

Масленников В. В.

НЕОПРЕДЕЛЁННОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Москва, Россия

В статье рассматривается критическая роль оценки неопределённости измерения (НИ) в обеспечении достоверности результатов клинико-диагностических лабораторий (КДЛ). Анализируется двухкомпонентная модель НИ, включающая составляющую, связанную с прослеживаемостью результатов к высшим эталонам (обеспечивается производителем диагностических систем *in vitro*, IVD) и составляющую, характеризующую воспроизводимость измерений в конкретной лаборатории (оценивается на основе внутрилабораторного контроля качества). Представляется методология расчёта суммарной НИ и её обязательное указание вместе с результатом анализа в формате «Значение $\pm$ НИ (%)», что определяет интервал возможных значений истинной величины. Подчёркивается клиническая значимость учёта НИ при интерпретации лабораторных данных. На примере порогового значения антимюллерова гормона для принятия решения о возможности экстракорпорального оплодотворения демонстрируется, как игнорирование интервала неопределённости (например, результат 1,18 нг/мл с НИ 3%) может привести к ошибочному отказу в лечении. Отмечаются ключевые вызовы широкого внедрения НИ в практику: необходимость поддержания КДЛ в состоянии статистической управляемости, обеспечение достоверности и полноты данных от производителей IVD, модификация лабораторных бланков и, что наиболее важно, обучение клиницистов принципам интерпретации результатов с учётом неопределённости. Сделан вывод о том, что интеграция НИ в рутинную лабораторную отчётность и клиническое принятие решений представляет собой необходимое условие для повышения качества диагностики, минимизации ошибок и обеспечения безопасности пациентов.

Ключевые слова: неопределённость измерения; клинико-диагностические лаборатории; метрологическая прослеживаемость; форма представления результатов; диагностические ошибки; внутрилабораторный контроль качества

Для цитирования: Масленников В. В. Неопределённость результатов исследований клинико-диагностической лаборатории. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2025;33(специальный выпуск 2):977—981. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2025-33-s2-977-981>

Для корреспонденции: Масленников Владимир Валерьевич; e-mail: maslennikovvv1@zdrav.mos.ru

Благодарность. Автор приносит благодарность и выражает свою признательность Алексеевой Валентине Юрьевне за редактирование текста и ценные критические замечания.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Maslennikov V. V.

UNCERTAINTY OF RESULTS IN CLINICAL DIAGNOSTIC LABORATORY EXAMINATION

Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department,
115088, Moscow, Russia

The article examines the critical role of measurement uncertainty assessment (NI) in ensuring the reliability of the results of clinical diagnostic laboratories (CDL). A two-component NI model is analyzed, which includes a component related to the traceability of results to the highest standards (provided by the manufacturer of *in vitro* diagnostic systems, IVD), and a component characterizing the reproducibility of measurements in a specific laboratory (evaluated on the basis of in-laboratory quality control). The methodology for calculating the total NI is presented and its mandatory indication along with the analysis result in the format «Value $\pm$ NI (%)», which determines the range of possible values of the true value. The clinical importance of taking NI into account when interpreting laboratory data is emphasized. Using the example of the threshold value of anti-Müller hormone (AMH) for deciding on the possibility of *in vitro* fertilization (IVF), it is demonstrated how ignoring the uncertainty interval (for example, the result of 1.18 ng/ml with a NI of 3%) can lead to an erroneous refusal of treatment. The key challenges of the widespread introduction of NI into practice are noted: the need to maintain CDL in a state of statistical manageability, ensuring the reliability and completeness of data from IVD manufacturers, modifying laboratory forms and, most importantly, training clinicians in the principles of interpreting results taking into account uncertainty. It is concluded that the integration of NI into routine laboratory reporting and clinical decision-making is a necessary condition for improving diagnostic quality, minimizing errors, and ensuring patient safety.

