

Nespecifické a nejednoznačné pozitivní laboratorní nálezy

Kalousová M.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakulturní nemocnice v Praze

SOUHRN

Laboratorní vyšetření jsou nezbytnou součástí léčebně-preventivní péče. Slouží pro diagnostiku onemocnění, posouzení tíže choroby a její prognózy, monitoraci průběhu choroby, zjištění a sledování komplikací, posouzení rizik, ale též pro screening vybraných chorob. Klíčovým momentem je správná interpretace výsledků, zvláště pokud příčiny změn nejsou na první pohled zcela zřejmé či pokud do sebe nezapadá klinický stav a zobrazovací či laboratorní vyšetření. V práci se zaměřujeme na hodnocení výsledků, při kterých vycházíme ze základních předpokladů, že máme správný vzorek od správného pacienta, odběr proběhl standardním způsobem, byly vyloučeny preanalytické vlivy týkající se odběru a transportu materiálu a nedošlo ke kontaminaci materiálu. Případné změny jsou způsobeny biochemickými změnami v organismu či jejich možným vlivem na laboratorní analýzy. Vždy bychom si ale měli klást otázku, zda se jedná o problém, či pouze polohu výsledku mimo referenční rozmezí danou inter-individuální variabilitou v populaci, tzn. zda je případná změna významná a zda má dopad na další postup.

Klíčová slova: biomarker, falešně pozitivní, nespecifický, referenční rozmezí.

SUMMARY

Kalousová M.: Non-specific and ambiguous positive laboratory findings

Laboratory examinations are an indispensable part of therapeutic and preventive medical care. They serve for making diagnosis, evaluation of the severity of the disease and prognosis, monitoring of the course of the disease, detection of complications as well as for screening of selected diseases. The key moment is proper interpretation of results, mainly if the causes are not obvious at the first sight and if the clinical status does not fit imaging and laboratory results. The article focuses on the evaluation of results based on the facts that we have the right sample from the right patient, collection of the material has been done in a standard manner, preanalytical factors related to the material collection and transport have been eliminated and there is no contamination of the material. Possible changes then are caused by biochemical changes in the organism and their possible influence on laboratory analyses. We should always ask a question whether it is a real problem or just a position of the result out of the reference ranges given by the inter-individual variability in the population, i.e. whether the change is of importance and affects further process.

Keywords: biomarker, false positive, non-specific, reference interval.

Úvod

Laboratorní vyšetření jsou nezbytnou součástí léčebně-preventivní péče. Slouží pro diagnostiku onemocnění, posouzení tíže choroby a její prognózy, monitoraci průběhu choroby, zjištění a sledování komplikací, posouzení rizik, ale též pro screening vybraných chorob. V rámci výzkumné práce jsou pak testovány a validovány nové biomarkery, které jsou pak eventuálně následně zaváděny do klinické praxe. I pokud nejsou běžně využívány, pomáhají k pochopení biologických procesů v organismu a jejich změn za různých patologických stavů. Laboratorní testy poskytují významnou informaci o stavu nemocných, jsou důležité při rozhodování o dalším postupu, přispívají k určení diagnózy či jsou často zásadním ukazatelem zdravotního stavu a vodítkem pro další postup. Klíčovým momentem je správná interpretace výsledků, zvláště pokud příčiny změn nejsou na první pohled zcela zřejmé či pokud do sebe nezapadá klinický stav a zobrazovací či laboratorní vyšetření.

Tento článek volně navazuje na článek týkající se „normálních“ laboratorních nálezů a jejich možné interpretace, pokud se pacient necítí dobře [1]. Podobně jako byly v minulé práci hodnoceny falešné negativy,

je nyní cílem se podívat na nálezy pozitivní – nespecifické a nejednoznačné, často relativně drobné změny. Z hlediska výzkumu se může jednat sice o viditelné změny, ovšem třeba jen na hranici signifikance. Opět se nejedná o suchý výčet jednotlivých stavů, ale o podněty k přemýšlení o jejich významu.

Každá laboratoř má vypracovány pokyny pro standardizovaný odběr a přípravu pacienta, a pacient má být náležitě poučen, aby byly co možná nejvíce eliminovány ovlivnitelné faktory modifikující výsledek, jako je např. příjem potravy a tekutin, stres či fyzická aktivita [2,3]. I když chyby v této oblasti nelze zcela vyloučit, v následujícím textu se k tomu postavme, že odběr takto proběhl. Je dobře známo, že chyby v preanalytické fázi jsou nejčastějším zdrojem chyb. Zde se zaměříme především na nálezy, kdy se nejedná o chyby stran zacházení se vzorkem, ale o hodnoty dané stavem pacienta vyžadující podrobnější interpretaci.

