

Громадська організація
«Освітній інститут клінічної лабораторної діагностики»

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ
ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
ТОМ 3, №1, 2025

ЛЬВІВ

ЄВРОПЕЙСЬКІ НАСТАНОВИ З АНАЛІЗУ СЕЧІ
(розроблені робочою групою Європейської федерації клінічної хімії та
лабораторної медицини, 2023)

переклад The EFLM European Urinalysis Guideline 2023
українською мовою

ЛЬВІВ-2025

ПЕРЕДМОВА

ЄВРОПЕЙСЬКИХ НАСТАНОВ З АНАЛІЗУ СЕЧІ

(перекладу The EFLM European Urinalysis Guideline 2023 українською мовою)

Відсутність стандартизованих підходів до дослідження сечі залишається однією з ключових проблем медичних лабораторій Європи, зокрема й України. **Настанова EFLM European Urinalysis Guideline 2023** (далі – Настанова) є важливим кроком до вирішення цієї проблеми, адже містить чіткі рекомендації щодо процедури збору, збереження та аналізу сечі, а також впровадження новітніх технологій. Її реалізація сприятиме значному підвищенню якості лабораторних досліджень, що є особливо актуальним у контексті підготовки до акредитації за міжнародним стандартом ISO 15189:2022.

Переклад Настанови українською мовою дозволить ефективніше впроваджувати клінічні рекомендації у повсякденну діяльність медичних лабораторій, оскільки забезпечить доступність для широкого кола фахівців, полегшить адаптацію міжнародних стандартів і сприятиме поширенню передових лабораторних практик в Україні.

Цей переклад став можливим завдяки співпраці Європейської федерації клінічної хімії та лабораторної медицини (EFLM) з українськими фаховими організаціями, серед яких:

- ГО «Освітній інститут клінічної лабораторної діагностики»
- Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини (ВАКХЛМ)
- ГО «Школа Клінічного мікробіолога»

Переклад здійснено завдяки кропіткій праці науково-педагогічних працівників кафедр:

- Кафедра клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
- Кафедра клінічної лабораторної діагностики НУОЗ України імені П.Л. Шупика
- Кафедра лабораторної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
- Кафедра військової терапії Української військово-медичної академії.

Сподіваємось, що публікація перекладу Настанов у [«Українському журналі лабораторної медицини»](#) сприятиме його поширенню серед фахівців. Публікація цього видання стала можливою завдяки підтримці ТОВ «ХЛР».

Переконані, що цей переклад стане цінним інструментом для підвищення професійного рівня українських фахівців і сприятиме покращенню якості лабораторної діагностики, зокрема у сфері досліджень сечі, що є особливо важливим в умовах недостатньої стандартизації в Україні.

Важливо! Національні товариства / асоціації EFLM мають право перекладати офіційні документи EFLM своєю місцевою мовою, публікувати їх у журналах своїх національних товариств та надсилати посилання на PDF-файл перекладу до EFLM. Це український переклад **Європейської настанови EFLM з аналізу сечі 2023 року**. Асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини України підготувала цей переклад без фінансової підтримки. Видання цього перекладу стало можливим завдяки фінансовій підтримці ТОВ «ХЛР». Цей переклад не був офіційно затверджений EFLM. Офіційна версія документа розміщена на сайті www.EFLM.eu. При цитуванні документа користувачі повинні посилатися на офіційну версію – <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2024-0070/html>.

Над перекладом працювали (подано в алфавітному порядку):

***Акімова Віоріка**, д.біол.н., професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, організатор та координатор проєкту перекладу, автор, який відповідає за листування viorikakmova.kld@gmail.com osilad.org@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2334-1273>

Бойків Наталія Дмитрівна, к.мед.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
<https://orcid.org/0000-0002-0307-4510>

В'юницька Людмила Василівна, к.біол.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики НУОЗ України імені П.Л. Шупика
<https://orcid.org/0000-0002-7478-1466>

Воронцова Лоліта Леонідівна, д.мед.н., професор, завідувач кафедри лабораторної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
<https://orcid.org/0000-0003-4115-2951>

Завадецька Олена Павлівна, к.мед.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики НУОЗ України імені П.Л. Шупика
<https://orcid.org/0000-0003-4438-4950>

Козопас Наталія Михайлівна, PhD за спеціальністю «Медицина», асистент кафедри клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
<https://orcid.org/0000-0003-4030-1740>

Коваленко Вікторія Анатоліївна, к.біол.н., доцент кафедри лабораторної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
<https://orcid.org/0000-0003-2385-8547>

Кривенко Євгенія Олександрівна, к.мед.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики НУОЗ України імені П.Л. Шупика
<https://orcid.org/0000-0001-9815-7900>

Лебедь Галина Богданівна, к.біол.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
<https://orcid.org/0000-0002-5381-4070>

Луців Наталія Збиславівна, к.біол.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
<https://orcid.org/0000-0003-3587-4317>

Максимиюк Ганна Василівна, д.б.н., професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
<https://orcid.org/0000-0001-9561-2381>

Мартьянова Ольга Ігорівна, к.мед.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
<https://orcid.org/0000-0002-9236-6231>

Олійник Олена Анатоліївна, к.мед.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики НУОЗ України імені П.Л. Шупика
<https://orcid.org/0009-0004-1950-9971>

Сергієнко Людмила Іванівна, к.мед.н., доцент, заавідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики НУОЗ України імені П.Л. Шупика
<https://orcid.org/0000-0002-4684-7560>

Сілонов Сергій Борисович, к.біол.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики НУОЗ України імені П.Л. Шупика
<https://orcid.org/0000-0003-3574-4707>

Степась Юлія Михайлівна, к.біол.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
<https://orcid.org/0000-0001-9420-4677>

Цимбала Оксана Петрівна, к.біол.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
<https://orcid.org/0000-0002-9149-3685>

Ястремська Оксана Остапівна, к.мед.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
<https://orcid.org/0000-0001-6118-9829>

Філоненко Галина Василівна, к.біол.н., доцент кафедри військової терапії Української військово-медичної академії, ГО «Школа клінічного мікробіолога»
<https://orcid.org/0000-0002-6601-4857>

Верстка: **Козопас Наталія Михайлівна**

Запрошуємо фахівців з клінічної лабораторної діагностики до обговорення положень цієї Настанови. Свої пропозиції можете надсилати автору, який відповідає за листування (помічено *).

