определяется 24-часовым целевым объемом (основывается на весе пациента в килограммах).

Необходимо контролировать остаточный объем желудка каждые 4 часа. Целевая доза белка составляет 2 г/кг/сутки. При развитии толерантности к полуэлементарной смеси рекомендовано переход на стандартную полимерную формулу.

#### **Трофическое питание (Trophic feeds).**

Начинать введение Peptamen® Variatric со скоростью 10 мл/ч. после первоначального подтверждения расположения зонда. Не рекомендовано контролировать остаточный объем желудка. Пересмотреть возможность перехода к питанию на основе объема на следующий день.

Трофическое питание показано пациентам, которые находятся на вазопрессорной поддержке независимо от дозы, имеют высокий тонкокишечный анастомоз, хирургическую еюностомию, пациентам, у которых не предусмотрена интубация, высок риск развития рефидинг синдрома (refeeding syndrome). Донное питание не подходит для интенсивного ЭП.

Парентеральное питание проводится при наличии противопоказаний к ЭН: перфорация кишечника, непроходимость кишечника, проксимально высокий тонкокишечный свищ. Пересматривать возможность перехода на ЭП необходимо каждый день.

Таким образом, ключевым моментом протокола PEP uP является старт ЭП с использованием полуэлементной смеси с последующим переходом на стандартную сбалансированную смесь для ЭП. Полуэлементные (олигомерные) смеси содержат легко усваивающийся гидролизированный до олигопептидов белок и среднепочечные триглицериды, а также полный набор микроэлементов.

Основные группы населения, нуждающиеся в продуктах линейки Peptamen:

- пациенты с нарушенной или ослабленной функцией ЖКТ;
- находящиеся в ОИТ (сепсис, ОРДС, травма, ожоги, послеоперационные);
- пациенты, нуждающиеся в зондовом питании (хирургия, гастроэнтерология, онкология, неврология);
- пациенты, требующие ухода на дому.

Полноценное усвоение пищи этими больными является важнейшим элементом достижения и поддержания адекватного состояния питания на всех этапах болезни. Поэтому линейка Peptamen была разработана таким образом, чтобы улучшить переносимость по сравнению со стандартными формулами.

Пациенты на зондовом питании, особенно пациенты после абдоминальной хирургии, часто ощущают симптомы диспепсии (переполненность, вздутие живота, тошнота). Также у этих пациентов часто возникает диарея как осложнение.

Белок молочной сыворотки в сравнении с казеином, который является источником белка во многих продуктах, остается жидким и благодаря этому легче эвакуируется из желудка. Белок молочной сыворотки улучшает морфологию и проницаемость ворсинок, быстро впитывается и стимулирует синтез мышечных белков. Высокое содержание среднецепочечных триглицеридов (СЦТ) снижает риск жировой мальдигестии продукта.

Пациенты, получающие питание на основе гидролизованного белка молочной сыворотки, демонстрируют значительное увеличение скорости опорожнения желудка, снижение случаев рвоты, количества случаев и продолжительности гастроэзофагеального рефлюкса. Олигопептиды позволяют избежать диареи, а низкая осмолярность полуэлементной смеси обеспечивает улучшение переносимости ЭП.

На протяжении последних 25 лет в Украине широко использовалась смесь для ЭП Peptamen (Nestle Nutrition) – изокалорийное питание (1 ккал/мл) на основе пептидов для пациентов с нарушением функционирования ЖКТ. 65% белков абсорбируется в виде пептидов, обеспечивая этим отличную переносимость, усвоение и утилизацию белков (4,0 г белка / 100 ккал). Энергетическая ценность – в 1000 мл продукта содержится 1000 ккал.

Для реализации раннего ЭП по протоколу PEP uP для лучшей переносимости раннего энтерального питания разработан Peptamen® AF, который является гиперкалорийным (1,5 ккал/мл) и характеризуется высоким содержанием белка для пациентов с ограничением в приеме жидкости.

Peptamen® AF – специализированная продукция диетического лечебного питания на основе 100% гидролизованного белка молочной сыворотки для пациентов, находящихся в критических состояниях – таких, как сепсис, острый респираторный дистресс-синдром, травма и ожоги, которая содержит:

- усовершенствованную смесь жиров для управления воспалением;
- омега-3 жирные кислоты помогают справиться с воспалением, снижая продукцию провоспалительных цитокинов;
- противовоспалительный профиль жирных кислот (соотношение  $\Omega 6:\Omega 3$  равно 1,8:1,0) – наиболее благоприятен для больных с респираторным дистресс-синдромом и поражением легких;
- гидролизованный 100% белок молочной сыворотки, который поддерживает антиоксидантную защиту организма и препятствует развитию диареи. Высокое содержание белка молочной сыворотки препятствуют процессам катаболизма, способствует сохранению массы тела и ускоряет процессы заживления.

