



Чаулин А.М.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия  
Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия

## Основные причины и механизмы формирования ложноположительных результатов тропониновых иммунотестов

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 11.04.2022

Принята: 06.06.2022

Контакты: [alekseymichailovich22976@gmail.com](mailto:alekseymichailovich22976@gmail.com)

### Резюме

---

Молекулы сердечных тропонинов (сТnT и сТnI) общепризнанно считаются наиболее специфичными и значимыми лабораторными биомаркерами, на сывороточные уровни которых полагаются врачи при ведении пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Однако причины и механизмы повышения содержания сТnT и сТnI в сыворотке крови зачастую выходят за рамки ОИМ и могут быть обусловлены многочисленными физиологическими и патологическими состояниями, которые первично затрагивают другие органы и ткани (не относящиеся к сердечно-сосудистой системе) организма человека, но впоследствии оказывают негативное влияние на клетки миокарда. Такими патологическими состояниями, например, являются хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, а также сепсис, при которых первично поражаются почки, легкие или происходит развитие инфекционного процесса соответственно, но затем в патогенетический процесс часто вовлекаются клетки миокарда, что ассоциируется с повышением сывороточных уровней сТnT и сТnI в сыворотке крови данных пациентов. Кроме того, возможно увеличение концентрации сТnT и сТnI в плазме крови без наличия каких-либо признаков повреждения клеток миокарда – ложноположительные результаты тропониновых иммунотестов. Последние, в свою очередь, могут способствовать установлению некорректного диагноза и назначению неправильного лечения, которое помимо нанесения потенциального вреда пациенту сопряжено с лишними экономическими затратами. Для повышения вероятности распознавания ложноположительных результатов тропониновых иммунотестов следует четко знать основные причины и механизмы их формирования. Этому аспекту и уделено особое внимание в данной статье.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, повреждение миокарда, острый инфаркт миокарда, сердечные тропонины, ложноположительные причины, механизмы, щелочная фосфатаза, фибриновые сгустки, гетерофильные антитела, ревматоидный фактор, скелетные тропонины, перекрестные реакции



Chaulin A.

Samara State Medical University, Samara, Russia

Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

## The Main Causes and Mechanisms of the Formation of False Positive Results of Troponin Immunotests

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Funding:** the study had no funding.

Submitted: 11.04.2022

Accepted: 06.06.2022

Contacts: alekseymichailovich22976@gmail.com

### Abstract

Cardiac troponin molecules (cTnT and cTnI) are generally considered to be the most specific and significant laboratory biomarkers, the serum levels of which doctors rely on in the management of patients with acute myocardial infarction (AMI). However, the causes and mechanisms of increasing serum levels of cTnT and cTnI often go beyond AMI and can be caused by numerous physiological and pathological conditions that primarily affect other organs and tissues (not related to the cardiovascular system) of the human body, but subsequently have a negative effect on myocardial cells. Such pathological conditions, for example, are chronic renal failure, chronic obstructive pulmonary disease, or sepsis, in which the kidneys, lungs are primarily affected or an infectious process develops, respectively, but then myocardial cells are often involved in the pathogenetic process, which is associated with an increase in serum levels of cTnT and cTnI in these patients. In addition, it is possible to increase serum levels of cTnT and cTnI without the presence of any signs of damage to myocardial cells – false positive results of troponin immunotests. The latter, in turn, can contribute to the establishment of an incorrect diagnosis and the appointment of improper treatment, which, in addition to causing potential harm to the patient, is associated with unnecessary economic costs. To increase the probability of recognizing false positive results of troponin immunotests, you should clearly know the main causes and mechanisms of their formation. This aspect is given detailed attention in this article.

**Keywords:** cardiovascular diseases, myocardial injury, acute myocardial infarction, cardiac troponins, false positive causes, mechanisms, alkaline phosphatase, fibrin clots, heterophilic antibodies, rheumatoid factor, skeletal troponins, cross-reactions

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Молекулы тропонинов являются белковыми соединениями, входящими в состав тропонинового комплекса поперечно-полосатых мышечных тканей (сердечной и скелетной мышечной ткани), но они отсутствуют в гладкой мышечной ткани. Субъединицы тропонинов (тропонин Т (TnT), тропонин I (TnI), тропонин С (TnC)) объединяются и формируют регуляторный тропониновый комплекс. Ключевая физиологическая роль тропонинов состоит в регуляции сокращения и расслабления

поперечно-полосатых мышечных тканей [1, 2]. Каждая субъединица тропонинов выполняет строго определенную роль:

- 1) молекула TnT является тропомиозин-связывающей субъединицей, которая регулирует взаимодействие между тропониновым комплексом и актиновым (тонким) филаментом;
- 2) молекула TnI является ингибирующей субъединицей, которая связывает актин в периоде расслабления мышц (при низких «цитоплазматических» уровнях кальция) и ингибирует образование актомиозина;
- 3) молекула TnC является кальций-связывающей субъединицей, которая соединяется с ионами кальция в период сокращения мышц (при высоком содержании кальция в цитоплазме клеток), что приводит к изменению конформации тропонинового комплекса, образованию актомиозинового комплекса, который необходим для сокращения мышц.

Строение и аминокислотный состав молекул TnT и TnI в сердечных миоцитах и миосимпластах (мышечных волокнах) значительно отличаются, а структура TnC в кардиомиоцитах и миосимпластах полностью идентична [1–4]. Поэтому сердечные изоформы TnT и TnI (сTnT и сTnI) могут использоваться в качестве кардиоспецифических биомаркеров для диагностики повреждения сердечной мышечной ткани (чаще всего для идентификации ишемического повреждения миокарда, которое ассоциировано с острым инфарктом миокарда (ОИМ)) [1, 2, 4]. Тогда как молекула TnC не пригодна для данной цели.

Роль сердечных тропонинов чрезвычайно важна, и даже незначительные генетические мутации (изменяющие всего лишь одну либо несколько аминокислот) могут быть причиной тяжелых наследственных сердечных патологий – кардиомиопатий (гипертрофической кардиомиопатии, рестриктивной кардиомиопатии, дилатационной кардиомиопатии) [6–9]. Данные наследственные кардиомиопатии сопровождаются тяжелыми нарушениями сократительной функции и расслабления сердечной мышечной ткани, приводящими, как правило, к терминальной сердечной недостаточности и летальному исходу этих пациентов.

