

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

**Plućno krvarenje u novorođenčeta i mogućnosti prevencije**  
Pulmonary Haemorrhage in Newborn and Ways of Prevention

**Borko Veković**

Institut za neonatologiju, Kralja Milutina 50, Beograd, Srbija

**Sažetak** Plućno krvarenje predstavlja teško akutno pogoršanje koje ima visoku stopu neonatalnog mortaliteta i morbiditeta. Nekoliko faktora rizika koji dovode do plućnog krvarenja je identifikovano ali tačna patogenezna nije poznata. Značajnu ulogu u nastanku plućnog krvarenja u neonatologiji ima razvoj plućnog edema koji obično nastaje usled povećanog plućnog protoka. Hemodinamski značajni duktus arteriozus, prematuritet, intrauterusni zastoj rasta i primena plućnog surfaktanta značajno doprinose povećanoj incidenci plućnog krvarenja. Specifična terapija ne postoji. U ovom članku posebna pažnja je posvećena identifikaciji faktora rizika i aktuelnim stavovima o tretmanu kao mogućnostima za prevenciju plućnog krvarenja kod novorođenčeta.

**Ključne reči:** plućno krvarenje, novorođenče, faktori rizika, prevencija

**Summary** Pulmonary hemorrhage is an acute deterioration that has a high rate of neonatal mortality and morbidity. Several risk factors that lead to pulmonary hemorrhage have been identified but the exact pathogenesis is not known. Important role in the development of pulmonary hemorrhage in neonatology is the development of pulmonary edema, which usually occurs due to increased pulmonary flow. Hemodynamically significant ductus arteriosus, prematurity, intrauterine growth and application of pulmonary surfactant significantly contribute to the increased incidence of pulmonary hemorrhage. There is no specific therapy. In this article, special attention was dedicated to the identification of risk factors and pulmonary hemorrhage treatments as a ways for its prevention

**Keywords:** pulmonary hemorrhage, newborn, risk factors, prevention

## Uvod

Plućno krvarenje (PK) predstavlja teško akutno pogoršanje koje karakteriše prisustvo sveže krvi u gornjim respiratornim putevima ili tubusu ako je beba intubirana. Predstavlja vid fulminantnog plućnog edema sa pojavom eritrocita i kapilarnog filtrata u plućima. Plućna hemoragija je po pravilu praćena ozbiljnim poremećajem vitalnih funkcija i mora se jasno razdvojiti od pojave male količine hemoragičnog sadržaja koji je posledica traume nakon otežane intubacije ili agresivne aspiracije. Hematokrit tečnosti koja se nalazi u disajnim putevima je obično 15 do 20 procenata niži u odnosu na venski hematokrit dok je koncentracija proteina ove tečnosti veća u odnosu na koncentraciju proteina u plazmi. Prema svojim osnovnim hematološkim i biohemijskim karakteristikama tečnost koja se nalazi u tubusu najviše odgovara kapilarnom filtratu.

## Incidencija

Plućno krvarenje se obično javlja u prvoj nedelji života kod beba lakših od 1500 gr koje imaju perzistentni duktus arteriozus (DAP), dobile su surfaktant i nalaze se na nekoj vrsti respiratorne potpore.

Incidencija iznosi 1-12 na 1000 živorođene dece. Među rizičnom populacijom (prematuriteta ili intrauterusni zastoj rasta) ova stopa raste do 50 slučajeva na 1000 živorođene (1). Mortalitet je izuzetno visok i iznosi i do 50%.

## Etiologija

Faktori rizika za nastanak PK su oni koji se odnose na terminsku i pretermijsku novorođenčad.

Kod terminske novorođenčadi plućna hemoragija se javlja u slučajevima mekonijumske aspiracije, sistemske hipotenzije i kod beba kod kojih se potreba za ventilacijom javlja već u porođajnoj sali.

