



Чаулин А.М. ✉, Дуплякова П.Д., Дупляков Д.В.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия

Гетерофильные антитела – редкая, но значимая причина ложного повышения сердечных тропонинов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Чаулин А.М.; сбор и обработка данных – Чаулин А.М., Дуплякова П.Д.; написание текста – Чаулин А.М., Дуплякова П.Д.; редактирование – Дупляков Д.В.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 12.07.2022

Принята: 10.04.2023

Контакты: alekseymichailovich22976@gmail.com

Резюме

В настоящее время ключевыми и общепризнанными биомаркерами для верификации ишемического повреждения миокарда при инфаркте миокарда (ИМ) являются кардиоспецифические тропонины (сTnT и сTnI) – белковые молекулы, локализованные в кардиомиоцитах и регулирующие сокращение/расслабление мышечной оболочки сердца. Методы определения сTnT и сTnI основаны на иммунологической реакции (специфическом взаимодействии диагностических антител (анти-сTnT и анти-сTnI) с антигенами (искомыми молекулами тропонинов)), что позволяет с высокой специфичностью выявлять данные биомаркеры после повреждения клеток миокарда. Раннее выявление факта повреждения кардиомиоцитов в сочетании с признаками ишемии миокарда (клиническими симптомами, электрокардиографической картиной, эхокардиографией и др.) является важным условием для установления правильного диагноза и выбора соответствующей тактики лечения. При интерпретации полученных данных диагностических методов важно провести дифференциальную диагностику ИМ от других патологий, которые могут вызвать повреждение кардиомиоцитов (например, легочная эмболия, острые миокардиты, сердечные аритмии, сепсис и др.), и от ложноположительных причин повышения тропонинов, которые каким-либо значимым образом могут исказить результат лабораторного исследования сыворотки крови на сTnT и сTnI. Среди всех известных факторов, влияющих на концентрацию сTnT и сTnI, гетерофильные антитела наиболее значимы с точки зрения степени изменения (степени повышения) уровней в сыворотке крови. Цель этого аналитического обзора – рассмотреть основные причины образования гетерофильных антител, механизмы влияния гетерофильных антител на уровни сTnT и сTnI в кровотоке, обсудить оптимальные способы обнаружения интерферирующего влияния гетерофильных антител на уровни кардиоспецифических тропонинов.

Ключевые слова: диагностика, сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, кардиоспецифические тропонины, сTnT, сTnI гетерофильные антитела, блокаторы гетерофильных антител

Chaulin A. ✉, Duplyakova P., Duplyakov D.
Samara State Medical University, Samara, Russia
Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

Heterophilic Antibodies are a Rare but Significant Cause of a False Increase in Cardiac Troponins

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design of the study – Chaulin A.; data collection and processing – Chaulin A., Duplyakova P.; writing of the manuscript – Chaulin A., Duplyakova P.; editing of the manuscript – Duplyakov D.

Funding: the study had no funding.

Submitted: 12.07.2022

Accepted: 10.04.2023

Contacts: alekseymichailovich22976@gmail.com

Abstract

Currently, cardiospecific troponins (cTnT and cTnI) are the key and generally recognized biomarkers for verifying ischemic myocardial injury in myocardial infarction (MI) – protein molecules localized in cardiomyocytes and regulating contraction/relaxation of the muscular membrane of the heart. Methods for determining cTnT and cTnI are based on an immunological reaction (specific interaction of diagnostic antibodies (anti-cTnT and anti-cTnI) with antigens (desired troponin molecules)), which makes it possible to identify these biomarkers with high specificity after myocardial cell damage. Earlier detection of the fact of cardiomyocyte damage in combination with signs of myocardial ischemia (clinical symptoms, electrocardiographic picture, echocardiography, etc.) is an important condition for establishing the correct diagnosis and choosing the appropriate treatment tactics. When interpreting the obtained data of diagnostic methods, it is important to carry out a differential diagnosis of MI from other pathologies that can cause damage to cardiomyocytes (for example, pulmonary embolism, acute myocarditis, cardiac arrhythmias, sepsis, etc.) and from false-positive causes of increased troponins, which in any significant way can distort the result of a laboratory examination of blood serum for cTnT and cTnI. Among all known factors affecting the concentration of cTnT and cTnI, heterophilic antibodies are the most significant in terms of the degree of change (degree of increase) in serum levels. The purpose of this analytical review is to consider the main causes of the formation of heterophilic antibodies, the mechanisms of the influence of heterophilic antibodies on the levels of cTnT and cTnI in the bloodstream, to discuss the optimal ways to detect the interfering effect of heterophilic antibodies on the levels of cardiospecific troponins.

Keywords: diagnostics, cardiovascular diseases, myocardial infarction, cardiospecific troponins, cTnT, cTnI heterophilic antibodies, heterophilic antibody blockers

■ ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день ключевыми и общепризнанными биомаркерами для верификации ишемического повреждения миокарда при инфаркте миокарда (ИМ) являются кардиоспецифические тропонины (cTnT и cTnI) – белковые молекулы,



локализованные в кардиомиоцитах и регулирующие сокращение/расслабление мышечной оболочки сердца. Данные биомаркеры соответствуют двум ключевым критериям идеального биомаркера («золотого стандарта» диагностики) – высокой чувствительности и специфичности [1, 2]. Вместе с тем известно, что кроме миокарда кардиоспецифические тропонины экспрессируются в скелетной мышечной ткани [3–5] и стенках полых и легочных вен [6, 7].