Небольшая часть тропониновых молекул (примерно 4–7% от общего содержания тропонинов в клетках) локализуется в цитоплазме кардиомиоцитов и не участвует в сокращении сердечной мышечной ткани (рис. 1) [10–12]. Многие исследователи считают, что цитоплазматическая фракция сTnT и сTnI может высвобождаться в кровотоки у здоровых людей (в небольших количествах, менее 99-го перцентиля), а также при обратимых повреждениях клеток миокарда (например, при физических нагрузках и/или психоэмоциональных стрессах) [12–16]. Концентрация сTnT и сTnI у здоровых людей или спортсменов после физической нагрузки, как правило, незначительно превышает 99-й перцентиль (не более чем в 3–5 раз), не ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и относительно быстро возвращается в нормальные границы. Небольшое повышение уровней сTnT и сTnI объясняется низким содержанием цитоплазматических фракций молекул сTnT и сTnI [11–13]. При ОИМ концентрация сTnT и сTnI значительно превышает верхнюю границу 99-го перцентиля (более чем в десятки и сотни раз в зависимости от времени после развития ОИМ) [16, 17]. При необратимом повреждении (например, при ОИМ) происходит повреждение (лизис) белков структурной фракции сTnT и сTnI и высвобождение данных молекул, поэтому концентрация в сыворотке крови будет значительно выше по сравнению с обратимыми



**Рис. 1. Схема локализации молекул cTnT и cTnI в цитоплазме клеток миокарда**  
**Fig. 1. Scheme of localization of cTnT and cTnI molecules in the cytoplasm of myocardial cells**

повреждениями клеток миокарда. Таким образом, степень повреждения кардиомиоцитов ассоциирована со степенью повышения сывороточных уровней сердечных тропонинов.

cTnT и cTnI являются основными и наиболее специфичными биомаркерами, уже нашедшими широкое применение для ранней диагностики ОИМ [2, 17]. В соответствии с основным руководящим документом (Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда) [18], основными критериями ОИМ являются следующие: 1) повреждение миокарда, обнаруженное с использованием сердечных тропонинов; 2) симптомы ишемии миокарда; 3) ишемические изменения на электрокардиограмме и, в частности, появление патологической волны Q; 4) идентификация областей нежизнеспособного миокарда с использованием методов визуализации; 5) обнаружение сгустка крови в коронарных артериях с помощью коронарной ангиографии или аутопсии [18].

Благодаря внедрению в клиническую практику современных высоко- и ультравысокочувствительных методов анализа практикующие врачи получили возможность проводить раннюю диагностику ОИМ: в течение первых двух часов с момента поступления пациента путем оценки динамики изменений уровня сердечных тропонинов в сыворотке крови. Изменение (увеличение) концентрации молекул сердечного тропонина в течение первых двух часов очень незначительно (может составлять всего лишь несколько нг/л) и не может быть обнаружено умеренно чувствительными тест-системами. Следует отметить, что результатами ряда многоцентровых

исследований, выполненных с использованием высокочувствительных тест-систем различных производителей, были подтверждены алгоритмы ранней диагностики (0 → 1 час и 0 → 2 часа) ОИМ без подъема сегмента ST (NSTEMI) [19]. Однако важно понимать, что повышенные уровни сTnT и/или сTnI свидетельствуют только о наличии повреждения кардиомиоцитов, но констатированными изменениями нельзя объяснить этиопатогенез данного повреждения. Так, любой тип и механизм повреждения кардиомиоцитов (в том числе неишемического генеза) вызывают повышение уровня сердечных тропонинов в сыворотке крови. В связи с этим определение уровня сердечных тропонинов может быть использовано для выявления повреждения миокарда и оценки прогноза течения заболевания у пациентов, страдающих многими неишемическими сердечными формами патологии (миокардиты, кардиомиопатии, кардиотоксичность химиопрепаратов при проведении химиотерапии и др.) [20–23] и некардиальными формами патологии (легочная эмболия, хроническая обструктивная болезнь легких, сепсис, инсульты и др.), при которых повреждаются сердечные миоциты [24–27]. А для верификации диагноза ОИМ обязательно необходимо установить факт наличия ишемии миокарда с использованием других клинико-инструментальных методов (электрокардиография, эхокардиография, коронарография и др.). При отсутствии признаков ишемии миокарда существует высокая вероятность не связанной с ОИМ причины повышения сывороточных уровней сTnT и сTnI, поэтому следует продолжить диагностический поиск для установления правильного диагноза [28–31].

Следует также отметить, что достаточно высокая чувствительность современных методов иммунотестирования сTnT и сTnI помимо положительных черт (возможность ранней диагностики ОИМ [18, 19] и возможность неинвазивной диагностики патологий путем определения молекул сTnT и сTnI в моче и ротовой жидкости [32]) имеет и некоторые проблемные аспекты. В числе последних следует отметить недостаточное понимание всех факторов и механизмов, лежащих в основе высвобождения сTnT и сTnI из клеток миокарда и повышения концентрации в плазме крови данных молекул. Так, например, среди обсуждаемых и окончательно не подтвержденных факторов, влияющих на концентрации сTnT и сTnI, находятся биологические факторы (суточные биоритмы, возрастно-половые особенности индивидуумов) [2, 11, 33], географический фактор (проживание в местности, которая загрязнена повреждающими клетки миокарда частицами) [34, 35]), механизмы модификации молекул в кровотоке (протеолитическая фрагментация, фосфорилирование), которые могут повлиять на иммунореактивность и результат исследования [36], и т. п. Все это может затруднять интерпретацию и занижать диагностическую ценность современных иммунотестов. Таким образом, для оптимального использования современных иммунотестов необходимо продолжить изучение факторов и механизмов повреждения клеток миокарда, ведущих к выходу из них молекул сTnT и сTnI и к их модификации в кровотоке.

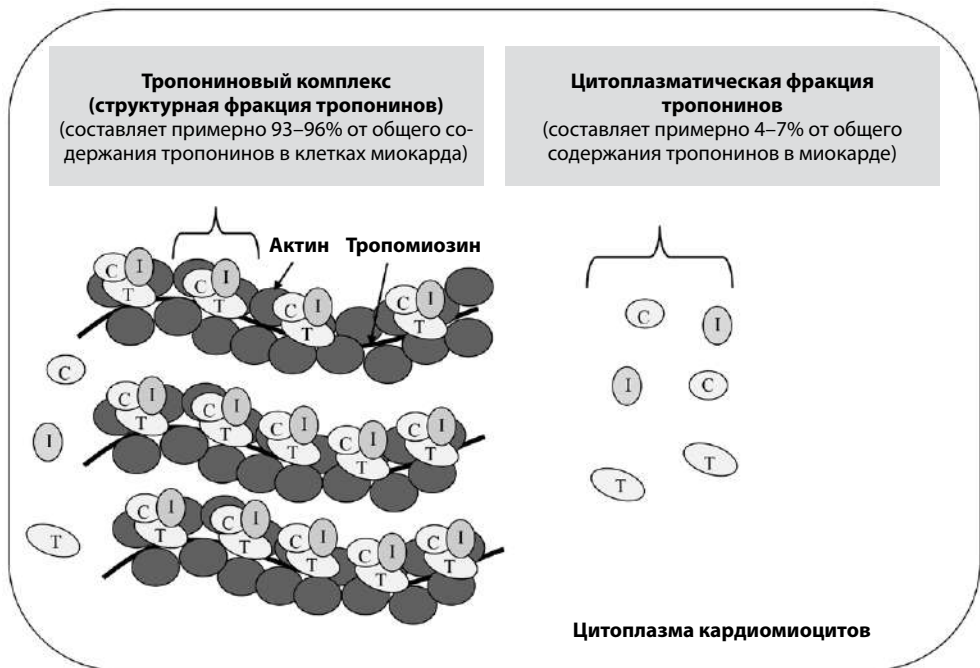
## ■ ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРОПОНИНОВЫХ ИММУНОТЕСТОВ

