

JACEK SKIENDZIELEWSKI, \*BOŻENA WERNER

# Zastosowanie peptydu natriuretycznego typu B w kardiologii dziecięcej oraz u dzieci bez patologii układu sercowo-naczyniowego

Utility of B-type natriuretic peptide in pediatric cardiology and in children without cardiovascular diseases

Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Bożena Werner

## Summary

B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) are released mainly by cardiomyocytes as a result of wall stress of heart chambers. BNP and NT-proBNP levels are physiologically highest in the first days of life. They gradually decrease reaching the levels similar to adults in preschool-age children.

BNP and NT-proBNP levels correlate with hemodynamic disturbances and clinical signs of heart failure in children with congenital heart anomalies. The assessment of BNP and/or NT-proBNP is useful in patients with dilated cardiomyopathy and pulmonary hypertension in monitoring the effectiveness of pharmacologic treatment.

In some cases it has been observed that BNP and NT-proBNP help to differentiate cardiogenic symptoms and signs from noncardiogenic ones. They can indicate cardiologic complications in certain chronic diseases. It should be always taken into consideration that e.g. brain oedema or severe infection may influence BNP and NT-proBNP results without cardiac involvement.

## Keywords

B-type natriuretic peptide, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, heart failure

## WSTĘP

Peptyd natriuretyczny typu B (BNP) został po raz pierwszy wyizolowany w 1988 roku z mózgu świni. Z tego względu początkowo używano określenia „mózgowy peptyd natriuretyczny” (ang. *brain natriuretic peptide*). Dalsze badania wykazały, że głównym miejscem jego syntezy są kardiomiocyty komórek serca, dlatego aktualnie obowiązująca nazwa tego związku to peptyd natriuretyczny typu B (ang. *B-type natriuretic peptide*). Najważniejszym czynnikiem stymulującym jego produkcję w mięśniu komórek serca jest ich rozciągnięcie wskutek zwiększenia przeciążenia ciśnieniowego (zwiększe-

nie obciążenia następczego) i/lub objętościowego (zwiększenie obciążenia wstępnego) serca (1). Powyższe zaburzenia hemodynamiczne mogą prowadzić do niewydolności serca. Z uwagi na fakt, iż brak jest patognomonicznego objawu dla niewydolności serca, zwłaszcza w tak heterogenicznej pod względem wieku i etiologii grupie pacjentów pediatrycznych, peptydy natriuretyczne stały się czułym i specyficznym markerem niewydolności serca, o ugruntowanej roli u dorosłych i o coraz szerszym znaczeniu u dzieci z niewydolnością serca (2, 3). Wiele stanów klinicznych współistniejących z niewydolnością serca lub stanowiących odrębną jednostkę

chorobową może wpływać na stężenie peptydów natriuretycznych, o czym zawsze należy pamiętać podczas interpretacji wyników.

## METABOLIZM

Prekursorem peptydu BNP jest propeptyd (proBNP), który po uwolnieniu do krwiobiegu rozkładany jest na dwa związki: aktywny BNP, czyli tzw. C-końcowy fragment proBNP, składający się z 32 aminokwasów, oraz nieaktywny N-końcowy fragment proBNP, zbudowany z 76 aminokwasów (ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* – NT-proBNP).

BNP po związaniu z receptorem aktywuje wewnątrzkomórkowe szlaki metaboliczne poprzez wzrost stężenia cGMP. Najważniejsze działanie BNP to: nasilenie diurezy, rozszerzenie naczyń oraz hamujący wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron i układ współczulny. BNP jest metabolizowany przy udziale receptora peptydu natriuretycznego oraz poprzez endopeptydazy, podczas gdy NT-proBNP jest wydalany głównie przez nerki.

Stężenia BNP i NT-proBNP zależą od wieku i płci. Najwyższe stężenia peptydów natriuretycznych odnotowuje się w okresie noworodkowym, w kolejnych miesiącach i latach obserwuje się ich stopniowe obniżanie. Przedziały norm dla poszczególnych grup wiekowych mają ogromne znaczenie. Z tego względu Nir i wsp. (4) na podstawie czterech prac z łącznym udziałem niespełna 700 dzieci od urodzenia do 18. roku życia wyznaczyli przedziały wiekowe, w których normy stężeń NT-proBNP są wspólne (tab. 1).

Czas połowicznego rozpadu NT-proBNP jest około sześciokrotnie dłuższy niż BNP i wynosi mniej więcej 120 minut. Wyjaśnia to dlaczego – mimo że oba związki są uwalniane do krwi w równomolowych ilościach – stężenia NT-proBNP są kilkakrotnie wyższe i wykazują znacznie mniejsze wahania w porównaniu z BNP. Ponadto NT-proBNP wykazuje trzykrotnie dłuższą stabilność w próbce krwi pełnej przechowywanej w temperaturze pokojowej, tj. 72 godziny. Z powyższych powodów to NT-proBNP jest znacznie częściej wykorzystywany w codziennej praktyce klinicznej.