DOI: 10.62151/2786-9288.3.1.2025.02

DOI^{**}:10.1515/cclm-2024-0070

Timo T. Kouri*, Walter Hofmann, Rosanna Falbo, Matthijs Oyaert, Sören Schubert, Jan Berg Gertsen, Audrey Merens, Martine Pestel-Caron,
від імені Робочої групи з аналізу сечі (TFG-U) Європейської федерації клінічної хімії
та лабораторної медицини (EFLM)

ЄВРОПЕЙСЬКІ НАСТАНОВИ З АНАЛІЗУ СЕЧІ (розроблені робочою групою Європейської федерації клінічної хімії та лабораторної медицини, 2023)

Резюме

Передумови: Робоча група EFLM з аналізу сечі оновила Європейські настанови з аналізу сечі ECLM (2000) (The EFLM European Urinalysis Guideline 2023) щодо аналізу сечі та бактеріального посіву сечі з метою підвищення точності цих досліджень в європейських клінічних лабораторіях та підтримки діагностичної галузі в розробці нових технологій.

Рекомендації: Диференційовані рекомендації були розроблені за наступними напрямками:

Медичні потреби та вимоги до тестів: Описано стратегії дослідження сечі для пацієнтів з ускладненою або неускладненою інфекцією сечовивідних шляхів (ІСШ), а також з високим або низьким ризиком захворювання нирок.

Збір зразків: Підготовка пацієнта та збір сечі супроводжуються двома показниками якості: рівень забруднення (культури) та щільність сечі (хімічний склад, частинки).

Хімічний склад: вимірювання альбуміну сечі та $\alpha 1$ -мікроглобуліну рекомендується для чутливого виявлення захворювань нирок у пацієнтів з високим ризиком.

Експлуатаційні характеристики: надано специфікації для вимірювання білка в сечі та контролю якості багатокомпонентних тест-смужок.

Осад сечі: Розглянуто процедури мікроскопії для діагностики частинок сечі, в тому числі бактерій сечі. Оновлені технології автоматизованого підрахунку частинок і візуальної мікроскопії з порадами щодо верифікації нових приладів за допомогою референтної мікроскопії.

Бактеріологія: Хромогенний агар рекомендується як основне середовище для посівів сечі. Переглянуто межі значущого росту, оптимізовано робочий процес для рутинних зразків з використанням лейкоцитурії для зменшення кількості менш важливих тестів на чутливість до антимікробних препаратів. Автоматизація в бактеріології заохочується для скорочення часу виконання досліджень. Матрично-активована лазерна десорбція/іонізація з часопролітною мас-спектрометрією (MALDI-tof) може бути застосована для швидкої ідентифікації уропатогенних мікроорганізмів. *Aerococcus urinae*, *A. sanguinicola* та *Actinotignum schaalii* включено до переліку уропатогенів. Розроблено референтну методику дослідження бактеріальних культур сечі.

Ключові слова: бактеріологічні методи; захворювання нирок; практична настанова; референтні методики вимірювання; аналіз сечі; інфекції сечовивідних шляхів.

***Автор, який відповідає за листування:** Timo T. Kouri, MD, Haikaranportti 4 B 22, 02620 Espoo, Finland; Department of Clinical Chemistry, University of Helsinki, Helsinki, Finland; and HUSLAB, HUS Diagnostic Center, Hospital District of Helsinki and Uusimaa, 00014 Helsinki, Finland, E-mail: timo.kouri@helsinki.fi <https://orcid.org/0000-0002-3282-232X>

**** DOI оригінальної статті**

ЗМІСТ

Вступ	22
Сфера застосування	22
Цільова аудиторія	23
Структура документа з рекомендаціями	23
Докази та рекомендації	23
Оцінка доказів	23
Оцінка рекомендацій	24
Сила рекомендацій (SoR)	24
Процес підготовки керівництва	25
Декларація про конфлікт інтересів. Джерела фінансування	26
Учасники розробки Європейської настанови з аналізу сечі EFLM	26
Члени робочої групи EFLM	26
Основні рецензенти.....	26
Впровадження	28
Рекомендований формат цитування	28
Резюме	28
Додаткові матеріали	30
Список літератури до розділів «Вступ», «Резюме»	31
1. Медичні потреби та направлення	32
Передумови	32
1.1 Обстеження загальних груп пацієнтів	33
1.2 Обстеження для виявлення інфекцій сечових шляхів	35
1.2.1 Симптоматичні пацієнти	36
1.2.1.1 Неускладнені інфекції сечових шляхів (ІСШ)	36
1.2.1.2 Інші пацієнти з підозрою на ІСШ	36
1.2.2 Безсимптомна бактеріурія	37
1.2.2.1 Визначення безсимптомної бактеріурії	37
1.2.2.2 Поширеність безсимптомної бактеріурії	37
1.2.2.3 Клінічне ведення безсимптомної бактеріурії	37
1.3 Дослідження для виявлення хвороб нирок	38
1.3.1 Дослідження на наявність протеїнурії	38
1.3.2 Дослідження на наявність гематурії та морфологічних елементів нирок	40
1.4 Важлива інформація у направленнях на аналіз сечі	40
1.4.1 Ідентифікація зразків та дані пацієнта	41
1.4.2 Направлення на проведення аналізів сечі	41
1.5 Рекомендації для медичних потреб	42
1.6 Список літератури до розділу «Медичні потреби та направлення»	44
2. Підготовка пацієнта	46
2.1 Підготовка пацієнта перед забором зразка	46
2.1.1 Пацієнт як ключова фігура свого медичного випадку	46
2.1.2 Передача преаналітичної інформації	47
2.2 Біологічні фактори, що впливають на результати	47
2.2.1 Діурез і голодування	47
2.2.2 Фізичні вправи та положення тіла	49
2.2.3 Час інкубації в сечовому міхурі	49
2.2.4 Контамінація (забруднення)	49

