

Olga Wojnarowicz¹, Piotr Surmiak², Małgorzata Baumert²

Wybrane markery sercowe u noworodków z objawami niedotlenienia okołoporodowego

Selected cardiac biomarkers in newborns with perinatal asphyxia symptoms

¹ Oddział Neonatologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. K. Gibińskiego w Katowicach, Katowice, Polska

² Klinika Neonatologii, Katedra Ginekologii i Położnictwa, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska

Adres do korespondencji: Olga Wojnarowicz, Oddział Neonatologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. K. Gibińskiego w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, e-mail: wojnarolga@gmail.com

ORCID iDs

1. Olga Wojnarowicz  <https://orcid.org/0000-0002-2885-3553>

2. Piotr Surmiak  <https://orcid.org/0000-0003-3662-634X>

3. Małgorzata Baumert  <https://orcid.org/0000-0003-4865-7274>

Streszczenie

Niedotlenienie okołoporodowe stanowi jedno z częstszych powikłań wczesnego okresu adaptacji. Stan ten definiowany jest jako zaburzenie utlenowania tkanek podczas porodu i odpowiada za około 23% przypadków śmiertelności wśród noworodków. Niedotlenienie okołoporodowe może być przyczyną uszkodzenia oraz niewydolności wielu narządów, w tym mózgu, serca i nerek, przede wszystkim w mechanizmie uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego. Obecnie w diagnostyce neonatologicznej coraz powszechniej wykorzystuje się markery biochemiczne. Dotąd standardowo stosowane u pacjentów dorosłych, te specyficzne narządowo związki chemiczne umożliwiają ustalenie rozpoznania z wysoką czułością i swoistością. W pracy przedstawiono przegląd badań dotyczących wykorzystania markerów sercowych (N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B, troponin sercowych I i T oraz izoenzymu sercowego kinazy kreatynowej) w wybranych zaburzeniach okresu noworodkowego. Jednak dla żadnego spośród opisanych w niniejszym artykule markerów wciąż nie ustalono wartości referencyjnych dla noworodków. Aby możliwe było zatem rutynowe i powszechne ich oznaczanie w tej grupie pacjentów, niezbędne są dalsze badania, pozwalające określić zarówno zakres wartości referencyjnych, jak i czynniki wpływające na fluktuację stężenia markerów sercowych w populacji neonatologicznej.

Słowa kluczowe: niedotlenienie okołoporodowe, noworodek, NT-proBNP, troponina sercowa, kinaza kreatynowa

Abstract

Perinatal hypoxia is one of the more common complications of the early adaptation period. This condition is defined as a disorder of tissue oxygenation during labour and is responsible for approximately 23% of neonatal mortality. Perinatal hypoxia can cause injury and failure of many organs, including the brain, heart and kidneys, mainly in the mechanism of the ischaemic-reperfusion injury. Currently, biochemical markers are more frequently incorporated in neonatal diagnostics. Routinely used in adult patients, these organ-specific chemicals enable diagnosis with high sensitivity and specificity. The manuscript presents a review of research on the use of cardiac markers (N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide, cardiac troponins I and T, and cardiac creatine kinase isoenzyme) in selected neonatal diseases. Still, no cutoff values have been established for any of the markers described in this paper. Therefore, for routine use of cardiac markers in the neonatal population, further studies are needed to determine the range of cutoff values and factors that may cause their fluctuation.

Keywords: perinatal asphyxia, newborn, NT-proBNP, cardiac troponin, creatine kinase

WSTĘP

Jednym z najczęstszych powikłań wczesnego okresu adaptacyjnego jest niedotlenienie okołoporodowe (*perinatal asphyxia*, PA), wynikające z zaburzeń utlenowania tkanek podczas pierwszego i drugiego okresu porodu. Wśród powikłań PA wymienia się z wysoką częstością encefalopatię niedotlenieniowo-niedokrwienną (*hypoxic-ischaemic encephalopathy*, HIE), dysplazję oskrzelowo-płucną (*bronchopulmonary dysplasia*, BPD), a wśród zaburzeń układu sercowo-naczyniowego przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków (*persistent pulmonary hypertension of newborns*, PPHN) oraz przetrwały przewód tętniczy (*patent ductus arteriosus*, PDA). Zgodnie z dostępną literaturą PA odpowiada za około 23% wszystkich przypadków zgonów w okresie noworodkowym⁽¹⁾.