Vycházíme tedy ze základních předpokladů, že:

- Máme správný vzorek od správného pacienta – byla vyloučena záměna.
- Odběr proběhl standardním způsobem – odběr krve ráno na lačno bez předchozí fyzické aktivity. U akutních stavů toto ovšem zcela splněno být nemusí, uvažujeme tedy alespoň, že nedošlo k ovlivnění např.

kapající infuzí.

- Byly vyloučeny preanalytické vlivy týkající se odběru a transportu materiálu – obtížný odběr a následná hemolýza, byla použita správná odběrová nádobka s příp. správným antikoagulantem, transport materiálu proběhl dle doporučení apod.
- Nedošlo ke kontaminaci materiálu, např. moči příměsemi, které by mohly imitovat patologické součásti, a to ani náhodou, ani uměle.

Jsou-li splněny tyto základní předpoklady a odběr proběhl tak, jak má, pak případné změny jsou způsobeny biochemickými změnami v organismu či jejich možným vlivem na laboratorní analýzy. Vždy bychom si ale měli klást otázku, zda se jedná o problém, či pouze polohu výsledku mimo referenční rozmezí danou inter-individuální variabilitou v populaci, tzn. zda je případná změna významná a zda má dopad na další postup.

Referenční rozmezí a inter-individuální variabilita

Referenční rozmezí zahrnuje 95 % výsledků populace. Jde o výsledky získané u referenční populace, tedy populace splňující určité předpoklady, což je nejčastěji nepřítomnost nemoci [2]. Jinými slovy, jedná se o 95 % osob považovaných za zdravé, i když interpretace definice zdraví dle WHO nemusí být vždy zcela jednoznačná (<http://www.who.int/about/mission/en/>) [4,1]. Tzn. část zdravých bude mít hodnoty mimo referenční rozmezí, což je dáno individuálně, konstitučně. U různých parametrů existuje různá intra-individuální variabilita, nicméně v rámci standardizovaného odběru jsou hodnoty často poměrně stabilní a k výkyvům dochází jen přechodně vlivem různých aktivit, stravy či v rámci cyklických změn. Podobně jako u nálezů v referenčním rozmezí bude mít zcela jiný význam např. mírně zvýšená koncentrace kreatininu v séru u různých konstitucí. V dalším hodnocení pak může pomoci určení glomerulární filtrace dle CKD-EPI dle platných doporučení, které zohledňuje alespoň pohlaví a rasu [5]. Dále je rozdíl, zda hodnota je stabilní či došlo k prudkému výkyvu v průběhu relativně krátké doby. Dynamika změn má opět zásadní význam pro diagnostiku, monitoraci i určení prognózy daného stavu. Při opakovaném vyšetření biomarkerů je třeba brát v úvahu též jejich poločas, tzn. jak rychle je možné očekávat změnu.

Některé biomarkery mají fyziologicky velmi nízké hodnoty (např. zánětlivé či nádorové markery) a z hlediska hodnocení jsou významné jejich zvýšené hodnoty, i když ani jejich nezvýšení nevylučuje problém [1,6]. U jiných parametrů, které jsou fyziologicky udržovány v určitém rozmezí, např. minerály nebo počet leukocytů, vadí výkyv ve smyslu jak plus, tak minus, a závažnost stavu pak souvisí nejen s velikostí změn, ale též časovým faktorem jejich vývoje a výchozím stavem. U jiných biomarkerů je naopak zásadní snížení hodnot, jako např. v případě těhotenského proteinu PAPP-A stanovovaného v rámci prenatálního screeningu v prvním trimestru těhotenství [7]. Velmi nízké hladiny PAPP-A jsou ovšem měřitelné i u netěhotných žen a i u mužů

a jejich mírné zvýšení naopak může souviset s problémem, např. akutním koronárním syndromem či chronickým onemocněním ledvin [8]. Na druhou stranu přechodné zvýšení je pro organismus výhodné např. z hlediska hojení cévního poškození [9]. Příklad PAPP-A také ukazuje možný různý význam biomarkeru v různých obdobích života. Zřejmě není důležité se zabývat jen tím, zda je významnější snížení či zvýšení určitého biomarkeru, zásadní je, že biomarker odráží chování organismu, který nereaguje tak, jak by za fyziologických okolností měl.