## BNP I NT-PROBNP U DZIECI Z CHOROBAМИ UKŁADU KRAŻENIA

Wartość diagnostyczna i rokownicza BNP i NT-proBNP została najlepiej przebadana w populacji dorosłych pacjentów

z niewydolnością serca. Peptydy natriuretyczne mają w tej grupie chorych ugruntowaną pozycję, o czym świadczy fakt, iż podwyższone stężenie peptydu natriuretycznego jest częścią definicji niewydolności serca (5).

Należy podkreślić, że główną przyczyną niewydolności serca u dorosłych jest choroba niedokrwienna serca. Tymczasem u dzieci prym wiodą wrodzone wady serca oraz kardiomiopatia rozstrzeniowa (postaci rodzinna, pozapalna, w przebiegu chorób metabolicznych) (6).

W wadach serca ze zwiększonym przepływem płucnym, czyli przebiegających z przeciążeniem objętościowym lewej (VSD, PDA) lub prawej komory (ASDII), stężenia BNP i NT-proBNP korelują z wielkością lewo-prawego przecieku oraz stopniem nasilenia niewydolności serca (7-9). U pacjentów po operacji zespołu Fallota stężenia BNP i NT-proBNP odzwierciedlają stopień przeciążenia prawej komory serca: objętościowego (w niedomykalności zastawki płucnej) i/lub ciśnieniowego (w resztkowym zwężeniu odpływu z prawej komory serca), co jest ważnym czynnikiem rokowniczym w długoletniej obserwacji tej grupy pacjentów (10). U dzieci z kardiomiopatią rozstrzeniową stężenia BNP i NT-proBNP korespondują ze stopniem zaburzeń kurczliwości lewej komory serca oraz klinicznymi cechami niewydolności serca (11).

Kardiomiopatie cechują złe rokowanie i progresywny charakter. Farmakoterapia kilkoma lekami, której celem jest: zwiększenie kurczliwości lewej komory serca, zmniejszenie klinicznych cech niewydolności serca oraz poprawa jakości życia, stanowi pomost przed kwalifikacją do transplantacji serca. Peptydy natriuretyczne stanowią bardzo czuły marker zaburzeń hemodynamicznych, stąd są niezmiernie przydatne w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie niewydolności serca w tej grupie pacjentów, a także w momentach pogorszenia stanu ogólnego (12).

Tętnicze nadciśnienie płucne to stan, w którym dochodzi do podwyższenia oporu naczyniowego w łożysku płucnym i postępującej niewydolności prawej komory serca. Schorzenie najczęściej wiktła wrodzone wady serca ze zwiększonym przepływem płucnym, ale może też powstawać bez uchwytnej przyczyny, szczególnie u starszych dzieci (tzw. idiopatyczne nadciśnienie płucne). Stężenia NT-proBNP korelują silnie z ciśnieniem w tętnicy płucnej i oporem płucnym (13).

W świetle nowych możliwości farmakoterapii w tej jednostce chorobowej, stosowanej coraz szerzej również w Polsce

**Tab. 1.** Zakresy wartości stężeń NT-proBNP w zależności od wieku według Nira i wsp. (4)

Wiek	Mediana [pg/ml]	Zakres wartości [pg/ml]	5 centyl	95 centyl
0-2 doba	3183	260-13 224	321	11 987
3-28 doba	2210	28-7250	263	5918
1-12 miesiąc	141	5-1121	37	646
1-2 rok	129	31-675	39	413
2-6 rok	70	5-391	23	289
6-14 rok	52	5-391	10	157
14-18 rok	34	5-363	6	158

(m.in. inhibitorem fosfodiesterazy – sildenafilem czy doustnym blokerem receptora endotelinowego – bosentanem), oznaczanie stężeń omawianych peptydów staje się niesłychanie przydatnym narzędziem do monitorowania zarówno leczenia w okresie stabilnym, jak również jego modyfikacji w przypadku niezadkich w tej chorobie zaostrzeń (14).