Keywords: measurement uncertainty; clinical diagnostic laboratories; metrological traceability; presentation of results; diagnostic errors; in-laboratory quality control

For citation: Maslennikov V. V. Uncertainty of results in clinical diagnostic laboratory examinations. *Problemi socialnoi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2025;33(Special Issue 2):977–981 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2025-33-s2-977-981>

For correspondence: Vladimir V. Maslennikov, e-mail: maslennikovvv1@zdrav.mos.ru

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Received 31.03.2025

Accepted 15.07.2025

Введение

Концепция оценки неопределённости измерения (НИ) в результатах, получаемых из клиничко-диагностической лаборатории (КДЛ), широко представлена в современной лабораторной медицине [1–6].

Как указано в Руководстве по выражению неопределённости (GUM)¹, понятие «неопределённость измерения» означает сомнение в достоверности результатов измерений. Важно, что НИ одновременно с указанным означает и количественную меру этой неуверенности.

Уже как минимум сто лет специалисты, занимающиеся измерениями и математической статистикой, знают о наблюдаемом разбросе повторных измерений одного и того же объекта. Метрологи практически постоянно используют информацию о погрешности измерения в практических измерениях. Время от времени и в лабораторном сообществе также встает вопрос об использовании НИ в сообщаемых результатах измерений.

Объединённый комитет по прослеживаемости в лабораторной медицине (JCTLM)² был создан в 2002 г. на основе декларации о сотрудничестве между Международным бюро мер и весов (BIPM), Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) и Международной организацией по сотрудничеству в области аккредитации лабораторий (ILAC). Целью JCTLM является обеспечение всемирной эквивалентности и сопоставимости результатов измерений в лабораторной медицине с целью улучшения медицинского обслуживания и содействия национальной и международной торговле медицинскими изделиями для диагностики *in vitro* (ИВД). С момента своего создания роль JCTLM расширилась и достигла того, что JCTLM стал глобальным ресурсом для обеспечения метрологической прослеживаемости в лабораторной медицине.

В последнее время уже не рассматривают вопрос о необходимости использования НИ. Речь — о более глубоком разъяснении НИ и о методах её снижения, а также о метрологической прослеживаемости и её роли для конечного пользователя. Кроме того, оценка НИ даёт в руки лабораторной медицины новый инструмент для оценки смещения (bias) [7].

Материалы и методы

Для представления концепции и применения НИ в КДЛ в данном исследовании использовались следующие методы:

1) контент-анализ международных и российских нормативных документов (GUM, РМГ, ГОСТ Р ИСО, Приказы Минздрава РФ);

2) аналитический метод для систематизации и интерпретации требований к оценке НИ, метрологической прослеживаемости и представлению результатов;

3) сценарный анализ для моделирования влияния НИ на клиническое принятие решений (на примере интерпретации уровня антимюллерова гормона (АМГ)).

Результаты

В 2024 г. вступил в силу ГОСТ Р ИСО 17511—2022³, в котором подробно описаны схемы метрологической прослеживаемости в зависимости от уровня калибраторов, даны расчётные формулы и, самое главное, установлено обязательное требование к производителям ИВД указывать значение максимальной НИ для того, чтобы пользователь мог рассчитать НИ своих измерений в биоматериале человека.

Рассмотрим основные используемые термины, используемые при оценке НИ:

1. Передача единицы величины: процедура приведения величины, фиксируемой измерительным прибором, к значению, воспроизводимому эталоном данной единицы или стандартным образцом (РМГ 29—2013)⁴.
2. Метрологическая прослеживаемость: атрибут результата измерений, позволяющий связать его с референсной основой посредством документально подтверждённой последовательности калибровочных процедур, каждая из которых увеличивает суммарную погрешность.
3. Калибровка (средств измерений): процедура установления зависимости между показаниями измерительного устройства и величиной, определённой с использованием эталона, для выявления его метрологических параметров.
4. Значение величины: количественное⁵ выражение величины через число принятых единиц измерения или позицию на установленной шкале.
5. Измерение (величины): экспериментальная процедура получения числовых⁶ характеристик величины, устанавливаемых в ходе исследования⁷.
6. Точность измерений; точность результата измерения: степень соответствия полученного результата измерений действительному значению исследуемой величины⁸.
7. Максимально допустимая НИ $U_{\max}(y)$: предельно допустимое значение неопределённости для результатов, полученных конкретной

³ ГОСТ Р ИСО 17511—2022 «Медицинские изделия для диагностики *in vitro*. Требования к установлению метрологической прослеживаемости значений, присваиваемых калибраторам, материалам контроля и образцам биологического материала человека».