2.3 Рекомендації щодо підготовки пацієнта	50
2.4 Список літератури до розділу «Підготовка пацієнта»	51
3. Забір і зберігання зразків	52
Зразки сечі залежно від часу збору	52
3.1.1 Рандомна сеча	52
3.1.2 Перша ранкова сеча	52
3.1.3 Друга ранкова сеча	53
3.1.4 Збір сечі за визначений час	53
3.1.5 Співвідношення вимірюваної речовини до креатиніну в сечі	54
3.2 Процедури збору окремих зразків з порожнини міхура	55
Запропонований індикатор якості (QI)	55
3.2.1 Середня порція сечі	56
Важливість очищення	56
3.2.2 Перша порція сечі	58
3.2.3 Сеча, зібрана через катетер (катетеризація «вхід-вихід»)	58
3.2.4 Сеча з постійного катетера	58
3.2.5 Надлобкова аспірація сечі	59
3.2.6 Сеча, зі збірних мішечків та прокладок	59
3.2.7 Спонтанне сечовипускання	60
3.2.8 Уростома	60
3.2.9 Збір сечі частинами (процедура Meares та Stamey)	60
3.3 Зберігання і транспортування	60
3.3.1 Критерії успішного зберігання	62
3.3.1.1 Хімічне дослідження	62
3.3.1.2 Підрахунок формених елементів сечі	62
3.3.1.3 Бактеріологічний посів	63
Валідація нових типів або принципів забору	63
Перевірка контейнерів для зберігання перед використанням	64
3.4 Контейнери для забору	64
3.4.1 Контейнери для збору різних типів зразків	65
3.4.2 Контейнери для транспортування, зберігання та дослідження	65
3.4.3 Порядок забору – від первинного контейнера до вторинних контейнерів	66
3.4.4 Маркування	66
3.4.5 Пакування	67
3.5 Рекомендації щодо забору та консервування	67
3.6 Список літератури до розділу «Збір та зберігання зразків»	69
4. Рівні точності аналізу сечі	73
4.1 Термінологія, що використовується для опису точності досліджень	73
4.2 Рівень 1: Швидкі методи	74
4.3 Рівень 2: Рутинні методи	74
4.4 Рівень 3: Вдосконалені порівняльні методики	75
4.5 Рекомендації щодо класифікації обстежень	75
4.6 Список літератури до розділу «Рівні точності аналізу сечі»	76
5. Хімічне дослідження сечі	77
Список скорочень до розділу «Хімічне дослідження сечі»	77
5.1 Візуальний огляд та запах сечі	78
5.2 Багатофункціональні тест-смужки	80

5.2.1	Діагностичне значення тест-смужок	80
5.2.1.1	Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ): бактеріурія та піурія	80
	Виявлення ІСШ у дорослих	80
	Виявлення ІСШ у дітей	81
5.2.1.2	Гематурія	82
5.2.1.3	Протеїнурія	82
5.2.1.4	Вимірювання концентрації сечі за допомогою тест-смужок	84
5.2.1.5	Тести, пов'язані з діабетом та іншими метаболічними станами	85
5.2.2	Процедури вимірювання з використанням багатофункціональних тест-смужок	86
5.2.2.1	Принципи виявлення	86
5.2.2.2	Прилади, що використовуються для проведення досліджень з багатофункціональними/multiple тест-смужками	90
5.2.2.3	Кваліфіковані процедури для зчитування тест-смужок	90
5.2.3	Технічні характеристики для тест-смужок	92
5.2.3.1	Точність у порядковій кількісній шкалі	93
5.2.3.2	Специфікації аналітичних характеристик для точності тест-смужок	94
5.2.3.3	Аналіз відповідності	95
5.2.3.4	Точність та внутрішній контроль якості	96
5.3	Вимірювання протеїнурії	97
5.3.1	Діагностичне значення протеїнурії	97
5.3.1.1	Загальний білок, альбумін та інші гломерулярні білки	97
5.3.1.2	Діагностичне значення тубулярних білків на додаток до гломерулярних білків	98
5.3.1.3	Прогностична оцінка хронічних захворювань нирок	101
5.3.2	Кількісні процедури вимірювання протеїнурії	102
5.3.2.1	Детальні процедури вимірювання	102
5.3.2.2	Верхні референтні межі вмісту білків в сечі у здорових	104
5.3.3	Характеристики ефективності кількісного вимірювання протеїнурії	105
5.4	Кількісні вимірювання об'єму сечі (діурезу)	105
5.4.1	Діагностичне значення вимірювання об'єму	105
5.4.1.1	Осмолярність	105
5.4.1.2	Відносна густина (офіційний термін: відносна об'ємна маса)	106
5.4.1.3	Креатинін	106
5.4.1.4	Провідність	107
5.4.2	Процедури вимірювання об'єму (або концентрації сечі)	107
5.4.2.1	Креатинін	107
5.4.2.2	Осмолярність	107
5.4.2.3	Відносна густина (офіційний термін: відносна об'ємна маса)	108
5.4.2.4	Провідність	108
5.5	Діагностика нирковокам'яної хвороби	108
5.5.1	Діагностична стратегія	108
5.5.2	Деталі вимірювань зразків ниркових каменів	109
5.6	Нові маркери неінфекційних захворювань нирок	110
5.6.1	Значення нових маркерів захворювань нирок	110
5.6.1.1	Досліджувані біомаркери	110
5.6.1.2	Виявлення гострого ураження нирок під час операцій, інтенсивної терапії та медикаментозного лікування	111
5.6.2	Застосування матричної лазерної десорбційно-іонізаційної мас-спектрометрії з часопротітним аналізом (MALDI-TOF MS)	112
5.7	Рекомендації щодо хімічного дослідження сечі	112

