



## ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Μεταβολικά και θρεπτικά χαρακτηριστικά, προγνωστικοί δείκτες διάγνωσης και έκβαση ασθενών μακράς διάρκειας νοσηλείας σε μονάδα παιδιατρικής εντατικής θεραπείας»

---

**ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΤΣΙΝΟΠΟΥΛΟΣ**

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΝΛ

ΑΜ: 113006949

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2021





UNIVERSITY OF CRETE - SCHOOL OF MEDICINE



POSTGRADUATE STUDY PROGRAMME – Master of Science

Emergencies and Intensive Care in Children Adolescents  
and Young Adults

**DIPLOMA THESIS**

«Metabolic and nutritional characteristics, diagnostic-specific  
predictors, and outcome of Long-Stay Patients in a Pediatric  
Intensive Care Unit»

**VASILEIOS TSINOPOULOS**

PEDIATRIC RESIDENT DOCTOR

ID number:113006949

Heraklion, February 2021



## **ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής  
Θεραπείας Παιδών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

### **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής  
Θεραπείας Παιδών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης  
Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας  
Παιδών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης  
Ραϊσάκη Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής  
Ακτινολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

### **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής  
Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια  
Ραϊσάκη Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια



## Περιεχόμενα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ- ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	9
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	11
ABSTRACT .....	15
Εισαγωγικά στοιχεία .....	19
Ασθενείς μακράς νοσηλείας .....	19
Χαρακτηριστικά ασθενών μακράς νοσηλείας .....	19
Προγνωστικοί δείκτες διάγνωσης.....	20
Από τη σοβαρή νόσο στη διαταραχή του μεταβολισμού .....	22
Διατροφή των παιδιών με σοβαρή νόσο .....	24
Ενεργειακές ανάγκες.....	25
Πρωτεϊνικές ανάγκες .....	26
Συνέπειες της μακράς διάρκειας νοσηλείας .....	27
Απώλεια μυϊκής μάζας.....	27
Μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ .....	28
Σκοπός της μελέτης.....	32
Μεθοδολογία.....	34
ΥΛΙΚΟ.....	34
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	35
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	35
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	36
Ασθενείς.....	36
Θρέψη .....	38
Προγνωστικοί δείκτες.....	41
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	44
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	46
ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	47
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	49
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	50





## ΠΡΟΛΟΓΟΣ- ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Επείγουσα και Εντατική Θεραπεία Παιδιών, Εφήβων και Νέων» της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου,

Μπριασούλη Γεώργιο, Ομότιμο Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας Παιδών,

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παιδών και

Ραϊσάκη Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ακτινολογίας

για την ουσιαστική συμβολή τους στη ολοκλήρωση αυτής της ερευνητικής προσπάθειας.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Με τη σύγχρονη ανάπτυξη και εξέλιξη των ΜΕΘ, ένας αυξημένος αριθμός ασθενών επιβιώνει σήμερα από κρίσιμη ασθένεια ή σοβαρό τραύμα. Σαν συνέπεια, εμφανίστηκε τα τελευταία χρόνια στις ΜΕΘ μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών με παρατεταμένη διάρκεια παραμονής (ΔΠ). Έτσι οι «ασθενείς μακράς νοσηλείας» (AMN) έχουν ποικιλότητα χαρακτηριστεί με ένα διάστημα παραμονής από 12 έως και πάνω από 30 ημέρες. Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη νοσηρότητα που σχετίζεται με υψηλότερα σκορ βαρύτητας νόσου κατά την εισαγωγή, με την ανάγκη για θεραπείες υποστήριξης οργάνων και για επανεισαγωγή που οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά θνητότητας που κυμαίνονται από 9% έως 20% σε σχέση με τους ασθενείς βραχείας νοσηλείας (ABN). Ταυτόχρονα, αποτελώντας μόλις το 1% με 8% των ασθενών των ΜΕΘ καταναλώνουν περισσότερους πόρους από τους ασθενείς με μικρότερη ΔΠ φτάνοντας σε πληρότητα των κρεβατιών στις ΜΕΘ έως 50%. Ωστόσο, γνωρίζοντας ότι οι ασθενείς των ΜΕΘ παρουσιάζουν διαταραχές θρέψης, λίγα είναι γνωστά για τον βαθμό υπερκαταβολισμού και απώλειας μυϊκής μάζας των AMN, όπως αυτός αποτυπώνεται σε βιοχημικές και απεικονιστικές παραμέτρους μετρήσεων. Πρόσφατες μελέτες έχουν ανάδειξη τον λόγο ουρίας: κρεατινίνης (ur/cr) ως ένα αξιόπιστο δείκτη της καταβολικής κατάστασης ασθενών με σοβαρή νόσο ή τραύμα. Δεν έχει επίσης μέχρι σήμερα μελετηθεί η θρεπτική – μεταβολική κατάσταση και η θερμιδική – πρωτεϊνική κάλυψη των αναγκών των ασθενών AMN στις παιδιατρικές ΜΕΘ και η πιθανή τους συσχέτιση με προγνωστικούς δείκτες διάγνωσης και έκβασης.

**Σκοπός** της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμηθεί εάν τα όρια (ημέρες παραμονής στην ΜΕΘ παιδών) για τον ορισμό ασθενών AMN διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των διαγνωστικών και των ηλικιακών κατηγοριών και να προσδιοριστεί εάν υπάρχουν ανεξάρτητες συσχετίσεις μεταξύ των χαρακτηριστικών των ασθενών κατά την εισαγωγή και της διάγνωσης AMN ή της έκβασης τους. Επιμέρους στόχοι της μελέτης είναι: να προσδιοριστούν δημογραφικές, μεταβολικές, και διατροφικές ιδιαιτερότητες των AMN που ορίζονται από τη ΔΠ στη ΜΕΘ > 2 εβδομάδες για τον προσδιορισμό παραγόντων πρώιμου κινδύνου για AMN. Παράλληλα, συμπληρωματικός στόχος των προηγούμενων είναι να συγκριθεί η διαχρονική θερμιδική και πρωτεϊνική κάλυψη των ασθενών AMN με τις συνιστώμενες για την ηλικία ενεργειακές πρωτεϊνικές ανάγκες ασθενών ΜΕΘ, σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες.

**Μεθοδολογία:** Πρόκειται για αναδρομική μελέτη καταγραφής των ασθενών μακράς νοσηλείας (περισσότερες από 14 ημέρες νοσηλείας) που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ παιδών του ΠΑΓΝΗ τα έτη 2009-2020. Έμφαση δόθηκε στην αιτιολογία εισαγωγής των ασθενών στη μονάδα και στη βαρύτητα της νόσου τους, που αξιολογήθηκε με χρήση συστημάτων βαθμολόγησης νόσου (PRISM, PeLOD, TISS).

Καταγράφηκε η ανάγκη μηχανικού αερισμού, αλλά και άλλων θεραπειών υποστήριξης καθώς και η ύπαρξη συννοσηροτήτων και επανεισαγωγών. Επίσης καταγράφηκαν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών, η θερμιδική και πρωτεϊνική κάλυψή τους κατά την 7<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας και κλινικο-εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών στην εισαγωγή και εβδομαδιαία. Τέλος, ομάδα ελέγχου ασθενών βραχείας νοσηλείας (λιγότερες από 14 ημέρες) εντάχθηκε στη μελέτη. Τα παραπάνω δεδομένα συλλέχθηκαν από τους φακέλους των ασθενών και ακολούθησε στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, σύγκριση των επιμέρους ομάδων και έλεγχος συσχετίσεων.

**Αποτελέσματα:** Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 249 ασθενείς από τους οποίους οι 134 ήταν AMN και οι 115 ήταν ABN. Οι AMN παρουσίαζαν διαταραχή ανάπτυξης με διάμεση τιμή z-score βάρους -0,45 ( $p=0.001$ ), βαρύτερη νόσο όπως εκτιμήθηκε με τα σκορ βαρύτητας PRISM, PeLOD και TISS ( $p<0.001$ ), μεγαλύτερο ποσοστό συννοσηρότητας ( $p=0.013$ ) και περισσότερες επανεισαγωγές σε σύγκριση με τους ABN ( $p=0.004$ ). Οι ασθενείς με μακρά νοσηλεία παρουσίαζαν επίσης τάση συχνότερης εκδήλωσης ARDS και σήψης ( $p=0.065$ ) ενώ είχαν μεγαλύτερη ανάγκη υποστήριξης οργανικών συστημάτων ( $p=0.011$ ) και υψηλότερη θνητότητα σε σχέση με τους ABN (13.4% vs. 3,5%,  $p=0.004$ ). Στους AMN χορηγήθηκαν περισσότερες θερμίδες και πρωτεΐνες σε σχέση με τους ABN ( $p=0.035$ ), καμία όμως από τις δύο ομάδες δεν έφθασε τις συνιστώμενες από τις κατευθυντήριες οδηγίες ESPNIC και ESPEN ενεργειακή (εξίσωση Schofield) ή πρωτεϊνική κάλυψη. Το ενεργειακό ισοζύγιο ήταν λιγότερο αρνητικό στους AMN ( $-10,9\pm 22$  vs.  $-16.3\pm 21$  kCal/kg/day,  $p=0.165$ ), παρότι οι θερμίδες που χορηγήθηκαν στην ομάδα AMN ήταν περισσότερες της ABN ( $36\pm 25$  vs.  $26.7\pm 24$  kCal/kg/day,  $p=0.045$ ). Οι πρωτεΐνες που χορηγήθηκαν στην ομάδα AMN ήταν οριακά περισσότερες της ABN ( $1.45\pm 1.2$  vs.  $1.39\pm 0.9$  gr/kg/day,  $p=0.793$ ), πολύ κοντά στην ημερήσια συνιστάμενη πρόσληψη πρωτεϊνών από τις ESPNIC και ESPEN. Παρατηρήθηκε αυξητική τάση (26%) ανά εβδομάδα τους λόγου ug/cr στους AMN (7<sup>η</sup> ημέρα,  $60.2\pm 30$  vs.  $51.9\pm 37$ ,  $p=0.45$ ). Με την πιθανότητα μακράς διάρκειας νοσηλείας ενός ασθενούς σχετίζονταν η υποθρεψία ( $p=0.005$ ), η πολυοργανική ανεπάρκεια ( $p=0.034$ ), και η ανάγκη υποστήριξης του ασθενούς με μηχανικό αερισμό ( $p=0.006$ ). Ως ισχυροί προγνωστικοί δείκτες θνητότητας στο σύνολο των ασθενών αναδείχθηκαν τα PRISM και PeLOD scores ( $p=0.001$ ), η διάρκεια μηχανικού αερισμού ( $p=0.001$ ) και η διάρκεια νοσηλείας ( $p=0.02$ ).

**Συμπεράσματα:** Οι ασθενείς μακράς διάρκειας νοσηλείας έχουν πολλούς επιβαρυντικούς παράγοντες και χρειάζονται πολυδύναμη υποστήριξη. Ο υπερκαταβολισμός των ασθενών λόγω της σοβαρής νόσου δεν αποφεύγεται πάρα την επιλογή επιθετικών σχημάτων εντερικής σίτισης. Αυξημένη πιθανότητα μακράς διάρκειας νοσηλείας στη MEΘ έχουν ασθενείς με υποθρεψία, πολυοργανική ανεπάρκεια και ανάγκη υποστήριξης με μηχανικό αερισμό. Η αυξημένη θνητότητα αυτής της ομάδας ασθενών σχετίζεται με τη

βαρύτητα της νόσου, τη συννοσηρότητα, τη μακρά διάρκεια νοσηλείας, την ανάγκη για μηχανική υποστήριξη του αερισμού και τη δυναμική αυξημένης απώλειας μυϊκής μάζας.

Επιτακτική είναι η ανάγκη περαιτέρω έρευνας για το σχεδιασμό πρωτοκόλλων σύμφωνων με τις κατευθυντήριες οδηγίες διατροφικής κάλυψης ασθενών ΜΕΘ, με στόχο την καλύτερη υποστήριξη των αυξημένων μεταβολικών αναγκών των ασθενών μακράς νοσηλείας.



## ABSTRACT

**Background:** With the evolution of ICUs, an increasing number of patients survive today from critical illness or serious trauma. As a consequence, in recent years a special group of patients with prolonged stay has appeared in the ICU. Thus, "long-stay patients" (LSP) have been characterized in various ways with a stay period of 12 to more than 30 days. These patients present with increased morbidity associated with higher rates of disease severity upon admission, with the need for organ support and readmission leading to higher mortality rates ranging from 9% to 20% compared with patients with short stay. At the same time, constituting only 1% to 8% of ICU patients consume more resources than patients with lower length of stay reaching bed occupancy in ICUs up to 50%. However, knowing that ICU patients present with eating disorders, little is known about the degree of hypercatabolism and muscle mass loss of LSP, as reflected in biochemical and imaging parameters. Recent studies have highlighted the urea: creatinine ratio (ur/cr) as a reliable indicator of the catabolic state of patients with severe disease or trauma. Up to date, the nutritional - metabolic status and caloric - protein coverage of the needs of LSPs in pediatric ICUs and their possible correlation with prognostic indicators of diagnosis and outcome have not been studied.

**Objective:** The aim of this study is to assess whether the limits (days of stay in the ICU) for the definition of LSPs differ significantly between diagnostic and age categories and to determine whether there are independent correlations between patient characteristics at admission and diagnosis of LSP or their outcome. Secondary aims are to identify demographic, metabolic, and nutritional characteristics of LSPs defined by the length of stay in ICU > 2 weeks and to identify early risk factors for LSP. At the same time, a complementary aim of the previous ones is to compare the longitudinal caloric and protein coverage of LSPs with the age-recommended energy protein needs of ICU patients, in line with recent guidelines.

**Methods:** This is a retrospective study recording the LSPs (more than 14 days) who were hospitalized in the PICU of PAGNI in the years 2009-2020. Emphasis was placed on the etiology of patients' admission to PICU and the severity of their disease, which was assessed using disease scoring systems (PRISM, PeLOD, TISS). The need for mechanical ventilation, but also other supportive therapies, as well as the existence of comorbidities and re-admissions, were recorded. Patients' somatometric characteristics, their energy and protein intake during the 7th day of hospitalization, and their clinical and laboratory characteristics on admission and weekly were also recorded. Finally, a control group of short-stay patients (SSP) of less than 14 days) was included in the study. The above data were collected from patients' files followed by statistical analysis of results, comparison of subgroups, and correlation testing.