Kod pretermijske dece faktori rizika podrazumevaju intrauterusni zastoj rasta, primenu surfaktanta, duktus arteriozus sa značajnim levo-desnim šantom. Takođe, asfiksija i hipoksija su dodatni faktori rizika, a pojava sepsa koja se dalje može komplikovati razvojem diseminovane vaskularne koagulopatije dovodi pacijenta u ozbiljan rizik za razvoj PH. Napokon, muški pol i višepodna trudnoća su dodatni faktori rizika.

## Patogeneza

Tačna patogeneza plućne hemoragije nije poznata i do sada je prezentovano više teorija. Prvi značajniji rad na ovu temu je objavljen 1973 godine (2). Prema autorima ove studije smatralo se da je direktni razlog nastanka PK razvoj plućnog edema usled slabosti leve komore što bi bila posledica asfiksije. Dosta kasnije West je akcenat stavio na stres oštećenje kapilara koje dovodi do cepanja endotelne barijere usled čega dolazi do curenja hemoragijske tečnosti u alveole (3). Najverovatnije objašnjenje je da PK nastaje akumulacijom kapilarnog filtrata u plućnom intersticijumu, koji, kako ovo stanje napreduje, preplavljuje vazdušne puteve kroz alveolarni epitel. Postoji jasna asocijacija između PK i značajnog levo-desnog smera šanta koji dovodi do povišenog protoka kroz plućno vaskularno korito (4).

Dakle, PK u neonatusa predstavlja završni oblik plućnog edema. Plućni edem predstavlja akumulaciju ekstravaskularne tečnosti u intersticijumu pluća. Uzroci plućnog edema su predstavljeni na tabeli 1. Na tabeli su prikazane četiri grupe poremećaja koje dovode do nastanka plućnog edema u čijoj osnovi stoji poremećaj Starlingove jednačine. U fiziološkim uslovima, tečnost prelazi iz kapilara u intersticijum, a potom se preko limfnih sudova drenira u sistemsku cirkulaciju. Količinu filtrata određuje kapilarni hidrostatski pritisak umanjeno za osmotski pritisak koji vlada duž kapilarnog zida. Povećanje neto razlike između filtracionih (hidrostatičkih) pritiska i onkotskih pritisaka potencira intersticijalni inluks kao i povećana permeabilnost vaskularnog zida. Svaki od navedenih uzročnika u tabeli 1 dovodi do poremećaja u odnosima koji čine Starlingovu jednačinu i koji regulišu neto količinu protoka čime dovode do razvoja plućnog edema što predstavlja uvod u plućnu hemoragiju.

**Tabela 1.** Uzroci plućnog edema

**Table 1.** Causes of pulmonary oedema

1. Povećan plućni mikrovaskularni pritisak	2. Redukovan intravaskularni onkotski pritisak	3. Redukovana limfatična drenaža	4. Povećana mikrovaskularna permeabilnost
Srčani zastoj	Prematuritet	Plućni intesticijalni emfizem	Sepsa
Hipoksija	Hidrops	Plućna fibroza	Endotoksemija
Transfuzije	Hiperhidracija	Povećan centralni venski pritisak	Embolija
Intravenozna primena lipida (TPI)	Hipoproteinemija		Oksidativni stres
Povećan plućni protok			
Plućna hiperplazija			

Uzroci plućnog edema (5):

U grupi uzročnika plućnog edema usled povećanja mikrovaskularnog pritiska posebno se izdvaja hemodinamski značajan duktus kada dolazi do povećanog protoka kroz plućne kapilare što dovodi do povećanja

hidrostatičkog odnosno mikrovaskularnog pritiska i dovodi do povećane količine filtrata koji prodire u intersticijum i dovodi do nastanka plućnog edema. Primena velike količine derivata krvi, koloida ili elektrolita mogu dodatno da povećaju volumen krvi koji prolazi kroz pluća i da na taj način dodatno pogoršava kliničku sliku plućnog edema i uzrokuje (PK).