Dalším aspektem, který by bylo vhodné zmínit, je, že v našich podmínkách jsou běžně používány referenční meze pro naši českou populaci a kavkazskou rasu. V souvislosti s tím, jak se společnost stává čím dál více multikulturní, je třeba mít na paměti i určité rozdíly, které mohou vyvstat při posuzování výsledků u asijské nebo afroamerické populace. Klasickým příkladem je nezbytnost korekce rovnice CKD-EPI pro odhad glomerulární filtrace pro černou populaci [5].

Ovlivnění laboratorní analýzy

Hledáme-li zdroj možné chyby v analytické oblasti, budeme jistě uvažovat o možných interferencích při hemolýze, hyperbilirubinémii či chylozitě séra. Hemolýza nemusí být dána jen preanalyticky, ale může se jednat i o hemolytickou anémii danou dědičnými strukturálními defekty membrány erythrocytu, enzymatického vybavení nebo porušenou syntézou hemoglobinu, či autoimunitně nebo poškozením integrity membrány erythrocytu mechanismy v průběhu vaskulitid či při akutní glomerulonefritidě. Na vině může být i působení exogenních jedů, např. shiga toxin nebo hadí jedy [10]. Podobně chylozita může mít jako příčinu hypertriacylglycerolémii v rámci poruchy metabolismu lipoproteinů, nejen příjem tučné stravy před odběrem.

Jiným problémem může být poměrně vzácně interference heterofilních protilátek (HAMA, human anti-mouse antibodies) při imunochemických analýzách proteinových biomarkerů – nádorových markerů, hormonů nebo reaktantů akutní fáze. Příkladem mohou být falešně pozitivní hodnoty PSA po radikální prostatektomii [11] nebo chybění poklesu parathormonu u pacientky po parathyroidektomii [12]. V druhém případě se jednalo o pacientku po třech transplantacích ledviny a předchozí imunosupresivní léčbě protilátkou muromonab-CD3, která způsobila tvorbu heterofilních protilátek. Tyto protilátky mohou být ale přítomny u části jedinců i bez prokazatelné předchozí léčby monoklonálními protilátkami. Podezření na jejich přítomnost vzniká při absenci linearitity při ředění a řešením je pak vysycení HAMA a použití jiné esej. V obou výše uvedených případech byly s výhodou využity kozí protilátky. Kromě heterofilních protilátek může interferovat také revmatoidní faktor, který je možné opět vyvázat pomocí absorbentu [13].

Další oblast se bude týkat problematiky izolované a klinicky nevysvětlitelné elevace proteinů z důvodu jejich přítomnosti ve formě makroproteinů. V této souvislosti

je asi nejvíce známa přítomnost amylázy ve formě makroenzymu. Tvorba makroenzymů se zdaleka netýká jen amylázy, ale AST, GGT, CK, LD a dalších. Enzymy jsou přítomny i v komplexu o vysoké molekulové hmotnosti, který vzniká buď navázáním enzymu na molekulu imunoglobulinu nebo polymerizací enzymu či jeho vazbou na jinou transportní bílkovinu. Makroenzym má pak delší biologický poločas a způsobuje dlouhodobě zvýšenou sérovou aktivitu daného enzymu zjištěnou běžnou laboratorní analýzou. Řešením je pak precipitace séra polyethylenglykolem [14]. Je třeba zmínit, že tato problematika připadá v úvahu nejen u enzymů, i další proteiny mohou být ve formě makroproteinů. Falešně pozitivní výsledky vysoce senzitivního kardiálního troponinu I hsTnI z důvodu makrokomplexu obsahujícího IgG a fragmenty cTnI byly popsány již před lety [15]. Celkově se přítomnost makrotroponinu v literatuře uvádí u cca 5 % nemocných s elevací hsTnI [16].

Za pozornost stojí také průkaz nových monoklonálních gradientů a přechodná přítomnost oligoklonálních pásů v imunofixačním nálezu u pacientů s hematologickými malignitami po transplantaci kostní dřeně. Změny byly pozorovány asi u poloviny pacientů s maligním myelomem průměrně po dvou měsících po autologní transplantaci a k návratu došlo průměrně za 14 (4-32) měsíců. Jedná se zřejmě o běžný přechodný jev související s obnovou produkce imunoglobulinů, který je ovšem třeba sledovat, aby se v ojedinělých případech předešlo podcenění případného relapsu onemocnění se změnou izotypu monoklonálního imunoglobulinu [17].