5.8 Список літератури до розділу «Хімічне дослідження сечі»	115
6. Морфологічні елементи осаду сечі	122
Список скорочень до розділу «Морфологічні елементи осаду сечі»	122
6.1 Діагностичне значення морфологічних елементів сечі	123
6.1.1 Морфологічні елементи сечі	123
6.1.1.1 Піурія та бактеріурія	123
6.1.1.2 Гематурія	124
6.1.1.3 Епітеліальні клітини	124
6.1.1.4 Виявлення захворювань нирок за морфологічними елементами сечі	125
6.1.1.5 Інші морфологічні елементи осаду сечі та їх клінічне значення	127
6.1.2 Рівні диференціації морфологічних елементів осаду сечі	128
6.2 Процедури підрахунку морфологічних елементів сечі	130
6.2.1 Рівні точності процедури підрахунку морфологічних елементів	130
6.2.2 Одиниці вимірювання концентрацій елементів осаду сечі	130
6.2.3 Розширений порівняльний метод підрахунку морфологічних елементів сечі (Рівень 3)	131
6.2.4 Рутинна ідентифікація та кількісне визначення морфологічних елементів сечі (Рівень 2)	132
6.2.4.1 Стандартизований осад сечі під покривним склом	132
6.2.4.2 Підрахунок елементів осаду сечі у камері після центрифугування	133
6.2.4.3 Підрахунок у камері нецентрифугованих зразків	133
6.2.4.4 Процедура підрахунку дисморфних еритроцитів у сечі	134
6.3 Автоматизований аналіз морфологічних елементів сечі	136
6.3.1 Проточна цитометрія	136
6.3.2 Технології автоматизованого формування зображень	136
6.3.2.1 Будова проточної кювети	136
6.3.2.2 Цифровий підрахунок у кюветі	137
6.3.3 Застосування автоматизованого підрахунку елементів сечі для конкретних клінічних цілей	137
6.3.3.1 Виявлення бактеріурії	137
6.3.3.2 Хвороби нирок	138
6.4 Референтні та діагностичні межі кількості морфологічних елементів у сечі	138
6.4.1 Верхні референтні межі кількості морфологічних елементів сечі у здорових людей	138
6.4.2 Діагностичні межі між здоров'ям і хворобою	139
6.5 Верифікація процедур підрахунку морфологічних елементів	141
6.5.1 Оцінка ефективності інструментального підрахунку морфологічних елементів	141
6.5.1.1 Похибка підрахунку	141
6.5.1.2 Регулювання	143
6.5.2 Запропоновані специфікації аналітичних характеристик	143
6.5.2.1 Кількісний підрахунок	143
6.5.2.2 Візуальна мікроскопія та специфікації порядкової шкали морфологічних елементів сечі малої кількості	144
6.5.3 Мікроскопічний огляд після автоматизованого аналізу елементів сечі	145
6.6 Рекомендації до дослідження морфологічних елементів сечі	146
6.7 Список літератури до розділу «Морфологічні елементи осаду сечі»	147
1.2.2 Бактеріологічні дослідження	152
Список скорочень, Бактеріологія	152
7.1 Медичні показання до бактеріологічного дослідження сечі	153

7.1.1 Показання для швидких аналізів сечі у діагностиці інфекцій сечовивідних шляхів	153
7.1.2 Показання для бактеріального посіву сечі та ідентифікації видів	155
7.1.3 Показання для бактеріального посіву сечі після завершення лікування	155
7.2 Мікроорганізми сечовивідних шляхів	155
7.2.1 Мікроорганізми сечовивідних шляхів у здорових та хворих осіб	156
7.2.1.1 Уробіом у здорових людей	156
7.2.1.2 Уропатогени та інфекція сечовивідних шляхів	156
7.2.1.3 Контамінація зразків сечі під час збору	158
7.2.2 Класифікація на основі уропатогенності	158
7.2.3 Нові патогени	159
7.3 Виявлення бактерій некультуральними методами	159
7.3.1 Методи мікроскопії в бактеріології: фарбування за Грамом (Рівень 2)	160
7.3.2 Процедури скринінгу для виявлення бактерій у сечі	160
7.3.3 Матрично-активована лазерна десорбційна іонізація з часовим прольотом (MALDI-TOF MS)	161
7.4 Бактеріальні культури	162
7.4.1 Вибір умов культивування	162
7.4.1.1 Культивуючі середовища	162
7.4.1.2 Спеціальні культури сечі	162
7.4.2 Ручне рутинне культивування (Рівень 2)	163
7.4.2.1 Статистика підрахунку колоній у бактеріології	163
7.4.2.2 Процедури	163
7.4.3 Автоматизовані культури сечі	164
7.4.3.1 Повна автоматизація лабораторій у бактеріології	164
7.4.3.2 Покращення культивування бактерій сечі за допомогою автоматизованих процесів	165
7.4.4 Розширена референтна процедура для бактеріальної культури (Рівень 3)	166
7.4.4.1 Призначення та обсяг референтної вимірювальної процедури для бактеріальних культур	166
7.4.4.2 Нормативні посилання	167
7.4.4.3 Принципи референтної процедури при бактеріальній культурі сечі	167
7.4.4.4 Детальні характеристики референтної процедури	168
7.4.4.5 Специфікації продуктивності для референтної бактеріальної культури	170
7.5 Кількісне визначення бактеріурії	171
7.5.1 Основи щодо меж клінічно значущої бактеріурії	171
7.5.1.1 Одиниця, рекомендована для вираження концентрацій бактерій	171
7.5.1.2 Значення низьких концентрацій бактерій і лейкоцитурії	172
7.5.1.3 Рівень значущої бактеріурії залежно від способу збору	173
7.5.1.4 Полімікробний ріст	174
7.5.2 Лабораторні межі прийняття рішень, пов'язані зі значущою бактеріурією	175
7.6 Ідентифікація бактеріальних видів	177
7.6.1 Біохімічна ідентифікація культивованих бактерій і дріжджів	177
7.6.2 MALDI-TOF MS для ідентифікації культивованих бактерій і дріжджів	178
7.7 Тестування на антимікробну чутливість	178
7.7.1 Доступні процедури	179
7.7.2 Вибір процедури	179
Швидке тестування чутливості до антибіотиків	180
7.7.3 Нові технології для AST	181
7.8 Оцінка ефективності бактеріології сечі з визначенням характеристик ефективності	182

Клінічні рекомендації

7.8.1 Аналітична ефективність бактеріальних культур сечі	182
7.8.1.1 Протокол оцінки та планування	183
7.8.1.2 Зразки	184
7.8.1.3 Обладнання, витратні матеріали та середовище	184
7.8.1.4 Практичні зауваження щодо верифікації рутинної процедури бактеріальної культури сечі	185
7.8.1.5 Характеристики продуктивності для рутинної бактеріальної культури (Рівень 2)	186
7.8.1.6 Аналіз джерел варіативності	187
7.8.2 2 Оцінка бактеріологічних робочих станцій, управління процесами та економіка	187
7.8.2.1 Специфічні цілі верифікації на бактеріологічних робочих станціях	188
7.8.2.2 Управління процесами	188
7.8.2.3 Клінічний та економічний вплив нового робочого процесу у бактеріальній культурі сечі	189
7.8.3 Аналітичні технічні характеристики для експрес-тестів у виявленні бактеріурії	189
7.9 Рекомендації з бактеріології	190
7.10 Список літератури до розділу «Бактеріологічні дослідження»	194

ДОДАТКИ	203
Додаток I. Детальні інструкції щодо збору та зберігання зразків	203
I.1 Інструкції зі збору зразків сечі	203
I.1.1 Збір середньої порції сечі (СПС)	203
I.1.2 Збір послідовних порцій / зразків сечі (процедура Міреса та Стеймі)	206
I.1.3 Збір зразків за допомогою супрапубічної аспірації (СПА)	206
I.1.4 Збір сечі за певний проміжок часу	207
I.2 Консерванти для зібраних сечі	208
I.3 Список літератури до розділу «Додаток I»	211
Додаток II. Морфологічні особливості елементів осаду сечі	213
Список літератури до розділу «Додаток II»	218