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 (limit of detection, LoD), или минимальная определяемая концентрация (МОК), первых прототипов был порядка 100–500 нг/л, тогда как у современных высокочувствительных иммуноанализов МОК может составлять всего несколько нг/л, а у наиболее чувствительных (также обозначаемых как ультрачувствительные) МОК может быть даже менее 1 нг/л [1, 8–10]. Так, у здоровых людей удалось определить крайне низкую концентрацию тропонина (МОК 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 [11].

Высокая чувствительность новых (высоко- и ультрачувствительных) тест-систем позволила разработать ранние алгоритмы диагностики ИМ (по данным четвертого универсального определения ИМ) [1]. В первые 1–3 часа низкие уровни cTnT и cTnI, которые ранее были «невидимыми» для умеренно чувствительных тест-систем, стали отчетливо идентифицироваться современными иммуноанализаторами. Кроме того, удалось показать, что сердечные тропонины в низких концентрациях присутствуют в ротовой жидкости и моче [12–16].

Хорошо известно, что, помимо ИМ, сывороточные уровни cTnT и cTnI повышаются при многих патологических (артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, миокардиты, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, применение химиопрепаратов, которым свойственна кардиотоксичность, в процессе терапии основного онкологического заболевания) [17–23] и физиологических (физические нагрузки, психоэмоциональные стрессы) состояниях [24, 25].

Учитывая механизмы повышения сердечных тропонинов, можно выделить три группы причин повышения сердечных тропонинов (см. таблицу):

- 1) повышение уровня cTnT и cTnI, обусловленное повреждением миокарда при первичном поражении сердца;
- 2) повышение cTnT и cTnI, обусловленное повреждением миокарда при несердечных заболеваниях;
- 3) 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 факторов (наличие гетерофильных антител, повышение уровня билирубина, щелочной фосфатазы, ревматоидного фактора) на результат лабораторного исследования [26–29].

Группы причин повышения кардиоспецифических тропонинов
Groups of causes of increased cardiospecific troponins

Повышение уровней кардиоспецифических тропонинов, обусловленное повреждением миокарда при первичном поражении сердца	Повышение сТnT и сТnI, обусловленное повреждением миокарда при несердечных заболеваниях	Повышение сТnT и сТnI, связанное с преаналитическими и аналитическими факторами
ИМ Миокардиты, перимิโอкардиты, эндокардиты Синдром такоцубо Сердечные аритмии Контузия сердца Оперативные вмешательства на сердце Инфильтративные патологии сердца (амилоидоз) и кардиомиопатии	ТЭЛА ХОБЛ ХПН Применение химиопрепаратов с кардиотоксическими свойствами Артериальная гипертензия Сепсис Тяжелые физические нагрузки	Гетерофильные антитела Ревматоидный фактор Билирубин Щелочная фосфатаза Гемолиз Липемия Фибриновые сгустки

Примечания: сТnT и сТnI – кардиоспецифические тропонины Т и I; ТЭЛА – тромбозмболия легочной артерии; ИМ – инфаркт миокарда; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХПН – хроническая почечная недостаточность.

Повышение сТnT и сТnI, обусловленное аналитическими и преаналитическими факторами, не только не несет в себе никакой диагностической и прогностической ценности, но и крайне нежелательным образом может влиять на лечебно-диагностический процесс, а именно способствуя установлению неправильных диагнозов и неадекватной терапии. Наиболее значимый вклад с точки зрения изменения концентрации (степени повышения) сердечных тропонинов вносят гетерофильные антитела.

Цель данного аналитического обзора – рассмотреть основные причины образования гетерофильных антител, механизмы влияния гетерофильных антител на уровни сТnT и сТnI в кровотоке, обсудить оптимальные способы обнаружения interfering влияния гетерофильных антител на уровни кардиоспецифических тропонинов.

■ ВЛИЯНИЕ ГЕТЕРОФИЛЬНЫХ АНТИТЕЛ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ сТnT И сТnI: КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Гетерофильные антитела представляют собой эндогенные антитела в сыворотке/плазме человека, которые могут мешать иммунологическим анализам, приводя к ложному завышению или (редко) занижению измеренных значений [30–34]. Распространенность гетерофильных антител чрезвычайно вариабельна и составляет 0,1–40% в общей популяции. Основными причинами образования гетерофильных антител являются контакты с домашними и дикими животными, переливание крови, аутоиммунные заболевания, гематологические злокачественные новообразования, диализ и беременность [30–35]. Гетерофильные антитела в последнее время стали предметом активного внимания, так как обладают значимым влиянием на результаты лабораторных показателей. При этом подобная интерференция затрагивает практически все сферы медицины и не ограничивается только кардиологией. А. Morton в статье с весьма примечательным названием «Когда лабораторные анализы лгут.