## BNP I NT-PROBNP U DZIECI BEZ PATOLOGII UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Objawy kliniczne takie jak: duszność, *tachypnoe*, nieprawidłowe przyrosty masy ciała, wzmożona potliwość, obniżona tolerancja wysiłku mogą występować u dzieci z niewydolnością serca. Z drugiej strony każdy z powyższych objawów może być częścią obrazu klinicznego ostrego i/lub przewlekłych chorób ze strony układu oddechowego, np. przy zaostrzeniu astmy oskrzelowej, w odmie opłucnowej samoistnej, mukowiscydozie czy zapaleniu płuc. Z tego względu peptydy natriuretyczne mogą w niektórych sytuacjach klinicznych być przydatne w różnicowaniu kardiogennej i niekardiogennej przyczyny pochodzenia duszności, zwłaszcza w warunkach szpitalnego oddziału ratunkowego. Wykazano, że u pacjentów z dusznością pochodzenia kardiogennej wartości NT-proBNP są znacznie wyższe niż u pacjentów z dusznością w przebiegu choroby płuc (15, 16).

Niektóre leki szeroko stosowane w onkologii dziecięcej, szczególnie te z grupy antracyklin, mogą nawet po latach od wyleczenia choroby podstawowej być przyczyną rozwoju kardiomiopatii. Według niektórych autorów dotyczy to nawet 10-15% leczonych w przeszłości lekami z tej grupy. W schematach opieki onkologicznej znajdują się systematyczna ocena kardiologiczna oraz wykonywanie regularnie badań elektro- i echokardiograficznych. Monitorowanie BNP lub NT-proBNP może być prostym, tanim i czułym markerem wskazującym na pogorszenie funkcji skurczowej lub rozkurczowej komór serca (17, 18).

Peptydy natriuretyczne znajdują zastosowanie u pacjentów z mukowiscydozą. Wykazano, że podwyższone stężenie NT-proBNP stanowi czynnik predykcyjny rozwoju nadciśnienia płucnego w tej grupie chorych. Co ważne, stwierdzono, że wartości NT-proBNP u dzieci z niepowikłaną nadciśnieniem płucnym mukowiscydozą są podobne jak u dzieci zdrowych i nie wzrastają wraz z pogorszeniem parametrów funkcji płuc (19).

Podwyższone wartości NT-proBNP stwierdza się w wybranych chorobach neurologicznych. W badaniach z udziałem dorosłych stwierdzono to w urazach OUN, krwawieniu podpajęczynówkowym czy udarze (20). W badaniu Taske-sena i wsp. (21) z udziałem 50 dzieci z ostrymi chorobami ośrodkowego układu nerwowego (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, krwawienie dokomorowe) dokonano podziału na podgrupę ze współistniejącym obrzękiem mózgu i bez obrzęku. Stwierdzono istotnie wyższe NT-proBNP u dzieci

z obrzękiem mózgu w porównaniu z grupą kontrolną oraz brak istotnych różnic pomiędzy dziećmi bez obrzęku mózgu a grupą kontrolną.

U pacjentów z posocznicią podwyższone wartości NT-proBNP mogą świadczyć o zaburzeniach kurczliwości lewej komory serca, będącej złym czynnikiem rokowniczym u pacjentów z zakażeniem uogólnionym (22). Niemniej jednak w piśmiennictwie dostępnych jest wiele prac udowadniających, że w ciężkim zakażeniu obserwuje się wysokie NT-proBNP bez zajęcia serca. Odbywa się to najprawdopodobniej w mechanizmie wzmożonej ekspresji genu BNP pod wpływem burzy cytokin u pacjentów z sepsą (23).

Nieliczne doniesienia w populacji dorosłych wskazują na wzrost peptydów natriuretycznych u pacjentów z niewydolnością nerek, marskością wątroby, nadczynnością tarczycy, zatorowością płucną (24).

## PODSUMOWANIE

Ocena stężenia peptydów natriuretycznych w kardiologii dziecięcej stanowi ważne dodatkowe źródło informacji, zwłaszcza w przypadku dzieci z niewydolnością serca. Nie może jednak zastąpić skrupulatnego wywiadu, badania przedmiotowego czy badań obrazowych, choćby z uwagi na wpływ czynników spoza układu sercowo-naczyniowego. Nieocenione i coraz częściej rutynowo stosowane stało się monitorowanie przewlekłe chorych przy wykorzystaniu systematycznej oceny stężeń BNP/NT-proBNP, zwłaszcza z kardiomiopatią rozstrzeniową i nadciśnieniem płucnym. Niewątpliwie korzyść mogłoby odnieść także pacjenci z przewlekłymi chorobami niekardiologicznymi, w przebiegu których w czasie obserwacji może dojść do powikłań sercowo-naczyniowych, np. chorzy na mukowiscydozę czy leczeni z powodu choroby nowotworowej antracyklinami. W warunkach szpitalnego oddziału ratunkowego w niektórych sytuacjach klinicznych peptydy natriuretyczne mogłyby być przydatne w różnicowaniu przyczyn ostrej duszności. Nieliczne doniesienia sugerują, że stężenie peptydów natriuretycznych może być zwiększone w przebiegu chorób przebiegających bez zajęcia układu sercowo-naczyniowego, np. obrzęku mózgu, zakażenia uogólnionego.