V neposlední řadě stojí za zmínku interference kyseliny glykolové a glyoxylové, metabolitů etylenglykolu, při stanovení laktátu. Interference je pozorována především při stanovení laktátu metodou POCT než spektrofotometricky [18].

Vliv jiného onemocnění či terapie

Vliv jiného onemocnění či terapie se může projevit již ovlivněním laboratorní analýzy – hemolýza u hemolytické anémie, chylozita při hypertriacylglycerolémii, vliv léčby monoklonálními protilátkami či transplantace kostní dřeně. Také výchozí stav organismu bude určovat, jak intenzivní bude reakce na patogenní inzult a zda např. u vyčerpaného organismu nebude jen velmi malá [1]. Podobně může připadat v úvahu vliv stresu, kouření, fyzické aktivity, stravy či infuze, které jsme se snažili v počátku náležitým poučením pacienta a standardizovaným odběrem vyloučit, viz výše.

Řada biomarkerů se využívá s určitým jasným diagnostickým cílem, nicméně příčin, které působí jejich zvýšení, může být více, především pokud se jedná o mírnější elevace. Jedná se o biomarkery a stavy, které jsou obecně velmi dobře známy, přesto jistě není na škodu je alespoň stručně zmínit. Typickými příklady jsou zánětlivé parametry jako C-reaktivní protein, orosomukoid či fibrinogen, které se mohou zvyšovat nejen u infekce, ale obecně u jakékoli reakce akutní fáze, po operaci či jako nespecifické nádorové markery

[19]. Podobně nádorové markery, i když již jejich název asociuje jejich význam, mohou být zvýšeny i z nenádorových příčin, jako je zánět, mechanické poškození, regenerace tkáně, hypertrofie orgánu či vlivem poškození funkce jater nebo ledvin, pokud se tyto orgány podílejí na jejich degradaci a eliminaci [6]. Další samostatnou skupinu tvoří kardiomarkery. Kardiální troponiny se z kardiomyocytů mohou uvolnit při jejich nekróze, apoptóze či regeneraci. Zvyšují se pak nejen u akutního infarktu myokardu, ale např. u jiných srdečních onemocnění – poruchy srdečního rytmu, srdeční selhání, kardiomyopatie, myokarditida, dále v případě plicní embolie, po operačních výkonech, extrémní fyzické zátěži, po podání léků s kardiotoxickým účinkem, vlivem sepse či snížené funkce ledvin [20]. Podobně existuje řada nespecifických příčin elevací natriuretických peptidů. Za zmínku stojí také rozdílný vliv inhibitoru neprilysinu, který je novým lékem pro léčbu srdečního selhání, na BNP (brain natriuretic peptide) a druhou část jeho prohormonu, NT-proBNP (N-terminální proBNP). Neprilysin fyziologicky štěpí BNP a při jeho inhibici dochází ke zvýšení hladin BNP v krvi. Eliminace NT-proBNP naopak není závislá na neprilysinu a léčbě jeho inhibitory, proto se sledování NT-proBNP po zahájení léčby jeví jako vhodný biomarker [21].

Významným faktorem ovlivňujícím řadu biomarkerů je snížená funkce ledvin. Na prvním místě nelze nezmínit kardiomarkery a z nich především troponin, který je rozhodující z hlediska diagnostiky akutního infarktu myokardu bez ST-elevace na EKG. V případě renální insuficience jsou diskutovány různé postupy. Jednou z možností je zvýšení limitu pro vstupní hodnotu, což ovšem snižuje senzitivitu testu, a hrozí nediodagnostikování problému. Jako vhodnější se jeví sledování velikosti změn při nezvýšení limitu pro vstupní vyšetření. K tomuto postupu byl nedávno navržen diagnostický algoritmus, který je ovšem potřeba ověřit v samostatné studii [22]. Další významnou skupinou biomarkerů, které mohou být ovlivněny funkcí ledvin, jsou nádorové markery. Nejvíce jsou ovlivněny β 2-mikroglobulin, chromogranin, ferritin, CEA (karcinoembryonální antigen) nebo AFP (α -fetoprotein). K dalším, které se mohou rovněž měnit, i když již méně, patří SCC (antigen skvamózních buněk), CYFRA 21-1, CA15-3 nebo CA 19-9 [6,23]. Vliv snížené funkce ledvin můžeme pozorovat také u řady parametrů měřených v rámci výzkumu. Často je otázkou, zda se jedná pouze o vliv snížené glomerulární filtrace či obraz komplexních metabolických změn.

Podobně je jistě vhodné zmínit samostatně vliv onemocnění jater a žlučových cest, kdy je zapotřebí vzít v úvahu nejen známky poškození a nedostatečnou syntézu řady látek, ale též možnost nedostatečné degradace jiných látek, které jsou v játrech za fyziologických okolností metabolizovány. Opět se nabízí nádorové markery a jejich elevace z nenádorových příčin – AFP, CA19-9, CEA [6].

Další situací, která je provázána řadou laboratorních změn, je vystupňovaná zánětlivá reakce jako komplexní neuroimunoendokrinní odpověď organismu na patogenní inzult. Změny potom budou mnohem širší než jen elevace zánětlivých parametrů, budou odrážet orgáno-

vé poškození a metabolické odchylky. Patří k nim též hyperglykémie, která je běžnou součástí obrazu patologického stavu, aniž by přitom šlo o nemocné s diabetes mellitus [24]. Stav bude odeznívat postupně, změny v zánětlivých parametrech je možné vidět v závislosti na jejich poločase. Navíc např. humorální imunitní reakce v centrálním nervovém systému ustupuje velmi pomalu poté, co byl nemocný úspěšně залéčen a nemoc klinicky překonána. Tvorba protilátek intrathékálně byla např. prokázána i roky po prodělané herpetické encefalitidě [19]. Infekční agens může mj. způsobit u vnímavých jedinců nespecifickou polyklonální aktivaci imunitního systému spojenou s tvorbou protilátek včetně autoprotilátek. Regulační mechanismy se ovšem snaží uvést narušené imunitní reakce do rovnováhy a skutečné autoimunitní onemocnění vzniká jen za určitých okolností [25].

Závěr

Závěrem můžeme shrnout, že laboratorní výsledky je třeba hodnotit individuálně v souvislosti s anamnézou, klinickým stavem a výsledky dalších vyšetření a že ne každá patologická hodnota umožňuje vyslovit jednoznačný diagnostický závěr. Na prvním místě je třeba vyloučit preanalytické chyby a mít jistotu standardizovaného odběru. Dále je potřeba vzít v úvahu šíři referenčního rozmezí a změny v čase, a zabývat se biochemickými pochody v organismu v komplexních situacích a jejich možným ovlivněním laboratorních analýz. Zásadní otázkou by vždy mělo být, zda je případná změna významná a zda má dopad na další postup či jen nějakým způsobem souvisí se základní patologií.

Literatura

1. **Kalousová, M.** „Normální“ laboratorní nálezy. *Klin. Biochem. Metab.*, 2017, 25 (46), 3, p. 92-95.
2. **Racek, J. et al.** Klinická biochemie. 2. přepracované vydání. Praha: Galén, 2006, 329 p.
3. **Zima, T.** Laboratorní diagnostika. Třetí doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén, 2013, 1146 p.
4. <http://www.who.int/about/mission/en/>
5. **Zima, T., Racek, J., Tesař, V., Viklický, O., Teplan, V., Schück, O., Janda, J., Friedecký, B., Kubíček, Z., Kratochvíla, J., Rajdl, D., Šálek, T., Kalousová, M., Granátová, J.** Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie) České nefrologické společnosti ČLS JEP a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP. *Klin. Biochem. Metab.*, 2014, 22 (43), 3, p. 138-152.
6. **Valík, D., Nekulová, M., Zdražilová Dubská, L., Springer, D., Malbohan, I., Zima, T., Topolčan, O., Fuchsová, R., Svobodová, Š.** Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi. *Klin. Biochem. Metab.*, 2014, 22 (43), 1, p. 22-39.
7. Doporučení o laboratorním screeningu vrozených vývojových vad v prvním a druhém trimestru těhotenství. Systém provádění screeningu v 1. a 2. trimestru je dán dohodou mezi laboratoří, gynekology a genetiky. *Klin. Biochem. Metab.*, 26 (47), 2018, 3, p. 138-141.
8. **Kalousová, M., Tesař, V., Muravská, A., Zima, T.** Pregnancy-associated plasma protein A: spotlight on kidney diseases. *Clin Chem Lab Med.*, 2012, 50, 7, p. 1183-90.
9. **Bale, L.K., Resch, Z.T., Harstad, S.L., Overgaard, M.T., Conover, C.A.** Constitutive expression of pregnancy-associated plasma protein-A in arterial smooth muscle reduces the vascular response to injury in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2013, 304, 2, p. E139-44.
10. **Klener, P. et al.** Vnitřní lékařství. Čtvrté, přepracované a doplněné vydání. Praha: Galén, Karolinum, 2011, 1174 p.
11. **Park, S., Wians, F.H. Jr., Cadeddu, J.A.** Spurious prostate-specific antigen (PSA) recurrence after radical prostatectomy: interference by human antimouse heterophile antibodies. *Int J Urol.*, 2007, 14, 3, p. 251-253.
12. **Levin, O., Morris, L.F., Wah, D.T., Butch, A.W., Yeh, M.W.** Falsely elevated plasma parathyroid hormone level mimicking tertiary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.*, 2011, 17, 2, p. e8-11.
13. **Cavalier, E., Carlisi, A., Chapelle, J.P., Delanaye, P.** False positive PTH results: an easy strategy to test and detect analytical interferences in routine practice. *Clin Chim Acta.*, 2008, 387, 1-2, p. 150-152.
14. **Komrsková, J., Hejlová, I., Kubíček, Z., Bartošová, K., Jabor, A., Franeková, J.** Průkaz makro AST v běžné klinické praxi. *Klin. Biochem. Metab.*, 2015, 23 (44), 4, p. 171-174.
15. **Michielsen, E.C., Bisschops, P.G., Janssen, M.J.** False positive troponin result caused by a true macrotroponin. *Clin Chem Lab Med.*, 2011, 49, 5, p. 923-925.
16. **Warner, J.V., Marshall, G.A.** High incidence of macrotroponin I with a high-sensitivity troponin I assay. *Clin Chem Lab Med.*, 2016, 54, 11, p. 1821-1829.
17. **Kušnierová, P., Zeman, D., Šigutová, R., Švagera, Z., Zahradová, L., Hájek, R.** Obtížně interpretovatelné nálezy elektroforéz a imunofixací u pacientů s mnohočetným myelomem po autologní transplantaci. *Klin. Biochem. Metab.*, 2017, 25 (46), 2, p. 59-63.
18. **Racek, J., Petříková, V., Rajdl, D., Novák, I.** Otrava etylenglykolem a falešně vysoká hladina laktátu. *Klin. Biochem. Metab.*, 2017, 25 (46), 1, p. 32-35.
19. **Thomas, L.** Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Auflage. Frankfurt, Germany: TH-Books, 2012, 2360 p.
20. **Friedecký, B., Jabor, A., Kratochvíla, J., Rajdl, D., Kettner, J., Franeková, J., Janota, T., Pudil, R., Hnátek, T., Rokyta, R.** Doporučení ČSKB: Používání kardiálních troponinů při podezření na akutní koronární syndrom. *Klin. Biochem. Metab.*, 2015, 23 (44), 2, p. 71-77.
21. **Myhre, P.L., Vaduganathan, M., Claggett, B., Packer, M., Desai, A.S., Rouleau, J.L., Zile, M.R., Swedberg, K., Lefkowitz, M., Shi, V., McMurray, J.J.V., Solomon, S.D.** B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol.*, 2019, pii: S0735-1097(19)30275-X.
22. **Kraus, D., von Jeinsen, B., Tzikas, S., Palapies, L., Zeller, T., Bickel, C., Fette, G., Lackner, K.J., Drechsler, C., Neumann, J.T., Baldus, S., Blankenberg, S., Münzel, T., Wanner, C., Zeiher, A.M., Keller, T.** Cardiac Troponins for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc.*, 2018, 7, 19, p. e008032.
23. **Kalousová, M.** Komentář k článku Specifika diagnostiky infarktu myokardu v chronického onemocnění ledvin. *Postgraduální nefrologie*, 2019, XVII, 1, p. 31-32.
24. **Beneš, J.** Vývoj názorů na patofyziologii sepse. *Vnitř Lék.*, 2017, 63, 7-8, p. 481-487.

25. **Hořejší, V., Bartůňková, J., Brdička, T., Špíšek, R.**
Základy imunologie. 6.aktualizované vydání. Praha: Triton, 2017, 297 p.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZ ČR VFN64165 a Progres Q25.

Autorka není ve střetu zájmů.

Do redakce došlo 1. 4. 2019

*Adresa pro korespondenci:
Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky
1. LF UK a VFN
Kateřinská 32, 121 08 Praha 2
tel.: +420 224964212
fax: +420 224962848
e-mail: marta.kalousova@lf1.cuni.cz*