Гетерофильные антитела» отмечает, что гетерофильные антитела создают ряд проблем в диагностике многих заболеваний, при которых используются иммунохимические (иммуноферментные, иммунохемилюминесцентные, иммунофлуоресцентные, радиоммунные 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 других [33].

Первый клинический случай ложноположительного результата cTnI, обусловленного влиянием гетерофильных антител, описан в 1998 году T. Fitzmaurice с соавторами [35]. Пациент 69 лет перенес операцию по поводу инфраренальной аневризмы. Концентрация cTnI после операции у него составила 106 мкг/л при норме 0,5 мкг/л. Спустя 5 часов от момента первого определения концентрация возросла примерно в полтора раза до отметки 146 мкг/л cTnI, что наводило врачей на мысли о возникновении ишемического повреждения миокарда. В то же время данные клинично-функциональных методов, в том числе ЭКГ, не подтверждали развитие ишемии миокарда, а концентрация другого маркера – креатинфосфокиназы-MB-изоформы (КФК-MB) – также была в пределах нормы (2,9 мкг/л). После обработки данной пробы специальным раствором – блокатором гетерофильных антител (БГА) – концентрация cTnI снизилась до 1,5 мкг/л, хотя все еще была выше нормы. При исследовании образцов крови пациента (необработанной пробы и пробы, обработанной реагентом БГА) другими иммунохимическими тест-системами определения cTnI и cTnT обнаружены нормальные концентрации данных биомаркеров (ниже 0,5 мкг/л).

Двумя годами позже S. Kazmierczak с соавт. обнаружили ложноположительное повышение cTnT и cTnI у 75-летней женщины после хирургической операции. Примечательно, что в период нахождения в стационаре уровни cTnT и cTnI то повышались, доходя до 40 мкг/л, то резко понижались, что косвенным образом свидетельствовало о влиянии каких-то других факторов (не ишемии) на результат. Кроме того, при инкубации образцов крови с неиммунной мышинной сывороткой происходило уменьшение уровней cTnI и cTnT во всех полученных от пациентки образцах примерно в два раза [36].

К. Уео с соавт. проанализировали 200 образцов сыворотки крови, которые имели положительные значения cTnI. После добавления БГА оказалось, что 4 образца крови имели ложноположительные результаты, т. е. процент ложноположительных результатов в данной популяции составил 2%. Концентрация cTnI в необработанных и обработанных БГА образцах крови изменялась от 2 до 70 раз. Тестирование тех же самых образцов крови при помощи другой тест-системы для определения cTnI не выявило признаков интерференции гетерофильных антител [37]. D. Uettwiller-Geiger с коллегами исследовали уровни cTnI в 101 образце сыворотки крови пациентов при помощи тест-системы Access AccuTnI (Beckman Coulter) и обнаружили интерференцию гетерофильными антителами в двух образцах, т. е. 2%. Инкубация данных образцов с БГА эффективно снижала концентрацию cTnI до референтных значений [38].

G. White с соавт. описали случай ложноположительного повышения cTnT у 46-летнего мужчины, который обратился к врачу с жалобами на боли в груди и левой руке. Концентрация cTnT в цельной крови, измеренная при помощи количественного экспресс-анализа Roche CARDIAC T, составила 0,59 мкг/л, что в 5,9 раза было выше верхней референтной границы (0,1 мкг/л). В связи с подозрением на ИМ пациенту

пришлось выполнить коронарную ангиографию, которая оказалась нормальной. Исследование концентрации cTnT в плазме крови пациента на другом анализаторе (Roche T STAT) также не выявило повышенных значений. После обработки цельной крови нормальной мышинной сывороткой (Sigma-Aldrich Co.) уровень cTnT снизился до референтного предела (0,1 мкг/л) [39]. Сразу два случая ложноположительного повышения cTnI (Dade Behring RXL Dimension), обусловленного гетерофильными антителами, были описаны итальянскими исследователями под руководством М. Cassin. В первом случае у 64-летней женщины с тромбоэмболией легочной артерии значения cTnI постоянно варьировали в повышенных уровнях (от 23 мкг/л до 0,43 мкг/л) по сравнению с референтным диапазоном (0,13 мкг/л). Хотя врачи и подозревали наличие повреждения миокарда, нередко характерное для ТЭЛА [40, 41], их смущал тот факт, что ЭКГ и значения КФК-MB были абсолютно нормальными, в результате чего они заподозрили интерференцию. После обработки пробы пациента БГА уровень cTnI 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 cTnI (Dade Behring RXL Dimension) от 0,19 до 0,36 мкг/л, что наводило на мысль об ИМ. Однако нормальные данные ЭКГ и уровни КФК-MB все также смущали при постановке окончательного диагноза. Обработка проб раствором БГА привела к нормализации значений cTnI и помогла исключить диагноз ИМ [42].