Pośród kryteriów rozpoznania PA wymienia się niską punktację według skali Apgar. Należy jednak mieć na uwadze, że ocena stanu klinicznego pacjenta według tej skali ma charakter subiektywny, a część badań wykazała, że nie odzwierciedla ona ani ciężkości PA, ani stopnia ryzyka rozwoju HIE⁽²⁾. Dużo większą czułością i swoistością w wykrywaniu PA charakteryzują się badania laboratoryjne parametrów oznaczanych zarówno we krwi pępowinowej, jak i żyłnej noworodków w pierwszych godzinach życia^(1,2).

Niedotlenienie okołoporodowe może spowodować uszkodzenie wszystkich narządów, przy czym najniebezpieczniejsze jest upośledzenie funkcji ważnych życiowo organów – między innymi mózgu, serca i nerek. Autorzy wielu badań udokumentowali, że nawet u 60–82% niedotlenionych noworodków można zaobserwować uszkodzenie miokardium^(3–5). W związku z ogólnoustrojową hipoksją produkcja energii wewnątrz komórek zachodzi w mniej wydajnym mechanizmie beztlenowym. W połączeniu z kompensacyjnym wzrostem kurczliwości mięśnia sercowego prowadzi to do przeciążenia i uszkodzenia serca. Dodatkowo w wyniku niedotlenienia powstaje duża liczba wolnych rodników tlenowych, które powodują uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne tkanek, intensyfikując dysfunkcję miokardium, co skutkuje obniżeniem pojemności minutowej serca, a także upośledzeniem perfuzji narządowej⁽³⁾. Powyższy patomechanizm może prowadzić do ostrej niewydolności serca, niedokrwienia mięśnia sercowego lub rozwoju PPHN u najmłodszych pacjentów⁽³⁾.

W populacji osób dorosłych powszechne zastosowanie znalazły – zarówno w diagnostyce, jak i w monitorowaniu przebiegu terapii chorób serca – specyficzne narządowo markery biochemiczne. Zgodnie z literaturą za idealne markery można uznać takie czynniki molekularne, genetyczne lub biochemiczne, które cechują się wysoką ekspresją w odpowiedzi na uszkodzenie tkanek serca, a także – z wysoką czułością kliniczną i swoistością – są wykrywane we krwi wcześniej po wystąpieniu objawów⁽⁶⁾. Ich rutynowe wykorzystywanie w procesie diagnostyczno-terapeutycznym w neonatologii wciąż jednak jest ograniczone. Zanim możliwe będzie standardowe posługiwanie się biomarkerami na

oddziałach noworodkowych, niezbędne jest dokładne określenie ich wartości referencyjnych oraz poznanie czynników wpływających na zmiany ich stężenia w organizmie.

PEPTYDY NATRIURETYCZNE W NEONATOLOGII

Peptyd natriuretyczny typu B (*B-type natriuretic peptide*, BNP) jest jednym z sześciu dotychczas poznanych oligopeptydów natriuretycznych. Po raz pierwszy wyizolowano go z mózgu świni w 1988 roku. W warunkach fizjologicznych BNP znamienne wpływa na poprawę diurezy i natriurezy, regulując gospodarkę wodno-elektrolitową poprzez obniżenie wydzielania wazopresyny i hormonu adrenokortykotropowego oraz hamowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron⁽⁷⁾.

W literaturze przedmiotu wskazuje się, że na skutek wzrostu ciśnienia w komorach serca oraz mechanicznego rozciągania miokardium dochodzi do zwiększonej lokalnej produkcji prohormonu proBNP. W wyniku hydrolizy enzymatycznej z proBNP wytworzone zostają – w stężeniach ekwimolarnych – BNP i N-końcowy fragment proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP). NT-proBNP, jako nieaktywny biochemicznie produkt metabolizmu, cechuje się sześciokrotnie dłuższym okresem półtrwania niż BNP. Z tego względu parametr ten znalazł powszechne zastosowanie w praktyce klinicznej jako marker w diagnostyce chorób serca u osób dorosłych⁽⁷⁾. Jednak w odniesieniu do populacji noworodków oraz najmłodszych dzieci zakresy wartości referencyjnych dla stężeń BNP i NT-proBNP nie zostały jednoznacznie określone⁽⁸⁾. Irmak i wsp. przeanalizowali zależność między wartością pH surowicy a stężeniem NT-proBNP. Badacze udokumentowali korelację pomiędzy obniżeniem wartości pH a stężeniem peptydu w surowicy zarówno krwi pępowinowej, jak i krwi żyłnej noworodków pobranej w pierwszych minutach życia⁽⁹⁾. Kariyappa i Shivarudrappa stwierdzili, że stężenie NT-proBNP w surowicy w pierwszych dniach życia jest istotnie podwyższone u noworodków, u których w późniejszym terminie rozpoznano HIE. Wyniki przedstawiono jako średnią [odchylenie standardowe]: dla HIE I stopnia – 1502,9 [3581,2] pg/ml, HIE II stopnia – 4916,3 [8001,7] pg/ml i dla HIE III stopnia – 8912,4 [13 927,2] pg/ml. Dodatkowo autorzy wykazali, że wartość tego markera dodatnio koreluje ze stopniem ciężkości HIE⁽⁵⁾.