**Results:** A total of 249 patients were included in the study, of whom 134 were LSP and 115 were SSP. LSPs were malnourished with a mean weight z-score of -0.45 ( $p=0.001$ ) and had more severe illness as

estimated by the illness severity scoring systems PRISM, PeLOD and TISS ( $p < 0.001$ ), higher comorbidity ( $p = 0.013$ ), and more re-admissions compared to SSPs ( $p = 0.004$ ). Patients with long-term hospitalization also had a tendency to experience more frequent ARDS and sepsis ( $p = 0.065$ ) and were in greater need of support for organic systems ( $p = 0.011$ ) with higher mortality than SSP (13.4% vs. 3.5%,  $p = 0.004$ ). LSPs were given more calories and proteins than SSP ( $p = 0.035$ ), but neither group reached the recommended by the ESPNIC and ESPEN energy guidelines (Schofield equation) or protein coverage. The energy balance was less negative in LSPs ( $-10.9 \pm 22$  vs.  $-16.3 \pm 21$  kCal/kg/day,  $p = 0.165$ ), although the calories administered in the LSP group were more than SSP ( $36 \pm 25$  vs.  $26.7 \pm 24$  kCal/kg/day,  $p = 0.045$ ). The proteins administered to the LSP group were marginally more than SSP ( $1.45 \pm 1.2$  vs.  $1.39 \pm 0.9$  gr/kg/day,  $p = 0.793$ ), very close to the recommended daily protein intake by ESPNIC and ESPEN. An increasing trend (26%) per week was observed in the ur/cr ratio in LSP (7th day,  $60.2 \pm 30$  vs.  $51.9 \pm 37$ ,  $p = 0.45$ ). Malnutrition ( $p = 0.005$ ), multiorgan failure ( $p = 0.034$ ), and the need to support the patient with mechanical ventilation ( $p = 0.006$ ) were associated with the probability of long-term hospitalization. Strong predictors of mortality in all patients were PRISM and PeLOD scores ( $p = 0.001$ ), the duration of mechanical ventilation ( $p = 0.001$ ) and the duration of hospitalization ( $p = 0.02$ ).

**Conclusions:** Long-stay patients have many aggravating factors and need multisystem support. Hypercatabolism of patients due to severe disease is not avoided despite the choice of aggressive intestinal feeding regimens. Patients with malnutrition, multiorgan failure and need for mechanical ventilation have an increased likelihood of long-stay in the ICU. The increased mortality of this group of patients is related to the severity of the disease, comorbidity, long stay, the need for mechanical ventilation and the dynamic effect of increased muscle mass loss.

There is an urgent need for further research to design protocols in accordance with the nutritional coverage guidelines of ICU patients, in order to better support the increased metabolic needs of long-stay patients.



# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## 1. Εισαγωγικά στοιχεία

Με την πρώτη παγκοσμίως αναγνωρισμένη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) Παίδων να αναπτύσσεται στη Σουηδία τη δεκαετία του 1950 (1) και στην Ελλάδα τη δεκαετία του '80, οι ΜΕΘ Παίδων έχουν σήμερα εξελιχθεί τεχνολογικά και λειτουργικά σε πολύ υψηλό επίπεδο. Οι κλειστές ΜΕΘ καλύπτονται 24 ώρες το 24ωρο από εξειδικευμένο ιατρο-νοσηλευτικό προσωπικό και έχουν να επιδείξουν σημαντική αύξηση του αριθμού ασθενών που επιβιώνει από κρίσιμη ασθένεια ή σοβαρό τραύμα. Ενώ όμως η μέση διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ παιδών είναι περίπου 2 μέρες (2), η αύξηση της επιβίωσης τα τελευταία χρόνια έχει οδηγήσει στην ανάδειξη μίας ιδιαίτερης ομάδας ασθενών που απαιτεί εντατική νοσηλεία μακράς διάρκειας. Ζήτημα ερευνών αποτελεί η κατηγορία αυτών των ασθενών, όσων αφορά τα χαρακτηριστικά τους, τη διάρκεια της νοσηλείας και την έκβασή τους. Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα, φαίνεται ότι οι ασθενείς μακράς νοσηλείας (AMN) παρουσιάζουν περισσότερες επιπλοκές, χωρίς όμως να διαφέρουν σε άλλα κλινικά χαρακτηριστικά από ασθενείς με την ίδια διάγνωση αλλά βραχεία νοσηλεία (3). Φαίνεται επίσης ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με τη μέση θνητότητα της μονάδας (3). Το 2018 οι Sng et. al (4) εξέτασαν τη θνητότητα και τα χαρακτηριστικά των AMN. Οι ερευνητές αυτοί συμπέραναν ότι οι AMN έχουν ανάγκη μακρόχρονου μηχανικού αερισμού, υποστήριξης ζωτικών οργάνων και παρουσιάζουν περισσότερες επιπλοκές.

### 1.2 Ασθενείς μακράς νοσηλείας

Δεν έχει ακόμη οριστεί με ακρίβεια ο αριθμός των ημερών πάνω απ' τον οποίο ένας ασθενής χαρακτηρίζεται μακράς νοσηλείας. Συγκεκριμένα στις ΜΕΘ παιδών ένας ασθενής χαρακτηρίζεται ασθενής μακράς νοσηλείας όταν νοσηλεύεται περισσότερες από 12 με 30 ημέρες (3–10). Στην προσπάθεια εξατομίκευσης αυτών των ασθενών και στην απόδοση ορισμού τους έχουν αναλυθεί από αρκετούς ερευνητές τα χαρακτηριστικά τους. Σε αναδρομική μελέτη που πραγματοποίησαν οι Woodger et al (2), παρουσίασαν μια διαδικασία ανάδειξης των AMN με βάση δεδομένων ασθενών που είχαν χαρακτηριστεί μακράς νοσηλείας. Η μέση διάρκεια νοσηλείας αυτών των ασθενών ήταν 11,3 ημέρες, ενώ καταλάμβαναν το 67% της πληρότητας των κλινών.

#### 1.2.1 Χαρακτηριστικά ασθενών μακράς νοσηλείας

Οι AMN αποτέλεσαν μόλις το 7,1% των εισαγωγών στις ΜΕΘ (8) καταναλώνοντας περίπου τους μισούς πόρους και έχοντας διπλάσια θνητότητα από μη μακράς νοσηλείας ασθενείς μιας ΜΕΘ, σε έρευνα των Pollack, et al. Είναι διαπιστωμένο ότι ασθενείς με χρόνια νόσο έχουν ανάγκη συσκευών χρόνιας φροντίδας

και αποτελούν σημαντικό ποσοστό των AMN (7). Η μακρόχρονη ανάγκη μηχανικού αερισμού, χρόνια μεταβολικά νοσήματα, ασθενείς με συννοσηρότητες και ογκολογικοί ασθενείς αυξάνουν τη διάρκεια εντατικής νοσηλείας (11). Ακόμη, παρουσιάζοντας περισσότερες επιπλοκές σε σχέση με τους ασθενείς μικρότερης διάρκειας νοσηλείας, δεν έχουν σημαντικές διαφορές σε δημογραφικά χαρακτηριστικά (3). Σε μελέτη που αφορούσε ενήλικο πληθυσμό, ασθενείς μακράς νοσηλείας μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ είχαν αυξημένη ανάγκη ιατρικής φροντίδας αναλογικά με άλλους ασθενείς (12). Η μακροχρόνια διάρκεια παραμονής σχετίστηκε ακόμη με αυξημένη θνητότητα στον πρώτο χρόνο μετά την έξοδο τόσο για ασθενείς που χρειάστηκαν όσο και σε εκείνους που δεν χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη του αερισμού (13).

## 1.2.2 Προγνωστικοί δείκτες διάγνωσης

Πίνακας 1: PRISM III score

Variables	Age restrictions and Range		Score
Systolic blood pressure in mm Hg	Infants 130-160	Children 50-200	2
	55-65 >160	65-75 >200	6
	40-54 < 40	50-64 <50	7
Diastolic blood pressure in mm Hg	All ages >110		6
Heart rate in beats per minute	Infants > 160	Children > 150	4
	<90	< 80	4
Respiratory rate in breaths per minute	Infants 61-90	Children 51-70	1
	>90	> 70	5
	apnea	apnea	5
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	All ages	200-300	2
		<200	3
PaCO <sub>2</sub> in torr (mm Hg)	All ages	51-65	1
		>65	5
Glasgow coma score	All ages	<8	6
Pupillary reactions	All ages	Unequal or dilated Fixed and dilated	4 10
PT/PTT	All ages	1.5 times control	2
Total bilirubin mg/dL	>1 month	> 3.5	6
Potassium in mEq/L	All ages	3.0-3.5	1
		6.5-7.5	1
		< 3.0	5
		> 7.5	5
Calcium in mg/dL	All ages	7.0-8.0	2
		12.0-15.0	2
		<7.0	6
		>15.0	6
Glucose in mg/dL	all ages	40-60	4
		250-400	4
		<40	8
		>400	8
Bicarbonate in mEq/L	all ages	<16	3
		>32	3

Πηγή: Popli DV, Kumar DA. Validation of PRISM III (Pediatric Risk of Mortality) Scoring System in Predicting Risk of Mortality in a Pediatric Intensive Care Unit [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 10].

Το 1988 δημοσιεύθηκε το Pediatric risk of mortality (PRISM) score (14), ένα εργαλείο που με τη χρήση 14 μεταβλητών απεικονίζει άμεσα τη βαρύτητα μιας νόσου και προβλέπει έμμεσα την πιθανότητα θανάτου. Εκτός από αυξημένη θνητότητα, πράγμα που αποδεικνύεται και σε ελληνικές μελέτες (15), ασθενείς με υψηλό PRISM score συνδέονται τις περισσότερες φορές με μακρά νοσηλεία στη ΜΕΘ και χρήση μηχανικού αερισμού ( Πίνακας 1).

**Πίνακας 2: Pelod 2 score**

Organ Dysfunctions and Variables <sup>a</sup>	Points by Severity Levels						
	0	1	2	3	4	5	6
<b>Neurologic<sup>b</sup></b>							
Glasgow Coma Score	≥ 11	5-10			3-4		
Pupillary reaction	Both reactive					Both fixed	
<b>Cardiovascular<sup>c</sup></b>							
Lactatemia (mmol/L)	< 5.0	5.0-10.9			≥ 11.0		
Mean arterial pressure (mm Hg)							
0 to < 1 mo	≥ 46		31-45	17-30			≤ 16
1-11 mo	≥ 55		39-54	25-38			≤ 24
12-23 mo	≥ 60		44-59	31-43			≤ 30
24-59 mo	≥ 62		46-61	32-44			≤ 31
60-143 mo	≥ 65		49-64	36-48			≤ 35
≥ 144 mo	≥ 67		52-66	38-51			≤ 37
<b>Renal</b>							
Creatinine (μmol/L)							
0 to < 1 mo	≤ 69		≥ 70				
1-11 mo	≤ 22		≥ 23				
12-23 mo	≤ 34		≥ 35				
24-59 mo	≤ 50		≥ 51				
60-143 mo	≤ 58		≥ 59				
≥ 144 mo	≤ 92		≥ 93				
<b>Respiratory<sup>d</sup></b>							
Pao <sub>2</sub> (mm Hg)/Fio <sub>2</sub>	≥ 61		≤ 60				
Paco <sub>2</sub> (mm Hg)	≤ 58	59-94		≥ 95			
Invasive ventilation	No			Yes			
<b>Hematologic</b>							
WBC count (× 10 <sup>9</sup> /L)	> 2		≤ 2				
Platelets (× 10 <sup>9</sup> /L)	≥ 142	77-141	< 76				

Πηγή: Leteurre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F, et al. PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med.* 2013 Jul;41(7):1761-73.

Πολλοί ασθενείς που εισάγονται στις ΜΕΘ με σοβαρή νόσο ή βαρύ τραύμα αναπτύσσουν πολυοργανική ανεπάρκεια. Το 1999 αναπτύχθηκε το Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score (Πίνακας 2) για να περιγράψει την σοβαρότητα της οργανική διαταραχής (16).

Ένα άλλο προγνωστικό εργαλείο που έχει επίσης συνεισφέρει σημαντικά στην καταγραφή δεικτών παρέμβασης και υποστήριξης ασθενών ΜΕΘ και στον χαρακτηρισμό της σοβαρότητας της νόσου και της θνητότητας των παιδιατρικών ασθενών είναι το TISS score (17,18). Το TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) παρουσιάστηκε και έγινε ευρέως αποδεκτό το 1974 και έκτοτε έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές αναθεωρήσεις και βελτιώσεις με σκοπό και την εφαρμογή του σε παιδιά με σοβαρή νόσο και ανάγκη εντατικής νοσηλείας (19) (Πίνακας 3). Μελέτες σε παιδιατρικές ΜΕΘ στον Ελλαδικό χώρο έδειξαν συσχέτιση μεταξύ των σκορ βαρύτητας νόσου (PRISM, TISS) με τη διάρκεια παραμονής και τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού (20).

## 2. Από τη σοβαρή νόσο στη διαταραχή του μεταβολισμού

Η επιλογή της κατάλληλης θρέψης, τη σωστή στιγμή και μέσω της ορθότερης οδού, απαιτεί τη γνώση των διεργασιών που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια του παθοφυσιολογικού στρες ενός ασθενούς με σοβαρή νόσο. Η αντίδραση του οργανισμού (εικόνα 1) χωρίζεται σε τρεις φάσεις (21):

- *η οξεία φάση*: υποστήριξη ζωτικών οργάνων, με χρήση μηχανικού αερισμού και ινóτροπων. Στη φάση αυτή αναδεικνύεται έλλειμμα βιοενέργειας με καταστολή του μεταβολισμού με ταυτόχρονο υπερκαταβολισμό.
- *η φάση σταθεροποίησης*: επίτευξη φυσιολογικού ελέγχου, χωρίς να έχει σταματήσει η απάντηση στο στρες. Η διαταραχή του μεταβολισμού επηρεάζεται από την ανταπόκριση του ασθενούς στη νόσο με τον επιμένοντα υπομεταβολισμό να αναδεικνύεται σε δείκτη κακής έκβασης της νόσου.
- *η φάση ανάρρωσης*: με κινητοποίηση του ασθενούς και αποκατάσταση λειτουργιών (φάση υπερμεταβολισμού)

Η σοβαρή νόσος σηματοδοτεί πληθώρα ενδοκρινικών και μεταβολικών διαταραχών, με επίδραση στο γαστρεντερικό σύστημα (γαστροπάρεση, μείωση μεταβολισμού λίπους λόγω κακής λειτουργίας του ήπατος), στο καρδιαγγειακό (ανταλλαγή ενδοκυττάριου-εξωκυττάριου όγκου), αναπνευστικό λόγω της ανάγκης μηχανικής υποστήριξης, διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που οδηγεί σε οξεία νεφρική βλάβη

με ανάγκη αιμοδιήθησης (22–24). Ενώ παλαιότερα υπήρχε η πεποίθηση ότι στην οξεία φάση τα παιδιά χαρακτηρίζονταν από υπερμεταβολισμό ο Briassoulis et al. (25) κατέγραψαν αντίθετα αποτελέσματα. Σε πληθυσμό 77 παιδιών το 48,6% ήταν υπομεταβολικά και μόλις το 10,8% υπερμεταβολικά, με βάση το BMR. Δεδομένου αυτού είναι φανερό ότι κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, ανάλογα με το στάδιο στο οποίο βρίσκεται ο ασθενής χρήζει ξεχωριστής και κατάλληλης διατροφικής φροντίδας.