Knoblock с соавт. описали клинический случай ложноположительного повышения cTnI у 53-летней пациентки, которая в прошлом перенесла ИМ. Она была госпитализирована с жалобами на боль в груди и подозрением на повторный ИМ. Концентрация cTnI (Abbott AxSYM cTnI) 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 часа от момента поступления уровни cTnI составили 5,5 и 5,1 мкг/л соответственно. Однако данные ЭКГ и уровни КФК и КФК-MB были в пределах нормы. Проба с дипиридамолом также не выявила никаких признаков ишемии миокарда, а по данным эхокардиографии фракция выброса соответствовала норме. Позже данная пациентка несколько раз обращалась с подобными жалобами в отделение неотложной помощи. Результаты коронарографии не выявили признаков аномалий просвета венечных сосудов. В целом за 3 месяца у нее было зарегистрировано 16 положительных результатов cTnI на анализаторе AxSYM. Из-за постоянно повышенных уровней cTnI, не соответствующих клинической картине и данными клинико-функциональных методов исследования и лабораторным результатам других кардиомаркеров, был заподозрен ложноположительный результат. При определении cTnT (Roche Elecsys 2010) и cTnI на другой тест-системе (Dade-Behring Dimension RxL) результаты оказались ниже LoD для данных тест-систем. Примечательно, что в отличие от других случаев, добавление БГА у этой пациентки приводило к еще большему повышению концентрации cTnI. Для удаления интерферирующих антител исследователи пропускали образец сыворотки крови через иммобилизованную колонку с белком А (Sigma-Aldrich Co.), после чего концентрация cTnI снизилась с 7,9 мкг/л до 0,2 мкг/л [43].

W. Kim и соавт. провели исследование, в ходе которого были выявлены 25 случаев ложноположительного повышения cTnI (Dade Behring RXL Dimension), 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 провели оценку эффективности 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 сТnI. Вместе с тем в 4 образцах сыворотки крови нормализовать значения сТnI не удалось ни при помощи БГФ, ни при помощи мышиной 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 мышиного иммуноглобулина [44].

M. Zaninotto с соавт. сообщили о случае ложноположительного повышения сТnI у 29-летней женщины, имеющей в анамнезе инфекционный миокардит. Концентрации сТnI, определенные при помощи Dade Behring RxL, все время были значительно повышены и варьировали от 6,0 мкг/л 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 сТnI 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 мкг/л до 0,15 мкг/л [45].

S. Fleming с соавт. изучали распространенность ложноположительных значений сТnI (Access AccuTnI). Для этого исследователи систематически инкубировали все образцы сыворотки крови, превышающие диагностический порог. Общая распространенность ложноповышенных тропонинов, обусловленных влиянием гетерофильных антител, составила 3,1% (95% ДИ, от 2 до 4,4%) в общей популяции и 14,8% (95% ДИ, от 9,9 до 20,9%) у пациентов с диагностически значимыми значениями сТnI [46].

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

C. Bionda с соавт. сообщили о случае ложноположительного повышения уровня сТnI (Dade Behring X-Pand) 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 с 11,4 мкг/л упала до 0,08 мкг/л [48].

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 Siemens ADVIA Centaur, составил 19,99 мкг/л при норме до 0,06 мкг/л. Из-за несоответствия значений сТnI клинической картине было принято решение повторить исследование образца крови при помощи другой тест-системы Abbott i-STAT сТnI. Как и ожидалось, концентрация сТnI оказалась ниже верхнего референтного предела ($<0,09$ мкг/л). После инкубации

образца сыворотки крови данного пациента уровень cTnI, оцененный при помощи тест-системы Siemens ADVIA Centaur, значительно снизился до 0,03 мкг/л [49].

S. Ghali с соавт. описали клинический случай ложноповышенного cTnI у 74-летнего пациента, поступившего в отделение неотложной помощи с клинической картиной, напоминающей ИМ: боль в груди, нарастание одышки. Уровень cTnI (Beckman Coulter Access AccuTnI) 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 кардиомаркеры, определенные у данного пациента, в отличие от cTnI находились в референтных пределах: миоглобин (50 нг/мл), КФК-MB (5,2 нг/мл), КФК (74 МЕ/л), Д-димеры (0,33 мкг/л). Данные трансторакальной эхокардиографии выявили гипертрофию левого желудочка, диастолическую дисфункцию легкой степени и нормальную фракцию 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 нормальным, что дополнительно исключило причину повышения cTnI, обусловленную снижением его элиминации из кровотока. Уровни cTnI оставались повышенными на протяжении всей госпитализации, сохраняя непропорциональность по отношению к другим кардиомаркерам (миоглобину, КФК-MB и КФК), которые оставались либо нормальными, либо очень незначительно повышенными на протяжении всего периода. Из-за сомнений в результатах уровня cTnI, полученных в своей лаборатории, было принято решение отправить образцы сыворотки пациента в лабораторию другой больницы, где использовался другой иммунологический метод определения cTnI (Siemens ADVIA Centaur). Уровни cTnI в пробах, полученных от данного пациента, все время были ниже 0,01 мкг/л. Проводя дальнейшее расследование на предмет выяснения влияния гетерофильных антител, исследователи добавляли в сыворотку крови пациента 10 различных блокирующих реагентов, произведенных лабораторией Scantibodies: иммуноглобулины класса G (IgG) козы, IgG мыши, IgG кролика, IgG крупного рогатого скота, Poly Mak 33, Scavenger ALP, AP Mutein, HBR-1, HBR-немышиный и TRU-блок. Первые 7 реактивов, перечисленных выше, являются специфическими реагентами, блокирующими гетерофильные антитела. Последние 3 являются реагентами, блокирующими неспецифические гетерофильные антитела. Девять из 10 блокаторов не оказали влияния на результирующий уровень cTnI. Однако добавление HBR-1, неспецифического блокирующего реагента, снизило результат тропонина более чем на 90% от первоначального значения, что указывает на успешную блокировку гетерофильных антител данного пациента. Еще одним интересным наблюдением авторов было то, что титр уровня гемоглобина на всем протяжении госпитализации пациента очень тесно коррелировал с концентрацией cTnI, т. е. по сути 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 сТnI, обусловленное падением титра гетерофильных антител [50].