ТАБЛИЦІ

Таблиця 1: Рівні доказовості (LoE), використані в Європейській настанові з аналізу сечі EFLM	24
Таблиця 2: Члени Цільової та фінальної групи (ЦФГ) EFLM з аналізу сечі на 2018-2023	27
Таблиця 3: Часті медичні показання для фаналізів сечі при захворюваннях нирок та сечових шляхів	33
Таблиця 4: Приклад порівняння щодо збереження росту бактерій	63
Таблиця 5: Рівні точності методів дослідження сечі	73
Таблиця 6: Характеристики зовнішнього вигляду сечі	78
Таблиця 7: Характеристика запаху сечі при метаболічних захворюваннях	79
Таблиця 8: Причини гематурії	83
Таблиця 9: Причини протеїнурії	84
Таблиця 10: Принципи виявлення та їхні обмеження на мультифункціональних смужках	87
Таблиця 11: Візуальне зчитування тест-смужок (контрольний список)	91
Таблиця 12: Рефлектометричні показники зчитування (контрольний список)	92
Таблиця 13: Рекомендовані межі виявлення та підтвердження для multiple тест-смужок	93
Таблиця 14: Межі виявлення та підтвердження для чутливих тестів на альбумін	94
Таблиця 15: Специфікації аналітичних характеристик для визначення точності результатів досліджень з використанням тест-смужок	94
Таблиця 16: Приклад даних для оцінки достовірності досліджень тест-смужок	95
Таблиця 17: Цільові показники узгодженості порядкової шкали з використанням коефіцієнтів Каппа	96

Клінічні рекомендації

Таблиця 18: Патолофізіологічні явища, що лежать в основі різних типів протеїнурії	99
Таблиця 19: Окремі маркерні білки для диференціації протеїнурії	101
Таблиця 20: Верхні 95% референтні межі (URL) співвідношення білка та креатиніну в сечі здорових осіб	104
Таблиця 21: Співвідношення альбуміну до креатиніну в зразках нічної та денної сечі у здорових осіб. Верхні 95% межі референтних значень, з 90% довірчими інтервалами (ДІ)	104
Таблиця 22: Аналітична специфікація продуктивності для визначення альбуміну в сечі	105
Таблиця 23: Білкові або пептидні біомаркери сечі, рекомендовані для діагностики гострої або прогресуючої хронічної хвороби нирок	110
Таблиця 24: Рівні диференціації морфологічних елементів у клінічному аналізі сечі	129
Таблиця 25: Одиниці виміру еритроцитів і лейкоцитів у рідинах організму людини	130
Таблиця 26: Деталі стандартизованого дослідження осаду сечі	132
Таблиця 27: Діагностичні межі дисморфних еритроцитів у сечі	135
Таблиця 28: Приклади клінічних граничних концентрацій частинок сечі.....	140
Таблиця 29: Якісні особливості аналізатор в оцінці морфологічних елементів сечі	143
Таблиця 30: Специфікації аналітичних характеристик на основі клінічних відмінностей у концентраціях морфологічних елементів сечі	145
Таблиця 31: Запропоновані показання до використання швидких тестів у діагностиці ІСШ	154
Таблиця 32: Медичні показання до посіву сечі	154
Таблиця 33: Патогенність і частота прикладів мікроорганізмів у сечі. Патогенність у сечовивідних шляхах	157
Таблиця 34: Важливі фактори при адаптації автоматизації бактеріології сечі	166
Таблиця 35: Контрольні штами для бактеріальної культури сечі	168
Таблиця 36: Кількісна інтерпретація росту	170
Таблиця 37: Причини низької концентрації бактерій у середній порції сечі	174
Таблиця 38: Аналітичні характеристики для лабораторного скринінгу уропатогенів з метою виключення негативних культур	190
Таблиця 39: Консерванти для тест-смужок, аналізу частинок та бактеріального посіву сечі	209
Таблиця 40: Консерванти при добовому зборі для кількісного визначення хімічних речовин	210
Таблиця 41: Морфологічні особливості елементів сечі (фазово-контрастна мікроскопія)	213
Таблиця 42: Диференціація ядровмісних клітин у сечі за допомогою фарбування за Штернгеймером	217

РИСУНКИ

Рисунок 1: Дослідження сечі за стратегією просіювання для пацієнтів з загальними симптомами, які можуть бути пов'язані з нирками або сечовими шляхами	34
Рисунок 2: Дослідження сечі при підозрі на інфекцію сечовивідних шляхів	35
Рисунок 3: Дослідження сечі при підозрі на неінфекційне захворювання нирок або сечовивідних шляхів.....	39
Рисунок 4: Графічне представлення типів протеїнурії	100
Рисунок 5: Диференціація протеїнурій	101
Рисунок 6: Схематичний порядок аналітичних меж у підрахунку морфологічних елементів сечі ...	142
Рисунок 7: Інокуляція культуральної чашки	164
Рисунок 8: Загальний робочий процес первинних бактеріальних культур із рутинних зразків сечі	173
Рисунок 9: Збір середньої порції сечі, жінки	203
Рисунок 10: Збір середньої порції сечі, чоловіки	204
Рисунок 11: Збір середньої порції сечі, діти, які уористуються горщиком	204
Рисунок 12: Ілюстрації для надлонної аспірації зразка	208

DOI: 10.62151/2786-9288.3.1.2025.02

DOI^{**}:10.1515/cclm-2024-0070

Timo T. Kouri*, **Walter Hofmann**, **Rosanna Falbo**, **Matthijs Oyaert**, **Sören Schubert**,
Jan Berg Gertsen, **Audrey Merens**, **Martine Pestel-Caron**,
від імені Робочої групи з аналізу сечі (TFG-U)
Європейської федерації клінічної хімії та лабораторної медицини (EFLM)

ЄВРОПЕЙСЬКА НАСТАНОВА З АНАЛІЗУ СЕЧІ EFLM 2023 (THE EFLM EUROPEAN URINALYSIS GUIDELINE 2023)

ВСТУП

Цей документ складено робочою групою з аналізу сечі Європейської федерації клінічної хімії та лабораторної медицини (EFLM) з метою отримання статусу настанови типу 1a для процедур EFLM. Вона є оновленою версією Європейської настанови з аналізу сечі, опублікованої Європейською конфедерацією лабораторної медицини (ECLM) спільно з Робочою групою Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID) у 2000 році [1, 2].