*Πίνακας 3: TISS score*

	<b>Points</b>
<b>Basic Activities</b>	
Standard monitoring (hourly vital signs, fluid balance).	5
Biochemical and microbiological investigations.	1
Singe medication (any route).	2
Multiple intravenous medications.	3
Care and prevention of decubitus and daily dressing changes.	1
Frequent dressing changes (at least one time per each nursing shift).	1
Care of drains.	3
<b>Cardiovascular Support</b>	
Single vasoactive medication.	3
Multiple vasoactive medications.	4
Intravenous replacement of large fluid losses (> 3 L/m <sup>2</sup> /day).	4
Peripheral arterial catheter.	5
Pulmonary artery flotation catheter.	8
Central venous line.	2
Cardiopulmonary resuscitation after arrest in the past 24 hours.	3
<b>Specific interventions</b>	
Single specific interventions in the ICU (naso or orotracheal intubation, cardioversion, introduction of pacemaker, endoscopies, emergency surgery in the past 24 hours).	3
Multiple specific interventions in the ICU (more than one described above).	5
Specific interventions outside ICU (surgery or diagnostic procedures).	5
<b>Ventilatory Support</b>	
Mechanical ventilation.	5
Supplementary ventilation support (supplementary oxygen by any method except if mechanical ventilation parameters apply).	2
Care of artificial airways (endotracheal tube or tracheostoma).	1
Treatment for improving lung function (e.g. thorax physiotherapy, incentive spirometry, inhalation therapy, intratracheal suctioning).	1
<b>Renal Support</b>	
Hemofiltration/dialytic techniques.	3
Quantitative urine output measurement.	2
Active diuresis (e.g. furosemide > 0.5 mg/Kg/day).	3
<b>Neurologic Support</b>	
Measurement of intracranial pressure.	4
<b>Metabolic Support</b>	
Treatment of complicated metabolic acidosis/alkalosis.	4
Intravenous alimentation.	3
Enteral feeding through gastric tube or other route (e.g. jejunostomy).	2
Notes: Data taken from Moreno et al. [22]. TISS-28 score = sum of TISS-28 points.	
doi:10.1371/journal.pone.0143127.t003	

Πηγή: Rosa RG, Roehrig C, Oliveira RP de, Maccari JG, Antônio ACP, Castro P de S, et al. Comparison of Unplanned Intensive Care Unit Readmission Scores: A Prospective Cohort Study. PLOS ONE. 2015;10(11):e0143127

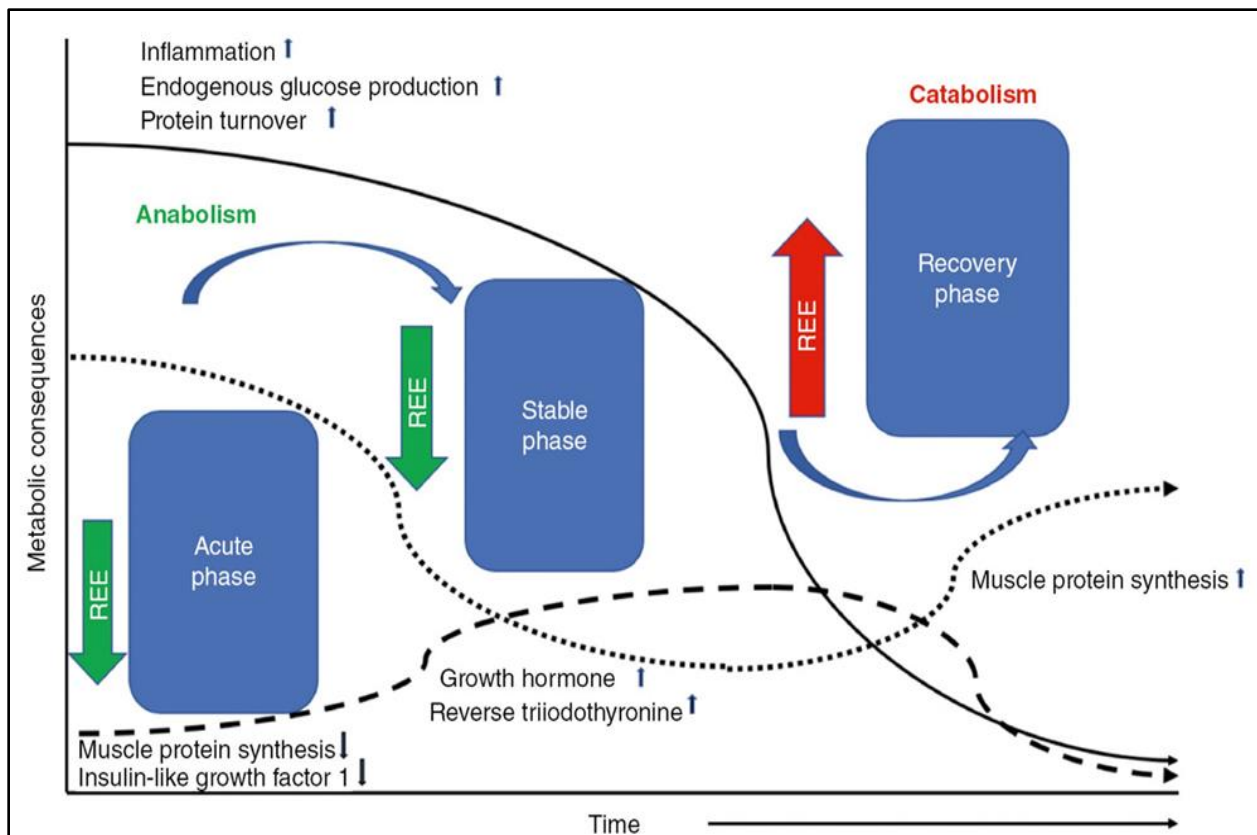


Figure 6.1 Different phases of critical illness with corresponding neuro-endocrine, immunologic and metabolic changes. REE, resting energy expenditure. Source: Adapted from Joosten [8]. Reproduced with permission of Wolters Kluwer Health.

Clinical Paediatric Dietetics, Fifth Edition. Edited by Vanessa Shaw.  
 © 2020 John Wiley & Sons Ltd. Published 2020 by John Wiley & Sons Ltd.  
 Companion website: [www.wiley.com/go/shaw/paediatricdietetics-5e](http://www.wiley.com/go/shaw/paediatricdietetics-5e)

WILEY Blackwell

Εικόνα 1 : Διαφορετικές φάσεις της σοβαρής νόσου με αντίστοιχες νευρο-ενδοκρινικές, ανοσολογικές και μεταβολικές διαταραχές. (21)

### 3. Διατροφή των παιδιών με σοβαρή νόσο

Οι ασθενείς στις ΜΕΘ εμφανίζουν αυξανόμενο φάσμα αλληλένδετων παθοφυσιολογικών διαδικασιών καθιστώντας απαραίτητη μια εξατομικευμένη προσέγγιση στη διατροφική υποστήριξη. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, οι διατροφικές ανάγκες διαφοροποιούνται, ανάλογα με το στάδιο της νόσου (26). Η διατροφική διαχείριση των παιδιών με σοβαρή νόσο είναι μια πολύ σημαντική διαδικασία που την καθιστά πρόκληση για κάθε επαγγελματία υγείας στις μονάδες εντατικής θεραπείας. Αυτό συμβαίνει διότι τα παιδιά αυτά, διασωληνωμένα ή μη παρουσιάζουν επιπλοκές είτε λόγω υποσιτισμού είτε υπερσίτισης, όντας αρχικά υπομεταβολικά και υπερακαταβολικά και αργότερα υπερμεταβολικά και σε αρνητικό διατροφικό ισοζύγιο. Και στις δύο παραπάνω περιπτώσεις υπάρχει ο κίνδυνος αδυναμίας εκπλήρωσης του διατροφικού στόχου για το κάθε παιδί, με επακόλουθη συνέπεια την αύξηση της πιθανότητας ανάπτυξης



επιπλοκών και διάρκειας παραμονής στη μονάδα. Ήδη από το 1981 οι Pollack et al (27) ανέδειξαν την οξεία θερμιδική και πρωτεϊνική έλλειψη στα παιδιά, ειδικά στα ηλικίας κάτω των δύο ετών χωρίς βέβαια να υποδεικνύεται συσχέτιση μεταξύ της σοβαρής ασθένειας ως αιτία ή αποτέλεσμα της κακής θρέψης. Σε άλλη μελέτη αναφέρεται υπερσιτισμός σε ασθενείς με αυξημένη διάρκεια μηχανικού αερισμού (28).

Βιοχημικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται συχνά, όπως η ουρία και η γλυκόζη, αποτελούν σημαντικά εργαλεία εκτίμησης της διατροφικής κατάστασης ενός σοβαρά νοσούντα ασθενούς. Η ουρία ως δείκτης καταβολισμού και διάσπασης πρωτεϊνών που σχετίζονται με τραύμα και διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, αφυδάτωση, πολυουρία ή σοβαρή εφίδρωση επηρεάζεται όχι μόνο από τη διαχείριση υγρών αλλά και πρωτεϊνών (29). Το monitoring των επιπέδων γλυκόζης, σε παιδιά που σιτίζονται με παρεντερική διατροφή θεωρείται σημαντικό, χωρίς να υπάρχει ξεκάθαρη οδηγία για τη χρήση του γλυκαιμικού ελέγχου στη διατροφική διαδικασία (30).

### 3.1.1. Ενεργειακές ανάγκες

Υπάρχουν αρκετές εξισώσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί και αξιολογηθεί για να ορίσουν τις ενεργειακές απαιτήσεις των ασθενών στις ΜΕΘ παιδών, με τις εξισώσεις των Mehta (31), Schofield (32) και Henry (33) να έχουν bias <10% σε μελέτη που συνέκρινε 10 διαφορετικές εξισώσεις (34). Οι πιο πρόσφατες οδηγίες προτείνουν τη μέθοδο της έμμεσης θερμιδομετρίας για τον ορισμό των ενεργειακών αναγκών των ασθενών, αλλά τόσο το κόστος της διαδικασίας όσο και το γεγονός ότι οι περισσότερες ΜΕΘ παιδών δεν έχουν πρόσβαση στην έμμεση θερμιδομετρία, καθιστά το εγχείρημα δύσκολο (35). Έτσι, οι οδηγίες της Εταιρείας εντατικής θεραπείας (Society of Critical Care Medicine) και της Αμερικανικής εταιρείας εντερικής και παρεντερικής διατροφής (ASPEN) (36) καθώς και της Ευρωπαϊκής εταιρείας Εντατικής Θεραπείας Παιδών και Νεογνών (ESPNIC) (37) προτείνουν τη χρήση της έμμεσης θερμιδομετρίας, και σε περίπτωση αδυναμίας, την χρήση της εξίσωσης Schofield ή την WHO/FAO/UNU εξίσωση για τον υπολογισμό των ενεργειακών απαιτήσεων των ασθενών ΜΕΘ (Εικόνα 2).

Η εξίσωση Schofield χρησιμοποιείται σε πολλές Ευρωπαϊκές μονάδες παιδών. Οι Van den Kuip et al (38) περιέγραψαν τη χρήση του παράγοντα της φυσικής δραστηριότητας, παρόλο που είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Προτείνεται δε η επίτευξη ελάχιστης θερμιδικής κάλυψης των δύο τρίτων των υπολογιζόμενων αναγκών μέσα στην πρώτη εβδομάδα από την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ από την ASPEN.

**Table 6.7** Recommended predictive equations for calculating resting energy expenditure (REE) in critically ill children.

Name of equation	Equation (kcal/24 hours)
Schofield (if accurate weight is available)	<i>Males</i>
	<3 years: $(59.5 \times W) - 30$
	3–10 years: $(22.7 \times W) + 505$
	10–18 years: $(17.7 \times W) + 658$
	<i>Females</i>
	<3 years: $(58.3 \times W) - 31$
3–10 years: $(20.3 \times W) + 486$	
10–18 years: $(13.4 \times W) + 692$	
Schofield (if an accurate weight and height is available)	<i>Males</i>
	<3 years: $(0.167 \times W) + (1517.4 \times H) - 616.6$
	3–10 years: $(19.6 \times W) + (130.3 \times H) + 414.9$
	10–18 years: $(16.97 \times W) + (137.2 \times H) + 515.5$
	<i>Females</i>
	<3 years: $(16.252 \times W) + (1023.3 \times H) - 413.5$
3–10 years: $(16.25 \times W) + (161.8 \times H) + 371.2$	
10–18 years: $(8.365 \times W) + (465 \times H) + 200.0$	
WHO/FAO/UNU formula	<i>Males</i>
	0–3 years: $(60.9 \times W) - 54$
	3–10 years: $(22.7 \times W) - 495$
	10–18 years: $(17.5 \times W) + 651$
	<i>Females</i>
	0–3 years: $(61 \times W) - 51$
3–10 years: $(22.4 \times W) + 486$	
10–18 years: $(12.2 \times W) + 746$	

W, weight (kg); H, height (m).