Помимо заболеваний, приводящих к ишемическому и неишемическому повреждению клеток миокарда, возможно повышение сывороточных уровней сTnT и сTnI и



без наличия каких-либо признаков повреждения клеток миокарда – ложноположительные результаты тропониновых иммунотестов. В некоторых исследованиях распространенность необъяснимых повышенных сывороточных уровней сердечных тропонинов может достигать довольно больших значений, что вызывает особые опасения. Так, группа исследователей под руководством G. Lindner [31] сообщила о высоком проценте (около 30%) повышенных значений концентрации сТnT пока еще не известной этиологии, т. е. не ассоциированной ни с одной из описанных в литературе причиной повышения уровня сердечных тропонинов. При подробном анализе дизайна данного исследования обратил на себя внимание тот факт, что авторами не проводилось изучения причин появления ложноположительных результатов тропониновых иммунотестов. В связи с этим можно выдвинуть предположение о том, что необъяснимые случаи повышения концентрации сТnT как минимум частично могут быть обусловлены ложноположительными результатами тропониновых иммунотестов.

Проведенный анализ литературы позволил прийти к заключению том, что ложноположительные результаты тропониновых иммунотестов чаще всего обусловлены следующими причинами: наличием фибриновых сгустков в исследуемом образце [37–40], повышенной активностью щелочной фосфатазы [41–44], присутствием гетерофильных антител (иммуноглобулинов) [45–52] или ревматоидного фактора [53–59], а также перекрестными реакциями диагностических (анти-сТnT и/или анти-сТnI)



**Рис. 2. Причины повышения сТnT и сТnI**  
**Fig. 2. Reasons for increasing сТnT and сТnI [12]**

антител со скелетными тропонинами Т и/или I соответственно (рис. 2) [60–73]. Знание основных причин и механизмов ложноположительного повышения концентрации сердечных тропонинов имеет важное значение в клинической практике, поскольку многие врачи, ориентируясь на результаты лабораторной диагностики, могут поставить некорректные диагнозы и проводить ненужное лечение, что может нанести вред пациенту и будет приводить к лишним экономическим затратам.

## ■ ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ТРОПОНИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, А ТАКЖЕ СПОСОБЫ БОРЬБЫ С РАЗНЫМИ ВИДАМИ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ

**Фибриновые сгустки** являются одним из важнейших факторов, вызывающих интерференции при лабораторном исследовании сыворотки крови. Фибриновые сгустки образуются при неполном свертывании крови под действием коагулянтов, добавляемых к исследуемой крови для получения сыворотки.

В стандартных пробирках для взятия крови на предмет выполнения биохимических исследований (вакуумных пробирках с красной крышкой) в качестве коагулянта используется сухой активатор свертывания (диоксид кремния), нанесенный на внутреннюю поверхность стенки пробирки. Основной причиной образования фибриновых сгустков является неполное свертывание крови до центрифугирования. Наиболее часто это происходит у пациентов, страдающих коагулопатиями, либо или на фоне проведения антикоагулянтной терапии [37–40]. Кроме того, возможны и внелабораторные ошибки (нарушение техники взятия крови) и внутрилабораторные нарушения (уменьшение рекомендуемого времени от момента получения крови до центрифугирования), приводящие к образованию фибриновых сгустков. Оптимальное время, необходимое для полного свертывания образца крови, составляет примерно 20–40 минут от момента ее получения. Однако в ряде случаев сотрудники лаборатории в силу разных причин вынуждены сокращать время, отведенное для свертывания образца крови. Это приводит к увеличению вероятности образования фибриновых сгустков и нитей в пробирках после центрифугирования. При этом дополнительными факторами, увеличивающими риск формирования фибриновых сгустков, являются гипокоагулянтные состояния (например, у пациентов, принимающих антикоагулянтные препараты) [37–40]. Описаны случаи ложноположительного повышения концентрации сердечных тропонинов в сыворотке крови при исследовании сывороток со сгустками фибрина на иммуноанализаторах Abbott AxSYM [37] и Dade Stratus II [38]. Предполагаемым механизмом, лежащим в основе ложноположительных результатов тропониновых тестов, является конкурентное взаимодействие фибриновых сгустков с диагностическими антителами (анти-сТn). W. Roberts et al. в своем исследовании выявили 2,2% ложноположительных результатов, обусловленных фибриновыми сгустками [37]. Способами борьбы с фибриновыми сгустками являются: соблюдение рекомендаций по взятию крови и пробоподготовки (особое внимание обратить на рекомендации по времени свертывания образца), тщательный визуальный осмотр образца крови после центрифугирования, а также переход на рутинное использование в качестве биоматериала цельной крови или плазмы вместо сыворотки. Последнее условие является оптимальным для лабораторий, занимающихся диагностикой неотложных состояний, включая ОИМ.