Сфера застосування

Рушійною силою для постійної співпраці в галузі аналізу сечі та бактеріальних культур між фахівцями з клінічної хімії та клінічної мікробіології є спільний, найчастіший зразок сечі, який запитується та збирається з однієї і тієї ж сечовипускання, але аналізується по-різному в пунктах надання медичної допомоги, в первинних лабораторіях або в спеціалізованих лабораторіях клінічної хімії або мікробіології відповідно до місцевої організації охорони здоров'я. Діагностичним фокусом найчастіше є інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ) або неінфекційне захворювання нирок чи сечовивідних шляхів. Результати різних лабораторних досліджень можуть бути використані для керівництва лабораторними процедурами або інтерпретації. Нарешті, всі результати інтерпретуються клініцистами як комбінований «аналіз сечі». Стандартизація, перевірена якість, преаналітична організація з клінічними замовниками та перевірене зниження витрат як при автоматизованих, так і при ручних дослідженнях є спільним професійним завданням.

^{*}Автор, який відповідає за листування: Timo T. Kouri, MD, Haikaranportti 4 B 22, 02620 Espoo, Finland; Department of Clinical Chemistry, University of Helsinki, Helsinki, Finland; and HUSLAB, HUS Diagnostic Center, Hospital District of Helsinki and Uusimaa, 00014 Helsinki, Finland, E-mail: timo.kouri@helsinki.fi

<https://orcid.org/0000-0002-3282-232X>

Walter Hofmann, Synlab MVZ, Augsburg and Dachau, 85221 Dachau, Germany Rosanna Falbo, University Department of Laboratory Medicine, ASST Brianza, Pio XI Hospital, 20832 Desio (MB), Italy.

<https://orcid.org/0000-0001-9797-1070>

Matthijs Oyaert, Department of Laboratory Medicine, University Hospital Ghent, 9000 Ghent, Belgium.

<https://orcid.org/0000-0002-0240-0679>

Sören Schubert, Max von Pettenkofer Institute of Hygiene and Medical Microbiology, Faculty of Medicine, LMU Munich, 81377 Munich, Germany. <https://orcid.org/0000-0002-5687-8977>

Jan Berg Gertsen, Department of Clinical Microbiology, Aarhus University Hospital, Skejby, 8200 Aarhus N, Denmark. <https://orcid.org/0000-0001-8103-6790>

Audrey Merens, Service de Biologie Médicale, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, 94160 Saint-Mandé, France
Martine Pestel-Caron, Department of Microbiology, CHU Rouen, University of Rouen Normandie, INSERM, DYNAMICURE UMR 1311, 76000 Rouen, France. <https://orcid.org/0000-0002-9888-7601>

^{**} DOI оригінальної статті

Терміни «аналіз сечі» та «дослідження сечі» використовуються в цих настановах як синоніми, а також включають бактеріальний посів сечі. Основною сферою застосування залишається діагностика інфекцій сечовивідних шляхів, а також виявлення та спостереження за поширеними неінфекційними захворюваннями нирок і сечовивідних шляхів за зразками сечі, що обмежує діагностику найбільш часто запитуваними обстеженнями. Медичні показання для призначення аналізів сечі залишаються основною відправною точкою, яка доповнюється детальним описом преаналітичних процедур. З іншого боку, огляди деяких нових технологій були написані з метою забезпечення майбутніх перспектив, без надання рекомендацій до отримання клінічного досвіду.

Цільова аудиторія

Оновлена Європейська настанова з аналізу сечі EFLM призначена, головним чином, для лабораторних працівників малих і загальних лабораторій, а також закладів охорони здоров'я. Особливості клінічної хімії та мікробіології включені у відповідні розділи. Дефіцит настанов, пов'язаних з лабораторними тестами або процедурами обстеження, очевидний у багатьох поширених і старих лабораторних тестах, порівняно з настановами, пов'язаними з клінічною практикою, в яких обговорюється клінічне застосування цих досліджень, тобто взаємодія з пацієнтом.

Структура документа з рекомендаціями

Для зручності читання настанову поділено на розділи, які відповідають рутинному робочому процесу в клінічних лабораторіях.

У перших трьох розділах обговорюється клінічна та преаналітична взаємодія між лабораторіями та їх клінічними підрозділами. У *Розділі 1* розглядаються медичні показання до проведення загальних аналізів сечі та їх замовлення. Це є основною темою стратегічного планування між клініцистами, лабораторіями та адміністрацією охорони здоров'я. У *Розділі 2* піднімається роль пацієнтів як зацікавлених сторін у діагностиці та лікуванні у підготовці до лабораторних досліджень, надається підтримка медичним працівникам у розширенні можливостей та залученні пацієнтів до підготовки до аналізів сечі. Технічні деталі збору та зберігання зразків розглядаються в *Розділі 3*, щоб фахівці могли детально проконсультувати своїх пацієнтів. Ми всі хочемо досягти прийнятної якості зразків сечі, що є передумовою для отримання якісних результатів і правильного лікування.

Аналітичні розділи починаються з визначення рівнів точності в процедурах дослідження аналізу сечі та бактеріального посіву сечі в *Розділі 4*. Цей теоретичний текст має на меті надати лабораторним та іншим фахівцям інформацію про те, як класифікувати їхні процедури та як порівнювати їх з відповідними джерелами для перевірки їхньої достатньої точності.

Основні *аналітичні розділи з 5 по 7* обговорюють хімічний, гранулометричний та бактеріологічний аналізи сечі зі схожою структурою: діагностична значущість, процедури вимірювання та специфікації аналітичних характеристик, що піддаються аналізу. Деякі специфічні дослідження включені до кожного з цих аналітичних розділів на основі їх зв'язку з первинними обстеженнями. Також наведено деякі перспективи на майбутнє, які на даний момент не мають клінічного застосування, щоб передбачити шляхи розвитку.