⁴ РМГ 29—2013 «Государственная система обеспечения единства измерений. Метрология. Основные термины и определения».

⁵ Там же.

⁶ Там же.

⁷ Там же.

⁸ Там же.

¹ ГОСТ 34100.3—2017/ISO/IEC Guide 98—3:2008 «Межгосударственный стандарт. Неопределённость измерения. Часть 3. Руководство по выражению неопределённости измерения».

² The Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM). URL: <https://jctlm.org/about-us> (дата обращения 05.05.2025).

методикой, установленное как верхняя граница на основе оценки клинических потребностей⁹.

Измерение как процедура

В измерениях по большому счету доподлинно не известно, что именно измеряется, и какой получаем результат. Если с первым ещё можно как-то определиться путём достижения соглашения¹⁰, то со вторым этого сделать нельзя. Истинное значение — это идеализация. Результат измерения представляет собой приближенное значение измеряемой величины. Поскольку это значение неизбежно отличается от её истинного значения, для количественной оценки степени этого расхождения используются понятия погрешности и НИ. Ключевым аспектом неопределённости является вероятностная интерпретация: она определяет интервал значений, в пределах которого с заданной доверительной вероятностью (например, 95%) находится истинное значение измеряемой величины, например, $\alpha = 95\%$, или что интервал НИ содержит 95% значений оценок величины с заданной вероятностью. Интуитивно понятно, что желательно иметь оценки, как можно ближе к истинному значению измеряемой величины. Безусловно, что измерение немислимо без средств измерений, однако в данной статье средствам измерения будет уделено минимальное внимание в пользу НИ [8].

Неопределённость измерения

НИ — это неуверенность в результатах измерения, и она же мера указанной неуверенности. В целом НИ имеет как минимум две составляющие. Первая — это «историческая» часть, вторая — пользовательская (текущая) НИ измерительной системы. Другие аспекты НИ в данной статье не рассматриваются. Историческая часть — это сведения о НИ, которые содержат полную информацию о НИ всех этапов непрерывной цепи передачи единицы величины от высшего эталона или референтной методики измерения до калибратора конечного пользователя, называемая метрологической прослеживаемостью. Вторая часть — НИ, характеризующая работу лаборатории. НИ может быть представлена в виде схемы (рис. 1).

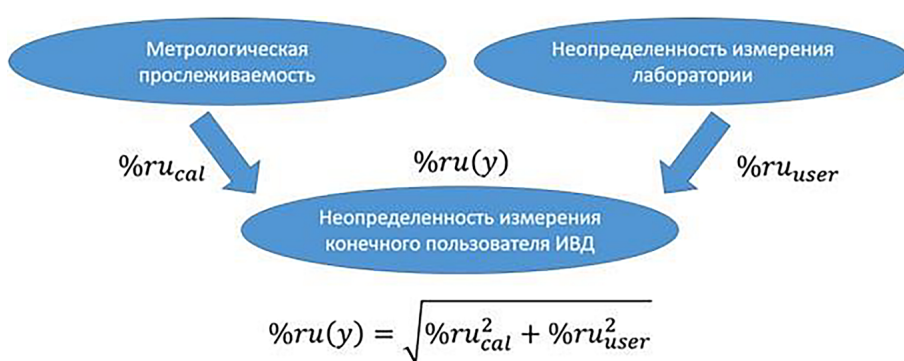


Рис. 1. Схема установления значения НИ измеряемой величины с учётом метрологической прослеживаемости $\%ru_{cal}^2$ и НИ конечного пользователя (лаборатории) $\%ru_{user}^2$.



Рис. 2. Формат результата измерения, отображаемый на бланке ответа лаборатории.

Использование неопределённости в лабораторной медицине

Для получения окончательного комбинированного результата анализа клинических образцов, соответствующего требуемым техническим характеристикам, необходимо оценивать и правильно интерпретировать НИ, связанную с каждым этапом цепочки метрологической прослеживаемости. НИ может быть использована для следующих задач:

- предоставление объективной информации о качестве работы отдельной лаборатории;
- оценка качества работы ИВД, для того чтобы выявить принципиальные дефекты в их работе и указать производителю на них;
- демонстрация превосходства одного ИВД на другим;
- выявление измеряемых величин, которые нуждаются в улучшении аналитических характеристик при их клиническом использовании;
- отказ от использования ИВД с доказанным недостаточным качеством;
- демонстрация медицинскими лабораториями соответствия аккредитационным требованиям [9, 10].

Представление результатов исследования на бланке ответа

Ответ лаборатории на бланке будет выглядеть следующим образом: числовое значение оценки измерения (число, получаемое, например, на анализаторе) $\pm$ НИ конечного пользователя (лаборатории). Т.е. ответ лаборатории будет выглядеть как число (оценка) с указанием диапазона неопределённости в процентах от оценки (рис. 2).

Получение значения слагаемого $\%ru_{user}^2$ — это задача лаборатории (пользователя). Его получают, например, в ходе проведения внутрилабораторного контроля качества (КК) при получении нового лота

⁹ Там же.

¹⁰ ГОСТ Р ИСО 17511—2022 «Медицинские изделия для диагностики in vitro. Требования к установлению метрологической прослеживаемости значений, присваиваемых калибраторам, материалам контроля и образцам биологического материала человека».

наборов реагентов (оценка соответствия второй стороны). Ее получают как относительную стандартную НИ, представляющую собой частное от деления стандартного отклонения на стандартную ошибку среднего и умноженную на 100%:

$$\%ru_{\text{user}} = \frac{s}{\sqrt{n}} \cdot 100\%,$$

где $\%ru^2(y)$ — относительная суммарная стандартная НИ, %, для сообщаемых значений измеряемой величины ИВД; s — выборочное стандартное отклонение (квадратный корень из дисперсии s^2); n — количество повторов гомогенной пробы в выборке.

Получение значения слагаемого $\%ru_{\text{user}}^2$ — задача производителя ИВД. Это заключительный аккорд метрологической задачи производителя, где содержится вся история определения неопределённостей всех этапов метрологической прослеживаемости.

Как правило, полная информация о метрологической прослеживаемости от конечного пользователя (лаборатории) скрыта. Однако ГОСТ Р ИСО 17511 устанавливает обязательные требования для производителя сообщать конечному пользователю значения $\%ru_{\text{user}}^2$ и U_{max} . U_{max} — это верхняя граница диапазона возможных значений, которые могут быть приемлемыми. Или, по-другому, это диапазон допустимых значений, который нельзя превышать при корректной работе лаборатории.

Кроме того, Приказ Минздрава РФ № 11н¹¹ предписывает включать в эксплуатационную документацию ИВД-изделий сведения, обеспечивающие метрологическую прослеживаемость значений, присвоенных калибраторам и контрольным материалам. Это достигается путём указания применимых референтных методик измерений и/или эталонов.

Обсуждение

О чём сообщает НИ клиницисту? Значение $\%ru(y)$ определяет диапазон значений оценок, которые можно присвоить измеряемой величине. Иными словами, $\%ru(y)$ определяет интервал, в котором содержится большинство оценок измеряемой величины, которые могут считаться равноприемлемыми в отношении принятия медицинского решения. Кроме того, часто встречается ситуация, когда значение оценки результата вообще не имеет значения. При этом берётся в расчёт лишь сам диапазон.