**Εικόνα 2:** Προτεινόμενες εξισώσεις υπολογισμού των ενεργειακών αναγκών των παιδιών με σοβαρή νόσο.

### 3.1.2. Πρωτεϊνικές ανάγκες

Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι τα σοβαρά νοσούντα νεογνά χρειάζονται 2-3gr/kg πρωτεΐνης, τα παιδιά 1,5gr/kg και σε κάποιες περιπτώσεις περισσότερα από 3gr/kg (39). Το 2017 οι οδηγίες της ASPEN, βασιζόμενες σε ‘expert opinion’, προτείνουν ως ελάχιστες πρωτεϊνικές ανάγκες ασθενών ΜΕΘ τα 1,5gr/kg/day (36). Η ESPNIC αναφέρει ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη συνιστώμενη πρόσληψη πρωτεΐνης 1,5gr/kg ή υψηλότερη κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νόσου και ότι απαιτείται περισσότερη έρευνα για να προσδιοριστεί το ακριβές όριο πρωτεΐνης που μπορεί να ωφελήσει τον ασθενή κατά τη διάρκεια μιας κρίσιμης ασθένειας όπως αναφέρουν και προηγούμενες συστάσεις. Απαιτείται περαιτέρω εξατομίκευση της υποστήριξης αυτών των ασθενών από την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ με βάση τα εκάστοτε χαρακτηριστικά τους για την κατάλληλη θερμική-πρωτεϊνική κάλυψη με στόχο την καλύτερη

πρόγνωση όπως ανέδειξαν οι Viana και συνεργάτες μελετώντας ενήλικο πληθυσμό με μακρά νοσηλεία (>14 ημέρες) σε ΜΕΘ (40).

Η διατροφική υποστήριξη στα παιδιά με σοβαρή νόσο δεν έχει ως στόχο να αντιστρέψει την πορεία της ασθένειάς τους αλλά να ελαχιστοποιήσει όσο γίνεται την πιθανότητα υποσιτισμού και έλλειψης αναγκαίων θρεπτικών στοιχείων για να προληφθεί η μετέπειτα κακή διατροφική κατάσταση. Παρόλο που είναι σύνηθες στις παιδιατρικές μονάδες η ενεργειακή – πρωτεϊνική κάλυψη να μην ξεκινά μέχρι να καταστεί δυνατή η αιμοδυναμική σταθερότητα, πολλές μονάδες έχουν διαφοροποιήσει τα πρωτόκολλα θρέψης τους αρχίζοντας την υποστήριξη της θρέψης σε πιο πρώιμα στάδια. Η σίτιση μπορεί να ασφάλεια να ξεκινήσει μέσα στο πρώτο 24ώρο από την εισαγωγή των παιδιών με σοβαρή νόσο υποστηρίζουν αρκετοί μελετητές (41–43). Υπάρχουν 4 βασικές υποθέσεις που αιτιολογούν την πρώιμη σίτιση των βαριά πασχόντων παιδιών (21): (i) οι βλαβερές επιπτώσεις της νηστείας σε αυτούς τους ασθενείς, (ii) η παροχή ενέργειας είναι πολύ σημαντική στην ενεργοποίηση του μεταβολισμού, (iii) οι θρεπτικές ουσίες βοηθούν στην καλύτερη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και του εντέρου και τέλος (iv) υποστηρίζονται ζωτικά όργανα και οι λειτουργίες τους με ειδικά θρεπτικά συστατικά.

### 3.2. Συνέπειες της μακράς διάρκειας νοσηλείας

#### 3.2.1. Απώλεια μυϊκής μάζας

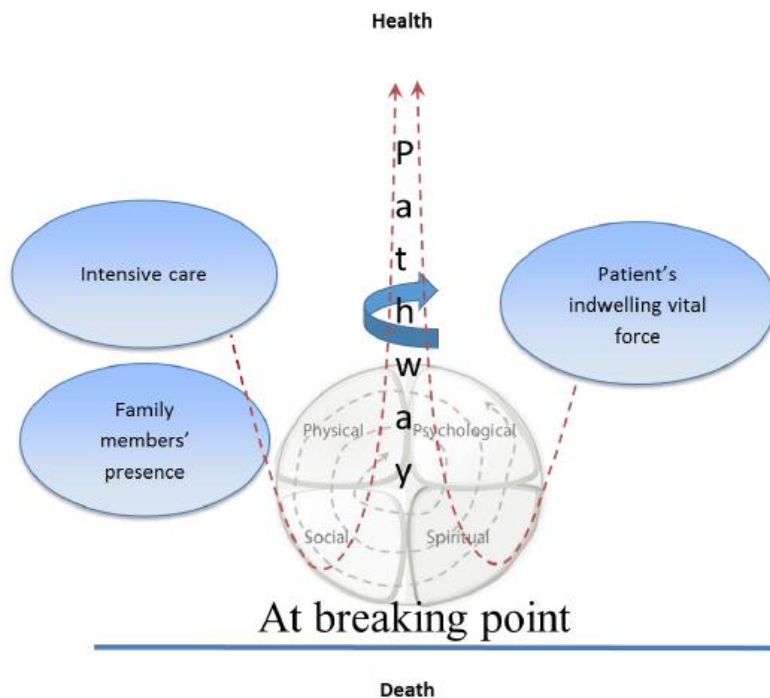
Υπάρχει συχνά διαφορά μεταξύ του αναβολισμού και του καταβολισμού, με την κατανάλωση των πρωτεϊνών να ξεπερνά τη σύνθεσή τους, οδηγώντας σε καθαρή απώλεια μυϊκής μάζας η οποία εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της de novo γλυκονεογένεσης (44). Η συσχέτιση της σήψης στην κατανάλωση μυ έχει περιγραφεί σε ενήλικες ΜΕΘ, η επίπτωση στα παιδιά όμως δεν είναι γνωστή.

Παρόλο που η ουρία δεν είναι αξιόπιστος δείκτης για τη διατροφική υποστήριξη, η σύνδεση της με την απώλεια μυϊκής μάζας είναι αποδεδειγμένη. Οι Haines et al (45) ανέδειξαν πως ο υψηλός λόγος ουρίας προς κρεατινίνη σχετίζεται με απώλεια σκελετικών μυών και αποτελεί ένα δείκτη μυϊκού καταβολισμού και εμμένουσας σοβαρής νόσου, με ανάγκη για μεγάλη διάρκεια εντατικής φροντίδας σε ασθενείς με σοβαρό τραύμα. Σε αξιολόγηση μάλιστα της μυϊκής μάζας των ασθενών με τη χρήση αξονικής τομογραφίας σε επίπεδο εισαγωγής και μετέπειτα παρακολούθησης εντός ή εκτός ΜΕΘ, παρατηρήθηκε μείωση μυϊκής μάζας ασθενών με ταυτόχρονη αύξηση του λόγου ουρίας-κρεατινίνης. Οι ασθενείς αυτοί ήταν νεότεροι σε ηλικία, νοσούσαν από σοβαρότερη νόσο και είχαν μακρά διάρκεια νοσηλείας στη μονάδα, σε σχέση με αυτούς που δεν παρουσίασαν τα ίδια αποτελέσματα. Ακόμη, η υπερηχογραφία διαφόρων μυών

του σώματος, ιδίως του τετρακέφαλου στους ενήλικες, έχει μελετηθεί ως ενδιάμεσος δείκτης μυϊκής απώλειας (46). Όμως, παρόλο που ο υπέρηχος μυών μπορεί να ανιχνεύσει μυϊκή απώλεια στους ασθενείς με σοβαρή νόσο, έχει ακόμα χαμηλή αξιοπιστία και ακρίβεια για να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πρακτική (47). Σε ιστολογική ανάλυση βιοψίας μυών 202 ασθενών με σοβαρή νόσο και σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου, αναδείχθηκε αυξημένη πρωτεόλυση και μειωμένη έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στη σύνθεση πρωτεϊνών (48).

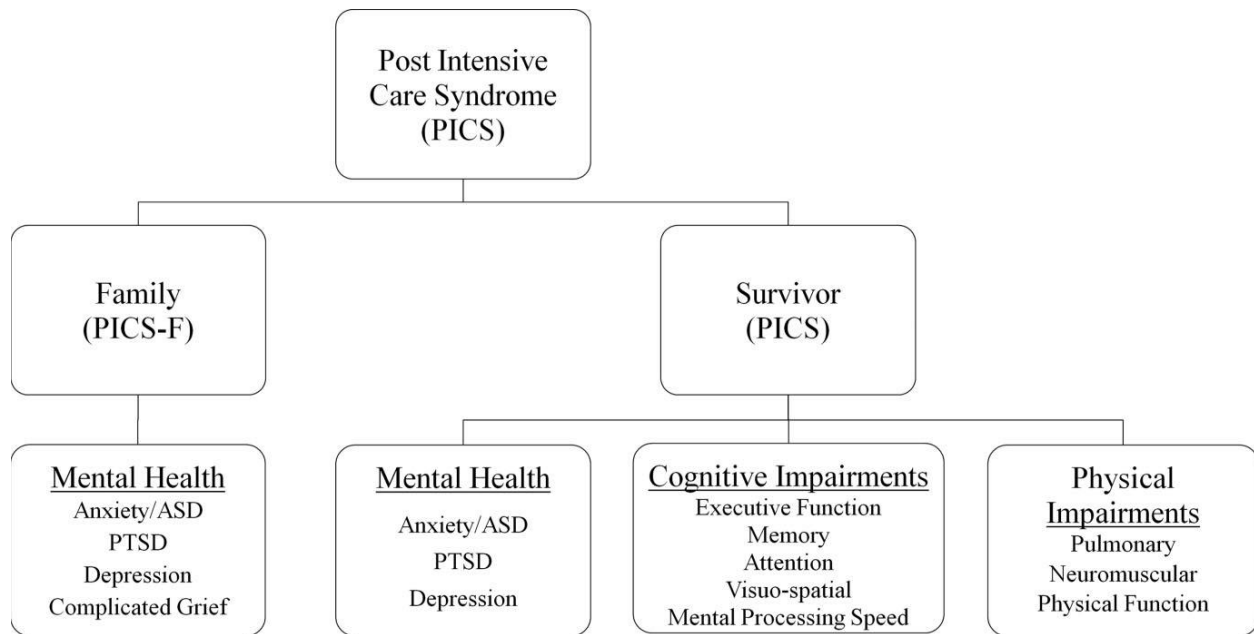
### 3.2.2. Μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ

Τα παιδιά με σοβαρή νόσο και με μακροχρόνια παραμονή στη ΜΕΘ με το πέρας της νοσηλείας τους, συνεχίζουν να έχουν ανάγκη ιατρικής φροντίδας. Τα περισσότερα απ' αυτά εξακολουθούν ακόμα και 6 μήνες μετά τη νοσηλεία τους να παρουσιάζουν κάποια διαταραχή (49) καθώς η σοβαρή νόσος είναι συχνά μια κατάσταση που αλλάζει τη ζωή του ασθενούς και του περιβάλλοντός του. Η οικογένεια (εικόνα 3) ενός ασθενή παίζει εξίσου σημαντικό ρόλο στην ανάρρωση του όσο και το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό της ΜΕΘ (50). Για τους περισσότερους ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας κάποιο στενό συγγενικό



Εικόνα 3: Το πολύπλοκο μονοπάτι του ασθενούς της ΜΕΘ προς την επιβίωση ©Hege Selnes Haugdahl & Gørill Haugan 2017

τους άτομο λαμβάνει αποφάσεις, σε συνεργασία με το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, για εκείνους. Το μοντέλο της συναπόφασης επικρατεί σήμερα και στις παιδιατρικές μονάδες εντατικής θεραπείας καθώς οι γονείς βάση βιοηθικής εκπροσωπούν το ανήλικο τέκνο τους.



Εικόνα 4: Postintensive care syndrome (PICS) conceptual diagram. ASD, acute stress disorder; PTSD, posttraumatic stress disorder.

Το 2012 εισήχθη στη διεθνή βιβλιογραφία ο όρος post-intensive care syndrome (PICS) (51) για την περιγραφή των σωματικών αλλά και ψυχικών διαταραχών που εμφανίζονται στους ασθενείς και στις οικογένειες τους μετά από τη σοβαρή νόσο και την παρατεταμένη ιατρική φροντίδα και νοσηλεία (Εικόνα 4).

Με βάση την πολυπαραγοντική φύση της διαχείρισης των AMN και έχοντας παρατηρήσει μια δυνητική διαχρονική επιδείνωση της λειτουργικής κατάστασης παιδιών που είχαν μεγάλη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ ή αυξημένη ανάγκη μηχανικού αερισμού (52), απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και παρακολούθηση στη μετά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ φροντίδα.

Νεότερα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η προοδευτική σίτιση στην πρώιμη φάση της νοσηλείας τόσο για τις πρωτεΐνες όσο και για τις θερμίδες είναι απαραίτητη. Μετά τη φάση αυτή, η σίτιση με σκευάσματα υψηλής πρωτεϊνικής περιεκτικότητας είναι απαραίτητη για την αποφυγή περαιτέρω απώλειας μυϊκής μάζας. Με την έξοδο από τη μονάδα, το ειδικό μεταβολικό προφίλ και οι διατροφικές ανάγκες των επιζώντων της ΜΕΘ παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστα και απαιτούν περαιτέρω έρευνα. Αναλύσεις σε ασθενείς που έλαβαν συμπληρώματα διατροφής από του στόματος έδειξαν μείωση της θνησιμότητας

και των επιπλοκών στο νοσοκομείο, μείωση των επανεισαγωγών, της διάρκειας παραμονής αλλά και του κόστους του νοσοκομείου (53). Μετά τη νοσηλεία τους οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίζουν επίσης επίμονο καταβολισμό και υπερμεταβολισμό για αρκετό χρονικό διάστημα. Διατροφή εμπλουτισμένη με αναβολικούς και αντικαταβολικούς παράγοντες σε συνδυασμό με σωματική άσκηση αποτελούν δύο τρόπους που μπορούν να προσεγγίσουν τους στόχους της μυϊκής-αποθεραπείας (54).

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της μελέτης είναι να μελετηθούν οι ασθενείς με μακρά διάρκεια νοσηλείας σε παιδιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας.

Πρωταρχικός στόχος είναι να εκτιμηθεί εάν τα όρια (ημέρες παραμονής στην παιδιατρική ΜΕΘ) για τον ορισμό ασθενών AMN διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των διαγνωστικών και των ηλικιακών κατηγοριών και να προσδιοριστεί εάν υπάρχουν ανεξάρτητες συσχετίσεις μεταξύ των χαρακτηριστικών των ασθενών κατά την εισαγωγή και της διάγνωσης AMN ή της έκβασης τους.

Ακόμη θα δοθεί ιδιαίτερη σημασία στον προσδιορισμό των δημογραφικών, μεταβολικών, και διατροφικών ιδιαιτεροτήτων των AMN για τον προσδιορισμό παραγόντων πρώιμου κινδύνου για AMN. Έμφαση θα δοθεί στη σύγκριση της θερμιδικής και πρωτεϊνικής κάλυψης των ασθενών AMN διαχρονικά με τις συνιστάμενες για την ηλικία ενεργειακές πρωτεϊνικές ανάγκες σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (ESPNIC και ESPEN).

Τα δεδομένα των ασθενών αυτών θα συγκριθούν με ομάδα ελέγχου ασθενών βραχείας παραμονής στη ΜΕΘ.





## Μεθοδολογία

Πρόκειται για αναδρομική μονοκεντρική μελέτη καταγραφής, η οποία πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδών του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠαΓΝΗ) την περίοδο 2020-2021.

### ΥΛΙΚΟ

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν ασθενείς της ΜΕΘ Παιδών, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν την τελευταία 10ετία (2009-2020). Κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν η διάρκεια νοσηλείας τους που με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία ορίστηκε στις  $\geq 14$  ημέρες νοσηλείας. Συμπεριελήφθησαν επίσης ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη μονάδα  $< 14$  ημέρες, και αποτέλεσαν τη ομάδα ελέγχου.

Για όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη καταγράφηκαν τα εξής επιδημιολογικά και κλινικο-εργαστηριακά δεδομένα

1. Ηλικία
2. Φύλο
3. BMI
4. Διάγνωση εισαγωγής και συννοσηρότητες
5. Σκορ βαθμολόγησης βαρύτητας νόσου ( PRISM, PELOD, TISS)
6. Διάρκεια μηχανικού αερισμού και είδος μηχανικού αερισμού
7. Συμπληρωματικές θεραπείες υποστήριξης οργάνων
8. Επανεισαγωγές
9. Z-score βάρους και ύψους
10. Θερμιδική και πρωτεϊνική κάλυψη την 7<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας
11. Γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη αίματος εισόδου και εβδομαδιαία
12. Έκβαση ΜΕΘ και έκβαση Νοσοκομείου
13. Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ

Τα παραπάνω δεδομένα συλλέχθηκαν από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών στη ΜΕΘ Παιδών με τη συμπλήρωση ειδικού κλινικού πρωτοκόλλου που συντάχθηκε για τις ανάγκες της μελέτης. Οι ασθενείς στη συνέχεια ταξινομήθηκαν στις κατηγορίες Ασθενείς Μακράς Νοσηλείας και Ασθενείς Βραχείας Νοσηλείας σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.

Η μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών κατέστη αδύνατο να καταγραφεί, καθώς αρκετά από τα στοιχεία του follow up ήταν ελλιπή.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση των δεδομένων με χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 26. Οι ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή περιεγράφηκαν με τη μέση τιμή (mean±Standard Deviation) και οι μη κανονικής κατανομής με τη διάμεση τιμή (median, IQR 25-75%). Οι απόλυτες (N) και σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών.

Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν δοκιμασίες t-test και ANOVA (παραμετρικές), Mann-Whitney και Kruskal-Wallis (μη παραμετρικές), ενώ για ποιοτικές μεταβλητές η δοκιμασία  $\chi^2$  διορθωμένη κατά Fisher (Fisher exact test). Ένα μοντέλο λογιστικής ανάλυσης (Backward Stepwise (Likelihood Ratio)) χρησιμοποιήθηκε για την ανάδειξη ανεξάρτητων μεταβλητών σχετιζόμενων με την πιθανότητα μακράς διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ. Η ανάλυση ROC χρησιμοποιήθηκε για την ανάδειξη ισχυρών δεικτών πρόβλεψης θανάτου. Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας σε όλες τις περιπτώσεις ορίστηκε σε τιμή κριτηρίου p μικρότερη του 0.05.

## ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η συλλογή πραγματοποιήθηκε μετά από έγγραφη άδεια από το Επιστημονικό Συμβούλιο ΠΙΑΓΝΗ και την Επιτροπή Βιοηθικής (ΑΠ: 11416, Ημερομηνία: 28/7/2020). Η ενυπόγραφη συγκατάθεση των ασθενών δεν κρίθηκε απαραίτητη, εφόσον πρόκειται για ανώνυμη αναδρομική μελέτη καταγραφής, και όλα τα δεδομένα ήταν ανωνυμοποιημένα χωρίς δυνατότητα ταύτισης με φυσικό πρόσωπο, όπως ορίζει ο γενικός κανονισμός προστασίας προσωπικών δεδομένων, ενώ τηρήθηκαν όλες οι βασικές αρχές ηθικής και δεοντολογίας.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Ασθενείς

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 249 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδών του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου την περίοδο 2009 – 2020. Οι 134 συμπλήρωναν τα κριτήρια ασθενών μακράς νοσηλείας και οι 115 βραχείας νοσηλείας.

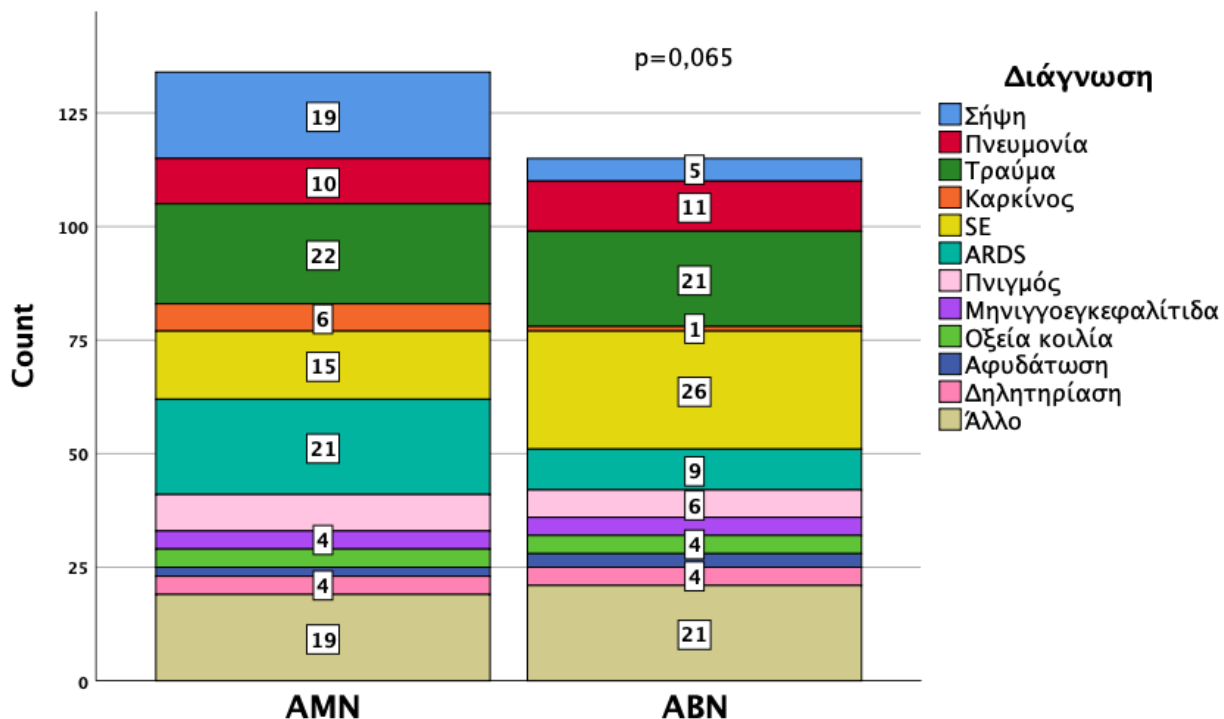
*Πίνακας 4: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών*

Χαρακτηριστικά ασθενών	Ασθενείς μακράς νοσηλείας	Ασθενείς βραχείας νοσηλείας	p-value
Φύλο Άρρεν, n (%)	63 (47%)	66 (57,4%)	0,066
Θήλυ, n (%)	71 (53%)	49 (42,6%)	
Ηλικία (έτη) , mean±SD	7,1±6,5	6,4±5,1	0,348
BMI, mean±SD			0,835
z-score βάρους, median (IQR)	-0,45 (-2,35-0,66)	0,28 (-0,8-1,1)	<b>0,001</b>
z-score ύψους, mean±SD	-0,53±2,7	0,26±2,6	0,137
PRISM score, mean±SD	9,9±7,3	6,4±6,3	<b>0,001</b>
PELOD score, mean±SD	9,6±8,7	5,6±6,4	<b>0,001</b>
TISS score, mean±SD	31,5±9,1	25,9±9,9	<b>0,001</b>
Συννοσηρότητα, n (%)	62 (46,3)	33 (28,9)	<b>0,013</b>
Μηχανικός αερισμός, n (%)	123 (91,8)	80 (69,6)	<b>0,001</b>
Διάρκεια μηχανικού αερισμού (ημέρες), median (IQR)	15 (10-28)	4 (0-6)	<b>0,001</b>
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες), median (IQR)	25 (17-46)	7 (6-9)	<b>0,001</b>
Επανεισαγωγές, n (%)	26 (19,5)	8 (7)	<b>0,004</b>
Επανεισαγωγές με >14 ημέρες, n (%)	12 (9)	1 (0,9)	<b>0,004</b>
Αναπνευστήρας σπίτι, n (%)	4 (3)	1 (0,9)	0,236
Θνητότητα ΜΕΘ, n (%)	18 (13,4)	4 (3,5)	<b>0,004</b>
Θνητότητα νοσοκομείου, n (%)	20 (14,9)	5 (4,3)	<b>0,006</b>

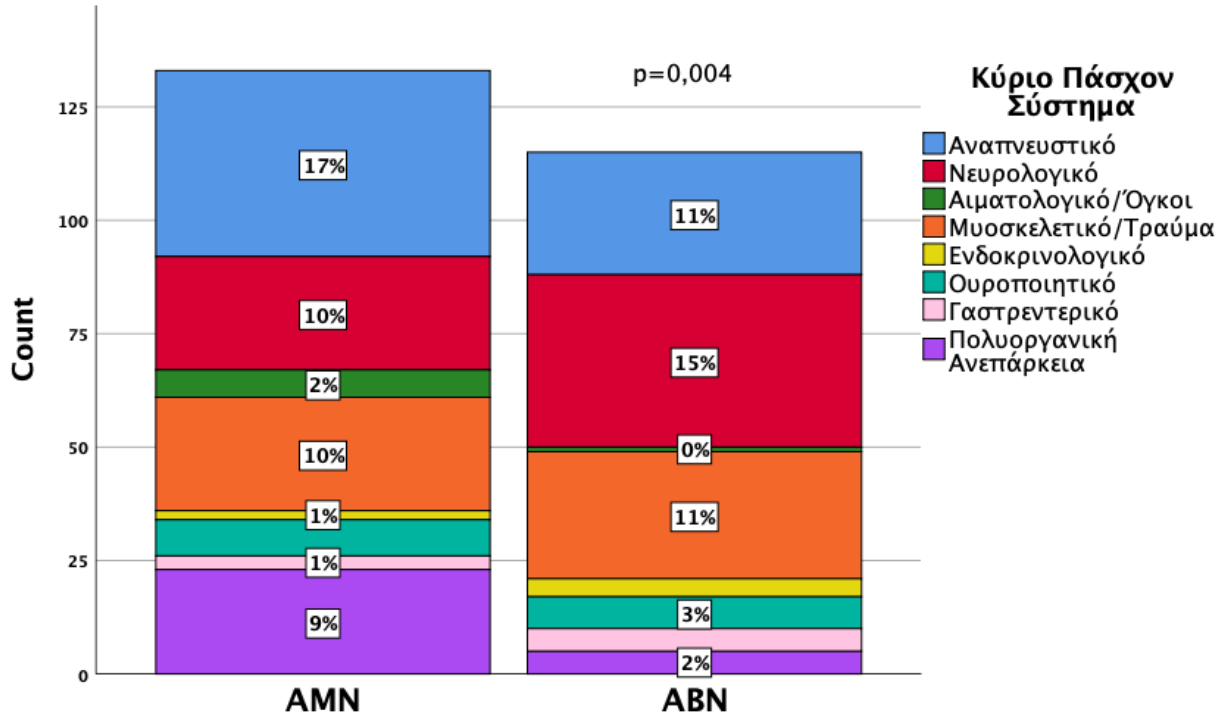
Στο σύνολο των 249 ασθενών οι 129 (51,8%) ήταν αγόρια και οι 120 (48,2%) ήταν κορίτσια. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 6,5 έτη (IQR 6,01-7,48). Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 4.

Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς το φύλο, την ηλικία ή το BMI. Οι ασθενείς μακράς διάρκειας νοσηλείας ήταν υποθρεπτικοί (z-score βάρους αρνητικό), με μεγαλύτερα ποσοστά συννοσηρότητας, βαρύτητας νόσου, μηχανικού αερισμού και διάρκειας μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής ( $p < 0,001$ ) (Πίνακας 4). Η αποκλειστική χρήση μη επεμβατικού αερισμού κυμάνθηκε σε χαμηλά επίπεδα και στις δυο ομάδες (3,4% vs 2,5%,  $p = 0,476$ ).

Όσον αφορά τη διάγνωση εισαγωγής καταγράφηκε μια τάση παρατεταμένης νοσηλείας σε ασθενείς με σήψη, καρκίνο ή ARDS σε αντίθεση με ασθενείς με status epilepticus ( $p = 0,065$ ) (Εικόνα 5). Σαφή τάση για μακρά νοσηλεία παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς με πολυοργανική ανεπάρκεια ή με κύριο πάσχον σύστημα το αναπνευστικό σε αντίθεση με ασθενείς με κάποιου είδους νευρολογική διαταραχή (Εικόνα 6).



Εικόνα 5: Κατανομή διαγνώσεων ανά ομάδα ασθενών μακράς ή βραχείας διάρκειας νοσηλείας.



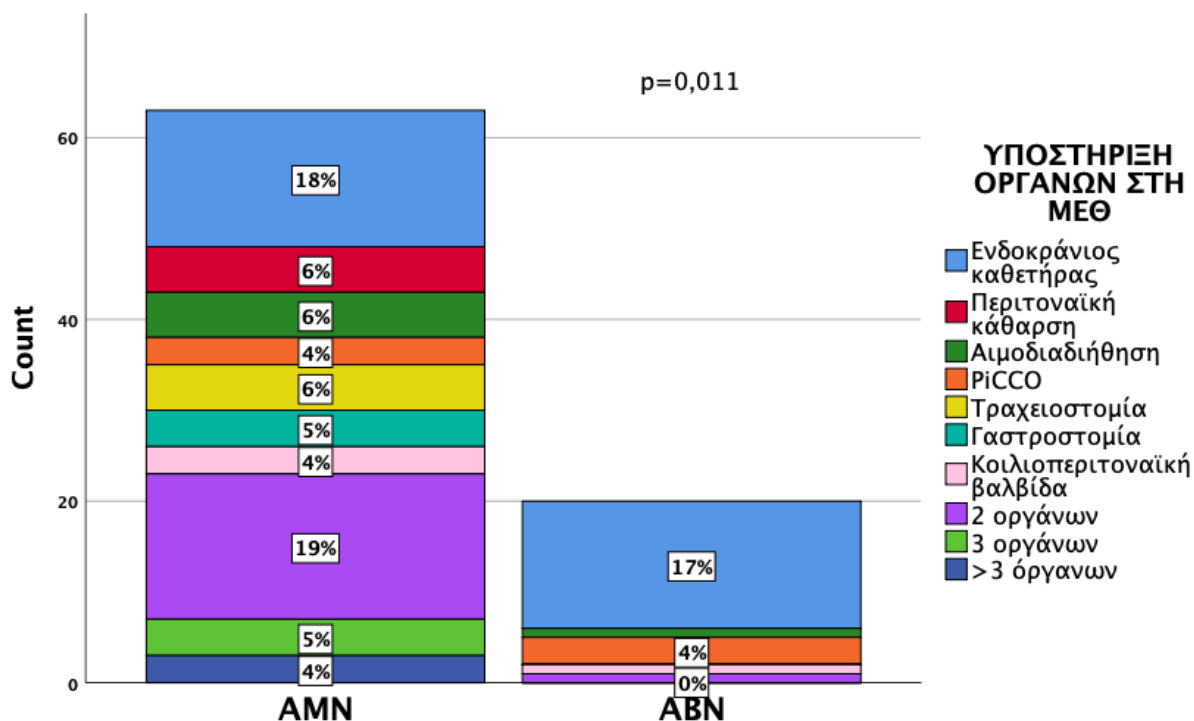
*Εικόνα 6: Κατανομή κυρίαρχων πασχόντων συστημάτων ανά ομάδα ασθενών μακράς ή βραχείας διάρκειας νοσηλείας.*

Ο AMN είχαν μεγαλύτερα ποσοστά επανεισαγωγών (19,5% vs. 7%,  $p=0,004$ ) και επανεισαγωγών μακράς διάρκειας νοσηλείας καθώς και μεγαλύτερη νοσοκομειακή θνητότητα συγκριτικά με τους ABN (14,9% vs. 4,3%,  $p=0,006$ ) (Πίνακας 4). Τα ποσοστά υποστήριξης ενός ή περισσότερων οργανικών συστημάτων με τη χρήση παρεμβατικών μεθόδων (περιτοναϊκή κάθαρση, αιμοδιαδίθηση, δυναμική αιμοδυναμική παρακολούθηση με PiCCO, καθετήρας ενδοκράνιας μέτρησης πίεσης) ή και νέων ιατρικών συσκευών (τραχειοστομία, γαστροστομία) ήταν σημαντικά μεγαλύτερα ( $p=0,011$ ) στην ομάδα AMN (Εικόνα 7).

## Θρέψη

Οι AMN που παρουσίαζαν σε σημαντικό βαθμό υποθρεψία (z-scores -0,45 vs. 0,28,  $p=0,001$ ) καλύφθηκαν από της εισόδου των με θερμίδες σημαντικά περισσότερες από εκείνες των ABN ( $p=0,035$ ). Το συνολικό ποσό των χορηγημένων θερμίδων και πρωτεϊνών υπολειπόταν σημαντικά των αντίστοιχων συνιστάμενων από τις κατευθυντήριες οδηγίες των ESPNIC / ESPEN με βάση την εξίσωση Schofield και στις δυο ομάδες

(Πίνακας 5). Το συνολικό αρνητικό ισοζύγιο διαφοράς ημερήσιων χορηγηθέντων – συνιστάμενων θερμίδων και πρωτεϊνών ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα ABN έναντι της AMN ( $p < 0,001$ ).

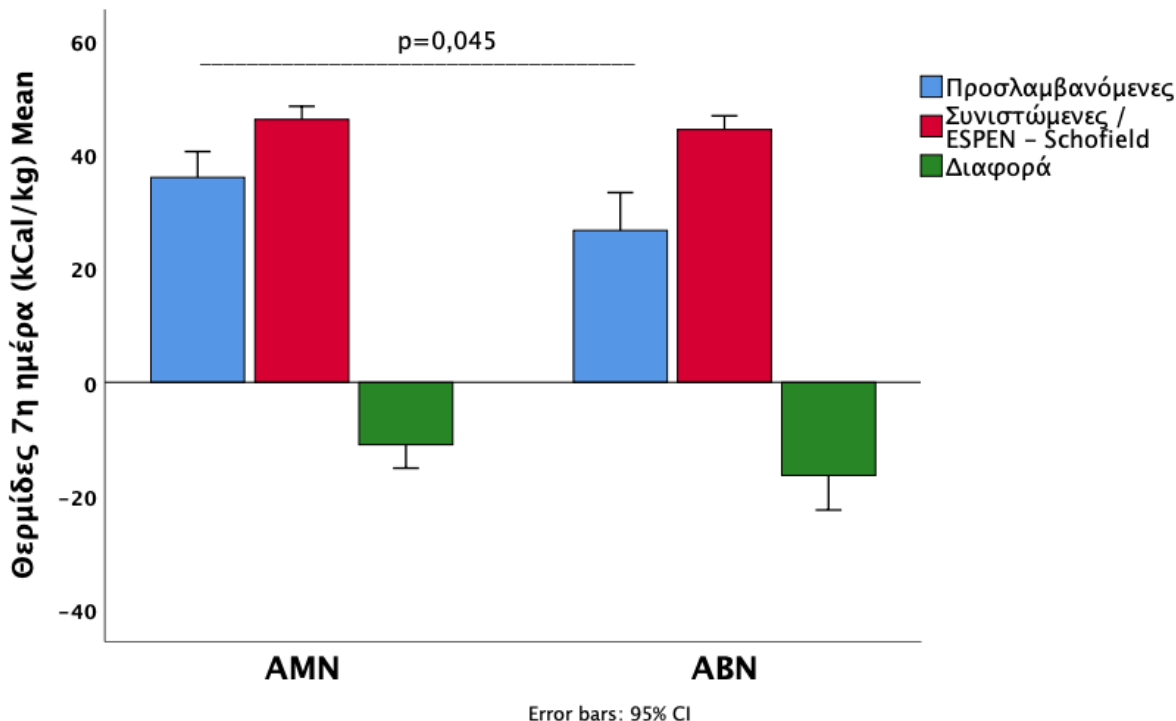


**Εικόνα 7:** Υποστήριξη οργανικών συστημάτων ανά ομάδα ασθενών μακράς ή βραχείας διάρκειας νοσηλείας.

**Πίνακας 5:** Ενεργειακή θερμιδική υποστήριξη ασθενών με μακρά και βραχεία νοσηλεία στη ΜΕΘ

Δείκτες θρέψης 7 <sup>η</sup> ημέρα	Ασθενείς μακράς νοσηλείας	Ασθενείς βραχείας νοσηλείας	p-value
Θερμίδες κάλυψης (kCal), mean±SD	628±361	499±304	<b>0,035</b>
Πρωτεΐνες κάλυψης (gr), mean±SD	25±18	31±35	<b>0,195</b>
Θερμίδες Schofield (kCal), mean±SD	896±452	969±447	<b>0,210</b>
Πρωτεΐνες ESPNIC (gr), mean±SD	36±31	39±32	0,277
Ισοζύγιο θερμίδων (kCal), mean±SD	-343±461	-770±503	<b>0,001</b>
Ισοζύγιο πρωτεϊνών (gr), mean±SD	-16,5±32	-31,8±34	<b>0,001</b>

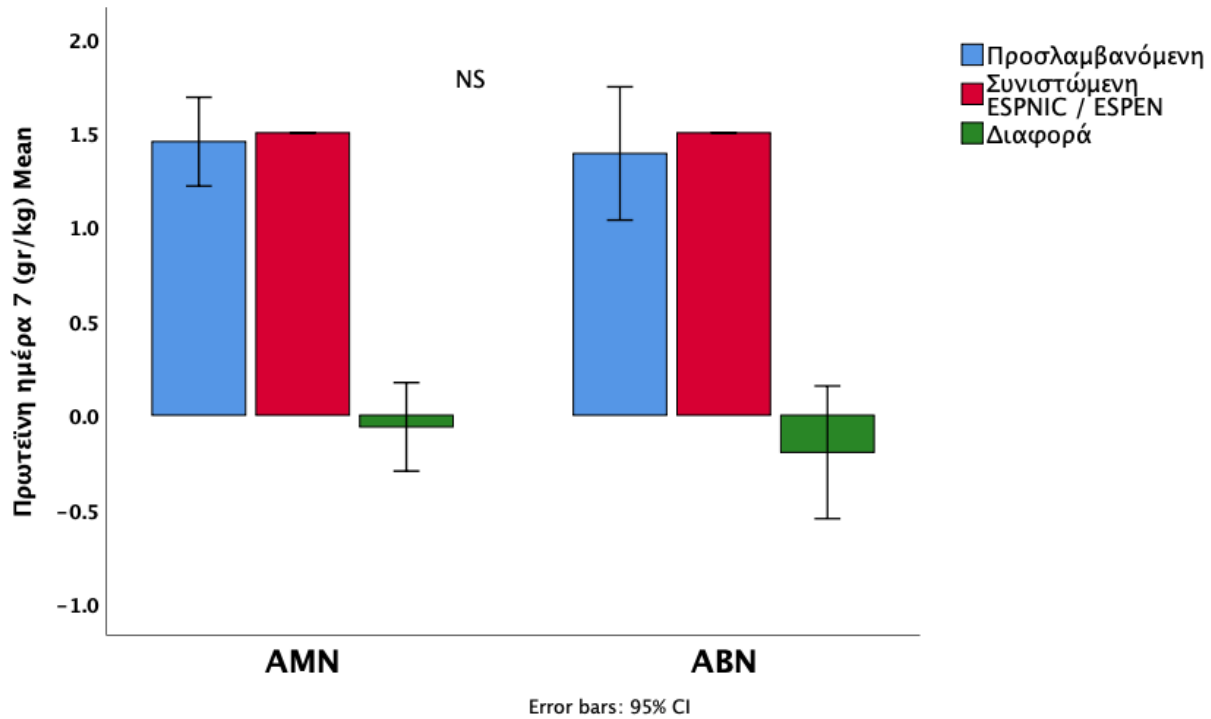
Σε αναγωγή ανά κιλό βάρους σώματος το ενεργειακό ισοζύγιο ήταν επίσης λιγότερο αρνητικό στους AMN (-10,9±22 vs. -16,3±21 kCal/kg/day, p=0,165), χωρίς ωστόσο η διαφορά να φθάσει σε στατιστική σημαντικότητα, παρότι οι θερμίδες που χορηγήθηκαν στην ομάδα AMN ήταν σημαντικά περισσότερες της ABN (36±25 vs. 26,7±24 kCal/kg/day, p=0,045) (Εικόνα 8).



*Εικόνα 8: Ισοζύγιο προσλαμβανόμενων και συνιστάμενων θερμίδων ανά ομάδα ασθενών μακράς ή βραχείας διάρκειας νοσηλείας.*

Σε αντίστοιχη αναγωγή ανά κιλό βάρους σώματος το πρωτεϊνικό ισοζύγιο ήταν επίσης λιγότερο αρνητικό στους AMN (-0,06±1,2 vs. -0,20±1 gr/kg/day, p=0,5645), χωρίς ωστόσο η διαφορά να φθάσει σε στατιστική σημαντικότητα. Οι πρωτεΐνες που χορηγήθηκαν στην ομάδα AMN ήταν οριακά περισσότερες της ABN (1,45±1,2 vs. 1,39±0,9 gr/kg/day, p=0,793), πολύ κοντά στην ημερήσια συνιστάμενη πρόσληψη πρωτεϊνών από τις ESPNIC και ESPEN (Εικόνα 9).

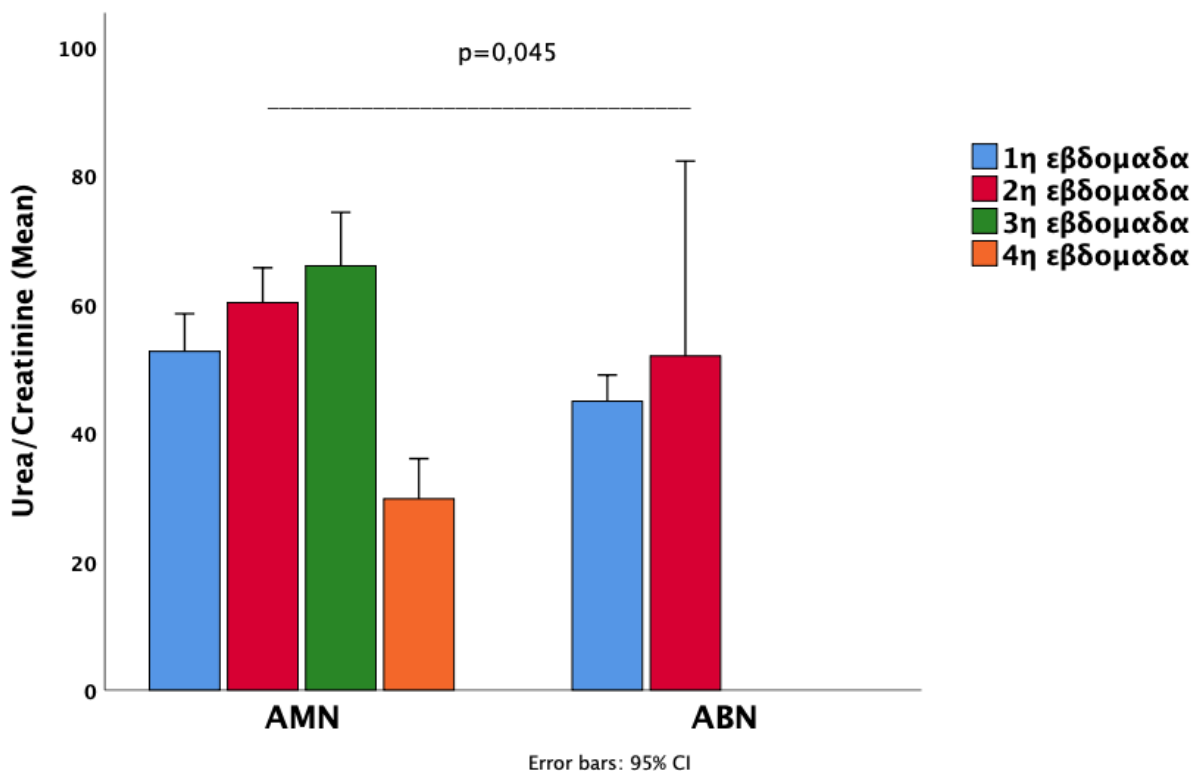




*Εικόνα 9: Ισοζύγιο προσλαμβανόμενων και συνιστάμενων πρωτεϊνών ανά ομάδα ασθενών μακράς ή βραχείας διάρκειας νοσηλείας.*