Докази та рекомендації

Оцінка доказів

Наприкінці кожного розділу наведено нові рекомендації відповідно до принципів GRADE із зазначенням рівнів доказовості (A-D) та сили рекомендацій (1-2) [3], враховуючи настанови щодо діагностичних тестів [4]. Можливості інтерпретацій, пов'язаних зі

спеціалізацією, порівнювали з тими, що надані нефрологами в настанові KDIGO щодо хронічної хвороби нирок (ХХН) [5], а також європейськими урологами в їхній настанові [6]. Існує опис для звітування про добре сплановані дослідження діагностичної точності (STARD=Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies - Стандарти звітування про дослідження діагностичної точності) [7]. Також було проведено порівняння настанови EFLM-COLABIOCLI щодо забору венозної крові [8]. Опис використаної оцінки доказовості наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Рівні доказовості (LoE), використані в Європейській настанові з аналізу сечі EFLM. Модифіковано на основі принципів GRADE [3]

A	Висока якість: узгоджені докази з добре виконаних контрольованих досліджень або переконливі докази в іншій формі. Подальші дослідження навряд чи змінять нашу впевненість в оцінці ефекту.
B	Помірна якість: докази з контрольованих досліджень з істотними обмеженнями (суперечливі результати, методологічні помилки, непрямі або непрямі або неточні докази), або дуже сильні докази іншого дизайну дослідження. Подальші дослідження, ймовірно, змінять оцінку ефекту.
C	Низька якість: докази з обсерваційних або обмежених досліджень, або з контрольованих досліджень із серйозними порушеннями. Подальші дослідження з високою ймовірністю можуть змінити оцінку ефекту
D ^a	Дуже низька якість: консенсус груп експертів, заява про позицію наукових товариств, опитування наукових товариств, опитування або звіти про випадки.

^a Рівень доказовості категорії D (консенсус) не використовувався.

Стиль написання може здатися занадто багатослівним. Мета полягала в тому, щоб дати можливість оцінити надані докази шляхом огляду наявних ключових публікацій.

Оцінка рекомендацій

Сильні сторони рекомендацій ґрунтуються на консенсусній оцінці ризику авторами, керуючись наступними прикладами EFLM для лабораторних обстежень:

Переваги: покращення часу виконання, аналітичної продуктивності, діагностичної продуктивності, клінічного результату або економічної ефективності.

Недоліки: неприйнятна аналітична помилка, непотрібне діагностичне або терапевтичне втручання через хибнопозитивний результат, невідповідне або відсутність лікування через хибнонегативний результат, висока вартість або марна трата ресурсів, або серйозні перешкоди для впровадження, включаючи порівняння з європейським законодавством, таким як Регламент 2017/746 про медичні вироби для діагностики *in vitro*, IVDR 2017/746 [9].

Сила рекомендацій (CP)

Була використана наступна шкала оцінки сили рекомендацій:

(1) **Наполеглива (сильна) рекомендація** щодо застосування процедури надавалася, коли оцінені вигоди переважали над шкодою або витратами. Наполеглива рекомендація щодо уникнення процедури надавалася у протилежному випадку, тобто, коли оцінена шкода або витрати були значними порівняно з очікуваними вигодами.

(2) **Слабка рекомендація** щодо застосування процедури надавалася тоді, коли очікувані вигоди переважали або могли бути суперечливими порівняно з можливими збитками або витратами.

Рекомендації не надаються, якщо очікувана шкода або витрати перевищують переваги, або баланс між шкодою або витратами та перевагами не може бути визначений.

Деякі запропоновані аналітичні характеристики є пропозиціями щодо діагностичного використання клінічних зразків сечі. Попередні специфікації були розроблені окремо для хімічних вимірювань, підрахунку частинок та бактеріальних культур. Вони призначені для того, щоб допомогти європейським медичним лабораторіям описати свої власні показники, наприклад, коли це необхідно для акредитації процедур дослідження в лабораторіях, як того вимагає стандарт ISO 15189:2022 [10].

Процес підготовки керівництва

Літературний пошук було розпочато з 960 посилань на хімічного аналізу сечі, підрахунку частинок сечі та бактеріальних культур, зібраних спільно з інформатиком бібліотеки медичного факультету Гельсінського університету в 2019-2020 роках. Відповідні публікації були доповнені окремими цитатами на детальні теми, зібраними фахівцями групи EFLM Task and Finish Group Urinalysis під час написання роботи. Група була розділена на підгрупи для читання та написання оновлених текстів у 2021-2022 роках на основі професійних знань з хімії, частинок або бактеріології. Преаналіз був спільним для всіх підгруп. Проекти розділів обговорювалися здебільшого під час дистанційних зустрічей, чому також сприяла пандемія COVID-19. Була ретельно розроблена нова референтна процедура для бактеріальних культур сечі, яка дозволить верифікувати рутинні процедури і нові автоматизовані інструменти в клінічній бактеріології.

Фінансування проєкту було організовано під час першої зустрічі зі спонсорами IVD на виставці EuroMedLab Barcelona 2019. У зв'язку з подіями COVID-19 в Європі перший проєкт оновленого тексту настанови був доступний влітку 2022 року. Кожен з чотирьох розділів був переданий 1-2 авторитетним рецензентам для внесення первинних виправлень протягом липня-листопада 2022 року. Модифікована система оцінки доказів і рекомендацій GRADE була розроблена TFG Urinalysis спільно з головою наукового комітету EFLM Мішелем Ланглуа. Остаточний проєкт був переданий голові для офіційного рецензування в грудні 2022 року і поширений серед членів Національного товариства (НТ) відповідно до Процедурного керівництва EFLM для документів типу 1a. Паралельно проєкт документа було передано до Підкомітету з питань настанов Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID) для публічних консультацій та можливого схвалення відповідно до настанов ESCMID.

Протягом лютого-червня 2023 року EFLM TFG Urinalysis отримав загалом 245 коментарів або пропозицій щодо покращення від громадських рецензентів EFLM NS, ESCMID, Французького товариства мікробіології (Socité Française de Microbiologie), Данської дослідницької групи з бактеріології сечі (Danish Study Group for Urine Bacteriology) та представників допоміжних галузей IVD, які зустрілися на конференції EuroMedLab Rome 2023, щоб надати інформацію про прогрес. Протягом квітня-листопада 2023 року відповіді, виправлення та поправки були підготовлені та узгоджені в рамках робочої групи. Переглянута версія Європейської настанови з аналізу сечі EFLM була представлена для голосування серед національних членів EFLM. Крім того, Підкомітет з керівництв ESC- MID надіслав форму AGREE II Глобальної рейтингової шкали (GRS).

Global Rating Scale (GRS) для своїх рецензентів, надавши нам шість оцінок проєкту документу та одну оцінку від Французького товариства мікробіологів. Переліки отриманих коментарів та відповідей на них, а також оцінки проєкту настанови за шкалою AGREE II GRS доступні в електронному додатку до цієї настанови.