Wielu badaczy zaobserwowało znamienny wzrost stężenia NT-proBNP u noworodków przy uszkodzeniu miokardium wynikającym z PA^(10,11).

Badacze z innych ośrodków odnotowali istotnie podwyższone stężenie NT-proBNP, oznaczane w próbkach zarówno krwi, jak i moczu, u noworodków urodzonych przedwcześnie z PDA^(12,13). W badaniu, które przeprowadzili Letshwiti i wsp., wartość mediany NT-proBNP u noworodków z PDA wynosiła 11 469 ng/l (przedział międzykwartylowy, *interquartile range*, IQR: 2971–19 299 ng/l), a w grupie zdrowych dzieci 898 ng/l (IQR: 649–2524 ng/l)⁽¹²⁾.

Autorzy ci zauważyli dodatkowo znamienne korelację pomiędzy szerokością PDA a stężeniem omawianego markera. Zaobserwowano również, że NT-proBNP może posłużyć także jako specyficzny marker zamykania się PDA^(12,13).

Stężenie NT-proBNP wykorzystano też jako marker rozwoju BPD^(14–16). Badania przeprowadzone u noworodków ze skrajnie niską urodzeniową masą ciała, polegające na powtarzaniu oznaczeń stężenia NT-proBNP w poszczególnych dniach życia, wykazały najwyższą korelację pomiędzy rozpoznaniem BPD a wartością tego markera stwierdzoną w 14. dniu życia (czułość 100% i swoistość 86% dla stężenia 2264 pg/ml)⁽¹⁷⁾. Wartości NT-proBNP przekraczające 17 800 pg/ml, oznaczone w pierwszych 3 dniach życia, wiązały się z 4-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju BPD i śmiertelności⁽¹⁸⁾.

Niedotlenienie okołoporodowe może być przyczyną PPHN. Wykazano, że oznaczanie stężenia NT-proBNP w diagnostyce tej jednostki chorobowej charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością⁽¹⁹⁾. Dodatkowo peptydy natriuretyczne znalazły zastosowanie w monitorowaniu skuteczności i efektywności leczenia PPHN oraz predykcji wystąpienia nawrotu choroby. Ponadto autorzy proponują oznaczanie stężenia peptydów natriuretycznych u noworodków z objawami niewydolności oddechowej, gdyż ich podwyższone stężenia mogą świadczyć o rozwijającym się PPHN⁽²⁰⁾.

TROPONINY SERCOWE W NEONATOLOGII

Troponiny są grupą białek strukturalnych obecnych w komórkach mięśni poprzecznie prążkowanych, odpowiadających za prawidłowy skurcz komórek mięśniowych. Izoformy sercowe troponiny T i I zostały doskonale przebadane w grupie pacjentów dorosłych. We współczesnej kardiologii oznaczanie troponin sercowych uważa się za metodę referencyjną w diagnostyce uszkodzenia miokardium^(21,22). Dotychczas nie wyznaczono wartości referencyjnych sercowej troponiny T (*cardiac troponin T*, cTnT) dla populacji noworodków⁽²²⁾. Liczne badania wskazują jednak na przydatność oznaczania tego markera w określonych powikłaniach wczesnego okresu adaptacji.

Badając kohortę 120 donoszonych noworodków z objawami PA, Joseph i wsp. oznaczali stężenie cTnT w 4. godzinie życia. Wyniki autorów wskazują na przydatność oznaczania stężenia cTnT w tej grupie pacjentów w rozpoznawaniu – z wysoką czułością i swoistością – niedokrwienia mięśnia sercowego, potwierdzonego badaniem echokardiograficznym w 24. godzinie życia (czułość 92,4% i swoistość 94,1% dla wartości 0,1145 ng/ml, tj. 114,5 ng/l). Dodatkowo zaobserwowano statystyczną zależność pomiędzy stężeniem cTnT a stopniem HIE i wzrostem śmiertelności w tej grupie pacjentów^(23,24).