Perzistentni arterijski duktus (DAP) predstavlja veliku vaskularnu formaciju koja povezuje plućnu arteriju sa descendntnom aortom i kojom krv, zahvaljujući visokom plućnom vaskularnom protoku zaobilazi pluća tokom fetalnog života. Nakon rođenja dolazi do postepenog zatvaranja DAP-a na koji, pored ostalog utiče porast arterijskog parcijalnog pritiska kiseonika što dovodi do snažne vazokonstrikcije. Kompletno zatvaranje se odvija u dve faze. Prva je funkcionalna kada nastaje konstrikcija muskularnog sloja duktusa čime prestaje protok krvi. U drugoj fazi nastje strukturno zatvaranje kada dolazi do ishemije i nekroze intime (6). Tokom faze funkcionalnog zatvaranja moguće je ponovno otvaranje DAP-a spontano ili npr. usled sepse. Na zatvaranje utiču nezrelost, mehanička ventilacija, respiratorni distres sindrom. Dijagnostika DAP-a je složena. Prva dva postnatalna dana DAP je klinički nem. Klasični znaci DAP-a (šum, puni pulsevi i aktivni prekordijum) imaju malu senzitivnost u odnosu na ultrazvučni pregled srca. Tek šestog i sedmog dana dolazi do poklapanja kliničkog i ultrazvučnog nalaza što praktično znači da krv šantuje dva dana pre nego što DAP postane klinički prepoznatljiv. Hemodinamski značajan je DAP koji ima više od 1,5 mm u prečniku kod dece ispod 1500 grama sa ili bez retrogradnog protoka u descendntnoj aorti (7). Smer šanta DAP-a zavisi od plućne vaskularne rezistencije. Obično se misli da je DA balansirano ili levo-desno ali u stvari u većini slučajeva pritisak u plućnoj arteriji je manji od sistemskog i šant je levo-desni. Kod hemodinamski značajnog DAP-a, značajan volumen krvi prelazi iz sistemske u plućnu cirkulaciju. Na taj način sistemski protok slabi i postaje insuficijentan šta dalje produbljuje hipoksiju vitalnih organa i utiče na povećanje neonatalnog morbiditeta. Dakle krv recirkuliše kroz pluća tako da protok krvi kroz pluća može biti i dva do tri puta veći od sistemskog (8, 9). U plućnim kapilarima vlada nizak otpor i plućni kapilari nisu stvoreni za tako visoke protoke. Fetalni plućni protok iznosi od 10 do 20 ml/kg/min., a kod hemodinamski značajnih duktusa plućni protok može biti veći od 500 ml/kg/min(10)! Primena plućnog surfaktanta dovodi do daljeg smanjenja PVR-a i do povećanog protoka krvi kroz plućne kapilare što pogoršava respiratorni status i uvodi pacijenta u plućni edem koji je faktor rizika za nastanak PK (11,12).

Tokom septičnog šoka i endotoksemije dolazi do povećanje sinteze proinflamatornih citokina, pre svega interleukina 1, 6, 8, 10 i tumor nekrozis faktora koji povećavaju vaskularnu permeabilnost, stvaraju hipotenziju i šok što predstavlja uvod u plućni edeme i razvoj plućne hemoragije.

### Klinička slika

PK obično nastaje između drugog i četvrtog postnatalnog dana. To je dramatično i iznenadno kliničko pogoršanje koje nastaje sa pojavom crvenog i penušavog sekreta u tubusu ili ustima. Novorođenče je blede ili ikterične boje kože, u generalizovanoj hipotoniji, cijanotično, bradikardično, agonalnih respiratornih pokreta ili pak apnoično, septičnog aspekta, ne reaguje (Slike 1,2).



Slika 1



Slika 2.

**Slika 1&2.** Plućna hemoragija kod prevremeno rođenog deteta na respiratornoj potpori sa tragovima sveže krvi u tubusu.

**Figure 1& 2.** Pulmonary haemorrhage in premature baby on respiratory support and traces of fresh blood in endotracheal tube

Terminske bebe mogu biti aktivne i iritabilne usled hipoksije i neusklađene sa respiratorom. Usled srčane insuficijencije može se javiti tahikardija i šum DAP-a. Drugi znaci kardiovaskularnog kolapsa uključuju hepatosplenomegaliju, periferne odnosno generalizovane edeme dok se na plućima čuju pukoti sa difuznom oslabljenim disajnim zvukom usled smanjene aeracije pluća.

Kod pacijenata sa PK preduzimamo brojna laboratorijske i druga ispitivanja.

Hematološka ispitivanja: iako je hematokrit filtrata oko 10% značajne količine krvi mogu biti izgubljene naročito kod pacijenata ekstremno male telesne mase. U toku prva 24 sata razvija se ozbiljna anemija koja zahteva anemiju. Takođe, moguć je sekundarni razvoj DIK-a.

Nakon hematoloških potrebno je uraditi i biohemijske analize. Obično se kod novorođenčadi sa PH nalazi hipoglikemija, hipokalcemija i hipoalbuminemija, a usled razvoja hipovolemijskog šoka i DIK-a, moguće su komplikacije u vidu akutne bubrežne insuficijencije kada je svakako potrebno proširiti spektar traženih analiza.

Radiografski snimak pluća u slučaju PH je obavezan. Masivna plućna hemoragija se na rendgenskom snimku najčešće prikazuje u vidu potpuno belih pluća sa jedva приметnim bronhogramom ili se vide mrljasta zasenčenja i zone neadekvatne transparentije (Slika 3).



**Slika 3.** Rendgenski snimak nakon plućne hemoragije i aspiracije kod prevremeno rođene bebe koja je intubirana i sa plasiranim venskim umbilikalnim kateterom.

**Figure 3.** Chest X ray in pulmonary haemorrhage after the aspiration in intubated premature baby and umbilical catheter on place

Kako se stanje popravlja, promene se mogu izgubiti ili mogu, nakon nekog vremena izgledati kao promene koje daje BPD. Retko, viđa se lobarna konsolidacija u slučaju da PH nije obimna. U svakom slučaju, radiografski snimak prikazuje ozbiljan poremećaj odnosa ventilacije/perfuzije. Sve komponente gasnih analiza ukazuju pogoršanje gasne razmene. U gasnim analizama nalazimo hipoksiju, hiperkapniju, a kako stanje perzistira dolazi do razvoja metaboličke acidoze.

Skrining za sepsu je obavezan i obuhvata kompletnu bakteriološku obradu kao i izmenu antibiotske terapije.

### Terapija

Primena mera kardiopulmonalne reanimacije je prioritet. Pacijent koji nije intubiran se mora intubirati. Potrebno je osloboditi disajne puteve što se obavlja sukcijom, kako bi se obezbedila odogvarajuća gasna razmena i kako se beba ne bi ugušila. Prilikom sukucije savetuje se korišćenje zatvorenog sistema, a nakon

stabilizacije, broj sukucija i njihovo trajanje je potrebno redukovati. Naročito je potrebno izbegavati duboku sukuciju, tj. onu koja podrazumeva inserciju katetera do bifurkacije traheje jer takva sukucija može da dovede do traumatizacije pluća i do komplikacija u vidu pneumotoraksa ili do perforacije bronha. Savetuje se, pored navedenog, da se sukucija obavlja do unapred određene visine (visina tubusa+visina adaptera).

Nakon intubacije i oslobađanja disajnih puteva koriguju se parametri mehaničke ventilacije što podrazumeva veći inspiratorni pritisak sa povećanjem inspiratornog vremena (0,4-0,5 s) uz veću koncentraciju inspiratorne frakcije kiseonika. Takođe, poveća se i pritisak na kraju ekspirijuma (PEEP) koji u slučaju PH treba da iznosi od 6 do 8 cm H<sub>2</sub>O. Ove vrednosti PEEP-a obezbeđuju stabilizaciju alveola i tamponadu plućnih kapilara čime se sprečava krvarenje. Povećanjem navedenih parametara mehaničke ventilacije stvaramo, s druge strane uslove za nastanak hiperinflacije i barotraume što predstavlja uvod u razvoj BPD-a.

Sledeća terapijska mera obuhvata korekciju volumena i hipotenzije. Preporučuje se bolus kristaloida od 10-15 ml/kg za 30 minuta, primena sveže smrznute plazme. Po korekciji volumena, a u cilju održanja krvnog pritiska i kontraktilnosti miokarda potrebno je obezbediti inotropnu potporu.