**Щелочная фосфатаза** – фермент класса гидролаз, который широко используется для диагностики заболеваний печени и желчевыводящих путей. Помимо диагностической ценности данный фермент также используют в некоторых видах иммуноанализа, в том числе определения тропонина, для амплификации сигнала. В ряде литературных источников подчеркивается, что те иммуноанализы, в составе которых имеется щелочная фосфатаза, могут быть подвержены влиянию данного эндогенного гидролитического фермента [41–44]. Группа биохимиков под руководством A. Butch et al. (1989) впервые доказала возможность сильного влияния сывороточных уровней эндогенной щелочной фосфатазы на уровень кардиомаркера (креатинкиназы-MB mass), определенный на анализаторе Stratus, который в то время (до разработки тропониновых иммунотестов) считался «золотым стандартом» диагностики ОИМ. Исследователи выявили, что у 12 из 23 пациентов, имеющих повышенную активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови, уровни креатинкиназы-MB были ложнозавышенными [41]. После разработки и внедрения в практику тропониновых тестов были описаны случаи констатации влияния щелочной фосфатазы на уровни сердечных тропонинов. Так, A. Dasgupta с коллегами обнаружили выраженное влияние высокой активности эндогенной щелочной фосфатазы на сывороточную концентрацию сТnI. Дизайн исследования авторов включал последовательное измерение концентрации сТnI после добавления к пробе растворов очищенной щелочной фосфатазы для моделирования ее повышенной активности. В начальном контрольном образце, который имел низкую активность щелочной фосфатазы (46 Ед/л), концентрация сТnI не превышала референтный диапазон (0,5 нг/л). Однако после того как авторы искусственным образом повысили активность щелочной фосфатазы до 129 Ед/л в данном образце, концентрация сТnI достигла отметки в 4,3 нг/л и превысила верхнюю границу нормы для постановки диагноза ОИМ. При последующем искусственном повышении активности щелочной фосфатазы отмечалось практически прямо пропорциональное повышение сывороточных уровней сТnI: с 9,4 мкг/л при 222 Ед/л активности щелочной фосфатазы и 40,1 мкг/л при 913 Ед/л активности щелочной фосфатазы [42]. Анализ данных образцов, выполненный с использованием другого тропонинового иммунотеста (не содержавшего щелочную фосфатазу в качестве метки), не показал ложноположительного повышения концентраций сердечных тропонинов, на основании чего авторы пришли к выводу об избирательном влиянии щелочной фосфатазы на результаты исследований.

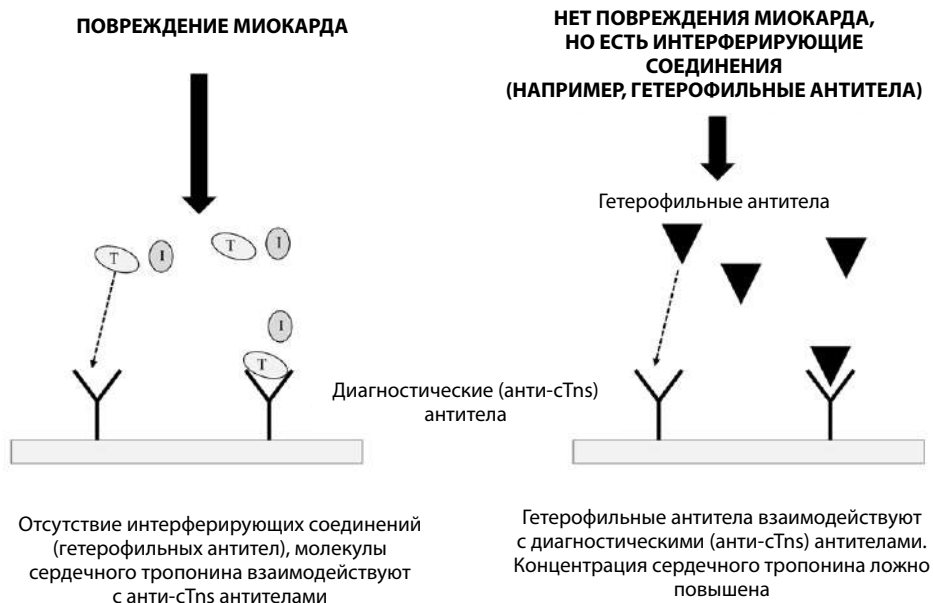
Относительно недавно R. Marinheiro с соавт. также обнаружили ложноположительный результат при определении концентрации сТnI у пациента с подозрением на острый миокардит с использованием тропонинового иммунотеста, в состав которого входит щелочная фосфатаза [43]. По мнению некоторых авторов, для исследования сыворотки крови пациентов, имеющих повышенную активность щелочной фосфатазы сыворотки крови, следует использовать такие иммунологические тест-системы, в составе которых не используется данный фермент [44]. В случае отсутствия подобной возможности следует внимательнее относиться к интерпретации результатов у пациентов с повышенной активностью щелочной фосфатазы в сыворотке/плазме крови.

**Гетерофильные антитела (иммуноглобулины)** – белковые молекулы, которые секретируются плазматическими клетками и относятся к фракции гамма-глобулинов. Основным стимулом для образования гетерофильных иммуноглобулинов являются

плохо распознаваемые антигены (чаще всего это белки животного происхождения), поэтому гетерофильным антителам, как правило, присуща слабая или незначительная, но поливалентная авидность и аффинность к антигенам животного происхождения [45–47].

Основными причинами образования гетерофильных антител у людей являются: применение мышиных моноклональных сывороток (антител) или не полностью гуманизированных (человеческих) антител для лечения ряда заболеваний (например, системных заболеваний соединительной ткани или онкопатологий); частые контакты с микробными антигенами, животными антигенами (например, при содержании домашних животных), чужеродными белками (например, у рабочих пищевой промышленности, ветеринаров, фермеров); вакцинация; переливание крови и длительная персистенция вирусных агентов в организме [45–49]. По разным оценкам, распространенность гетерофильных антител среди населения составляет от <1 до 80%. Однако далеко не у всех пациентов, имеющих гетерофильные антитела в крови, возникают ложноположительные реакции [45–52]. В отличие от ряда факторов долабораторного этапа (гемолиза, липемии, фибриновых сгустков) гетерофильные антитела невозможно обнаружить при визуальном осмотре исследуемого образца.

Механизм ложноположительного повышения концентраций сердечных тропонинов заключается в перекрестном взаимодействии гетерофильных антител с анти-Тп, входящими в состав диагностической тест-системы (рис. 3).



**Рис. 3. Ложноположительные результаты тропониновых иммунотестов, обусловленные интерферирующим влиянием гетерофильных иммуноглобулинов**  
**Fig. 3. False positive results of troponin immunotests due to the interfering effect of heterophilic immunoglobulins**



G. Lum et al. описали интересный клинический случай ложноположительного повышения концентрации сТnI у пациента, не имеющего инфаркта миокарда. Поступивший в отделение неотложной помощи 57-летний пациент проявлял симптомы, похожие на ОИМ. Концентрация сТnI, измеренная у пациента при поступлении в стационар с помощью иммуноанализа компании Beckman Coulter, была значительно выше нормы (0–0,5 мкг/л) – 41,0 мкг/л. Однако уровни общей креатинкиназы и креатинкиназы-MB были в пределах нормы, и данные электрокардиограммы также не свидетельствовали о наличии ОИМ. Другие возможные причины повышения концентрации тропонина I также были исключены после тщательного обследования пациента. На основании этих данных кардиологи предположили наличие ложноположительного результата. При повторном лабораторном исследовании концентрации тропонина I диагностическими тест-системами разных производителей (Beckman Coulter, Abbott, Bayer, Roche) уровни тропонина I были положительными только с использованием иммунологических тест-систем компании Beckman Coulter, тогда как все остальные иммуноанализы показали отрицательные результаты. При серийном разведении образцов плазмы пациента контрольной плазмой (с нормальным уровнем тропонина I) выявлены нелинейные результаты, и на основании этого возникло предположение об интерференции гетерофильных антител. Для окончательного подтверждения этого предположения образцы плазмы крови были переданы в исследовательскую лабораторию компании Beckman Coulter, где было констатировано, что после добавления блокаторов гетерофильных антител к исходному образцу плазмы крови пациента происходило снижение концентрации тропонина I с 41,0 до 1,04 мкг/л [46].

Исследователи A. Zaidi et al. описали клинический случай ложноположительного повышения концентрации сТnI у 53-летней пациентки, поступившей в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в груди. Из анамнеза выяснилось, что данная пациентка в течение текущего года три раза поступала с подобной симптоматикой. Концентрация сТnI на момент госпитализации (0,37 мкг/л) в 5 раз превысила верхнюю референтную границу (0,00–0,069 нг/мл). Однако данные ЭКГ и коронарографии не выявили признаков ишемии и обструкции коронарных артерий, в связи с чем врачи заподозрили ложноположительное повышение сТnI. Для подтверждения возникшего подозрения образец крови транспортировали в другую лабораторию, где было проведено определение концентрации сТnT. Уровни последнего оказались отрицательными, а после добавления блокаторов гетерофильных антител была отмечена нормализация сывороточных уровней сТnI, что окончательно подтвердило догадки специалистов [49].

В наиболее крупном систематическом анализе литературы, выполненном G. Lipri et al., обобщается и обсуждается 16 сообщений (клинических случаев и оригинальных исследований), посвященных интерферирующему влиянию гетерофильных иммуноглобулинов на сывороточные уровни сТnT и сТnI. В среднем распространенность (частота возникновения) ложноположительного повышения уровней сердечных тропонинов колеблется от 0,1 до 3,0%, а в некоторых исследованиях она была значительно выше, доходя до 50%. Влияние гетерофильных антител является непредсказуемым феноменом и может затронуть как сТnI, так и сТnT тест-системы любого производителя. По данным систематического анализа литературы, оптимальным способом выявления ложноположительных уровней тропонинов, обусловленных влиянием

гетерофильных антител, является предварительная обработка образца крови блокаторами гетерофильных антител. Так, по данным большинства исследователей, добавление блокирующего реагента приводило к резкому снижению концентрации сердечных тропонинов в крови пациентов [45]. Некоторые исследователи считают, что распространенность ложноположительных результатов, обусловленных влиянием гетерофильных антител, в будущем может существенно увеличиться из-за широкого использования иммунотерапии для лечения многих заболеваний, а также применения антител в диагностических иммуносцинтиграфических исследованиях [52].

Быстрое выявление ложноположительного повышения уровней сердечных тропонинов имеет важное значение в неотложной диагностике ОИМ, что возможно только при координированном взаимодействии клиницистов и специалистов лабораторной диагностики. Это обусловлено тем, что врачи клинической лабораторной диагностики имеют доступ только к результатам лабораторного исследования и поэтому не могут сопоставить уровень тропонинов с данными, полученными другими методами исследования. Специалисты клинической лабораторной диагностики могут заподозрить некорректный (ложноположительный) результат в том случае, если помимо сердечных тропонинов пациенту было назначено исследование других биомаркеров повреждения миокарда (общей креатинкиназы и ее МВ-изоформы, аспартатаминотрансферазы, миоглобина, лактатдегидрогеназы и других). Так, нормальные уровни данных биомаркеров при резко повышенных уровнях сердечных тропонинов должны насторожить врачей клинической лабораторной диагностики. Не менее важную роль в выявлении возможного ложноположительного результата тропонинового иммуноанализа играют врачи-клиницисты, которые имеют максимальный доступ к результатам всех методов диагностики определенного пациента. Если результаты лабораторного исследования не соответствуют клинико-инструментальным данным, клиницисты должны сообщить об этом в диагностическую лабораторию и инициировать дальнейшее углубленное исследование. Возможными способами выявления ложноположительных результатов тропонинового иммунотеста в лаборатории являются: 1) исследование образца на другом анализаторе (при наличии) или измерение другого кардиомаркера (другой сердечной изоформы тропонина, креатинкиназы-МВ, миоглобина и других); 2) серийное разведение биологического материала контрольными образцами или физиологическим раствором в несколько раз с оценкой линейности полученных значений; 3) предварительная обработка образцов специальными реагентами, блокирующими гетерофильные антитела (при наличии), или отправка образцов в специализированные лаборатории для проведения аналогичных манипуляций исследования.

**Ревматоидный фактор** – аутоантитела (иммуноглобулины), которые направлены против собственных иммуноглобулинов класса G. Повышенные уровни ревматоидного фактора не только имеют диагностическую ценность [53], но и могут оказывать значимое влияние на результаты лабораторных исследований, проводимых на иммунохимических анализаторах, включая тропониновые иммунотесты. Согласно многочисленным сообщениям, у пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидные артриты, полимиозиты и др.), наиболее частой причиной формирования ложноположительных результатов тропониновых иммунотестов является ревматоидный фактор [54–59]. В исследовании A. Al-Awadhi с соавт. повышенные сывороточные уровни сTnI (выше



диагностического порога для ОИМ) были зарегистрированы у 5 из 50 (т. е. в 10% случаев) пациентов, страдающих серопозитивным ревматоидным артритом. У пациентов же с серонегативным ревматоидным артритом показатели концентрации сТnI укладывались в референтный диапазон. Статистическая обработка результатов посредством однофакторного регрессионного анализа выявила наличие умеренной корреляции уровней сТnI с концентрацией ревматоидного фактора ( $r=0,35$ ;  $p<0,02$ ) [56]. В своем исследовании A. Dasgupta et al. выявили ложноположительные концентрации тропонина I у 4 из 12 пациентов, имеющих повышенные уровни ревматоидного фактора [57]. Для устранения вмешательства исследователи использовали поликлональные антисыворотки против ревматоидного фактора, что привело к нормализации уровней сТnI [57, 58].

В крупном многоцентровом исследовании, посвященном влиянию аналитической интерференции на показатели лабораторных тестов, изучалась распространенность ложноположительных результатов. В данное исследование были включены пациенты, страдающие аутоиммунными заболеваниями, связанными с повышением концентрации ревматоидного фактора. В целом примерно 8,7% из 3445 результатов оказались ложноположительными. При этом только небольшая часть (21% от всех ложноположительных результатов) результатов корригировалась при помощи блокирующего реагента, тогда как 49% ложноположительных результатов не корригировались блокирующими реагентами и потенциально бы вводили в заблуждение клиницистов при постановке диагноза [59]. Таким образом, клиницистам следует с большой осторожностью интерпретировать результаты лабораторных иммунохимических методов исследования у пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями и имеющих повышенные уровни ревматоидного фактора в сыворотке крови.

**Перекрестные реакции диагностических (анти-сТnT и/или анти-сТnI) антител со скелетными тропонинами T и/или I соответственно.** Многие формы патологии скелетных мышц как врожденного, так и приобретенного характера сопровождаются ложноположительным повышением уровней сердечных тропонинов из-за перекрестного взаимодействия анти-сТnI и анти-сТnT антител с молекулами скелетных тропонинов [60–73]. Чаще всего такие ложноположительные реакции возникали при использовании тропониновых иммунологических тест-систем первого и второго поколений, имеющих слабоспецифичные антитела к молекулам скелетных тропонинов [60, 61]. Однако впоследствии было зарегистрировано немалое число случаев ложноположительного повышения сердечных тропонинов при использовании более специфичных тропониновых тест-систем третьего и четвертого поколений [62–64]. Причины повреждения поперечно-полосатых мышц крайне многообразны, включая как мутации белковых компонентов миосимпластов (наследственные миопатии), так и наличие различных форм патологий, вызывающих повреждение скелетных мышц (например, гипотиреоз, воспалительные миопатии, использование миотоксических препаратов (статинов) и др.). [64–68]. Так, в недавней работе турецких исследователей под руководством [67] было обнаружено, что сочетание статинов и умеренных физических нагрузок у пациентов сопровождалось значимым повышением уровней высокочувствительного тропонина T [67]. Тем самым препараты, призванные снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, могут оказать влияние на результат лабораторной диагностики. В целом ввиду возможности ложноположительных результатов тропониновых иммунотестов врачам клинического профиля

следует уточнять их и проводить дополнительные обследования на предмет повреждений и патологий поперечно-полосатых мышц у лиц, имеющих сомнительное (не связанное с клинической картиной) повышение уровней сTnT и сTnI.

Конкретная причина и механизм повышения сердечных тропонинов у пациентов, страдающих скелетными миопатиями, полностью не раскрыты, и случаи ложноположительного повышения сердечных тропонинов были описаны даже при использовании современных высокочувствительных иммунологических исследований [67–73]. Можно выделить два возможных механизма повышения уровней сердечных тропонинов при заболеваниях и повреждениях скелетных мышц: 1) повторная экспрессия молекул сердечных тропонинов в скелетных мышцах после их повреждения и высвобождение данных молекул в кровотоки из скелетных мышечных волокон [68–70]; 2) перекрестные реакции диагностических антител (анти-сTnI и анти-сTnT) с молекулами скелетных тропонинов, высвобождаемых в кровотоки при повреждении скелетных мышц [71–73]. Дискуссии по поводу данных механизмов продолжаются до сих пор.

Распространенность ложноположительного повышения сTnT и сTnI отличается по данным разных авторов [62, 63, 67, 69–72], что, вероятно, связано с формами патологии скелетных мышц, степенью их повреждения и используемыми тропониновыми иммунотестами. Так, по данным G. Pupicollu et al., примерно у 20% индивидуумов с рабдомиолизом, но без признаков коронарной недостаточности отмечено повышение сывороточных уровней сTnT [62]. Группа ревматологов под руководством R. Aggarwal et al. сообщила о значительно более высокой распространенности повышенных уровней сTnT у пациентов, страдающих воспалительными миопатиями (полимиозитом и дерматомиозитом) [63]. У 18 из 23 пациентов с миопатиями отмечены повышенные уровни креатинкиназы и сTnT, а у остальных 5 пациентов уровни креатинкиназы и сTnT были нормальными. Уровень сTnI был повышен только у 1 пациента с миопатией. Исследователи также отметили, что уровни креатинкиназы тесно коррелировали с уровнем сTnT ( $r=0,62$ ;  $p=0,001$ ) [63]. Наиболее вероятным механизмом повышения тропонина T в данном исследовании является перекрестная реакция анти-сTnT с молекулами скелетного тропонина T. Об этом свидетельствует тесная корреляция сTnT с другим маркером повреждения скелетных мышц (креатинкиназой) и отсутствие значимого повышения сTnI. Так, сTnT и сTnI имеют практически одинаковую диагностическую ценность, и в случае повреждения кардиомиоцитов концентрация сTnT и сTnI в сыворотке крови увеличилась бы пропорционально. Значимое же повышение только одной изоформы сердечного тропонина (сTnT или сTnI) в большей степени будет свидетельствовать о наличии «аналитических» проблем, в частности перекрестной реактивности диагностических антител, входящих в соответствующий тропониновый иммуноанализ.

В недавнем исследовании J. Schmid et al. [69] зафиксированы практически аналогичные описанному предыдущему исследованию [63] результаты: значительная распространенность повышенных результатов сTnT (у 73% пациентов) и низкая встречаемость повышенных результатов сTnI (у 2% пациентов). Исследователи также обратили внимание на связь повышенных значений сTnT с формой скелетной патологии. Так, у индивидуумов с нейрогенными миопатиями распространенность повышенного сTnT составила 100%, у лиц с мышечной дистрофией – в 87% случаев, у пациентов с воспалительными заболеваниями – 75% и при легких формах патологии



миотонии – 0%. У ряда пациентов с повышенными уровнями сердечных тропонинов была осуществлена биопсия на предмет изучения возможной внесердечной экспрессии кардиоспецифичных изоформ тропонинов в пораженных скелетных мышцах. Поскольку экспрессия сTnT и сTnI не была обнаружена [69], невольно напрашивается только один вывод – основным механизмом повышения уровня кардиальных тропонинов является перекрестная реакция диагностических иммуноглобулинов (анти-сTnI и анти-сTnT) со скелетно-специфичными формами соответствующих белков.

Однако в ряде исследований была выявлена экспрессия молекул сердечных тропонинов в скелетных мышцах при скелетных миопатиях, что может свидетельствовать о возможности повышения концентрации сердечных тропонинов в сыворотке крови посредством высвобождения молекул сердечных тропонинов не из миокарда, а из скелетных мышечных волокон в кровотоки [70–73]. Так, недавно S. Wens с коллегами сообщили, что у пациентов с некоторыми формами гликогенозов (болезнь Помпе) экспрессируются фрагменты информационной РНК молекулы тропонина T, которые имеют значительные сходства с информационной РНК сердечного тропонина T [73]. Тем самым гипотезу о существовании внесердечной экспрессии сTnT и сTnI пока отвергать не следует и необходимо провести дополнительные исследования в этом направлении.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практикующие врачи и исследователи должны иметь в виду, что существует значительное количество факторов, приводящих к ложноположительному результату: наличие фибриновых сгустков в исследуемом образце, повышенная активность щелочной фосфатазы, присутствие гетерофильных антител (иммуноглобулинов) или ревматоидного фактора, а также перекрестные реакции диагностических (анти-сTnT и/или анти-сTnI) антител со скелетными тропонинами T и/или I соответственно. Понимание причин, механизмов и способов выявления ложноположительного повышения сердечных тропонинов в сыворотке крови поможет практикующим врачам и исследователям улучшить диагностику и дифференциальную диагностику сердечно-сосудистых заболеваний, в частности инфаркта миокарда, и снизить риск ошибочных диагнозов.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kuzmenko A., Kamyshnikov V. *Laboratory diagnostics of acute myocardial infarction*. Aduksia. 2009;72 p. (in Russian)
2. Chaulin A., Duplyakov D. Analytical review of modern information on the physiological and pathochemical mechanisms of the release of cardiospecific proteins from muscle tissue, methodology and technologies of their research, interpretation of the results. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2022;11(1):78–97. doi: 10.34883/Pl.2022.11.1.018. (in Russian)
3. Kuzmenko A. Cardiospecific markers in the diagnosis of myocardial infarction. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2012;2:122-129. (in Russian). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17880435>
4. Katrukha I. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Mosc)*. 2013;78(13):1447–65. doi: 10.1134/S0006297913130063.
5. Chaulin A., Duplyakov D. Cardiac troponins: Current data on the diagnostic value and analytical characteristics of new determination methods. *Cor Vasa*. 2021;63:486–493. doi: 10.33678/cor.2021.041.
6. Chang A.N., Parvatiyar M.S., Potter J.D. Troponin and cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;369(1):74–81. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.12.081.
7. Reda S.M., Chandra M. Dilated cardiomyopathy mutation (R174W) in troponin T attenuates the length-mediated increase in cross-bridge recruitment and myofilament Ca<sup>2+</sup> sensitivity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(3):H648–H657. doi: 10.1152/ajpheart.00171.2019.
8. Potluri P.R., Cordina N.M., Kachooei E., Brown L.J. Characterization of the L29Q Hypertrophic Cardiomyopathy Mutation in Cardiac Troponin C by Paramagnetic Relaxation Enhancement Nuclear Magnetic Resonance. *Biochemistry*. 2019;58(7):908–917. doi: 10.1021/acs.biochem.8b01140.

9. Duplyakov D., Chaulin A. Mutations of heart troponines, associated with cardiomyopathies. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(3):8–17. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13001. (in Russian)
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. Chaulin A., Duplyakova P., Duplyakov D. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(53):4061. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4061. (in Russian)
12. 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/Pl.2022.14.1.008>
13. 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.
14. Chaulin A., Duplyakov D. On the potential effect of circadian rhythms of cardiac troponins on the diagnosis of acute myocardial infarction. *Signa Vitae*. 2021;17(3):79–84. doi: 10.22514/sv.2021.050.
15. Samaha E., Brown J., Brown F., Martinez S.C., Scott M., Jaffe A.S., Davila-Roman V.G., Nagele P. High-sensitivity cardiac troponin T increases after stress echocardiography. *Clin Biochem*. 2019;63:18–23. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.11.013.
16. Chaulin A. Updated information about methods of identification and diagnostic opportunities of cardiac troponins. *Riv. Ital. Med. Lab*. 2021;17(3):154–64. doi: 10.23736/S1825-859X.21.00116-X.
17. Chaulin A., Karslyan L., Bazzyuk E., Nurbaeva D., Duplyakov D. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiia*. 2019;59(11):66–75. doi: 10.18087/kardi.2019.11.n414. (in Russian)
18. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618–e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
19. Collet J.P., Thiele H., Barbato E.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
20. Yoldaş T., Örün U.A. What is the Significance of Elevated Troponin I in Children and Adolescents? A Diagnostic Approach. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(8):1638–1644. doi: 10.1007/s00246-019-02198-w.
21. Chaulin A., Abashina O., Duplyakov D. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal*. 2020;9:e0305. doi: 10.15275/rusomj.2020.0305. <https://romj.org/2020-0305>
22. Chaulin A., Duplyakov D. Arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(3):69–80. Available at: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80> (in Russian).
23. El-Menyar A., Sathian B., Al-Thani H. Elevated serum cardiac troponin and mortality in acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2019;157:26–35. doi: 10.1016/j.rmed.2019.08.011.
24. Mullova I., Chaulin A., Svechkov 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)
25. 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)
26. Scheitz J.F., Stengl H., Nolte C.H., Landmesser U., Endres M. Neurological update: use of cardiac troponin in patients with stroke. *J Neurol*. 2021;268(6):2284–2292. doi: 10.1007/s00415-020-10349-w.
27. 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.
28. Giannitsis E., Katus H.A. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(11):623–34. doi: 10.1038/nrcardio.2013.129.
29. Chaulin A. Cardiac troponins: current information on the main analytical characteristics of determination methods and new diagnostic possibilities. *Medwave*. 2021;21(11):e8498. doi: 10.5867/medwave.2021.11.002132.
30. 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.
31. Lindner G., Pfortmueller C.A., Braun C.T., Exadaktylos A.K. Non-acute myocardial infarction-related causes of elevated high-sensitive troponin T in the emergency room: a cross-sectional analysis. *Intern Emerg Med*. 2014;9(3):335–9. doi: 10.1007/s11739-013-1030-y.
32. Chaulin A., Duplyakova P., Bikbaeva G. 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>
33. Monneret D., Gellerstedt M., Bonnefont-Rousselot D. Determination of age- and sex-specific 99th percentiles for high-sensitive troponin T from patients: an analytical imprecision- and partitioning-based approach. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(5):818–829. doi: 10.1515/cclm-2017-0256.
34. Chaulin A., Duplyakov D. Environmental factors and cardiovascular diseases. *Hyg. Sanit*. 2021;100:223–228. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-3-223-228.
35. Xu H., Brook R.D., Wang T. Short-term effects of ambient air pollution and outdoor temperature on biomarkers of myocardial damage, inflammation and oxidative stress in healthy adults. *Environ Epidemiol*. 2019;3(6):e078.
36. Chaulin A. Phosphorylation and Fragmentation of the Cardiac Troponin T: Mechanisms, Role in Pathophysiology and Laboratory Diagnosis. *Int. J. Biomed*. 2021;11:250–259. doi: 10.21103/Article11(3)\_RA2.
37. Roberts W.L., Calcote C.B., De B.K. Prevention of analytical false-positive increases of cardiac troponin I on the Stratus II analyzer. *Clin Chem*. 1997;43(5):860–1.
38. Nosanchuk J.S., Combs B., Abbott G. False increases of troponin I attributable to incomplete separation of serum. *Clin Chem*. 1999;45(5):714.
39. Reichstein E. The Importance of Preanalytical Factors in Immunodiagnostic Testing. *EJIFCC*. 2003;14(3):124–127.
40. Beyne P., Vigier J.P., Bourgoignie P., Vidaud M. Comparison of single and repeat centrifugation of blood specimens collected in BD evacuated blood collection tubes containing a clot activator for cardiac troponin I assay on the ACCESS analyzer. *Clin Chem*. 2000;46(11):1869–70.
41. Butch A.W., Goodnow T.T., Brown W.S., McClellan A., Kessler G., Scott M.G. Stratus automated creatine kinase-MB assay evaluated: identification and elimination of falsely increased results associated with a high-molecular-mass form of alkaline phosphatase. *Clin Chem*. 1989;35(10):2048–53. PMID: 2676240.
42. Dasgupta A., Chow L., Wells A., Datta P. Effect of elevated concentration of alkaline phosphatase on cardiac troponin I assays. *J Clin Lab Anal*. 2001;15(4):175–7. doi: 10.1002/jcla.1023.



43. Marinheiro R., Amador P., Parreira L. False Positive Troponin I Rendering Two Admissions for "Recurrent Acute Myopericarditis". *Open Cardiovasc Med J.* 2018;12:55–58. doi: 10.2174/1874192401812010055.
44. Herman D.S., Ranjitar P., Yamaguchi D. 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.
45. Lippi G., Aloe R., Meschi T. Interference from heterophilic antibodies in troponin testing. Case report and systematic review of the literature. *Clin Chim Acta.* 2013;426:79–84. doi: 10.1016/j.cca.2013.09.004.
46. Lum G., Solarz D.E., Farney L. False Positive Cardiac Troponin Results in Patients Without Acute Myocardial Infarction. *Laboratory medicine.* 2006;37(9):546–550. doi: 10.1309/T94UUXJT3TX5Y9W2.
47. Kricka L.J. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem.* 1999;45(7):942–956.
48. Kaplan I., Levinson S. When is a heterophile antibody not a heterophile antibody? When it is an antibody against a specific immunogen. *Clin Chem.* 1999;45(5):616–618.
49. Zaidi A., Cowell R. False positive cardiac troponin elevation due to heterophile antibodies: more common than we recognise? *BMJ Case Rep.* 2010;2010:bcr1120092477. doi: 10.1136/bcr.11.2009.2477.
50. Lahat Y., Shiloah E., Rapoport M. Recurrent hospitalizations due to false positive troponin in a patient presenting with chest pain. *Harefuah.* 2009;148(6):359–361.
51. 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.
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. doi: 10.3402/jchinp.v6.32952.
53. Ugolini A., Nuti M. Rheumatoid Factor: A Novel Determiner in Cancer History. *Cancers (Basel).* 2021;13(4):591. doi: 10.3390/cancers13040591.
54. Katwa G., Komatireddy G., Walker S.E. False positive elevation of cardiac troponin I in seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(12):2750–1.
55. Bas S., Genevay S., Mensi N. False positive elevation of cardiac troponin I in seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(12):2665.
56. Al-Awadhi A.M., Olusi S., Hasan E.A., Abdullah A. Serum concentrations of cardiac troponin-I in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, primary Sjogren's syndrome and Graves' disease. *Singapore Med J.* 2007;48(9):847–849.
57. Dasgupta A., Banerjee S.K., Datta P. False-positive troponin I in the MEIA due to the presence of rheumatoid factors in serum. Elimination of this interference by using a polyclonal antisera against rheumatoid factors. *Am J Clin Pathol.* 1999;112(6):753–756. doi: 10.1093/ajcp/112.6.753.
58. Kenny P.R., Finger D.R. Falsely elevated cardiac troponin-I in patients with seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1258–1261.
59. Marks V. False-positive immunoassay results: a multicenter survey of erroneous immunoassay results from assays of 74 analytes in 10 donors from 66 laboratories in seven countries. *Clin Chem.* 2002;48(11):2008–2016.
60. Lavoine A., Hue G. Serum cardiac troponins I and T in early posttraumatic rhabdomyolysis. *Clin Chem.* 1998;44(3):667–668.
61. Chaulin A. Main analytical characteristics of laboratory methods for the determination of cardiac troponins: a review from the historical and modern points of view. *Orv Hetil.* 2022;163(1):12–20. doi: 10.1556/650.2021.32296.
62. Punukollu G., Gowda R.M., Khan I.A. Elevated serum cardiac troponin I in rhabdomyolysis. *Int J Cardiol.* 2004;96(1):35–40. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.04.053.
63. Li S.F., Zapata J., Tillem E. The prevalence of false-positive cardiac troponin I in ED patients with rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med.* 2005;23(7):860–3. doi: 10.1016/j.ajem.2005.05.008.
64. Egholm G., Pareek M. Drug-Induced Rhabdomyolysis with Elevated Cardiac Troponin T. *Case Rep Med.* 2015;2015:270204. doi: 10.1155/2015/270204.
65. Chaulin A., Grigorieva J., Suvorova G., Duplyakov D. Experimental Modeling of Hypothyroidism: Principles, Methods, Several Advanced Research Directions in Cardiology. *Russ. Open Med. J.* 2021;10:e0311. doi: 10.15275/rusomj.2021.0311.
66. Hyytiä H., Heikkilä T., Hedberg P., Puolakanaho T., Pettersson K. Skeletal troponin I cross-reactivity in different cardiac troponin I assay versions. *Clin Biochem.* 2015;48(4–5):313–7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.12.028.
67. Ünlü S., Nurkoç S.G., Sezenöz B., Cingirt M., Gülbahar Ö., Abacı A. Impact of statin use on high sensitive troponin T levels with moderate exercise. *Acta Cardiol.* 2019;74(5):380–385. doi: 10.1080/00015385.2018.1510801.
68. Aggarwal R., Lebiecz-Odrobina D., Sinha A., Manadan A., Case J.P. Serum cardiac troponin T, but not troponin I, is elevated in idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol.* 2009;36(12):2711–4. doi: 10.3899/jrheum.090562.
69. Schmid J., Liesinger L., Birner-Gruenberger R. Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(14):1540–1549. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.070.
70. Schmid J., Birner-Gruenberger R., Liesinger L. Elevated cardiac troponin T but not troponin I in patients with skeletal muscle disease. *Eur Heart J.* 2017;38(1). Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.P2612>
71. Messner B., Baum H., Fischer P. Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myopathic skeletal muscle. *Am J Clin Pathol.* 2000;114(4):544–9.
72. Ricchiuti V., Apple F.S. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem.* 1999;45(12):2129–2135.
73. Wens S.C., 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.