Так, например, согласно Приказа МЗ РФ от 31.07.2020 № 803н¹² определены критерии ограничений для применения вспомогательных репродуктивных технологий, включая программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и перенос крио-

консервированных эмбрионов. К таким противопоказаниям относится снижение овариального резерва, диагностируемое при:

- концентрации антимюллера гормона (АМГ) < 1,2 нг/мл;
- количестве антральных фолликулов < 5 единиц в обоих яичниках совокупно

Предположим, что репродуктолог получает результат, в котором указано значение АМГ 1,18 нг/мл. Какое решение он принимает? Отказать в проведении ЭКО. Однако если бы использовалась информация о НИ, то решение было бы диаметрально противоположным. Процедура ЭКО была бы проведена. Как было указано выше, НИ для значения лабораторного показателя содержит большую часть «правильных» оценок (результатов) исследований. Это значит, что при использовании информации о НИ, которая для методик, основанных на иммунохимическом анализе, составляет приблизительно 2—5%, то для АМГ с учётом НИ в 3% мы получим диапазон 1,144—1,215 нг/мл.

Заключение

НИ — это полезный и эффективный инструмент. Однако у всякой медали есть две стороны. Какие существуют сложности в широком внедрении НИ в клиническую практику?

1. Деятельность КДЛ должна находиться в состоянии статистической управляемости. Внутренний и внешний контроль качества должны выполняться и заполняться соответствующие контрольные карты. Последние должны правильным образом интерпретироваться.

2. Производитель ИВД должен указывать в эксплуатационной документации на изделия необходимую информацию по НИ. Информация должна быть правдивой и регулярно проверяться регулятором (Росздравнадзор).

3. В КДЛ должна постоянно оценивать каждый новый лот (партию) наборов реагентов ИВД и устанавливать НИ для конкретной ситуации. Бланки ответов должны содержать информацию о НИ.

4. Должны быть разработаны подходы к однозначной интерпретации результатов, полученных на наборах ИВД различных производителей с учётом получаемых результатов и НИ. Задача сложная, но вполне решаемая.

5. Трудности. Необходимо изменить парадигму клинического мышления врачей, чтобы НИ стала восприниматься как рабочий инструмент в диагностике. Необходимо обучить клинических специалистов всех уровней, включая специалистов системы обязательного медицинского страхования и страховых компаний, методам получения и использования лабораторных исследований с учётом НИ.

В заключение необходимо отметить, что международное лабораторное сообщество уже не задаётся вопросом, что такое НИ и как её использовать. Последние публикации, например, JSTLM, уже рассматривают вопросы и способы снижения НИ в лабораторных исследованиях. Они также проводят си-

¹¹ Приказ МЗ РФ от 19.01.2017 № 11н «Об утверждении требований к содержанию технической и эксплуатационной документации производителя (изготовителя) медицинского изделия» (действует до 01.09.2025, будет заменен Приказом МЗ РФ от 11.04.2025 № 181н «Об утверждении требований к содержанию технической и эксплуатационной документации производителя (изготовителя) медицинского изделия»).

¹² Приказ МЗ РФ от 31.07.2020 № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

стематизацию данных по НИ и пытаются собрать доступную информацию в специализированные базы данных [11, 12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Wadhwa N., Bhat K., Kalsi M., Sadhu T. Evaluation of measurement uncertainty in clinical chemistry and its comparison with analytical performance specifications // *Cureus*. 2025. Vol. 17, N 2. P. e79043. DOI: 10.7759/cureus.79043
2. Panteghini M. Redesigning the surveillance of in vitro diagnostic medical devices and of medical laboratory performance by quality control in the traceability era // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2022. Vol. 61, N 5. P. 759—768. DOI: 10.1515/cclm-2022-1257
3. Plebani M., Padoan A., Sciacovelli L. Measurement uncertainty: light in the shadows // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020. Vol. 58, N 9. P. 1381—1383. DOI: 10.1515/cclm-2020-0134
4. Magnusson B., Ossowicki H., Rienitz O., Theodorsson E. Routine internal- and external-quality control data in clinical laboratories for estimating measurement and diagnostic uncertainty using GUM principles // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2012. Vol. 72, N 3. P. 212—220. DOI:10.3109/00365513.2011.649015
5. Plebani M., Padoan A., Sciacovelli L. Measurement uncertainty: light in the shadows // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020. Vol. 58, N 9. P. 1381—1383. DOI: 10.1515/cclm-2020-0134
6. Coskun A. Bias in laboratory medicine: the dark side of the moon // *Ann. Lab. Med.* 2024. Vol. 44, N 1. P. 6—20. DOI:10.3343/alm.2024.44.1.6
7. Panteghini M. Not all biases are created equal: how to deal with bias on laboratory measurements // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2024. Vol. 63, N 5. P. 916—922. DOI: 10.1515/cclm-2024-1208
8. Soll R. F., Ovelman C., McGuire W. The future of Cochrane Neonatal // *Early Hum. Dev.* 2020. Vol. 150. P. 105191. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105191
9. Milinković N., Jovičić S., Ignjatović S. Measurement uncertainty as a universal concept: can it be universally applicable in routine laboratory practice? // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2021. Vol. 58, N 2. P. 101—112. DOI: 10.1080/10408363.2020.1784838
10. Braga F., Panteghini M. The utility of measurement uncertainty in medical laboratories // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020. Vol. 58, N 9. P. 1407—1413. DOI: 10.1515/cclm-2019-1336
11. Panteghini M., Braga F., Camara J. E. et al. Optimizing available tools for achieving result standardization: value added by Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) // *Clin. Chem.* 2021. Vol. 67, N 12. P. 1590—1605. DOI:10.1093/clinchem/hvab178
12. Panteghini M., Camara J. E., Delatour V. et al. Feasibility of metrological traceability implementation using the Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine database entries including the fulfillment of «Fit-for-Purpose» maximum allowable measurement