U slučaju produblivanja respiratorne insuficijencije i kada je potrebno dalje povećanje srednjeg pritiska u disajnim putevima (MAP), opravdana je primena visokofrekventne oscilatorne respiratorne potpore (HFOV). Ona dovodi do smanjenja inspiratorne frakcije kiseonika i do povećanje stope preživljavanja (13).

Za primenu adrenalina ne postoje usaglašeni stavovi iako se, u pojedinim slučajevima PK očekuje pozitivno vazokonstriktorno i inotropno dejstvo adrenalina. Takođe, postoje nedoumice u kom obliku ga primeniti: endotrahealni ili nebulizovani, razblaženi ili nerazblaženi oblik.

Paradoksalno, dok je primena plućnog surfaktanta povezana sa povećanom incidencijom PK, upravo se plućni surfaktant primenjuje za lečenje. Hemoglobin, eritrociti i proteini krvi prilikom PK inaktiviraju surfaktant u plućima čime dolazi do sekundarne insuficijencije surfaktanta i razvoja respiratornog distresa. Primenom surfaktanta smanjuje se plućna komplijansa, dolazi do poboljšanja oksigenacije i stabilizacije kliničke slike (14).

Vitamin K (fitonadion) se daje radi korekcije protrombinemije.

Kao krajnja terapijska mera, kod ozbiljnih i upornih krvarenja koja su refraktorna na konvencionalnu terapiju može se primeniti aktivisani rekombinativni faktor VIIa (rFVIIa) koji se inače koristi kod pacijenata koji boluju od hemofilije A ili B sa razvijenim antitelima. U pitanju je panhemostatički agens koji aktivira spoljni put koagulacije vezivanjem za tkivni faktor i formiranjem hemostatičkog čepa na mestu vaskularne lezije, i posredno, vezivanjem za površinu trombocita i aktiviranjem sinteze tromбина. Doza je 50 µg/kg dva puta dnevno u razmaku ne manjem od tri sata, naredna dva do tri dana. Prednost, pored ostalog je u primeni manjeg volumena u odnosu na prethodnu terapiju jer je

ekscesivan volumen kod pacijenata sa PH kontraproduktivan tako da volumen rFVIIa prema navedenom protokolu iznosi svega 4 ml za 3 dana terapije (15, 16).

## **Prevalencija**

Multifaktorijalna etiologija kao i složena patogeneza čine plućno krvarenje nepredvidim akutnim pogoršanjem u čijoj je osnovi hemodinamski značajan duktus arteriozus i levo-desni šant koji dovodi do povećanog protoka kroz plućne kapilare te se mere prevencije i terapije zasnivaju na postupcima identifikacije i predikcije ovih složenih mehanizama. U tom smislu su se izdvojila tri načina tretiranja duktusa arteriozusa. Najmanje agresivan pristup je terapijski tretman duktusa samo kada je on klinički prisutan, a najagresivniji je primena medikamentoznog zatvaranja kod svih rizičnih beba. U slučaju primene najmanje agresivne metode oko jedne trećine beba rođenih pre 30 nedelje gestacije će biti tretirano. Ovo je najšire prihvaćena metoda iako nema dovoljno dokaza da ona poboljšava ishod. Naredni, presimptomatski pristup podrazumeva korišćenje dijagnostičkih metoda, pre svega ultrazvuka, koji uz kliničku sliku treba da detektuje duktus i tretira ga medikamentozno pre ispoljavanja pune simptomatologije i to najčešće nakon prvog, a pre petog dana života. I na kraju, profilaktički pristup tretira svu rizičnu populaciju pacijenata i to prvog dana, obično tokom prvih šest sati života. Uprkos dokazima koji ukazuju da ova, profilaktička primena indometacina dovodi do redukcije intraventrikularne hemoragije i simptomatskog DAP-a kao i smanjene potrebe za hiruškom ligaturom, ovaj pristup nije opšteprihvaćen najviše zbog zabrinutosti da indometacin utiče na redukovanje moždanog krvotoka (16).