## Προγνωστικοί δείκτες

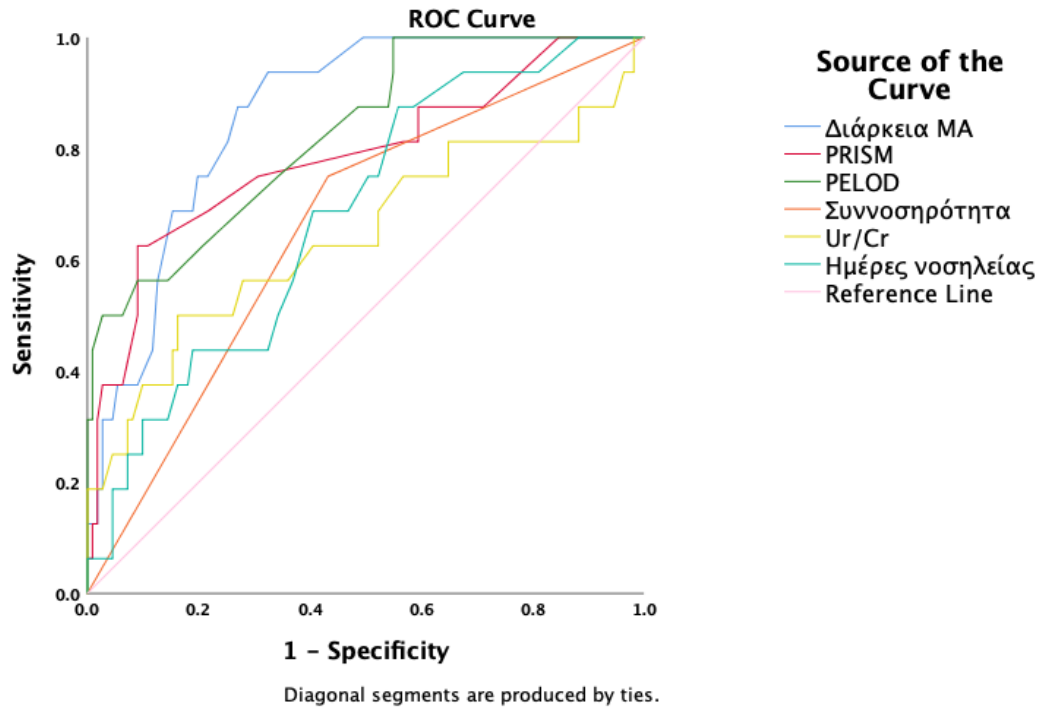
Μεταξύ των αποτελεσμάτων των βιοχημικών εξετάσεων των δύο ομάδων όπως η γλυκόζη, η ουρία και κρεατινίνη δεν σημειώθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές. Εξετάζοντας τον λόγο ουρίας / κρεατινίνης που αποτελεί δείκτη μυϊκού καταβολισμού και εμμένουσας σοβαρής νόσου, παρατηρήθηκε μια αυξητική τάση διαχρονικά του δείκτη στην ομάδα AMN έναντι της ομάδας ABN (7<sup>η</sup> ημέρα,  $60,2 \pm 30$  vs.  $51,9 \pm 37$ ,  $p=0,45$ ). Η αύξηση του δείκτη ουρίας / κρεατινίνης στην ομάδα AMN (26%) δεν μπορεί να εκτιμηθεί συγκριτικά με την ομάδα ABN καθώς δεν είναι καταγεγραμμένες αντίστοιχες τιμές μετά την έξοδο των ασθενών βραχείας νοσηλείας από τη ΜΕΘ.



*Εικόνα 10: Διαχρονική τάση του λόγου ουρίας/κρεατινίνης, δείκτη μυϊκού καταβολισμού και εμμένουσας σοβαρής νόσου, ανά ομάδα ασθενών μακράς ή βραχείας διάρκειας νοσηλείας.*

Σε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (Method Backward Stepwise (Likelihood Ratio)), ανεξάρτητα με την πιθανότητα μακράς διάρκειας νοσηλείας ενός ασθενούς σχετίζονταν η υποθρεψία (z-score για το βάρος) (Exp(B)=1,2 (95%CI=1,1-1,3), p=0,005), η πολυοργανική ανεπάρκεια (PELOD), (Exp(B)=0,98 (95% CI=0,91-0,99) p=0,034), και η ανάγκη υποστήριξης του ασθενούς με μηχανικό αερισμό (Exp(B)=0,32 (95% CI=0,14-0,73) p=0,006).

Σε ανάλυση ROC ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες κακής έκβασης (θάνατος) αναδείχθηκαν τα σκορ βαρύτητας PRISM (AUROC 0,76 (65-92), p<0,001) και PELOD (AUROC 0,83 (72-93), p<0,001), η διάρκεια μηχανικού αερισμού (AUROC 0,86 (79-94), p<0,001) και ημερών νοσηλείας (AUROC 0,68 (55-81), p=0,02) όπως και η παρουσία συννοσηρότητας (AUROC 0,66 (52-80), p=0,04) ενώ ο δείκτης Ur/Cr έδειξε μια μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση (AUROC 0,64 (47-82), p=0,064) (Εικόνα 11)



#### Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Mechanical Ventilation duration	.863	.038	.000	.788	.937
PRISM	.785	.070	.000	.649	.922
PELOD	.827	.054	.000	.721	.934
Comorbidity	.659	.070	.040	.522	.796
Ur/Cr	.644	.088	.064	.470	.817
Length of Stay	.681	.066	.020	.551	.811

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

*Εικόνα 11: Προγνωστικοί παράγοντες θανάτου ασθενών μακράς και βραχείας διάρκειας νοσηλείας.*

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ασθενείς μακράς διάρκειας νοσηλείας αποτελούν μια ξεχωριστή ομάδα ασθενών που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ Παίδων και έχουν τα δικά τους ξεχωριστά χαρακτηριστικά όπως ανέδειξαν τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Οι ασθενείς μακράς νοσηλείας πάσχουν από βαρύτερη νόσο με βάση τα πιο υψηλά σκορ βαρύτητας σε σχέση με τους ασθενείς βραχείας νοσηλείας. Ακόμη συνοδεύονται από μεγαλύτερο ποσοστό συννοσηροτήτων, ενώ αποτελούν ομάδα ασθενών που επανεισάγεται στη ΜΕΘ. Από τους ασθενείς με επανεισαγωγή σχεδόν οι μισοί καταγράφουν παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας και κατά τη δεύτερη εισαγωγή τους στη ΜΕΘ. Η θνητότητα των ασθενών μακράς νοσηλείας είναι τριπλάσια της αντίστοιχης ασθενών ΜΕΘ βραχείας νοσηλείας. Αναφορικά με τις διαγνώσεις εισαγωγής των ασθενών παρατηρείται μια τάση για μακρά νοσηλεία σε ασθενείς με σήψη, καρκίνο και υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια. Επιβαρυντικοί παράγοντες για μακρά νοσηλεία στη ΜΕΘ αναδεικνύονται η υποθρεψία, η πολυοργανική ανεπάρκεια, και η ανάγκη υποστήριξης του ασθενούς με μηχανικό αερισμό. Επιπρόσθετα, ασθενείς με υψηλά σκορ βαρύτητας νόσου και μακρά διάρκεια μηχανικού αερισμού ή νοσηλείας παρουσιάζουν δυσμενέστερη πρόγνωση.

Ένα σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης αφορά τη θρεπτική υποστήριξη των ασθενών καθώς παρότι στους AMN χορηγήθηκαν περισσότερες θερμίδες και πρωτεΐνες σε σχέση με τους ABN καμία όμως από τις δύο ομάδες δεν έφθασε τις συνιστώμενες από τις κατευθυντήριες οδηγίες ESPNIC και ESPEN ενεργειακή (εξίσωση Schofield) ή πρωτεϊνική κάλυψη. Ενδιαφέρον είναι ότι αν και το ενεργειακό ισοζύγιο ήταν λιγότερο αρνητικό και οι θερμίδες που χορηγήθηκαν στην ομάδα AMN ήταν περισσότερες της ABN, μεγαλύτερη αυξητική τάση (26%) παρουσίασε ο λόγος  $w/cr$  στους ασθενείς μακράς νοσηλείας. Όμως, λόγω της αναδρομικής φύσης της έρευνας, δεν υπάρχουν απεικονιστικά δεδομένα για την κατάσταση της μυϊκής μάζας των ασθενών ώστε με ασφάλεια να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την αξιοπιστία του λόγου  $w/cr$  ως δείκτη μυϊκού καταβολισμού στις ομάδες των ασθενών της μελέτης.

Αν και δεν υπήρχαν διαφορές αναφορικά με το φύλο των ασθενών, σε αρκετές μελέτες οι AMN ήταν μικρότερης ηλικίας σε σχέση με τη δική μας μελέτη. Στις μελέτες των Marcín et al (7) οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία τα 4 έτη, ενώ των Namachivayam et al (6) ήταν οι 4.2 μήνες. Ασθενείς με αναπνευστικά προβλήματα, ογκολογικό νόσημα (4) και σήψη συνήθως έχουν παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας, όπως προέκυψε στη δική μας μελέτη σε συμφωνία και με άλλους ερευνητές (7,10). Πολλές από τις μελέτες αυτές συμπεριλαμβάνουν ετερογενείς πληθυσμούς, καθώς άλλοι μελετητές προσθέτουν στους ασθενείς μακράς νοσηλείας και εκείνους με συγγενείς καρδιοπάθειες όπως και τους μετεγχειρητικούς ασθενείς (10).

Οι ασθενείς μακράς νοσηλείας όπως στην παρούσα έρευνα έτσι και σε άλλες μελέτες καταγράφουν σημαντικό ποσοστό συννοσηρότητας, με 60%-70% (3,4) και έχουν ανάγκη μηχανικού αερισμού (7). Ακόμη πάσχουν συνήθως από βαρύτερη νόσο και έχουν τουλάχιστον μία επανεισαγωγή στη μονάδα (10).

Ο πρώτος που περιέγραψε τη διαταραχή θρέψης σε ασθενείς με σοβαρή νόσο σε ΜΕΘ παιδών ήταν ο Pollack et al (27). Έκτοτε οι Hulst et al (29) κατέγραψαν 24% υποθρεπτικά παιδιά σε σύνολο 293. Οι Mehta et al τόνισαν ότι ασθενείς είτε με BMI z-score >2 είτε <-2, έχουν τάση για σοβαρότερη νόσο. Ενώ οι Valla et al (55) ανέδειξαν τη συσχέτιση της κακής θρέψης με την κακή έκβαση, όπως και οι Marino et al τη συσχέτιση της μακράς νοσηλείας σε υποθρεπτικούς ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση (56,57).

Ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν την απώλεια μυϊκής μάζας ως νευρομυϊκή ανεπάρκεια, που προκαλείται από δυσλειτουργία της κινητικής μονάδας, η οποία αποτελείται από περιφερικό νεύρο, νευρομυϊκή σύναψη και ίνες σκελετικών μυών. Οι Haines et al χρησιμοποίησαν το λόγο  $ur/cr$  και απεικονιστικές μεθόδους (αξονική τομογραφία λαγονοψοΐτη μυ) για να αναδείξουν τον καταβολισμό των μυών σε ενήλικο πληθυσμό που νοσηλεύεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας έπειτα από σοβαρό τραύμα (45). Κατάφεραν έτσι να συσχετίσουν την διαχρονική αύξηση του λόγου  $ur/cr$  με την απώλεια μυϊκής μάζας αυτών των ασθενών. Η μυϊκή απώλεια και η μυοπάθεια που προκαλείται από τη νοσηλεία στη ΜΕΘ δεν έχει περιγραφεί στα παιδιά και μπορεί η παθοφυσιολογία της παιδιατρικής σοβαρής νόσου να μην οδηγεί σε αυτό το φαινόμενο. Ωστόσο, καθώς ένας σημαντικός αριθμός παιδιών που εισάγονται στις παιδιατρικές ΜΕΘ ευρίσκονται ήδη σε ενεργειακή – πρωτεϊνική υποθρεψία ή σε υψηλό κίνδυνο υποσιτισμού, είναι πιθανό η μυϊκή απώλεια να εκδηλώνεται και σε αυτή την ομάδα ασθενών με τον ίδιο τρόπο (46). Επιπρόσθετα, η συσχέτιση της μυϊκής απώλειας με τη μυϊκή ισχύ και λειτουργικότητα δεν έχει μελετηθεί ακόμη (46). Έτσι, παρόλο που ο υπέρηχος σκελετικών μυών μπορεί να αναδείξει τη μυϊκή απώλεια, η αξιοπιστία του δεν είναι ακόμα επιβεβαιωμένη για να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη (46,47). Στη δική μας μελέτη παρατηρήσαμε μια διαχρονική αύξηση του δείκτη  $ur/cr$  κατά τις ημέρες νοσηλείας των AMN, θα χρειασθεί όμως περαιτέρω μελέτη με μεγαλύτερη σειρά μετρήσεων σε συνδυασμό με παράλληλες απεικονιστικές καταγραφές προκειμένου να συσχετιστούν τα παραπάνω ευρήματα με τον μυϊκό καταβολισμό

Η κακή έκβαση των ασθενών συσχετίστηκε με τη σοβαρή νόσο, δηλαδή με υψηλά PRISM και PELOD scores, με την ανάγκη μηχανικού αερισμού και με την παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας. Μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή νόσο είχαν αντίστοιχα ευρήματα τόσο σε μονάδες του εξωτερικού (52) όσο και στον ελλαδικό χώρο (15,20). Ακόμη, ασθενείς με πολυοργανική ανεπάρκεια και ανάγκη μηχανικού αερισμού έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για μακρά νοσηλεία (7). Τέλος, στην παρούσα μελέτη η θνητότητα των AMN (13,4%) ήταν σχεδόν τρεις φορές μεγαλύτερη από τους ABN (3,5%), κάτι που αναδείχθηκε και σε άλλες μελέτες με αντίστοιχη ή και μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (4,5).

## ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η αναδρομική φύση της μελέτης και η μονοκεντρική της οργάνωση αποτελούν τους κύριους περιορισμούς της μελέτης. Λόγω του αναδρομικού της χαρακτήρα, ελλιπή είναι τα στοιχεία από το follow-up των ασθενών, ώστε να αποτυπωθούν με ακρίβεια η μακροχρόνια έκβαση των περιστατικών, η γνωσιακή και ψυχοκινητική τους εξέλιξη καθώς και η ανάγκη συνεχιζόμενης ιατρικής φροντίδας. Τα στοιχεία αυτά είναι σημαντικά και θα πρέπει να συμπεριληφθούν στον σχεδιασμό μιας μελλοντικής προδρομικής μελέτης. Η αδυναμία, τέλος, καταμέτρησης της διατροφικής κάλυψης των ασθενών που τρέφονταν από το στόματος αποτελεί έναν ακόμη περιορισμό στη μελέτη, που σε μελλοντική πρόδρομη ερευνητική προσπάθεια θα πρέπει να συμπεριληφθεί κατάλληλα στον αρχικό σχεδιασμό.

## ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Από τα αποτελέσματα της μελέτης, προκύπτουν δεδομένα που θα μπορούσαν να είναι το αντικείμενο μελλοντικών μελετών. Αρχικά, μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να ορίσουν με ακρίβεια την ημερήσια πρωτεϊνική ανάγκη κατά τη διάρκεια της σοβαρής νόσου.

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε τη διαχρονική αύξηση του λόγου  $ur/cr$  στα παιδιά με μεγάλη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ. Προηγούμενες μελέτες σε ενήλικες έχουν καταγράψει την απώλεια μυϊκής μάζας σ' αυτούς τους ασθενείς και έχουν αναδείξει το λόγο  $ur/cr$  ως δείκτη μυϊκού καταβολισμού. Η ανάδειξη και άλλων δεικτών κατά τη νοσηλεία, από επόμενες μελέτες, αλλά και χρήση αξιόπιστων υπερηχογραφικών μεθόδων απεικόνισης των μυών στον χώρο της ΜΕΘ, θα συμβάλλει στην έγκαιρη αντιμετώπιση του υπερκαταβολισμού με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπλοκών και της θνητότητας της νόσου.





## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς μακράς νοσηλείας έχουν πολλούς επιβαρυντικούς παράγοντες, χρειάζονται πολυδύναμη υποστήριξη και συχνά νέες ιατρικές συσκευές. Ο υπερκαταβολισμός των ασθενών αυτών μέσω του παθοφυσιολογικού στρες της σοβαρής νόσου δεν αποφεύγεται πάρα τα εφαρμοζόμενα μοντέλα έγκαιρης επιθετικής εντερικής σίτισης.

Αυξημένη πιθανότητα μακράς διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ έχουν ασθενείς με υποθρεψία, πολυοργανική ανεπάρκεια και ανάγκη υποστήριξης με μηχανικό αερισμό. Η αυξημένη θνητότητα αυτής της ομάδας ασθενών σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου, τη συννοσηρότητα, τη μακρά διάρκεια νοσηλείας, την ανάγκη για μηχανική υποστήριξη του αερισμού και τη δυναμική αυξημένης απώλειας μυϊκής μάζας.

Επιτακτική είναι η ανάγκη περαιτέρω έρευνας για το σχεδιασμό πρωτοκόλλων σύμφωνων με τις κατευθυντήριες οδηγίες διατροφικής κάλυψης ασθενών ΜΕΘ, με στόχο την καλύτερη υποστήριξη των αυξημένων μεταβολικών αναγκών των ασθενών μακράς νοσηλείας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Epstein D, Brill JE. A History of Pediatric Critical Care Medicine. *Pediatr Res.* 2005 Nov;58(5):987–96.
2. Woodger O, Menon K, Yazbeck M, Acharya A. A Pragmatic Method for Identification of Long-Stay Patients in the PICU. *Hosp Pediatr.* 2018 Oct;8(10):636–42.
3. van der Heide P, Hassing MBF, Gemke RBJ. Characteristics and outcome of long-stay patients in a paediatric intensive care unit: a case-control study. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2004 Aug;93(8):1070–
4. Sng QW, Zhang LQ, Ming Wong JJ, Puthuchery J, Lee JH. Characteristics and Outcomes of Long-Stay Patients in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Intensive Care.* 2018 Mar;7(1):1–6.
5. Knaup E, Nosaka N, Yorifuji T, Tsukahara K, Naito H, Tsukahara H, et al. Long-stay pediatric patients in Japanese intensive care units: their significant presence and a newly developed, simple predictive score. *J Intensive Care.* 2019;7:38.
6. Namachivayam P, Taylor A, Montague T, Moran K, Barrie J, Delzoppo C, et al. Long-stay children in intensive care: long-term functional outcome and quality of life from a 20-yr institutional study. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2012 Sep;13(5):520–8.
7. Marcin JP, Slonim AD, Pollack MM, Ruttimann UE. Long-stay patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 2001 Mar;29(3):652–7.
8. Pollack MM, Wilkinson JD, Glass NL. Long-stay pediatric intensive care unit patients: outcome and resource utilization. *Pediatrics.* 1987 Dec;80(6):855–60.
9. Naghib S, van der Starre C, Gischler SJ, Joosten KFM, Tibboel D. Mortality in very long-stay pediatric intensive care unit patients and incidence of withdrawal of treatment. *Intensive Care Med.* 2010 Jan;36(1):131–6.
10. Polito A, Combescure C, Levy-Jamet Y, Rimensberger P, on behalf of the Swiss Society of Intensive Care Medicine. Long-stay patients in pediatric intensive care unit: Diagnostic-specific definition and predictors. Ehrman R, editor. *PLOS ONE.* 2019 Oct 2;14(10):e0223369.

11. Briassoulis G, Filippou O, Mavrikiou M, Natsi L, Ktistaki M, Hatzis T. Current trends of clinical and genetic characteristics influencing the resource use and the nurse-patient balance in an intensive care setting. *J Crit Care*. 2005 Jun;20(2):139–46.
12. Hill AD, Fowler RA, Pinto R, Herridge MS, Cuthbertson BH, Scales DC. Long-term outcomes and healthcare utilization following critical illness – a population-based study. *Crit Care*. 2016 Dec;20(1):76.
13. Moitra VK, Guerra C, Linde-Zwirble WT, Wunsch H. Relationship Between ICU Length of Stay and Long-Term Mortality for Elderly ICU Survivors\*: *Crit Care Med*. 2016 Apr;44(4):655–62.
14. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med*. 1988 Nov;16(11):1110–6.
15. Volakli E, Sdougka M, Tamiolaki M, Tsonidis C, Reizoglou M, Giala M. Demographic profile and outcome analysis of pediatric intensive care patients. *Hippokratia*. 2011;15(4):316–22.
16. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F, et al. PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med*. 2013 Jul;41(7):1761–73.
17. Gonçalves J-P, Severo M, Rocha C, Jardim J, Mota T, Ribeiro A. Performance of PRISM III and PELOD-2 scores in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2015 Oct;174(10):1305–10.
18. Zhang L, Huang H, Cheng Y, Xu L, Huang X, Pei Y, et al. [Predictive value of four pediatric scores of critical illness and mortality on evaluating mortality risk in pediatric critical patients]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2018 Jan;30(1):51–6.
19. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med*. 1996 Jan;24(1):64–73.
20. Briassoulis G, Filippou O, Natsi L, Mavrikiou M, Hatzis T. Acute and chronic paediatric intensive care patients: current trends and perspectives on resource utilization. *QJM Int J Med*. 2004 Aug 1;97(8):507–18.
21. Meyer R, Marino L. Nutrition in Critically Ill Children. In: *Clinical Paediatric Dietetics* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2020 [cited 2021 Jan 10]. p. 80–95. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119467205.ch6>
22. Chioléro R, Revelly JP, Tappy L. Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 1997 Sep;13(9 Suppl):45S-51S.

23. Cartwright MM. The metabolic response to stress: a case of complex nutrition support management. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2004 Dec;16(4):467–87.
24. Turi RA, Petros AJ, Eaton S, Fasoli L, Powis M, Basu R, et al. Energy metabolism of infants and children with systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Ann Surg.* 2001 Apr;233(4):581–7.
25. Briassoulis G, Venkataraman S, Thompson A. Cytokines and metabolic patterns in pediatric patients with critical illness. *Clin Dev Immunol.* 2010;2010:354047.
26. Singer P, Hiesmayr M, Biolo G, Felbinger TW, Berger MM, Goeters C, et al. Pragmatic approach to nutrition in the ICU: Expert opinion regarding which calorie protein target. *Clin Nutr.* 2014 Apr;33(2):246–51.
27. Pollack MM, Wiley JS, Holbrook PR. Early nutritional depletion in critically ill children. *Crit Care Med.* 1981 Aug;9(8):580–3.
28. Reid C. Frequency of under- and overfeeding in mechanically ventilated ICU patients: causes and possible consequences. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* 2006 Feb;19(1):13–22.
29. Hulst J, Joosten K, Zimmermann L, Hop W, van Buuren S, Büller H, et al. Malnutrition in critically ill children: from admission to 6 months after discharge. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2004 Apr;23(2):223–32.
30. Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, Verbruggen S, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2018 Dec;37(6 Pt B):2337–43.
31. Mehta NM, Smallwood CD, Joosten KFM, Hulst JM, Tasker RC, Duggan CP. Accuracy of a simplified equation for energy expenditure based on bedside volumetric carbon dioxide elimination measurement--a two-center study. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2015 Feb;34(1):151–5.
32. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1985;39 Suppl 1:5–41.
33. Henry CJK. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. *Public Health Nutr.* 2005 Oct;8(7a):1133–52.
34. Jotterand Chaparro C, Taffé P, Moullet C, Laure Depeyre J, Longchamp D, Perez M-H, et al. Performance of Predictive Equations Specifically Developed to Estimate Resting Energy Expenditure in Ventilated Critically Ill Children. *J Pediatr.* 2017 May;184:220-226.e5.

35. PICANet-2018-annual-report-summary-v1.1.pdf [Internet]. [cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://www.picanet.org.uk/wp-content/uploads/sites/25/2018/11/PICANet-2018-annual-report-summary-v1.1.pdf>
36. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017 Jul;41(5):706–42.
37. Tume LN, Valla FV, Joosten K, Jotterand Chaparro C, Latten L, Marino LV, et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med.* 2020 Mar;46(3):411–25.
38. van der Kuip M, de Meer K, Westerterp KR, Gemke RJ. Physical activity as a determinant of total energy expenditure in critically ill children. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2007 Dec;26(6):744–51.
39. Agus MSD, Jaksic T. Nutritional support of the critically ill child. *Curr Opin Pediatr.* 2002 Aug;14(4):470–81.
40. Marina V. Viana, Pantet O, Bagnoud G, Martinez A, Favre E, Charrière M, et al. Metabolic and Nutritional Characteristics of Long-Stay Critically Ill Patients. *J Clin Med.* 2019 Jul 7;8(7):985.
41. Meyer R, Harrison S, Sargent S, Ramnarayan P, Habibi P, Labadarios D. The impact of enteral feeding protocols on nutritional support in critically ill children. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* 2009 Oct;22(5):428–36.
42. Carpenito K-R, Prusinski R, Kirchner K, Simsic J, Miao Y, Luce W, et al. Results of a Feeding Protocol in Patients Undergoing the Hybrid Procedure. *Pediatr Cardiol.* 2016 Jun;37(5):852–9.
43. Petrillo-Albarano T, Pettignano R, Asfaw M, Easley K. Use of a feeding protocol to improve nutritional support through early, aggressive, enteral nutrition in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2006 Jul;7(4):340–4.
44. van Puffelen E, Hulst JM, Vanhorebeek I, Dulfer K, Van den Berghe G, Verbruggen SCAT, et al. Outcomes of Delaying Parenteral Nutrition for 1 Week vs Initiation Within 24 Hours Among Undernourished Children in Pediatric Intensive Care. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2018 Sep 14 [cited 2021 Jan 10];1(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324499/>

45. Haines RW, Zolfaghari P, Wan Y, Pearse RM, Puthuchery Z, Prowle JR. Elevated urea-to-creatinine ratio provides a biochemical signature of muscle catabolism and persistent critical illness after major trauma. *Intensive Care Med.* 2019 Dec;45(12):1718–31.
46. Ong C, Lee JH, Leow MKS, Puthuchery ZA. Skeletal Muscle Ultrasonography in Nutrition and Functional Outcome Assessment of Critically Ill Children: Experience and Insights From Pediatric Disease and Adult Critical Care Studies [Formula: see text]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017 Sep;41(7):1091–9.
47. Fizez T, Hendrickx A, Van Herpe T, Vlasselaers D, Desmet L, Van den Berghe G, et al. An Analysis of Reliability and Accuracy of Muscle Thickness Ultrasonography in Critically Ill Children and Adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Sep;40(7):944–9.
48. Derde S, Hermans G, Derese I, Güiza F, Hedström Y, Wouters PJ, et al. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med.* 2012 Jan;40(1):79–89.
49. Pollack MM, Banks R, Holubkov R, Meert KL, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Long-Term Outcome of PICU Patients Discharged With New, Functional Status Morbidity. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2021 Jan 1;22(1):27–39.
50. Haugdahl HS, Eide R, Alexandersen I, Paulsby TE, Stjern B, Lund SB, et al. From breaking point to breakthrough during the ICU stay: A qualitative study of family members' experiences of long-term intensive care patients' pathways towards survival. *J Clin Nurs.* 2018 Oct;27(19–20):3630–40.
51. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med.* 2012 Feb;40(2):502–9.
52. Pinto NP, Rhinesmith EW, Kim TY, Ladner PH, Pollack MM. Long-Term Function After Pediatric Critical Illness: Results From the Survivor Outcomes Study. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2017 Mar;18(3):e122–30.
53. Cawood AL, Elia M, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing Res Rev.* 2012 Apr;11(2):278–96.
54. Wischmeyer PE, San-Millan I. Winning the war against ICU-acquired weakness: new innovations in nutrition and exercise physiology. *Crit Care.* 2015;19(Suppl 3):S6.

55. Valla FV, Berthiller J, Gaillard-Le-Roux B, Ford-Chessel C, Ginhoux T, Rooze S, et al. Faltering growth in the critically ill child: prevalence, risk factors, and impaired outcome. *Eur J Pediatr*. 2018 Mar;177(3):345–53.
56. Marino LV, Magee A. A cross-sectional audit of the prevalence of stunting in children attending a regional paediatric cardiology service. *Cardiol Young*. 2016 Apr;26(4):787–9.
57. Marino LV, Griksaitis MJ, Pappachan JV. Preoperative bioelectrical impedance predicts intensive care length of stay in children following cardiac surgery. *Cardiol Young*. 2018 May;28(5):779–82.