uncertainty // *Clin. Chem.* 2024. Vol. 70, N 11. P. 1321—1333. DOI: 10.1093/clinchem/hvae131

Поступила 31.03.2025
Принята в печать 15.07.2025

REFERENCES

1. Wadhwa N., Bhat K., Kalsi M., Sadhu T. Evaluation of measurement uncertainty in clinical chemistry and its comparison with analytical performance specifications. *Cureus*. 2025;17(2):e79043. DOI: 10.7759/cureus.79043
2. Panteghini M. Redesigning the surveillance of in vitro diagnostic medical devices and of medical laboratory performance by quality control in the traceability era. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2022;61(5):759—768. DOI: 10.1515/cclm-2022-1257
3. Plebani M., Padoan A., Sciacovelli L. Measurement uncertainty: light in the shadows. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;58(9):1381—1383. DOI:10.1515/cclm-2020-0134
4. Magnusson B., Ossowicki H., Rienitz O., Theodorsson E. Routine internal- and external-quality control data in clinical laboratories for estimating measurement and diagnostic uncertainty using GUM principles. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2012;72(3):212—220. DOI:10.3109/00365513.2011.649015
5. Plebani M., Padoan A., Sciacovelli L. Measurement uncertainty: light in the shadows. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;58(9):1381—1383. DOI: 10.1515/cclm-2020-0134
6. Coskun A. Bias in laboratory medicine: the dark side of the moon. *Ann. Lab. Med.* 2024;44(1):6—20. DOI: 10.3343/alm.2024.44.1.6
7. Panteghini M. Not all biases are created equal: how to deal with bias on laboratory measurements. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2024;63(5):916—922. DOI: 10.1515/cclm-2024-1208
8. Soll R. F., Ovelman C., McGuire W. The future of Cochrane Neonatal. *Early Hum. Dev.* 2020;150:105191. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105191
9. Milinković N., Jovičić S., Ignjatović S. Measurement uncertainty as a universal concept: can it be universally applicable in routine laboratory practice? *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2021;58(2):101—112. DOI: 10.1080/10408363.2020.1784838
10. Braga F., Panteghini M. The utility of measurement uncertainty in medical laboratories. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;58(9):1407—1413. DOI:10.1515/cclm-2019-1336
11. Panteghini M., Braga F., Camara J. E. et al. Optimizing available tools for achieving result standardization: value added by Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM). *Clin. Chem.* 2021;67(12):1590—1605. DOI: 10.1093/clinchem/hvab178
12. Panteghini M., Camara J. E., Delatour V. et al. Feasibility of metrological traceability implementation using the Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine database entries including the fulfillment of «fit-for-purpose» maximum allowable measurement uncertainty. *Clin. Chem.* 2024;70(11):1321—1333. DOI: 10.1093/clinchem/hvae131