Analizując stężenie sercowej troponiny I (*cardiac troponin I*, cTnI) u dzieci z PA i HIE, Jiang i wsp. wykazali istotnie wyższe stężenia tego markera w tej grupie niż u noworodków zdrowych. Analiza krzywej ROC (*receiver operating characteristic*) wykazała, że stężenie cTnI przekraczające wartość

87 ng/l pozwala rozpoznać dysfunkcję miokardium we wczesnym okresie adaptacji z czułością 55,6% i swoistością 95,5%⁽⁴⁾.

IZOENZYM SERCOWY KINAZY KREATYNOWEJ (CK-MB) W NEONATOLOGII

Składająca się z dwóch podjednostek kinaza kreatynowa (*creatine kinase*, CK) jest jednym z głównych enzymów odpowiadających za homeostazę energetyczną komórki. Izoenzym sercowy kinazy kreatynowej (*creatine kinase myocardial band*, CK-MB) to jedna z izoform enzymu, który występuje głównie w cytozolu miokardium. Wzrost stężenia CK-MB we krwi, zauważalny już 4–8 godzin od zadziałania czynnika uszkadzającego, stanowi uznany od wielu lat marker niedotlenienia komórek mięśnia sercowego⁽²⁵⁾.

Podobnie jak u pacjentów dorosłych, coraz więcej publikacji wskazuje na celowość oznaczania CK-MB u noworodków z podejrzeniem uszkodzenia mięśnia sercowego w wyniku PA. Bhasin i Kohli wykazali istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem CK-MB a wystąpieniem i stopniem ciężkości HIE. Wyniki przedstawiono jako średnią [odchylenie standardowe]: dla HIE I stopnia – 88,2 [15,0] U/l, HIE II stopnia – 450,9 [184,8] U/l i dla HIE III stopnia – 746,1 [106,5] U/l^(26–28). Sadoh i wsp. zaobserwowali jednak w swoim badaniu znamienne wzrost stężenia CK-MB w przypadku uszkodzenia tkanki mięśnia sercowego nie tylko u dzieci z PA, ale także u dzieci z ostrym uszkodzeniem nerek. Wykazana tym samym niska swoistość CK-MB, mimo wysokiej czułości, znacznie ogranicza jego przydatność jako biochemicznego markera niewydolności serca⁽²⁹⁾.

PODSUMOWANIE

Obserwowany w ostatnich latach wzrost zainteresowania możliwością powszechnego stosowania biomarkerów w diagnostyce chorób u noworodków przyczynił się do ogromnego rozwoju wiedzy w tym zakresie. Swoiste narządowo związki biochemiczne, wykorzystywane dotąd głównie w diagnozowaniu i leczeniu osób dorosłych, coraz częściej znajdują zastosowanie również u pacjentów pediatrycznych.