Датские исследователи Н. Nørlund с соавт. описали случай ложноположительно-го повышения сТnI 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 другие. Исследователи выдвинули предположение, что данные изменения были связаны с беременностью [51].

J. Nguyen с соавт. также недавно сообщили об интересном клиническом случае ложноположительного повышения сТnI (Access AccuTnI + 3TM) у 52-летнего пациента, обратившегося в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в груди. Уровень сТnI 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) на всем протяжении госпитализации не свидетельствовали об ишемии и/или повреждении ткани миокарда. Пациенту также были выполнены эхокардиография, катетеризация сердца и компьютерная томография, однако были выявлены только незначительные изменения со стороны сердца (регургитация на трехстворчатом клапане I степени, незначительный выпот в перикард, а также признаки необструктивного поражения коронарного русла). Выразив сомнение в результате лабораторного исследования, образец сыворотки этого пациента был отправлен для исследования сТnI в другую лабораторию, где использовалась тест-система Advia Centaur XP TnI-Ultra assayTM. Тропонин данного пациента оказался отрицательным. Проводя дальнейшее исследование 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 гетерофильными антителами. Но вместе с тем добавление БГА не привело к нормализации тропонинов и при исследовании сыворотки крови на гетерофильные антитела они оказались отрицательными [52].

L. Manjunath с соавт. сообщили о случае возможного влияния гетерофильных антител на концентрацию тропонина I у молодого пациента. Пациент поступил в отделение неотложной помощи с дискомфортом в груди. Уровень сТnI при поступлении был 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 также свидетельствовал неблагоприятный липидный профиль пациента: общий холестерин натощак 235 мг/дл, липопротеин низкой плотности 170 мг/дл, липопротеин высокой плотности 38 мг/дл и триглицериды 124 мг/дл. Однако лабораторные данные по другим суррогатным маркерам ИМ и функциональные исследования не выявили признаков повреждения миокарда, которые могли бы привести к таким значимым повышением 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 весьма маловероятно, что исказить результат могло только выполнение физической нагрузки. При последующем наблюдении у пациента всегда отмечалась хроническая тропонинемия даже

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 [53].

Что касается влияния гетерофильных антител на концентрацию высоко- и ультравысокочувствительных тропонинов, то в этой области пока мало исследовательских работ [54, 55]. S. Baroni с соавт. описали случай ложноположительного повышения высокочувствительного тропонина I (TNIH Centaur XPT Siemens) у 52-летнего мужчины, поступившего с болями в груди, иррадиирующими в левую руку. Данные физикального обследования были нормальными. На ЭКГ регистрировались синусовый ритм и отсутствие значительных изменений сегмента ST и зубца T. Артериальное давление было повышено до 170/90 мм рт. ст. Лабораторные показатели пациента, включая креатинин и креатинкиназу, находились в пределах референтных диапазонов. Сердечный тропонин, измеренный обычным анализом cTnI-ultra Siemens (норма до 0,040 мкг/л), был отрицательным как при поступлении, так и через 3 ч. после него (0,012 и 0,008 мкг/л соответственно). Вместе с тем исследование образца крови на другом высокочувствительном анализаторе TNIH Centaur XPT Siemens (норма до 47 нг/л) выявило повышенные уровни тропонина I – 129 нг/л и 140 нг/л при поступлении и через 3 часа соответственно. До этого эпизода исследователи протестировали при помощи данного набора около 100 здоровых пациентов и у всех них значения укладывались в референтный диапазон. Помимо лабораторного обследования данному пациенту также были проведены ЭКГ, эхокардиография и стресс-тест ЭКГ, которые не выявили 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 часов также отмечались повышенные уровни на анализаторе TNIH Centaur XPT Siemens (132 нг/л и 128 нг/л соответственно), тогда как на анализаторе cTnI-ultra Siemens они, напротив, все время 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 [54].