Należy podkreślić, że prawidłowe stężenia peptydów natriuretycznych nie wykluczają istnienia patologii układu krążenia, ale dają pośrednią informację o stabilności hemodynamicznej pacjenta. Z kolei wartości podwyższone, zwłaszcza przy jednorazowym pomiarze, zawsze wymagają całościowej interpretacji z uwzględnieniem stanu klinicznego, chorób współistniejących oraz wieku (bardzo szerokie zakresy norm u dzieci poniżej 1 roku życia) (tab. 1). W przypadku kilkukrotnych pomiarów BNP i/lub NT-proBNP narastające ich wartości nakazują w pierwszej kolejności poszukiwać przyczyn kardiologicznych, mając zawsze na uwadze przyczyny pozasercowe.

**Konflikt interesów**  
**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów  
None

**Adres do korespondencji**

\*Bożena Werner  
Klinika Kardiologii Wieków Dziecięcego  
i Pediatrii Ogólnej WUM  
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa  
tel.: +48 (22) 317-95-88  
e-mail: bozena.werner@wum.edu.pl

**Piśmiennictwo**

1. Yasue H, Yoshimura M, Kikuta K et al.: Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circ* 1994; 90: 195-203.
2. Holmgren D, Westerlind A, Lundberg P-A, Wahlander H: Increased plasma levels of natriuretic peptide type B and A in children with congenital heart defects with left compared with right ventricular volume overload or pressure overload. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005; 25: 263-269.
3. Koch A, Zink S, Singer H: B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 861-866.
4. Nir A, Lindinger A, Rauh M et al.: NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 3-8.
5. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al.: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
6. Tomik A, Skiendzielewski J, Werner B: Przewodnozależne wrodzone wady serca u dzieci. *Nowa Ped* 2015; 1: 19-24.
7. Skiendzielewski J: Metody klinicznej oceny zaawansowania niewydolności serca u niemowląt z ubytkiem przegrody międzykomorowej. *Nowa Ped* 2013; 4: 135-142.
8. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S et al.: Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okoyama* 2003; 57: 191-197.
9. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M: Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Ped Int* 2003; 45: 249-254.
10. Pietrzak R, Werner B: Usefulness of NT-proBNP in assessment of right ventricular function in children after tetralogy of Fallot correction – a preliminary study. *Kardiol Pol* 2009; 67: 378-383.
11. Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C et al.: Serial measurements of serum NT-proBNP as markers of left ventricular systolic function and remodeling in children with heart failure. *Am Heart J* 2010; 160: 776-783.
12. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT et al.: Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1171-1177.
13. Ten Kate CA, Tibboel D, Kraemer US: B-type natriuretic peptide as a parameter for pulmonary hypertension in children. A systematic review. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 1267-1275.
14. Abman SH, Hansmann G, Archer SL et al.: Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circ* 2015; 132: 2037-2099.
15. Cohen S, Springer C, Avital A et al.: Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *Pediatrics* 2005; 115: 1347-1350.
16. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC et al.: Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 341-346.
17. Ekstein S, Nir A, Rein AJT et al.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker for acute anthracycline cardiotoxicity in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 440-444.
18. Mavinkurve-Groothuis AMC, Kapusta L, Nir A et al.: The role of biomarkers in the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: a review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25: 655-664.
19. Ben Tov A, Paret G, Sela BA et al.: N-terminal pro B-type natriuretic peptide (N-BNP) levels in cystic fibrosis patient. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 699-703.
20. Kirchoff C, Stegmaier, Bogner V et al.: Intrathecal and systemic concentration of NT-proBNP in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2006; 23: 943-949.
21. Taskesen M, Celik H, Yaramis A et al.: Role and clinical significance of plasma N-terminal brain natriuretic peptide measurement in children with brain edema. *Neuropediatrics* 2016; 47: 20-23.
22. McLean AS, Tang B, Nalos M: Increased B-type natriuretic peptide (BNP) level is a strong predictor for cardiac dysfunction in intensive care unit patients. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31: 21-27.
23. Li N, Zhang Y, Fan S et al.: BNP and NT-proBNP levels in patients with sepsis. *Front Biosci* 2013; 18: 1237-1243.
24. Phua J, Lim TK, Lee KH: B-type natriuretic peptide: issues for intensivist and pulmonologist. *Crit Care Med* 2005; 33: 2094-2103.

nadesłano: 14.03.2016  
zaakceptowano do druku: 29.03.2016