Niedotlenienie okołoporodowe jest częstym powikłaniem wczesnego okresu adaptacyjnego i w wielu przypadkach może się przyczyniać do rozwoju niewydolności poszczególnych narządów. Jedną z częstszych konsekwencji tego stanu jest upośledzenie funkcji serca. Dlatego też niezwykle istotne są badania ukierunkowane na możliwości wykorzystania markerów biochemicznych w diagnostyce powikłań kardiologicznych PA. Włączenie oznaczania laboratoryjnych wskaźników funkcji serca do codziennej, rutynowej praktyki neonatologicznej pozwoliłoby na wczesne wdrażanie terapii, znamienne zmniejszając zarówno ryzyko dalszych powikłań narządowych i neurorozwojowych w późniejszym okresie, jak i śmiertelność wśród noworodków.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Moshiro R, Mdoe P, Perlman JM: A Global view of neonatal asphyxia and resuscitation. *Front Pediatr* 2019; 7: 489.
- Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM: Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: an update. *World J Clin Pediatr* 2016; 5: 67–74.
- Popescu MR, Panaiteanu AM, Pavel B et al.: Getting an early start in understanding perinatal asphyxia impact on the cardiovascular system. *Front Pediatr* 2020; 8: 68.
- Jiang L, Li Y, Zhang Z et al.: Use of high-sensitivity cardiac troponin I levels for early diagnosis of myocardial injury after neonatal asphyxia. *J Int Med Res* 2019; 47: 3234–3242.
- Kariyappa M, Shivarudrappa S: N-terminal pro brain natriuretic peptide as a marker of myocardial dysfunction in newborns with perinatal asphyxia. *Int J Contemp Pediatr* 2020; 7: 997–1002.
- Wang XY, Zhang F, Zhang C et al.: The biomarkers for acute myocardial infarction and heart failure. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 2018035.
- Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K: Atrial and brain natriuretic peptides: hormones secreted from the heart. *Peptides* 2019; 111: 18–25.
- Fritz AS, Keller T, Kribs A et al.: Reference values for N-terminal pro-brain natriuretic peptide in premature infants during their first weeks of life. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 1193–1201.
- Irmak K, Tüten N, Karaoglu G et al.: Evaluation of cord blood creatine kinase (CK), cardiac troponin T (cTnT), N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and s100B levels in nonreassuring foetal heart rate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34: 1249–1254.
- Xiao X, Yan X, Li X et al.: [Application of plasma CK-MB, NT-proBNP and CT-1 in diagnosis of neonatal asphyxia complicating myocardial injury]. *Int J Lab Med* 2018; 12: 182–186.
- Vasiljević M, Nešić D, Krasić S et al.: Correlation between echocardiographic findings and biochemical markers in term newborns with moderate to severe perinatal asphyxia. *Arch Biol Sci* 2021; 73: 175–183.
- Letshwiti JB, Sirc J, O'Kelly R et al.: Serial N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement as a predictor of significant patent ductus arteriosus in preterm infants beyond the first week of life. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 1491–1496.
- Khan SS, Sithisarn T, Bada HS et al.: Urinary NT-proBNP levels and echocardiographic parameters for patent ductus arteriosus. *J Perinatol* 2017; 37: 1319–1324.
- Rodríguez-Blanco S, Oulego-Erroz I, Alonso-Quintela P et al.: N-terminal-probrain natriuretic peptide as a biomarker of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a prospective observational study. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53: 1073–1081.
- Khan S, Concina VA, Schneider D et al.: Role of NT-proBNP in the prediction of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 376–382.
- Zhou L, Xiang X, Wang L et al.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a biomarker of bronchopulmonary dysplasia or death in preterm infants: a retrospective cohort analysis. *Front Pediatr* 2019; 7: 166.
- Méndez-Abad P, Zafra-Rodríguez P, Lubián-López S et al.: NTproBNP is a useful early biomarker of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 2019; 178: 755–761.
- Montaner A, Pinillos R, Galve Z et al.: Brain natriuretic propeptide as an early marker of bronchopulmonary dysplasia or death in the preterm newborn. *Klin Padiatr* 2017; 229: 223–228.
- Montgomery AM, Bazzi-Asaad A, Asnes JD et al.: Biochemical screening for pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2016; 109: 190–194.
- Vijlbief DC, Benders MJNL, Kemperman H et al.: B-type natriuretic peptide and rebound during treatment for persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2012; 160: 111–115.e1.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction: Fourth universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2018; 138: e618–e651.
- Karlén J, Karlsson M, Eliasson H et al.: Cardiac troponin T in healthy full-term infants. *Pediatr Cardiol* 2019; 40: 1645–1654.
- Joseph S, Kumar S, Ahamed MZ et al.: Cardiac troponin-T as a marker of myocardial dysfunction in term neonates with perinatal asphyxia. *Indian J Pediatr* 2018; 85: 877–884.
- Abiramalatha T, Kumar M, Chandran S et al.: Troponin-T as a biomarker in neonates with perinatal asphyxia. *J Neonatal Perinatal Med* 2017; 10: 275–280.
- Teixeira RP, Neves AL, Guimarães H: Cardiac biomarkers in neonatology: BNP/NTproBNP, troponin I/T, CK-MB and myoglobin – a systematic review. *J Pediatr Neonat Individual Med* 2017; 6: e060219.
- Bhasin H, Kohli C: Myocardial dysfunction as a predictor of the severity and mortality of hypoxic ischaemic encephalopathy in severe perinatal asphyxia: a case-control study. *Paediatr Int Child Health* 2019; 39: 259–264.
- Giesinger RE, Bailey LJ, Deshpande P et al.: Hypoxic-ischemic encephalopathy and therapeutic hypothermia: the hemodynamic perspective. *J Pediatr* 2017; 180: 22–30.e2.
- Wan B, Pan X, Ma J et al.: Umbilical cord blood troponin I, myoglobin and CK-MB in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and the clinical significance. *Exp Ther Med* 2020; 19: 545–550.
- Sadov WE, Eregie CO, Nwaneri DU et al.: The diagnostic value of both troponin T and creatinine kinase isoenzyme (CK-MB) in detecting combined renal and myocardial injuries in asphyxiated infants. *PLoS One* 2014; 9: e91338.