N. Lascusik 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 было выявлено никаких особенностей, на ЭКГ отсутствовали ишемические изменения, проведенная ЭхоКГ не выявила зон нарушения сократимости, но значение cTnI составило 1359 нг/л, что послужило поводом для проведения коронарографии. По результатам вмешательства был обнаружен пограничный 70%-ный стеноз левой огибающей артерии в проксимальном сегменте, с последующей имплантацией стента с лекарственным покрытием. Пациентка была выписана на 7-е сутки без осложнений. Затем, через 3 недели, 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 было выявлено тромбоза стента, рестеноза или новых стенозов в других артериях. За весь период госпитализации значения cTnI оставались повышенными. Затем пациентка была переведена в отделение



реабилитации, где также отмечался эпизод загрудинных болей, сТnI составила 1111 нг/л. При нескольких повторных измерениях уровень сТnI оставался аналогичным. Принимая во внимание этот факт, исследователи подозревали наличие гетерофильных антител у пациентки [56].

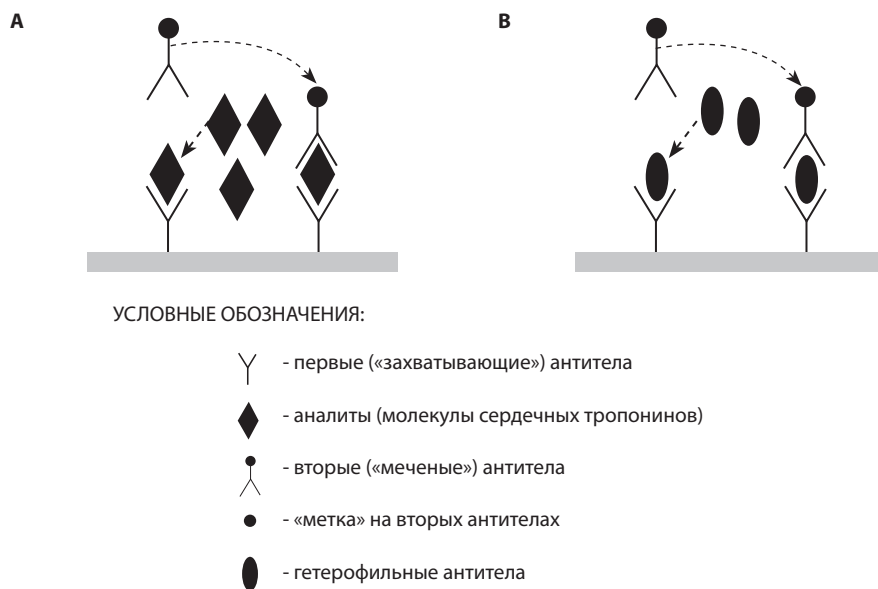
L. Santos с соавт. сообщили о пациентке 57 лет со стойким повышением уровня сТnI после клинически предполагаемого перенесенного миокардита. Пациентка была госпитализирована в отделение неотложной помощи с жалобами на боль за грудиной с иррадиацией в левую верхнюю конечность, длительностью более 3 часов. При проведении клинического обследования никаких особенностей выявлено не было, 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. Было выявлено повышение креатинкиназы 380 МЕ/л (реф. значение 10–195 МЕ/л) и сТnI 6,24 нг/мл (менее 0,04 нг/мл). Пациентке проведена коронарография без обнаружения обструктивных поражений коронарных артерий. Был выставлен диагноз «миоперикардит», и начато соответствующее лечение с последующей выпиской из стационара. Спустя 4 недели пациентка вновь обращается за медицинской помощью с аналогичными жалобами. Уровень сТnI составил 10,46 нг/мл. Повторно проведена коронарография – без особенностей. На 4-й день госпитализации уровень сТnI составил 26,81 нг/мл. В связи с ростом концентрации сердечного тропонина без видимой клинической картины ИМ было сделано предположение о наличии циркулирующих гетерофильных антител в крови, что и было подтверждено позднее [57].

Учитывая вышесказанное, следует отметить, что влиянию гетерофильных антител подвержены практически все используемые тест-системы для определения сТnT и сТnI. 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 также на данный момент нет и 100% метода, позволяющего нейтрализовать эффект гетерофильных антител.

■ МЕХАНИЗМ ВЛИЯНИЯ ГЕТЕРОФИЛЬНЫХ АНТИТЕЛ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ КАРДИОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ТРОПОНИНОВ

Механизм, лежащий в основе интерферирующего влияния гетерофильных антител на уровни сердечных тропонинов, представлен на рисунке.

D. Herman с соавт. предполагают, что влияние гетерофильных антител на уровни тропонинов может зависеть от типа исследуемого образца. Для исследования тропонинов могут использоваться следующие типы образцов, в зависимости от используемой 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 можно отцентрифугировать и получить плазму. Чаще всего для количественного определения сердечных тропонинов используются пробирки для получения



Механизм, лежащий в основе ложноположительного повышения концентрации кардиоспецифических тропонинов из-за гетерофильных антител

Примечания: А – интерференция отсутствует: иммунохимический метод определения кардиоспецифических тропонинов, как правило, состоит из 2 стадий. В течение первой стадии молекулы кардиоспецифических тропонинов (аналиты) реагируют с «захватывающими» (первыми) антителами, что приводит к образованию иммунного комплекса антиген – антитело. В течение второй стадии происходит присоединение «меченых» (вторых) антител с первыми антителами, что приводит к образованию иммунного комплекса типа «сэндвич». Метка, расположенная на вторых антителах, необходима для образования сигнала. Сила данного сигнала прямо пропорциональна количеству молекул кардиоспецифических тропонинов, которые на первой стадии прореагировали с первыми антителами. В – влияние гетерофильных антител на иммунохимический метод определения: в процессе иммунохимического анализа гетерофильные антитела неспецифически связываются с первыми антителами на начальной стадии, что приводит к образованию иммунного комплекса и последующему образованию сигнала.

The mechanism underlying the false positive increase in the concentration of cardiospecific troponins due to heterophilic antibodies

Notes: A – there is no interference: the immunochemical method for determining cardiospecific troponins, as a rule, consists of 2 stages. During the first stage, cardiospecific troponin molecules (analytes) react with "capture" (first) antibodies, which leads to the formation of an antigen-antibody immune complex. During the second stage, the addition of "labeled" (second) antibodies with the first antibodies occurs, which leads to the formation of an immune complex of the "sandwich" type. The label located on the second antibodies is necessary for the formation of a signal. The strength of this signal is directly proportional to the number of cardiospecific troponin molecules that reacted with the first antibodies at the first stage. B – the effect of heterophilic antibodies on the immunochemical method of determination: in the process of immunochemical analysis, heterophilic antibodies are nonspecifically bound to the first antibodies at the initial stage, which leads to the formation of an immune complex and subsequent signal formation.

сыворотки крови и гепаринизированные пробирки. Исследователи выявили, что при анализе крови одного и того же пациента, взятой в разные пробирки, уровень тропонина в них 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 cTnI 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 [58]. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения этого феномена.

■ СПОСОБЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ГЕТЕРОФИЛЬНЫХ АНТИТЕЛ И МЕТОДЫ БОРЬБЫ С НИМИ

Для борьбы с гетерофильными антителами используются блокирующие реагенты. Дополнительным весьма эффективным способом является разведение проб сыворотки/плазмы крови пациента в несколько раз и проверка линейности (пропорциональности) результатов – т. е. 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 уровня 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 полагать влияние гетерофильных антител. Другие способы выявления гетерофильных антител на данный момент не подкреплены достаточной доказательной базой, поскольку не показали воспроизводимых результатов.

■ 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 являются 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 путем серийного разведения образца. При изменениях уровней тропонинов в пробе, значительно непропорциональных разведению, можно предполагать наличие гетерофильных антител.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462
2. Chaulin A. Cardiac troponins: current information on the main analytical characteristics of determination methods and new diagnostic possibilities. *Medwave*. 2021;21(11):e8498.
3. Wens S.C.A., Schaaf G.J., Michels M. 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. Bodor G.S., Survant L., Voss E.M. 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
5. Ricchiuti V., Apple F.S. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem*. 1999;45(12):2129–35.
6. Rusakov D., Vologdina N., Tulayeva O. 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. Available at: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2015-4-3-105-105>

7. Hashizume H., Ushiki T., Abe K. A histological study of the cardiac muscle of the human superior and inferior venae cavae. *Arch Histol Cytol.* 1995;58(4):457–64. doi: 10.1679/aohc.58.457
8. Chaulin A. Cardiac Troponins: Contemporary Biological Data and New Methods of Determination. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:299–316. doi: 10.2147/VHRM.S300002
9. Apple F.S., Jaffe A.S., Collinson P., Mockel M., Ordonez-Llanos J., Lindahl B., Hollander J., Plebani M., Than M., Chan M.H.; International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem.* 2015;48(4–5):201–3. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.08.021
10. Chaulin A., Abashina O., Duplyakov D. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(2):2590. Available at: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2590> (in Russian)
11. Garcia-Osuna A., Gaze D., Grau-Agramunt M. 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
12. 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
13. Chaulin A., Duplyakova P., Bikhbaeva G., Tukhbatova A., Grigorjeva E., Duplyakov D. Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(12):3814. Available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3814>
14. Arshad M.K., Bin Mohamad Fathil M.F., Gopinath S.C., Ruslinda A.R., Md Nor M.N., Lam H.Y., Hashim U. Cardiac Biomarkers: Invasive to Non-invasive Assessments. *Curr Med Chem.* 2016;23(37):4270–4284. doi: 10.2174/0929867323666161004150857
15. Chaulin A., Karslyan L., Bazuykov D., Nurbaeva D., Duplyakov D. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya.* 2019;59(1):66–75. Available at: <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n414> (in Russian)
16. Mirzaii-Dizgah I., Riahi E. Salivary troponin I as an indicator of myocardial infarction. *Indian J Med Res.* 2013 Dec;138(6):861–5. PMID: 24521627; PMCID: PMC3978973.
17. Chaulin A., Duplyakov D. Modern ideas about the diagnostic significance and mechanisms of increasing the levels of cardiac troponins in arterial hypertension in human biological fluids. *Cardiology in Belarus.* 2022;14(1):80–94. doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.1.008>
18. Eggers K.M., Lindahl B. Application of Cardiac Troponin in Cardiovascular Diseases Other Than Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem.* 2017;63(1):223–235. doi: 10.1373/clinchem.2016.261495
19. Chaulin A. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 1. *Life (Basel).* 2021;11(9):914. doi: 10.3390/life11090914
20. Rozenbaum Z., Sapir O., Taleb P., Ziv-Baran T., Konigstein M., Hochstadt A., Rosso R., Banai S., Chorin E. Elevated troponin levels in patients with atrial tachyarrhythmias. *Coron Artery Dis.* 2020;31(5):451–457. doi: 10.1097/MCA.0000000000000912
21. Chaulin A., Duplyakov D. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(3):2539. Available at: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539> (in Russian)
22. Chaulin A., Abashina O., Duplyakov D. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Med J.* 2020;9:e0305. doi: 10.15275/rusomj.2020.0305
23. Chaulin A., Duplyakov D. Cardioprotective Strategies for Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Present and Future. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(1):103–112. Available at: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-02-11> (in Russian)
24. Lazzarino A.J., 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. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.070>
25. Chaulin A., Duplyakova P., Duplyakov D. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(35):4061. Available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4061>
26. Simons J., Beach L., Clark L., Kavsak P.A. Matrix and bilirubin interference for high-sensitivity cardiac troponin I. *Clin Chim Acta.* 2015;442:49–51. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.002
27. Herman D.S., Ranjithkar P., Yamaguchi D., Grenache D.G., Greene D.N. Endogenous alkaline phosphatase interference in cardiac troponin I and other sensitive chemiluminescence immunoassays that use alkaline phosphatase activity for signal amplification. *Clin Biochem.* 2016;49(15):1118–1121. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.06.006
28. Harley K., Bissonnette S., Inzitari R., Schulz K., Apple F.S., Kavsak P.A., Gunsolus I.L. Independent and combined effects of biotin and hemolysis on high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(8):1431–1443. doi: 10.1515/cclm-2021-0124
29. Saunders A., Tsui A.K.Y., Alhulaimi N. Persistent Troponin Elevation in the Setting of an Elevated Rheumatoid Factor: When It Pays to Double Check. *CJC Open.* 2021;3(7):981–983. doi: 10.1016/j.cjco.2021.02.014
30. Niculescu F., Rus H.G., Maican A., Petcovici M. Anticorpii heterofili [Heterophile antibodies]. *Rev Ig Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol Pneumoftiziol Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol.* 1989;34(2):107–112. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2675268/>
31. 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
32. Santos L.G., Carvalho R.R., Montenegro S.F., Soares F., Pernencar S., Castro R. Circulating heterophile antibodies causing cardiac troponin elevation: an unusual differential diagnosis of myocardial disease. *J Am Coll Cardiol Case Rep.* 2020;2:456–460.
33. Morton A. When lab tests lie ... heterophile antibodies. *Aust Fam Physician.* 2014;43(6):391–393.
34. 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
35. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9761264/>
36. 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
37. Yeo K.T., Storm C.A., Li Y. 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
38. Uettwiller-Geiger D., Wu A.H., Apple F.S. Multicenter evaluation of an automated assay for troponin I. *Clin Chem.* 2002;48(6 Pt 1):869–876. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12029002/>
39. White G.H., Tideman P.A. Heterophilic antibody interference with CARDIAC T Quantitative Rapid Assay. *Clin Chem.* 2002;48(1):201–203. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11751561/>

40. 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.
41. Mullova I., Chaulin A., Svechikov A., Pavlova T., Limareva L., Duplyakov D. Experimental models of pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(15):4887. Available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4887> (in Russian)
42. Chauin A. The Main Causes and Mechanisms of Increase in Cardiac Troponin Concentrations Other Than Acute Myocardial Infarction (Part 1): Physical Exertion, Inflammatory Heart Disease, Pulmonary Embolism, Renal Failure, Sepsis. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:601–617. doi: 10.2147/VHRM.S327661
43. 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>2.0.CO;2
44. Kim W.J., Laterza O.F., Hock K.G. Performance of a revised cardiac troponin method that minimizes interferences from heterophilic antibodies. *Clin Chem.* 2002;48(7):1028–1034. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12089171/>
45. 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
46. 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
47. 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
48. 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
49. Zhu Y., Jenkins M.M., Brass D.A. 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
50. Ghali S., Lewis K., Kazan V. Fluctuation of spuriously elevated troponin I: a case report. *Case Rep Crit Care.* 2012;2012:585879. doi: 10.1155/2012/585879
51. Nørslund H., Bovin A. False positive troponin I due to heterophile antibodies. *Ugeskr Laeger.* 2017;179(49):V05170412. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29212594/>
52. 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. Published 2016 Dec 15. doi: 10.3402/jchimp.v6.32952
53. 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
54. Baroni S., Troiani E., Santonocito C. 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
55. 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
56. 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
57. Santos L.G. Circulating Heterophile Antibodies Causing Cardiac Troponin Elevation: An Unusual Differential Diagnosis of Myocardial Disease. *JACC: Case Reports.* 2020;3:456–460.
58. 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;148(4):281–295. doi: 10.1093/ajcp/aqx066