Рекомендованная суточная норма потребления – в пределах 1000–1500 мл в день, что обеспечивает 1500–2250 ккал/день, в зависимости от потребности пациент получает 94–141 г белка в сутки. Это соответствует рекомендациям ESPEN, ASPEN/SCCM 2009 (25–30 ккал/кг массы тела в день в случае тяжелой недостаточности питания или в фазе восстановления после критического состояния, или 1,2–2,0 г/кг массы тела в день).

Таким образом, использование раннего ЭП согласно протоколу PEP uP позволит улучшить адекватность обеспечения белково-энергетической потребности при энтеральном питании у пациентов в критическом состоянии.

Peptamen® AF – это усовершенствованная энтеральная смесь, созданная для уменьшения воспаления и оксидативного стресса у пациентов в критическом состоянии.

Новый PEP uP протокол энтерального питания в клинике критических состояний является безопасным для больного и приемлемым для медсестер интенсивной терапии.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Association between illness severity and timing of initial enteral feeding in critically ill patients: a retrospective observational study / Hsiu-Hua Huang, Chien-Wei Hsu, Shiu-Ping Kang, Ming-Yi Liu?, Sue-Joan Chang // *Nutrition Journal*. – 2012. – Vol. 11. – P. 30. DOI: 10.1186/1475-2891-11-30
2. Implementing the PEP uP Protocol in Critical Care Units in Canada: Results of a Multicenter, Quality Improvement Study / Heyland D.K., Dhaliwal R., Lemieux M., Wang M., Day A.G. // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. – 2015. – Vol. 39, N 6. – P. 698-706. DOI: 10.1177/0148607114531787
3. Introductory to the ESPEN Guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics / Lochs H., Allison S.P., Meier R., Pirlich M., Kondrup J. and al. // *Clin Nutr*. – 2006. – Vol.25. – P.180-186.
4. Prognostic impact of disease-related malnutrition / K. Norman, C. Pichard, H. Lochs, M. Pirlich // *Clin Nutr*. – 2008. – Vol.27. – P.5-15
5. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults / Pironi L., Arends J., Baxter J. et al. // *Clinical Nutrition*. – 2015. – Vol. 34, Is. 2. – P. 171-180.
6. Bench-to-bedside review: the gut as an endocrine organ in the critically ill / Deane A., Chapman M.J., Fraser R.J., Horowitz M. // *Crit Care*. – 2010. – Vol. 14. – P. 228. DOI: 10.1186/cc9039
7. Bench-to-bedside review: the gut as an endocrine organ in the critically ill / Deane A., Chapman M.J., Fraser R.J., Horowitz M. // *Crit Care*. – 2010. – Vol. 14. – P. 228. DOI: 10.1186/cc9039
8. The gut-brain axis in the critically ill: Is glucagon-like peptide-1 protective in neurocritical care? / M.P. Plummer, J.J. Meier, A.M. Deane // *Critical Care*. – 2013. – Vol. 17. – P. 163. DOI: 10.1186/cc12758
9. Impact of early versus late enteral nutrition on cell mediated immunity and its relationship with glucagon like peptide-1 in intensive care unit patients: a prospective study / Bakiner O., Bozkirli E., Giray S., Arlier Z., Kozanoglu I., Sezgin N., Sariturk C., Ertorer E. // *Crit Care*. – 2013. – Vol. 17. – P. 123. DOI: 10.1186/cc12795.
10. Endogenous glucagon-like peptide-1 slows gastric emptying in healthy subjects, attenuating postprandial glycemia / Deane A.M., Nguyen N.Q., Stevens J.E., Fraser R.J., Holloway R.H., Besanko L.K., Burgstad C., Jones K.L., Chapman M.J., Rayner C.K., Horowitz M. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2010. – 95. – P. 215-221. DOI: 10.1210/jc.2009-1503
11. Grihas S., Gulbinas A., Barauskas G., Pundzius J. (2008) A comparison of the effectiveness of the early enteral and natural nutrition after pancreatoduodenectomy. *Medicina (Kaunas)*, 44(9): 678-686.
12. Enhanced protein-energy provision via the enteral route in critically ill patients: a single center feasibility trial of the PEP uP protocol / Heyland D.K., Cahill N.E., Dhaliwal R., Wang M., Day A.G., Alenzi A., Aris F., Muscedere J., Drover J.W. // *McClave SA. Crit Care*. – 2010. – Vol. 14, N 2. – P. 78. doi: 10.1186/cc8991
13. Enhanced protein-energy provision via the enteral route feeding protocol in critically ill patients: results of a cluster randomized trial / Heyland D.K., Murch L., Cahill N., McCall M., Muscedere J., Stelfox H.T., Bray T., Tanguay T., Jiang X., Day A.G. // *Crit Care Med*. – 2013. – Vol. 41, N 12. – P. 2743-2753. doi: 10.1097/CCM.0b013e31829efef5.
14. Lessons Learned From Implementing a Novel Feeding Protocol: Results of a Multicenter Evaluation of Educational Strategies / McCall M., Cahill N., Murch L., Sinuff T., Bray T., Tanguay T., Heyland D.K. // *Nutr Clin Pract*. – 2014. – Vol. 29, n 4. – p. 510-517.