Станом на грудень 2023 року наступні 28 держав-членів (з 41 держави-члена ЄФПОО) проголосували «ТАК» за цю настанову: Албанія, Бельгія, Боснія і Герцеговина, Чеська Республіка, Данія, Естонія, Фінляндія, Грузія, Німеччина, Греція, Угорщина, Ісландія, Італія,

Латвія, Литва, Чорногорія, Нідерланди, Північна Македонія, Норвегія, Польща, Португалія, Румунія, Сербія, Словацька Республіка, Словенія, Іспанія, Швеція та Туреччина. Австрійське товариство проголосувало "НІ", головним чином тому, що очікувало більше клінічного змісту. Оскільки більше половини національних членів проголосували "за", цей документ вважається офіційно схваленим ЄФЛМ. Крім того, зміст Розділів 1, 3 і 7 було схвалено Європейським товариством клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID) у січні 2024 року.

Після прийняття в EFLM документи типу 1 публікуються в журналі "Клінічна хімія та лабораторна медицина" за домовленістю між EFLM та видавцем De Gruyter Co.

Декларація про конфлікт інтересів

Жоден з членів групи не заявляв про конфлікт інтересів, який міг би вплинути на науковий зміст цієї настанови. Ні організація EFLM, ні освітня підтримка з боку діагностичних компаній не мали комерційного впливу на цей документ.

Джерела фінансування

Ця настанова з аналізу сечі EFLM була підтримана (проїзд та проживання) вісьмома діагностичними компаніями, що перелічені нижче в алфавітному порядку. Гроші були прозоро зібрані на банківський рахунок EFLM і використані під наглядом офісу та скарбника EFLM відповідно до процедур EFLM.

77 Elektronika Kft.
A. Menarini Diagnostics BD Life Sciences
Beckman Coulter
ROCHE Diagnostics GmbH GREINER Bio-One
Sarstedt AG & Co Sysmex Europe SE

Учасники розробки Європейської настанови з аналізу сечі EFLM

Члени робочої групи EFLM

Члени робочої групи EFLM з аналізу сечі розділили між собою роботу з планування, читання літератури, написання та рецензування тексту відповідно до свого досвіду в підтемах аналізу сечі, як показано в таблиці 2.

Первинні рецензенти

Відібрані авторитетні фахівці прийняли запрошення прорецензувати проект змісту на основі своїх професійних перед тим, як подати текст на розгляд до офіційного процесу EFLM для документів типу 1a, а також на громадські консультації для схвалення Підкомітетом з питань настанов ESCMID. Основні рецензенти перелічені нижче.

Розділ	Первинні рецензенти
Преаналітика:	Joris Delanghe, Department of Diagnostic Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium Janne Cadamuro, Department of Laboratory Medicine, Paracelsus Medical University Salzburg, Salzburg, Austria; Chair, EFLM WG Preanalytics Florian Wagenlehner, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Justus Liebig Universität Clinic of Giessen, Giessen, Germany

Клінічні рекомендації

Розділ	Первинні рецензенти
Хімія:	Joris Delanghe, Department of Diagnostic Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium Tomáš Šálek, Department of Clinical Biochemistry and Pharmacology, Tomas Bata Hospital, Zlín, Czech Republic
Клінічні дослідження:	Giulia Previtali, Clinical Chemistry Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy
Бактеріологія:	Florian Wagenlehner, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Justus Liebig Universität Clinic of Giessen, Giessen, Germany

Текст не обов'язково відображає детальну думку кожного з авторів або спонсорів, оскільки він є результатом консенсусу або базується на письмових доказах.

Таблиця 2

Члени Цільової та фінальної групи (ЦФГ) EFLM з аналізу сечі на 2018-2023 рр.

Ім'я	Установа	Місто, країна	Експертиза
Timo Kouri (timo.kouri@helsinki.fi; also: kouriti@gmail.com)	Department of Clinical Chemistry, University of Helsinki, and HUSLAB, HUS Diagnostic Center, Helsinki and Uusimaa Hospital District	Гельсінкі, Фінляндія	Хімія Осад сечі Головуючий
Walter Hofmann	Synlab MVZ, Augsburg and Dachau, Germany	Мюнхен, Німеччина	Хімія
Rosanna Falbo	University Department of Laboratory Medicine, ASST Brianza, Pio XI Hospital, Desio (MB)	Бріанца, Італія	Осад сечі
Matthijs Oyaert	Department of Laboratory Medicine, University Hospital Ghent	Гент, Бельгія	Осад сечі
Sören Schubert	Max von Pettenkofer-Institute for Hygiene and Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Ludwig-Maximilians- University, LMU Munich	Мюнхен, Німеччина	Бактеріологія
Jan Berg Gertsen	Department of Clinical Microbiology, Aarhus University Hospital	Скейбі, Данія	Бактеріологія
Audrey Merens	Service de Biologie Mdicale, Hôpital d'Instruction des Armes Begin	Сен-Манде, Франція	Бактеріологія
Martine Pestel-Caron	Department of Microbiology, CHU Rouen, Univ Rouen Normandie, INSERM, DYNAMICURE UMR 1311	Руан, Франція	Бактеріологія

Впровадження

Ця настанова була написана в першу чергу для клінічних лабораторій з метою підвищення точності преаналітичних та аналітичних процесів в аналізі сечі та бактеріального посіву сечі, що також вимагається стандартом ISO 15189:2022 для медичних лабораторій.

Перші три розділи обговорюють медичні показання, підготовку пацієнта та збір зразків для аналізів сечі, щоб допомогти лабораторіям та їхнім клінічним підрозділам у розробці цілеспрямованої діагностики, а також заохотити їх уникати відходів у процесах з зазвичай обмеженими ресурсами. Можна візуалізувати три ключові рівні впровадження:

- **Локальний рівень:** Кожна клінічна лабораторія, що виконує аналізи сечі, повинна переглянути рекомендації щодо верифікації та впровадження своїх аналітичних процедур. Зокрема, мікробіологічним лабораторіям запропоновано нові рекомендації щодо направлення на дослідження. Крім того, запропоновано кілька покращень якості на преаналітичних етапах аналізу сечі, які легко не помітити, що призводить до отримання неякісних або оманливих зразків. Стандарт ISO 15189:2022 вже містить вимоги щодо контролю невідповідностей на преаналітичному етапі.

- **Національний рівень:** На національному рівні, окрім гармонізації одиниць для аналізу сечі та бактеріального посіву сечі, необхідно прийняти рішення щодо деяких процедур та спільних практик. