

УДК 616.127-005.8-097.3-07

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-104-115

ГЕТЕРОФИЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА – РЕДКАЯ, НО ЗНАЧИМАЯ ПРИЧИНА ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ

А.М. Чаулин^{1,2}, П.Д. Дуплякова^{1,2}, Д.В. Дупляков^{1,2}¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», ул. Аэродромная, 43, Самара, Российская Федерация, 443070;² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099

Основные положения

• Практикующие врачи регулярно сталкиваются с необъяснимыми (ложноположительными) причинами и механизмами повышения концентраций сердечных тропонинов. Одной из наиболее значимых и распространенных причин ложного повышения уровней сердечных тропонинов являются гетерофильные антитела. В отечественных и зарубежных базах данных отсутствуют статьи, в которых подробно систематизирована информация о распространенности, механизмах повышения и способах борьбы с данной причиной ложноположительного повышения концентрации сердечных тропонинов, что и стало целью данной работы.

Резюме

Согласно традиционным представлениям, кардиоспецифические тропонины (сTnT и сTnI) являются наиболее важными лабораторными биомаркерами, обладающими высокой диагностической ценностью при инфаркте миокарда. Появление высоко- и ультравысокочувствительных систем определения сTnT и сTnI расширило диагностические возможности в отношении других заболеваний, при которых в патологический процесс вовлекается ткань миокарда, что тем самым представляет дополнительную прогностическую ценность. Учитывая столь важное значение и широкие возможности для использования сTnT и сTnI, которые не ограничиваются только диагностикой инфаркта миокарда, существует острая необходимость тщательного установления всех факторов, способных каким-либо образом повлиять или исказить результат лабораторного исследования сыворотки крови. Среди известных факторов, влияющих на повышение сTnT и сTnI в сыворотке крови, наибольшую роль играют гетерофильные антитела. В настоящем обзоре подробно рассмотрены основные причины образования гетерофильных антител, механизмы их влияния на концентрацию сTnT и сTnI, а также способы выявления и борьбы с гетерофильными антителами.

Ключевые слова

Гетерофильные антитела • Сердечные тропонины • Ложноположительные результаты • Сердечно-сосудистые заболевания • Инфаркт миокарда

Поступила в редакцию: 12.07.2024; поступила после доработки: 13.08.2024; принята к печати: 05.09.2024

HETEROPHILE ANTIBODIES – A RARE BUT SIGNIFICANT CAUSE OF FALSE POSITIVE CARDIAC TROPONIN LEVELS

A.M. Chaulin^{1,2}, P.D. Duplyakova^{1,2}, D.V. Duplyakov^{1,2}¹ State Budgetary Healthcare Institution “Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov”, 43, Aerodromnaya St., Samara, Russian Federation, 443070; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University”, 89, Chapayevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099

Highlights

• Practitioners regularly encounter unexplained (false-positive) causes and mechanisms of increased concentrations of cardiac troponins. One of the most significant and common causes of false increases in cardiac troponin levels are heterophile antibodies. There are no articles in domestic and foreign databases that systematize in detail information about the prevalence, mechanisms of increase and ways to combat this cause of false-positive increase in cardiac troponin concentration, which was the purpose of this manuscript.

Для корреспонденции: Полина Дмитриевна Дуплякова, polina_duplyakova@yahoo.com; адрес: ул. Аэродромная, 43, Самара, Российская Федерация, 443070

Corresponding author: Polina D. Duplyakova, polina_duplyakova@yahoo.com; address: 43, Aerodromnaya St., Samara, Russian Federation, 443070

Abstract

According to traditional concepts, cardiospecific troponins (cTnT and cTnI) are the most important laboratory biomarkers with high diagnostic value in myocardial infarction (MI). The development of new generations of methods for determining cTnT and cTnI, also called high- and ultra-sensitive methods, has expanded the diagnostic capabilities of cardiac troponins in relation to other diseases in which myocardial tissue is involved in the pathological process, thereby carrying additional prognostic value. Given the wide scope for use of cTnT and cTnI, which is not limited to the diagnosis of MI, there is an urgent need to carefully identify all factors that can in any significant way affect or distort the result of laboratory testing of blood serum for cTnT and cTnI. Among all known factors affecting the concentration of cTnT and cTnI, heterophile antibodies are the most significant in terms of the degree of change (increase) in serum levels. In this review, we will consider the main causes of the formation of heterophile antibodies, the mechanisms of their influence on the concentration of cTnT and cTnI, as well as methods for detecting and combating heterophile antibodies.

Keywords

Heterophile antibodies • Cardiac troponins • False-positive result • Cardiovascular diseases • Myocardial infarction

Received: 12.07.2024; received in revised form: 13.08.2024; accepted: 05.09.2024

Список сокращений

БГА	– блокатор гетерофильных антител	ЭКГ	– электрокардиограмма
ДИ	– доверительный интервал	ЭхоКГ	– эхокардиография
ИМ	– инфаркт миокарда	cTnT и cTnI	– кардиоспецифические тропонины Т и I
КФК-МВ	– креатинфосфокиназа МВ		

Введение

Благодаря двум ключевым критериям – высокой чувствительности и специфичности – кардиоспецифические тропонины Т и I (cTnT и cTnI) считаются наиболее эффективными биомаркерами инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Вместе с тем известно, что кроме миокарда тропонины экспрессируются в скелетной мышечной ткани и стенках полых и легочных вен [2–4].

С момента появления первых иммуноанализов методы определения cTnT и cTnI в сыворотке крови были усовершенствованы, что произвело революцию в диагностике ИМ. Прежде всего значительно повысилась их чувствительность: так, предел обнаружения, или минимальная определяемая концентрация, первых прототипов составлял ~100–500 нг/л, тогда как у современных иммуноанализов показатель может быть менее 1 нг/л [1, 5]. Так, у здоровых людей удалось определить крайне низкую концентрацию тропонина – 0,12 нг/л, т. е. практически в 10 раз меньшую, чем позволяют стандартные высокочувствительные методики. Благодаря такой высокой чувствительности тропонин I удалось определить у 96,8% абсолютно здоровых людей [6].

Высокая чувствительность новых (высоко- и ультрачувствительных) тест-систем позволила разработать ранние алгоритмы диагностики ИМ. В первые 1–3 ч низкие уровни cTnT и cTnI, кото-

рые ранее были невидимыми для умеренно чувствительных тест-систем, стали отчетливо фиксироваться современными иммуноанализаторами. Кроме того, удалось показать, что сердечные тропонины в низких концентрациях присутствуют в ротовой жидкости и моче [7, 8].

Вместе с тем хорошо известно, что cTnT и cTnI повышаются при многих патологических (артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких и другие) и физиологических (физические нагрузки, психоэмоциональные стрессы) состояниях [1, 9].

Выделяют три группы причин повышения сердечных тропонинов: повышение уровня cTnT и cTnI, обусловленное повреждением миокарда при первичном поражении сердца, повреждением миокарда при несердечных заболеваниях и повышение cTnT и cTnI, связанное с преаналитическими и аналитическими факторами. В последнем случае повышение уровня cTnT и cTnI происходит без какого-либо повреждения миокарда и обусловлено влиянием физико-химических (гемолиз, липемия, наличие сгустков в пробе и другие) либо биологических (наличие гетерофильных антител, повышение уровня билирубина, щелочной фосфатазы, ревматоидного фактора) факторов на результат лабораторного исследования.

Повышение сTnT и сTnI, обусловленное аналитическими и преаналитическими факторами не только не несет диагностической и прогностической ценности, но и крайне нежелательным образом может влиять на лечебно-диагностический процесс. Наиболее значимый вклад с точки зрения изменения концентрации (степени повышения) сердечных тропонинов вносят гетерофильные антитела. В этой работе мы последовательно рассмотрим причины и механизмы образования гетерофильных антител, обсудим их влияние на концентрацию сTnT и сTnI, а также способы выявления и борьбы с данной интерференцией.

Влияние гетерофильных антител на концентрацию сTnT и сTnI: клинические данные

Поиск оригинальных исследований и клинических случаев, посвященных сердечным тропонинам, осуществлен в базе данных PubMed/Medline с использованием ключевых слов *heterophilic antibodies, cardiac troponins, troponin I, troponin T*. Были найдены 34 работы, удовлетворяющие критериям поиска, из них 13 – клинические случаи.

Гетерофильные антитела представляют собой эндогенные антитела в сыворотке/плазме человека, которые могут мешать иммунологическим анализам, приводя к ложному завышению или (редко) занижению измеренных значений [10–14]. Распространенность гетерофильных антител чрезвычайно вариабельна и составляет 0,1–3% в общей популяции [12]. Основными причинами образования гетерофильных антител являются контакты с домашними и дикими животными, переливание крови, аутоиммунные заболевания, гематологические злокачественные новообразования, диализ и беременность [13]. Гетерофильные антитела в последнее время стали предметом активного внимания, т. к. демонстрируют значимое влияние на результаты лабораторных показателей. При этом подобная интерференция затрагивает практически все сферы медицины, не ограничиваясь только кардиологией. А. Morton в статье с примечательным названием «Когда лабораторные анализы лгут ... гетерофильные антитела» (*When lab tests lie ... heterophile antibodies*) отмечает, что гетерофильные антитела создают ряд проблем в диагностике многих заболеваний, при которых используются иммунохимические (иммуноферментные, иммунохемилюминесцентные, иммунофлуоресцентные, радиоиммунные и другие) методы определения биомаркеров. Гетерофильные антитела могут влиять на широкий спектр лабораторных тестов, приводя к ложному повышению онкомаркеров, уровней гормонов, маркеров ИМ, мониторинга лекарственной терапии и др. [13].

Первый клинический случай ложноположительного результата сTnI, обусловленного влиянием ге-

терофильных антител, описан в 1998 г. Т. Fitzmaurice с соавт. Пациент 69 лет перенес операцию по поводу инфраренальной аневризмы. Концентрация сTnI после операции составила 106 мкг/л при норме 0,5 мкг/л. Спустя 5 ч от момента первого определения концентрация сTnI возросла примерно в полтора раза – до отметки 146 мкг/л, что наводило врачей на мысли о возникновении ишемического повреждения миокарда. В то же время данные клинико-функциональных методов, в том числе ЭКГ, не подтверждали развитие ишемии миокарда, а концентрация другого маркера – креатинфосфокиназы МВ-изоформы (КФК-МВ) – также была в пределах нормы (2,9 мкг/л). После обработки данной пробы специальным раствором – блокатором гетерофильных антител (БГА) – концентрация сTnI снизилась до 1,5 мкг/л, хотя все еще была выше нормы. При исследовании образцов крови пациента (необработанного и обработанного БГА) другими иммунохимическими тест-системами концентрации сTnI и сTnT оказались в пределах нормы (ниже 0,5 мкг/л) [15].

Двумя годами позже S. Kazmierczak с соавт. обнаружили ложноположительное повышение сTnT и сTnI у 75-летней белой женщины после хирургической операции. Примечательно, что в период нахождения в стационаре уровни сTnT и сTnI то повышались, доходя до 40 мкг/л, то резко снижались, что косвенным образом свидетельствовало о влиянии каких-то других факторов (не ишемии) на результат. Кроме того, при инкубации образцов крови с неиммунной мышью сывороткой происходило уменьшение уровней сTnI и сTnT во всех полученных от пациентки образцах примерно в два раза [16].

К. Уео с соавт. проанализировали 200 образцов сыворотки крови с положительными значениями сTnI. После добавления БГА оказалось, что четыре образца крови имели ложноположительные результаты, т. е. процент ложноположительных результатов в данной популяции составил 2%. Концентрация сTnI в необработанных и обработанных БГА образцах крови менялась от 2 до 70 раз. Тестирование тех же самых образцов крови при помощи другой системы определения сTnI не показало признаков интерференции гетерофильных антител [17]. D. Uettwiller-Geiger с коллегами исследовали уровни сTnI в 101 образце сыворотки крови пациентов при помощи тест-системы Access AccuTnI (Beckman Coulter, США) и обнаружили интерференцию гетерофильными антителами в двух образцах, т. е. 2%. Инкубация данных образцов с БГА эффективно снижала концентрацию сTnI до референтных значений [18].

G. White с соавт. описали случай ложноположительного повышения сTnT у 46-летнего мужчины, который обратился к врачу с жалобами на боли в груди и левой руке. Концентрация сTnT в цельной крови, измеренная при помощи количественного экспресс-анализа Roche CARDIAC T (Roche

Diagnostics, Швейцария), составила 0,59 мкг/л, что в 5,9 раза выше верхней референтной границы (0,1 мкг/л). В связи с подозрением на ИМ пациенту выполнена коронарная ангиография, которая оказалась нормальной. Исследование концентрации сTnT в плазме крови пациента на другом анализаторе (Roche T STAT, Roche Diagnostics, Швейцария) также не показало повышенных значений. После обработки цельной крови нормальной мышинной сывороткой (Sigma-Aldrich, США) уровень сTnT снизился до референтного предела (0,1 мкг/л) [19]. Сразу два случая ложноположительного повышения сTnI (Dade Behring Dimension RxL, Siemens Healthineers, Германия), обусловленного гетерофильными антителами, были описаны итальянскими исследователями под руководством М. Cassin. В первом случае у 64-летней женщины с тромбоэмболией легочной артерией значения сTnI постоянно варьировали в повышенных пределах (от 23 до 0,43 мкг/л) по сравнению с референтным диапазоном (0,13 мкг/л). Хотя врачи и подозревали наличие повреждения миокарда, нередко характерное для тромбоэмболии легочной артерии, их смущал тот факт, что ЭКГ и значения КФК-МВ были в норме, в результате чего они заподозрили интерференцию. После обработки пробы пациента БГА уровень сTnI оказался ниже верхнего контрольного предела ($< 0,13$ мкг/л). У второй пациентки, поступившей в отделение неотложной помощи с болями в груди, также отмечались колебания уровня сTnI (Dade Behring Dimension RxL, Siemens Healthineers, Германия) – от 0,19 до 0,36 мкг/л, что наводило на мысль об ИМ. Однако нормальные данные ЭКГ и уровни КФК-МВ все также смущали при постановке окончательного диагноза. Обработка проб раствором БГА привела к нормализации значений сTnI и помогла исключить диагноз ИМ [20].

R.J. Knoblock с соавт. описали клинический случай ложноположительного повышения сTnI у 53-летней пациентки, которая в прошлом перенесла ИМ. Больная была госпитализирована с жалобами на боль в груди с подозрением на повторный ИМ. Концентрация сTnI (Abbott AxSYM сTnI, Abbott Laboratories, США) в сыворотке крови при поступлении составила 6,2 мкг/л, что было значительно выше референтного значения (0,4 мкг/л). При взятии крови через 8 и 24 ч от момента поступления уровень сTnI составил 5,5 и 5,1 мкг/л соответственно. Однако данные ЭКГ и уровни КФК и КФК-МВ были в пределах нормы. Проба с дипиридамолом также не показала признаков ишемии миокарда, а по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) фракция выброса соответствовала норме. Позже данная пациентка несколько раз обращалась с подобными жалобами в отделение неотложной помощи. По результатам коронарографии не было выявлено признаков аномалий просвета венечных со-

судов. В целом за 3 мес. у нее зарегистрировано 16 положительных результатов сTnI на анализаторе Abbott AxSYM (Abbott Laboratories, США). Из-за постоянно повышенного уровня сTnI, не соответствующего клинической картине, данным клинико-функциональных методов исследования и лабораторным результатам других кардиомаркеров, был заподозрен ложноположительный результат. При определении сTnT (Roche Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Швейцария) и сTnI на другой тест-системе (Dade Behring Dimension RxL, Siemens Healthineers, Германия) результаты оказались ниже предела обнаружения для данных тест-систем. Примечательно, что в отличие от других случаев, добавление БГА у этой пациентки приводило к еще большему повышению концентрации сTnI. Для удаления интерферирующих антител исследователи пропускали образец сыворотки крови через иммобилизованную колонку с белком А (Sigma-Aldrich, США), после чего концентрация сTnI снизилась с 7,9 до 0,2 мкг/л [21].

W. Kim и соавт. были выявлены 25 случаев ложноположительного повышения сTnI (Dade Behring Dimension RxL, Siemens Healthineers, Германия), обусловленного гетерофильными антителами класса G (IgG). Данные пациенты страдали различными заболеваниями, которые, по мнению исследователей, могли индуцировать образование гетерофильных антител: эндокринные нарушения, недавние операции, болезни сердца, почечная недостаточность, легочные заболевания, желудочно-кишечные заболевания, рак и заболевания соединительной ткани. Затем исследователи оценили эффективность нейтрализации интерферирующего эффекта гетерофильных антител при помощи БГА. В 9 из 13 образцов сыворотки крови действие БГА было эффективным и приводило к значительному снижению уровней сTnI. Вместе с тем в четырех образцах сыворотки крови нормализовать значения сTnI не удалось ни при помощи БГФ, ни мышинной сыворотки, содержащей иммуноглобулины IgG1/IgG2a, на основании чего авторы предположили существование в данных образцах гетерофильных антител со специфичностью к компонентам анализа, отличным от гетерофильных антител или мышинного иммуноглобулина [22].

M. Zaninotto с соавт. сообщили о случае ложноположительного повышения сTnI у 29-летней женщины с инфекционным миокардитом в анамнезе. Концентрации сTnI, определенные при помощи системы Dade Behring Dimension RxL (Siemens Healthineers, Германия), были значительно повышены и варьировали от 6,0 до 12,2 мкг/л при норме до 0,15 мкг/л. Заподозрив некорректно завышенный результат на основании несоответствия лабораторных данных клинической картине, исследователи измерили уровни сTnI при помощи других

тест-систем, концентрация при этом оказалась диагностически незначимой. Предположив влияние гетерофильных антител, исследователи обработали пробу сыворотки крови реактивом БГА, что привело к резкому падению концентрации сТnI – с 7,73 до 0,15 мкг/л [23].

S. Fleming с соавт. изучали распространенность ложноположительных значений сТnI (Access AccuTnI, Beckman Coulter, США). Для этого исследователи систематически инкубировали все образцы сыворотки крови, превышающие диагностический порог. Общая распространенность ложноповышенных тропонинов, обусловленных влиянием гетерофильных антител, составила 3,1% (95% доверительный интервал (ДИ) от 2,0–4,4) в общей популяции и 14,8% (95% ДИ 9,9–20,9) у пациентов с диагностически значимыми значениями сТnI [24].

Исследуя уровни сТnI (Dade Behring Dimension RxL, Siemens Healthineers, Германия) в сыворотке крови 60 пациентов с легионеллезом, M. Garcia-Mancebo с соавт. обнаружили, что в 47% случаев концентрация сТnI превышала референтную границу (0,1 мкл/л). Авторы отметили интересную особенность: регрессионный анализ между серологическим титром антител к бактерии *Legionella pneumophila* и концентрацией сТnI в образце с интерференцией продемонстрировал достоверную корреляцию ($r = 0,72$; $p < 0,05$) [25].

C. Bionda с соавт. сообщили о случае ложноположительного повышения уровня сТnI (Dade Behring Xpand, Siemens Healthineers, Германия) у пациента, госпитализированного с астенией, экзотальмом и синусовой тахикардией. Хотя концентрация сТnI была значительно повышена, данные клинической картины и ЭКГ не соответствовали ишемическому повреждению миокарда. После обработки пробы крови БГА концентрация сТnI упала с 11,4 до 0,08 мкг/л [26].

Y. Zhu с соавт. обнаружили ложноположительный сТnI у 88-летнего пациента, направленного в отделение неотложной помощи по поводу аспирационной пневмонии. Уровень сТnI, измеренный при помощи тест-системы ADVIA Centaur (Siemens Healthineers, Германия), составил 19,99 мкг/л при норме до 0,06 мкг/л. Из-за несоответствия значений сТnI клинической картине принято решение повторить исследование образца крови при помощи другой тест-системы Abbott i-STAT сТnI (Abbott Laboratories, США). Как и ожидалось, концентрация сТnI оказалась ниже верхнего референтного предела ($< 0,09$ мкг/л). После инкубации образца сыворотки крови данного пациента уровень сТnI, оцененный при помощи тест-системы ADVIA Centaur, значительно снизился до 0,03 мкг/л [27].

S. Ghali с соавт. описали клинический случай ложно повышенного сТnI у 74-летнего пациента, поступившего в отделение неотложной помощи с

клинической картиной, напоминавшей ИМ: боль в груди, нарастание одышки. Уровень сТnI (Access AccuTnI, Beckman Coulter, США) был значительно повышен (до 77,28 мкг/л) при референтном интервале 0,00–0,04 мкг/л для данной тест-системы. Вместе с тем данные ЭКГ не соответствовали ишемии миокарда, а свидетельствовали о блокаде правой ножки пучка Гиса, гипертрофии стенок левых камер сердца. Другие определенные у данного пациента кардиомаркеры, в отличие от сТnI, находились в референтных пределах: миоглобин – 50 нг/мл, КФК-МВ – 5,2 нг/мл, КФК – 74 МЕ/л, Д-димеры – 0,33 мкг/л. По данным трансторакальной ЭхоКГ выявлены гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция легкой степени и нормальная фракция выброса без признаков нарушений локальной сократимости. Несмотря на то что данные морфологические изменения миокарда (гипертрофия миокарда) могут в некоторой степени объяснить повышение концентрации сердечных тропонинов, в данном случае степень повышения оказалась слишком значительна и никак не могла соответствовать состоянию пациента. Кроме того, уровень креатинина, свидетельствующий о состоянии почечной фильтрации, также был в норме, что дополнительно исключило причину повышения сТnI, обусловленную снижением его элиминации из кровотока. Уровни сТnI оставались повышенными на протяжении всей госпитализации, сохраняя непропорциональность по отношению к другим кардиомаркерам (миоглобину, КФК-МВ и КФК), которые оставались нормальными либо незначительно повышенными на протяжении всего периода. Сомневаясь в результатах уровня сТnI, полученных в своей лаборатории, было принято решение отправить образцы сыворотки пациента в лабораторию другой больницы, где использовался другой иммунологический метод определения сТnI (ADVIA Centaur, Siemens Healthineers, Германия). Уровни сТnI в пробах, полученных от данного пациента, все время были ниже 0,01 мкг/л. Проводя дальнейшее изучение влияния гетерофильных антител, исследователи добавляли в сыворотку крови пациента 10 различных блокирующих реагентов, произведенных лабораторией Scantibodies: иммуноглобулины классы G (IgG) козы, IgG мыши, IgG кролика, IgG крупного рогатого скота, Poly Mak 33, Scavenger ALP, AP Mutein, HBR-1, HBR-не мышинный и TRU-блок. Первые семь реактивов, перечисленные выше, являются специфическими реагентами, блокирующими гетерофильные антитела. Последние три – реагенты, блокирующие неспецифические гетерофильные антитела. Девять из десяти блокаторов не оказали влияния на результирующий уровень сТnI. Однако добавление HBR-1, неспецифического блокирующего реагента, снизило результат тропонина более чем на 90% от пер-

воначального значения, что указывало на успешную блокировку гетерофильных антител данного пациента. Еще одним интересным наблюдением авторов было то, что титр уровня гемоглобина на всем протяжении госпитализации пациента тесно коррелировал с концентрацией сTnI, т. е. отражал влияние гетерофильных антител и мог использоваться в качестве суррогатного маркера титра гетерофильных антител. Так, в процессе стационарного лечения у пациентки открылось обусловленное антикоагулянтной терапией кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, что привело к падению уровней гемоглобина, вслед за которым произошло снижение уровня сTnI, обусловленное падением титра гетерофильных антител [28].

Датские исследователи Н. Nørlund с соавт. описали случай ложноположительного повышения сTnI у 32-летней беременной пациентки, поступившей с жалобами на боль в груди и одышку. Применение дополнительных методов клиничко-функциональной и лабораторной диагностики позволило исключить основные причины – ИМ, тромбоэмболию легочной артерии, миокардит и др. Исследователи выдвинули предположение о том, что данные изменения были связаны с беременностью [29].

J. Nguyen с соавт. также недавно сообщили об интересном клиническом случае ложноположительного повышения сTnI (Access AccuTnI+3, Beckman Coulter, США) у 52-летнего пациента, обратившегося в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в груди. Уровень сTnI был повышен при поступлении и оставался таким (не повышаясь и не понижаясь) на протяжении всего стационарного периода. При этом данные ЭКГ и результаты суррогатных биомаркеров ИМ (КФК, КФК-MB, миоглобина) в период госпитализации не свидетельствовали об ишемии и/или повреждении ткани миокарда. Пациенту также были выполнены ЭхоКГ, катетеризация сердца и компьютерная томография, однако были выявлены только незначительные изменения со стороны сердца (регургитация на трехстворчатом клапане I степени, незначительные выпот в перикард, а также признаки необструктивного поражения коронарного русла). С учетом сомнения в результате лабораторного исследования образец сыворотки этого пациента был отправлен для исследования сTnI в другую лабораторию, где использовалась тест-система Advia Centaur TnI-Ultra Assay (Siemens Healthineers, Германия). Тропонин данного пациента оказался отрицательным. С целью выявления причин интерференции исследователи разводили образец сыворотки крови в 2 раза, что в нормальных условиях должно было привести к пропорциональному падению уровня тропонинов, однако значения в данном случае, напротив, выросли до 6,13 мкг/л, что является одним из признаков интерференции гете-

рофильными антителами. Вместе с тем добавление БГА не привело к нормализации тропонинов, и при исследовании сыворотки крови на гетерофильные антитела они оказались отрицательными [30].

L. Manjunath с соавт. сообщили о случае возможного влияния гетерофильных антител на концентрацию тропонина I у молодого пациента. Больной поступил в отделение неотложной помощи с дискомфортом в груди. Уровень сTnI при поступлении составил 0,123 мкг/л (при норме до 0,055 мкг/л), а позднее повысился до 0,124 и 0,213, что характерно для классического ИМ. Кроме того, в пользу ИМ свидетельствовал неблагоприятный липидный профиль пациента: общий холестерин натощак – 235 мг/дл, липопротеин низкой плотности – 170 мг/дл, липопротеин высокой плотности – 38 мг/дл, триглицериды – 124 мг/дл. Однако лабораторные данные по другим суррогатным маркерам ИМ и функциональные исследования не показали признаков повреждения миокарда, которые могли бы привести к таким значимым повышениям тропонина I. При сборе анамнеза выяснилось, что он активно занимается спортом и накануне поступления пробежал несколько километров, готовясь к марафонскому забегу, на основании чего у исследователей сформировалась точка зрения о влиянии физических нагрузок. Тем не менее в данном случае маловероятно, что исказить результат могло только выполнение физической нагрузки. При последующем наблюдении у пациента определена хроническая тропонинемия вне связи с физическими нагрузками. Тем самым, исключив все известные факторы, которые могли бы повлиять на результат, исследователи пришли к выводу о возможном влиянии гетерофильных антител [31].

Влияние гетерофильных антител на концентрацию высоко- и ультрасенситивных тропонинов на данном этапе изучено недостаточно [32, 33]. Так, S. Baroni с соавт. (2019) описали случай ложноположительного повышения высокочувствительного тропонина I (TNIH Centaur XPT, Siemens Healthineers, Германия) у 52-летнего мужчины, поступившего с болями в груди, иррадирующими в левую руку. Данные физикального обследования соответствовали норме. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм и отсутствие значительных изменений ST–T. Артериальное давление было повышено до 170/90 мм рт. ст. Лабораторные показатели, включая креатинин и креатинкиназу, находились в пределах референтных диапазонов. Сердечный тропонин, измеренный стандартным анализом сTnI Ultra (Siemens Healthineers, Германия), был отрицательным как при поступлении, так и через 3 ч (0,012 и 0,008 мкг/л соответственно, норма до 0,040 мкг/л). Вместе с тем исследование образца крови на другом высокочувствительном анализаторе TNIH Centaur XPT Siemens (норма до 47 нг/л)

показало повышенные уровни тропонина I – 129 и 140 нг/л при поступлении и через 3 ч соответственно. До этого эпизода исследователи протестировали при помощи данного набора около 100 здоровых пациентов – у всех значения укладывались в референтный диапазон. Помимо лабораторного обследования данному пациенту также проведены ЭКГ, ЭхоКГ и стресс-тест ЭКГ, по результатам которых не выявлено признаков ишемии миокарда, которая бы могла привести к такому ощутимому повышению тропонинов. В дальнейшем врачи продолжили наблюдение и при взятии крови через 6 и 12 ч также отмечали повышенные уровни на анализаторе TNiH Centaur XPT Siemens (132 и 128 нг/л соответственно), тогда как на анализаторе cTnI Ultra Siemens показатели, напротив, были отрицательными. Для выяснения причины интерференции сыворотку пациента последовательно разбавляли образцом сыворотки с неопределяемой концентрацией тропонина, чтобы проверить линейность результатов. Последовательные разведения показали, что значения, полученные с помощью набора TNiH Centaur XPT, были нелинейными (1:2 – 55 нг/л, 1:4 – 33 нг/л, 1:8 – 21 нг/л, 1:16 – 12 нг/л, 1:32 – 9 нг/л), что позволяет предположить наличие интерферирующего вещества в образце пациента [32].

N. Lacusik с соавт. представили клинический случай ложноположительного cTnI у 53-летней женщины, госпитализированной в отделение неотложной помощи с жалобами на дискомфорт за грудиной. При осмотре не выявлено отклонений, по данным ЭКГ отсутствовали ишемические изменения, при ЭхоКГ не установлено зон нарушения сократимости, но значение cTnI составило 1 359 нг/л, что послужило поводом для проведения коронарографии. По результатам вмешательства был обнаружен пограничный 70% стеноз левой огибающей артерии в проксимальном сегменте, с последующей имплантацией стента с лекарственным покрытием. Пациентка была выписана на 7-е сут без осложнений. Затем, через 3 нед., потребовалась повторная госпитализация в связи с жалобами на боль за грудиной. На ЭКГ не было обнаружено ишемических изменений, но из-за значительного повышения cTnI проведена срочная коронарография. Не определено тромбоза стента, рестеноза или новых стенозов в других артериях. За весь период госпитализации значения cTnI оставались повышенными. Пациентка была переведена в отделение реабилитации, где так же отмечен эпизод загрудинных болей, уровень cTnI составил 1 111 нг/л. При нескольких повторных измерениях уровень cTnI оставался аналогичным. Принимая во внимание этот факт, исследователи подозревали наличие гетерофильных антител у пациентки [34].

L.G. Santos с соавт. сообщили о пациентке в возрасте 57 лет со стойким повышением уровня cTnI

после клинически предполагаемого перенесенного миокардита. Больная была госпитализирована в отделение неотложной помощи с жалобами на боль за грудиной с иррадиацией в левую верхнюю конечность длительностью более 3 ч. При проведении клинического обследования особенностей не выявлено, за исключением сообщения пациентки о перенесенном гриппе за две недели до госпитализации. На ЭКГ регистрировались отрицательные зубцы Т в отведениях V1 и V2, двухфазные зубцы Т в отведениях V3–V5. Определено повышение креатинкиназы до 380 МЕ/л (референтное значение 10–195 МЕ/л) и cTnI (6,24 нг/мл при норме менее 0,04 нг/мл). Пациентке проведена коронарография без обнаружения обструктивных поражений коронарных артерий. Поставлен диагноз «миоперикардит», начато соответствующее лечение с последующей выпиской из стационара. Спустя 4 нед. пациентка вновь обратилась за медицинской помощью с аналогичными жалобами. Уровень cTnI составил 10,46 нг/мл. Повторно проведена коронарография – без особенностей. На 4-й день госпитализации уровень cTnI составил 26,81 нг/мл. В связи с ростом концентрации сердечного тропонина без видимой клиники сделано предположение о наличии циркулирующих гетерофильных антител в крови, что и было подтверждено позднее [35].

В *таблице* суммированы основные существующие данные о влиянии гетерофильных антител на уровни сердечных тропонинов.

В целом можно отметить, что влиянию гетерофильных антител подвержены практически все тест-системы, используемые для определения cTnT и cTnI. По данным одних исследователей, определенная тест-система мало подвержена влиянию гетерофильных антител, тогда как по другим данным та же самая тест-система может зачастую выдавать ложноположительные результаты. Исходя из этого, выделить какую-либо самую безопасную тест-систему, менее всего подверженную влиянию гетерофильных антител, пока не представляется возможным. Вместе с тем на данный момент нет и 100% метода, позволяющего нейтрализовать эффект гетерофильных антител (*рисунок*).

D. Hermap с соавт. предполагают, что влияние гетерофильных антител на уровни тропонинов может зависеть от типа исследуемого образца. Для изучения тропонинов могут использоваться следующие типы образцов – в зависимости от применяемой пробирки, которые отличаются по составу наполнителей: пробирка для получения сыворотки крови – с красной или желтой крышкой (без наполнителя), пробирка для получения плазмы крови – с зеленой крышкой (содержит антикоагулянт гепарин), пробирка для получения цельной крови – с фиолетовой крышкой (содержит антикоагулянт ЭДТА), кроме того, при необходимости данную пробирку мож-

Влияние гетерофильных антител на концентрацию cTnT и cTnI
The effect of heterophile antibodies on cTnT and cTnI concentration

Тип определяемого тропонина и тест-система / The type of troponin and immunoassays	Комментарий / Comment	Источник / Source
cTnI (Abbott AxSYM, Abbott Laboratories, США)	Концентрация cTnI резко снизилась после добавления БГА, другие тест-системы не выявили высоких значений cTnI; данные клинико-функционального обследования: концентрация КФК-МВ в пределах нормы / The concentration of cTnI dropped sharply after the addition of heterophile antibody blockers, other test systems did not reveal high values of cTnI; clinical and functional examination data: CPK-MB concentration within the normal range	[15]
cTnT (Roche Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Швейцария) и cTnI (Immuno 1, Bayer, Германия)	Значения cTnT и cTnI постоянно варьировали, то повышаясь, то понижаясь; в целом, после добавления мышиной сыворотки уровни тропонинов снижались примерно в два раза во всех образцах / The values of cTnT and cTnI constantly varied, either increasing or decreasing; overall, after addition of mouse serum, troponin levels decreased by about a factor of two in all samples	[16]
cTnI (Abbott AxSYM, Abbott Laboratories, США) и cTnI (Bayer ACS:180, Bayer, Германия)	Общий процент ложноположительных уровней cTnI в обследованной популяции (n = 200) составил 2% / The overall percentage of false positive cTnI levels in the surveyed population (n = 200) was 2%	[17]
cTnI (Access AccuTnI, Beckman Coulter, США)	Общий процент ложноположительных уровней cTnI составил 2% / The overall percentage of false positive cTnI levels was 2%	[18]
cTnT, экспресс-метод (Roche CARDIAC T, Roche Diagnostics, Швейцария)	Значения cTnT после обработки образца крови мышиной сывороткой существенно снизились / cTnT values significantly decreased after blood sample treatment with mouse serum	[19]
cTnI (Dade Behring Dimension RxL, Siemens Healthineers, Германия)	Значения cTnI после обработки проб БГА снизились до нормы / cTnI values after heterophile antibody blockers sample treatment decreased to normal	[20]
cTnI (Abbott AxSYM cTnI, Abbott Laboratories, США)	Уровень cTnI не соответствовал данным клинической картины и функциональных методов исследования. Образец сыворотки крови через иммобилизованную колонку с белком А (Sigma-Aldrich Co.) и концентрация cTnI снизилась / The cTnI level did not correspond to the data of the clinical picture and functional research methods. Serum sample through immobilized protein A column (Sigma-Aldrich Co.) and cTnI concentration decreased	[21]
cTnI (Dade Behring Dimension RxL, Siemens Healthineers, Германия)	Выявлено 25 случаев ложноположительного повышения cTnI. После добавления БГА большая часть ложно завышенных значений нормализовалась / 25 cases of false-positive increase in cTnI were identified. After the addition of heterophile antibody blockers, most of the falsely high values returned to normal	[22]
cTnI (Dade Behring RxL, Siemens Healthineers, Германия)	Концентрация cTnI после добавления БГА снизилась / cTnI concentration decreased after heterophile antibody blockers addition	[23]
cTnI (Access AccuTnI, Beckman Coulter, США)	Общая распространенность ложно завышенных тропонинов, обусловленных влиянием гетерофильных антител, составила 3,1% (95% ДИ 2,0–4,4%) в общей популяции и 14,8% (95% ДИ 9,9–20,9%) у пациентов с диагностически значимыми значениями cTnI / The overall prevalence of falsely elevated troponins due to exposure to heterophilic antibodies was 3.1% (95% CI, 2 to 4.4%) in the general population and 14.8% (95% CI, 9.9 to 20.9%) in patients with diagnostically significant cTnI values	[24]
cTnI (Dade Behring Dimension RxL, Siemens Healthineers, Германия)	28 из 60 (47%) пациентов имели ложно завышенные уровни cTnI. Титр антител против <i>Legionella pneumophila</i> и концентрация cTnI достоверно коррелировали ($r = 0,72$; $p < 0,05$) / 28 of 60 (47%) patients had falsely elevated cTnI levels. Anti- <i>Legionella pneumophila</i> antibody titer and cTnI concentration were significantly correlated ($r = 0.72$; $p < 0.05$)	[25]
cTnI (Dade Behring XPand, Siemens Healthineers, Германия)	Концентрация cTnI после обработки проб БГА снизилась до нормы / cTnI concentration after BHA sample treatment decreased to normal	[26]
cTnI (ADVIA Centaur, Siemens Healthineers, Германия)	Значение cTnI после добавления БГА снизилось / cTnI value decreased after heterophile antibody blockers addition	[27]
cTnI (Access AccuTnI, Beckman Coulter, США)	При добавлении БГА-1 наблюдалось снижение уровня тропонина I на 90% / With the addition of heterophile antibody blockers-1, a 90% decrease in troponin I was observed	[28]
cTnI (Advia Centaur TnI-Ultra Assay, Siemens Healthineers, Германия)	При использовании другой тест-системы значения тропонина I были отрицательны / When using another test system, troponin I values were negative	[30]
cTnI (TNIH Centaur XPT, Siemens Healthineers, Германия)	Сыворотку пациента последовательно разбавляли образцом сыворотки с неопределяемой концентрацией тропонина. Значения, полученные с помощью набора TNIH Centaur XPT, были нелинейными, что позволяет предположить наличие интерферирующего вещества в образце пациента / The patient's serum was serially diluted with a serum sample with an undetectable troponin concentration. Values obtained with the TNIH Centaur XPT kit were non-linear, suggesting the presence of an interfering substance in the patient sample	[32]

Примечание: БГА – блокатор гетерофильных антител; ДИ – доверительный интервал; КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ-изоформа; cTnT и cTnI – кардиоспецифические тропонины T и I соответственно.

Note: CI – confidence interval; CPK-MB – creatine phosphokinase-MB; cTnT и cTnI – cardiospecific troponins T and I.

но отцентрифугировать и получить плазму. Чаще всего для количественного определения сердечных тропонинов применяют пробирки для получения сыворотки крови и гепаринизированные пробирки. Исследователи выявили, что уровень тропонина в крови одного и того же пациента, взятой в разные пробирки, отличается. Предполагается, что возможное расхождение между образцами сыворотки (пробирка с красной крышкой) и гепаринизированной плазмы (пробирка с зеленой крышкой) может возникнуть, если антитела подвергаются воздействию гепарина. Поскольку молекула сТnI имеет высокий положительный заряд, она будет притягивать отрицательно заряженные молекулы, такие как гепарин, который в свою очередь может мешать

взаимодействию антитела с антигеном, тем самым снижая их интерферирующее влияние [36].

Способы выявления гетерофильных антител и методы борьбы с ними

Для борьбы с гетерофильными антителами используются блокирующие реагенты. Дополнительным эффективным способом являются разведение проб сыворотки/плазмы крови пациента в несколько раз и проверка линейности (пропорциональности) результатов – в нормальных условиях при разведении пробы пациента с установленной концентрацией в два раза уровень тропонинов также должен снизиться примерно в два раза. При разведении в четыре раза уровень тропонинов снижается в четыре раза и так далее. Для полной проверки линейности оптимальнее ориентироваться на результаты 3–4 последовательных разведений. При непропорциональном снижении или даже повышении уровня тропонинов в разбавленной в несколько раз сыворотке крови следует учитывать влияние гетерофильных антител. Другие способы выявления гетерофильных антител на данный момент не подкреплены доказательной базой, поэтому не описаны нами в данной работе.

Заключение

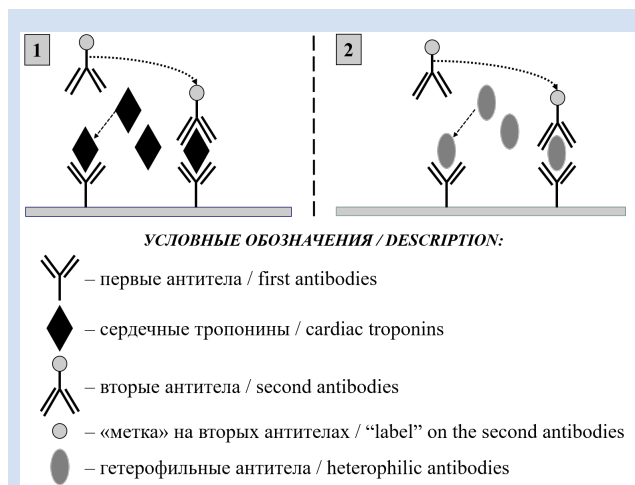
Гетерофильные антитела являются хоть и редкой, но в то же время значимой причиной ложноположительных концентраций тропонинов. Гетерофильные антитела, по всей видимости, влияют на все известные тест-системы для определения тропонинов. Механизмы влияния на результат обусловлены их вмешательством на этапе иммунологического взаимодействия диагностических антител против искомой молекулы тропонина с антигеном (искомая молекула тропонина). Основными и наиболее надежными способами их выявления принято считать блокирующие реагенты, при добавлении которых отмечается снижение или полная нормализация концентраций. При отсутствии данного реагента в лаборатории можно прибегнуть к косвенному способу выявления гетерофильных антител – серийному разведению образца. При изменении уровня тропонинов в пробе, значительно непропорциональном разведению, можно предполагать наличие гетерофильных антител.

Конфликт интересов

А.М. Чаулин заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.Д. Дуплякова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Дупляков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.



Механизм влияния гетерофильных антител на концентрацию сердечных тропонинов

Примечание: 1 – отсутствие интерференции. Классический иммуноанализ состоит из двух стадий. На первой стадии высвобождающиеся при повреждении миокарда аналиты (молекулы сердечных тропонинов) взаимодействуют с первыми («захватывающими») антителами в результате чего образуется комплекс «антиген – антитело». Затем к данному комплексу присоединяются вторые («меченые») антитела, в результате чего образуется иммунный комплекс типа сэндвич. Метка на вторых антителах определяет силу образующегося сигнала, уровень которого прямо пропорционален количеству образовавшихся на первом этапе комплексов «антиген – антитело», т. е. концентрации молекул сердечных тропонинов в искомом образце биожидкости. 2 – наличие интерференции / interference. Гетерофильные антитела могут неспецифически связываться с захватывающими антителами на первой стадии при отсутствии искомого аналита (молекул сердечных тропонинов) в биожидкости и, соответственно, приводят к ложноположительным результатам.

Mechanism of influence of heterophilic antibodies on the concentration of cardiac troponins

Note: 1 – no interference. Classical immunoassay consists of two stages. In the first stage, myocardial injury (cardiac troponin molecules) triggers analytes release which then interact with the first (“capturing”) antibodies, forming an antigen–antibody complex as a result. Adding the second (“labeled”) antibodies to this complex results in the formation of a sandwich-type immune complex. The label on the second antibodies determines the strength of the resulting signal, the level of which is directly proportional to the number of antigen–antibody complexes formed at the first stage, i.e. the concentration of cardiac troponin molecules in the desired sample of biofluid. 2 – interference. Heterophilic antibodies can bind nonspecifically to capture antibodies at the first stage in the absence of the desired analytes (cardiac troponin molecules) in the biofluid and, accordingly, lead to false positive results.

Информация об авторах

Чаулин Алексей Михайлович, врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, Российская Федерация; аспирант, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2712-0227

Дуплякова Полина Дмитриевна, врач-кардиолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, Российская Федерация; аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2773-1682

Дупляков Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор заместитель главного врача по медицинской части государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, Российская Федерация; директор НИИ кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6453-2976

Вклад авторов в статью

ЧАМ – вклад в дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ДПД – вклад в дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ДДВ – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Information Form

Chaulin Alexey M., Clinical Laboratory Specialist at the Clinical Diagnostic Laboratory, State Budgetary Healthcare Institution “Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov”, Samara, Russian Federation; Postgraduate Student, Assistant at the Department of Histology and Embryology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2712-0227

Duplyakova Polina D., Cardiologist at the State Budgetary Healthcare Institution “Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov”, Samara, Russian Federation; Postgraduate Student at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2773-1682

Duplyakov Dmitry V., PhD, Professor, Deputy Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution “Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov”, Samara, Russian Federation; Director of the Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6453-2976

Author Contribution Statement

ChAM – contribution to the design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

DPD – contribution to the design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

DDV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462
2. Bodor G.S., Survant L., Voss E.M., Smith S., Porterfield D., Apple F.S. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin Chem*. 1997;43(3):476–484. doi: 10.1093/clinchem/43.3.476
3. Wens S.C.A., Schaaf G.J., Michels M., Kruijschaar M.E., van Gestel T.J., In 't Groen S., Pijnenburg J., Dekkers D.H., Demmers J.A., Verdijk L.B., Brusse E., van Schaik R.H., van der Ploeg A.T., van Doorn P.A., Pijnappel W.W. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in Pompe disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(1):6–13. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001322.
4. Русаков Д.Ю., Вологодина Н.Н., Тулаева О.Н. Развитие исчерпанной сердечной мышечной ткани в стенках полых и легочных вен. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2015;4(3):105–105. doi:10.18499/2225-7357-2015-4-3-105-105.
5. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Analytical Characteristics of Commercial Cardiac Troponin I and T Assays Declared by the Manufacturer. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Available at: <http://www.ifcc.org/media/477275/ifccenewsmay2018.pdf>. (accessed 9.10.2024)
6. Garcia-Osuna A., Gaze D., Grau-Agramunt M., Morris T., Telha C., Bartolome A., Bishop J.J., Monsalve L., Livingston R., Estis J., Nolan N., Sandlund J., Ordóñez-Llanos J. Ultrasensitive quantification of cardiac troponin I by a Single Molecule Counting method: analytical validation and biological features. *Clin Chim Acta*. 2018;486:224–231. doi:10.1016/j.cca.2018.08.015
7. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1 (обзор литературы). *Клиническая практика*. 2020;11(3):75–84. doi: 10.17816/clinpract34284).
8. Pervan P., Svagusa T., Prkacin I., Savuk A., Bakos M., Perkovic S. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae - A Journal In Intensive Care And Emergency Medicine*. 2017;13(Suppl 3):62–4. doi: 10.22514/SV133.062017.13

9. Lazzarino A.I., Hamer M., Gaze D., Collinson P., Steptoe A. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (18): 1694-1701. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.070
10. Niculescu F, Rus HG, Maican A, Petcovici M. Anticorpii heterofili [Heterophile antibodies]. *Rev Ig Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol Pneumoftiziol Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol*. 1989;34(2):107-112.
11. Levinson S.S., Miller J.J. Towards a better understanding of heterophile (and the like) antibody interference with modern immunoassays. *Clin Chim Acta*. 2002;325(1-2):1-15. doi:10.1016/s0009-8981(02)00275-9
12. Santos L.G., Carvalho R.R., Montegro Sa.F., Soares F., Pernencar S., Castro R., Morais J. Circulating heterophile antibodies causing cardiac troponin elevation: an unusual differential diagnosis of myocardial disease. *J Am Coll Cardiol Case Rep* 2020;2: 456–460. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.01.011.
13. Morton A. When lab tests lie ... heterophile antibodies. *Aust Fam Physician*. 2014;43(6):391-393.
14. Bolstad N., Warren D.J., Nustad K. Heterophilic antibody interference in immunometric assays. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(5):647-661. doi:10.1016/j.beem.2013.05.011
15. Fitzmaurice T.F., Brown C., Rifai N., Wu A.H., Yeo K.T. False increase of cardiac troponin I with heterophilic antibodies. *Clin Chem*. 1998;44(10):2212-2214.
16. Kazmierczak S.C., Catrou P.G., Briley K.P. Transient nature of interference effects from heterophile antibodies: examples of interference with cardiac marker measurements. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38(1):33-39. doi:10.1515/CCLM.2000.006
17. Yeo K.T., Storm C.A., Li Y., Jayne J.E., Brough T., Quinn-Hall K.S., Fitzmaurice T.F. Performance of the enhanced Abbott AxSYM cardiac troponin I reagent in patients with heterophilic antibodies. *Clin Chim Acta*. 2000;292(1-2):13-23. doi:10.1016/s0009-8981(99)00260-0
18. Uettwiller-Geiger D., Wu A.H., Apple F.S., Jevans A.W., Venge P., Olson M.D., Darte C., Woodrum D.L., Roberts S., Chan S. Multicenter evaluation of an automated assay for troponin I. *Clin Chem*. 2002;48(6 Pt 1):869-876.
19. White G.H., Tideman P.A. Heterophilic antibody interference with CARDIAC T Quantitative Rapid Assay. *Clin Chem*. 2002;48(1):201-203.
20. Cassin M., Cappelletti P., Rubin D., Zaninotto M., Macor F., Nicolosi G.L. Due casi di incremento spurio di troponina I in pazienti con anticorpi eterofili [Two cases of false troponin I increase in patients with heterophile antibodies]. *Ital Heart J Suppl*. 2002;3(2):235-238.
21. Knoblock R.J., Lehman C.M., Smith R.A., Apple F.S., Roberts W.L. False-positive AxSYM cardiac troponin I results in a 53-year-old woman. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(5):606-609. doi:10.1043/0003-9985(2002)126<0606:FPACTI
22. Kim W.J., Laterza O.F., Hock K.G., Pierson-Perry J.F., Kaminski D.M., Mesguich M., Braconnier F., Zimmermann R., Zaninotto M., Plebani M., Hanna A., Cembrowski G.S., Scott M.G. Performance of a revised cardiac troponin method that minimizes interferences from heterophilic antibodies. *Clin Chem*. 2002;48(7):1028-1034.
23. Zaninotto M., Mion M., Altinier S., Forni M., Plebani M. Quality specifications for biochemical markers of myocardial injury. *Clin Chim Acta*. 2004;346(1):65-72. doi:10.1016/j.cccn.2004.02.035
24. Fleming S.M., O'Byrne L., Finn J., Grimes H., Daly K.M. False-positive cardiac troponin I in a routine clinical population. *Am J Cardiol*. 2002;89(10):1212-1215. doi:10.1016/s0002-9149(02)02309-3
25. García-Mancebo M.L., Agulló-Ortuño M.T., Gimeno J.R., Navarro-Martínez M.D., Ruiz-Gómez J., Noguera-Velasco J.A. Heterophile antibodies produce spuriously elevated concentrations of cardiac Troponin I in patients with Legionella pneumophila. *Clin Biochem*. 2005;38(6):584-587. doi:10.1016/j.clinbiochem.2005.01.019
26. Bionda C., Rousson R., Collin-Chavagnac D., Manchon M., Chikh K., Charrié A. Unnecessary coronary angiography due to false positive troponin I results in a 51-year-old man. *Clin Chim Acta*. 2007;378(1-2):225-226. doi:10.1016/j.cca.2006.10.007
27. Zhu Y., Jenkins M.M., Brass D.A., Ravago P.G., Horne B.D., Dean S.B., Drayton N. Heterophilic antibody interference in an ultra-sensitive 3-site sandwich troponin I immunoassay. *Clin Chim Acta*. 2008;395(1-2):181-182. doi:10.1016/j.cca.2008.04.027
28. Ghali S., Lewis K., Kazan V., Altork N., Taji J., Taleb M., Lanka K., Assaly R. Fluctuation of spuriously elevated troponin I: a case report. *Case Rep Crit Care*. 2012;2012:585879. doi:10.1155/2012/585879
29. Nørlund H., Bovin A. [False positive troponin I due to heterophile antibodies]. *Ugeskr Laeger*. 2017;179(49):V05170412.
30. Nguyen J., Thachil R., Vyas N., Marino T. Falsely elevated troponin: rare occurrence or future problem. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2016;6(6):32952. doi:10.3402/jchimp.v6.32952
31. Manjunath L., Yeluru A., Rodriguez F. 27-Year-Old Man with a Positive Troponin: A Case Report. *Cardiol Ther*. 2018;7(2):197-204. doi:10.1007/s40119-018-0120-3
32. Baroni S., Troiani E., Santonocito C., Moretti G., De Luca C., Antenucci M., Urbani A. A false positive case of high-sensitivity cardiac troponin in a patient with acute chest pain: Analytical study of the interference. *Clin Biochem*. 2019;66:103-105. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.02.002
33. Kavsak P.A., Ainsworth C. A heterophile antibody affecting a contemporary but not a high-sensitivity cardiac troponin assay. *Clin Biochem*. 2019;71:72-73. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.07.004
34. Lakusic N., Sipek Merkas I., Lucinger D., Mahovic D. Heterophile antibodies, false-positive troponin, and acute coronary syndrome: a case report indicating a pitfall in clinical practice. *Eur Heart J Case Rep*. 2021;5(2):ytab018. doi:10.1093/ehjcr/ytab018.
35. Santos L.G., Ribeiro Carvalho R., Montenegro Sá. F., Soares F., Pernencar S., Castro R., Morais J. Circulating Heterophile Antibodies Causing Cardiac Troponin Elevation: An Unusual Differential Diagnosis of Myocardial Disease. *JACC: Case Reports* 2020;3:456-460. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.01.011.
36. Herman D.S., Kavsak P.A., Greene D.N. Variability and Error in Cardiac Troponin Testing: An ACLPS Critical Review. *Am J Clin Pathol*. 2017 Oct 1;148(4):281-295. doi: 10.1093/ajcp/aqx066.

REFERENCES

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462
2. Bodor G.S., Survant L., Voss E.M., Smith S., Porterfield D., Apple F.S. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin Chem*. 1997;43(3):476–484. doi: 10.1093/clinchem/43.3.476
3. Wens S.C.A., Schaaf G.J., Michels M., Kruijshaar M.E., van Gestel T.J., In 't Groen S., Pijnenburg J., Dekkers D.H., Demmers J.A., Verdijk L.B., Brusse E., van Schaik R.H., van der Ploeg A.T., van Doorn P.A., Pijnappel W.W. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in Pompe disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(1):6-13. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001322.
4. Rusakov D.Y., Vologdina N.N., Tulayeva O.N. The development of striated cardiac muscle tissue in the walls of the caval and pulmonary veins. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2015;4(3):105-105. doi:10.18499/2225-7357-2015-4-3-105-105. (In Russian)
5. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Analytical Characteristics of Commercial Cardiac Troponin I and T Assays Declared by the Manufacturer. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Available at: <http://www.ifcc.org/media/477275/ifccenewsmay2018.pdf>. (accessed 9.10.2024)
6. Garcia-Osuna A., Gaze D., Grau-Agramunt M., Morris T., Telha C., Bartolome A., Bishop J.J., Monsalve L., Livingston R.,

Estis J., Nolan N., Sandlund J., Ordonez-Llanos J. Ultrasensitive quantification of cardiac troponin I by a Single Molecule Counting method: analytical validation and biological features. *Clin Chim Acta*. 2018;486:224-231. doi:10.1016/j.cca.2018.08.015

7. Chaulin AM, Duplyakov DV. Biomarkers of Acute Myocardial Infarction: Diagnostic and Prognostic Value. Part 1. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(3):75-84. doi: 10.17816/clinpract34284 (In Russian)

8. Pervan P., Svaguša T., Prkačin I., Savuk A., Bakos M., Perkov S. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae - A Journal In Intensive Care And Emergency Medicine*. 2017;13(Suppl 3):62-4. doi: 10.22514/SV133.062017.13

9. Lazzarino A.I., Hamer M., Gaze D., Collinson P., Steptoe A. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (18): 1694-1701. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.070

10. Niculescu F, Rus HG, Maican A, Petcovici M. Anticorpii heterofili [Heterophile antibodies]. *Rev Ig Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol Pneumoftiziol Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol*. 1989;34(2):107-112.

11. Levinson S.S., Miller J.J. Towards a better understanding of heterophile (and the like) antibody interference with modern immunoassays. *Clin Chim Acta*. 2002;325(1-2):1-15. doi:10.1016/s0009-8981(02)00275-9

12. Santos L.G., Carvalho R.R., Montegro Sa.F., Soares F., Pernencar S., Castro R., Morais J. Circulating heterophile antibodies causing cardiac troponin elevation: an unusual differential diagnosis of myocardial disease. *J Am Coll Cardiol Case Rep* 2020;2: 456-460. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.01.011.

13. Morton A. When lab tests lie ... heterophile antibodies. *Aust Fam Physician*. 2014;43(6):391-393.

14. Bolstad N., Warren D.J., Nustad K. Heterophilic antibody interference in immunometric assays. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(5):647-661. doi:10.1016/j.beem.2013.05.011

15. Fitzmaurice T.F., Brown C., Rifai N., Wu A.H., Yeo K.T. False increase of cardiac troponin I with heterophilic antibodies. *Clin Chem*. 1998;44(10):2212-2214.

16. Kazmierczak S.C., Catrou P.G., Briley K.P. Transient nature of interference effects from heterophile antibodies: examples of interference with cardiac marker measurements. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38(1):33-39. doi:10.1515/CCLM.2000.006

17. Yeo K.T., Storm C.A., Li Y., Jayne J.E., Brough T., Quinn-Hall K.S., Fitzmaurice T.F. Performance of the enhanced Abbott AxSYM cardiac troponin I reagent in patients with heterophilic antibodies. *Clin Chim Acta*. 2000;292(1-2):13-23. doi:10.1016/s0009-8981(99)00260-0

18. Uettwiller-Geiger D., Wu A.H., Apple F.S., Jevans A.W., Venge P., Olson M.D., Darte C., Woodrum D.L., Roberts S., Chan S. Multicenter evaluation of an automated assay for troponin I. *Clin Chem*. 2002;48(6 Pt 1):869-876.

19. White G.H., Tideman P.A. Heterophilic antibody interference with CARDIAC T Quantitative Rapid Assay. *Clin Chem*. 2002;48(1):201-203.

20. Cassin M., Cappelletti P., Rubin D., Zaninotto M., Macor F., Nicolosi G.L. Due casi di incremento spurio di troponina I in pazienti con anticorpi eterofili [Two cases of false troponin I increase in patients with heterophile antibodies]. *Ital Heart J Suppl*. 2002;3(2):235-238.

21. Knoblock R.J., Lehman C.M., Smith R.A., Apple F.S., Roberts W.L. False-positive AxSYM cardiac troponin I results in a 53-year-old woman. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(5):606-609. doi:10.1043/0003-9985(2002)126<0606:FPACTI

22. Kim W.J., Laterza O.F., Hock K.G., Pierson-Perry J.F., Kaminski D.M., Mesguich M., Braconnier F., Zimmermann R., Zaninotto M., Plebani M., Hanna A., Cembrowski G.S., Scott M.G. Performance of a revised cardiac troponin method that minimizes interferences from heterophilic antibodies. *Clin Chem*. 2002;48(7):1028-1034.

23. Zaninotto M., Mion M., Altinier S., Forni M., Plebani M. Quality specifications for biochemical markers of myocardial injury. *Clin Chim Acta*. 2004;346(1):65-72. doi:10.1016/j.cccn.2004.02.035

24. Fleming S.M., O'Byrne L., Finn J., Grimes H., Daly K.M. False-positive cardiac troponin I in a routine clinical population. *Am J Cardiol*. 2002;89(10):1212-1215. doi:10.1016/s0002-9149(02)02309-3

25. García-Mancebo M.L., Agulló-Ortuño M.T., Gimeno J.R., Navarro-Martínez M.D., Ruiz-Gómez J., Noguera-Velasco J.A. Heterophile antibodies produce spuriously elevated concentrations of cardiac Troponin I in patients with Legionella pneumophila. *Clin Biochem*. 2005;38(6):584-587. doi:10.1016/j.clinbiochem.2005.01.019

26. Bionda C., Rousson R., Collin-Chavagnac D., Manchon M., Chikh K., Charrié A. Unnecessary coronary angiography due to false positive troponin I results in a 51-year-old man. *Clin Chim Acta*. 2007;378(1-2):225-226. doi:10.1016/j.cca.2006.10.007

27. Zhu Y., Jenkins M.M., Brass D.A., Ravago P.G., Horne B.D., Dean S.B., Drayton N. Heterophilic antibody interference in an ultra-sensitive 3-site sandwich troponin I immunoassay. *Clin Chim Acta*. 2008;395(1-2):181-182. doi:10.1016/j.cca.2008.04.027

28. Ghali S., Lewis K., Kazan V., Altork N., Taji J., Taleb M., Lanka K., Assaly R. Fluctuation of spuriously elevated troponin I: a case report. *Case Rep Crit Care*. 2012;2012:585879. doi:10.1155/2012/585879

29. Nørlund H., Bovin A. [False positive troponin I due to heterophile antibodies]. *Ugeskr Laeger*. 2017;179(49):V05170412.

30. Nguyen J., Thachil R., Vyas N., Marino T. Falsely elevated troponin: rare occurrence or future problem. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2016;6(6):32952. doi:10.3402/jchimp.v6.32952

31. Manjunath L., Yeluru A., Rodriguez F. 27-Year-Old Man with a Positive Troponin: A Case Report. *Cardiol Ther*. 2018;7(2):197-204. doi:10.1007/s40119-018-0120-3

32. Baroni S., Troiani E., Santonocito C., Moretti G., De Luca C., Antenucci M., Urbani A. A false positive case of high-sensitivity cardiac troponin in a patient with acute chest pain: Analytical study of the interference. *Clin Biochem*. 2019;66:103-105. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.02.002

33. Kavsak P.A., Ainsworth C. A heterophile antibody affecting a contemporary but not a high-sensitivity cardiac troponin assay. *Clin Biochem*. 2019;71:72-73. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.07.004

34. Lakusic N., Sopek Merkas I., Lucinger D., Mahovic D. Heterophile antibodies, false-positive troponin, and acute coronary syndrome: a case report indicating a pitfall in clinical practice. *Eur Heart J Case Rep*. 2021;5(2):ytab018. doi:10.1093/ehjcr/ytab018.

35. Santos L.G., Ribeiro Carvalho R., Montenegro Sá. F., Soares F., Pernencar S., Castro R., Morais J. Circulating Heterophile Antibodies Causing Cardiac Troponin Elevation: An Unusual Differential Diagnosis of Myocardial Disease. *JACC: Case Reports* 2020;3:456-460. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.01.011.

36. Herman D.S., Kavsak P.A., Greene D.N. Variability and Error in Cardiac Troponin Testing: An ACLPS Critical Review. *Am J Clin Pathol*. 2017 Oct 1;148(4):281-295. doi: 10.1093/ajcp/aqx066.

Для цитирования: Чаулин А.М., Дуплякова П.Д., Дупляков Д.В. Гетерофильные антитела – редкая, но значимая причина ложноположительных концентраций сердечных тропонинов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(4): 104-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-104-115

To cite: Chaulin A.M., Duplyakova P.D., Duplyakov D.V. Heterophile antibodies – a rare but significant cause of false positive cardiac troponin levels. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(4): 104-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-104-115