Prema svemu navedenom identifikacija pacijenata i primena medikamentoznog zatvaranja duktusa arteriozusa zahteva multidisciplinarni pristup, intenzivno ultrazvučno praćenje i kontinuiranu procenu kliničkog statusa. Dakle, znamo da duktus arteriozus mora biti zatvoren ali odluka o tome da li će se proces zatvaranja obaviti spontanom putem, prirodno ili pak, arteficialno, donosi se konzilijarno i umnogome zavisi od protokola koji se primenjuju na odeljenju intenzivne nege i stanja neonatusa u datom trenutku.

## **Zaključak**

PH predstavlja teško i akutno pogoršanje koja naročito pogađa prevremno rođenu decu male i ekstremno male telesne mase na odeljenjima intenzivne nege. Mogućnost neuroloških ispada i smrtnog ishoda je dva puta veća u odnosu na populaciju koja PK nije imala. Povećan je i rizik za nastanak konvulzija i PVL-a, a 60% novorođenčadi koja prežive PH će razviti BPD (17).

**Literatura:**

1. Berger TM, Allred EN, Van Marter LJ. Antecedents of clinically significant pulmonary hemorrhage among newborn infants. *J Perinatol*. 2000;20(5):295-300
2. Cole VA, Normand IC, Reynolds EO, Rivers RP. Pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn. *Paediatrics*. 1973;
3. Evans N, Kluckow M. High pulmonary blood flow and pulmonary hemorrhage. *Pediatr Res* 1999; 45: 195a.
4. Greenough A, Milner AD. Pulmonary haemorrhage. In: Rennie JM, ed. *Robertson's textbook of neonatology*, 4th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005, p. 512-5.
5. Clyman RI, Chan CY, Mauray F, Chen YQ, Cox W, Seidner SR, Lord EM, Weiss H, Waleh N, Evans SM, Koch CJ. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. *Pediatr Res*. 1999 Jan; 45(1):19-29.
6. Nick Evans. Patent ductus arteriosus in the neonate. *Current Paediatrics* (2005) 15, 381-389.
7. Evans N, Iyer P. Incompetence of the foramen ovale in preterm infant requiring ventilation. *J Pediatr* 1994; 125:786-92.
8. Evans N, Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunting in preterm infants requiring ventilation: effect of inter-atrial shunting. *J Pediatr* 1994; 125:778-785.
9. Evans N., Kluckow M. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000; 137:68-72.
10. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a meta-analysis. *J Pediatr* 1993; 123:603-610.
11. Kaapa P, Seppanen M, Kero P, Saraste M. Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 123:115-9.
12. AlKharfy TM. High-Frequency Ventilation in the Management of Very-Low-Birth-Weight Infants with Pulmonary Hemorrhage *AmJPerinatol*. 2004; 21(1):19-26
13. Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Paediatrics*. 1995;95(1):32-36.
14. Olomu N, Kulkarni R, Manco - Johnson M, Treatment of Severe Pulmonary Hemorrhage With Activated Recombinant Factor VII (rFVIIa) in Very Low Birth Weight Infant. *J perinatol*. 2002;22(8):672-674.
15. Cetin H, Yalaz M, Akisu M, Karapinar DY, Kvakli K, Kultursay N. The use of recombinant activated factor VII in the treatment of massive pulmonary hemorrhage in a preterm infant. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006;17(3):213-216.
16. Prof Nick Evans. Practical Guideline to PDA Treatment at RPA Hospital. 2013; Tomaszewska M, Stork E, Minich NM, Friedman H, Berlin S, Hack. Pulmonary hemorrhage: clinical course and outcomes among very low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999; 153(7):715-721.

Primljeno/Received:08. 10. 2015.

Prihvaćeno/Accepted:01. 11. 2015.

Copyright © 2015. Uruženje za preventivnu pedijatriju Srbije

**Correspondance to:**

Dr Borko Veković,  
Generala Vladimira Kondića 1/20 , Beograd , Srbija  
bvekovic@yahoo.com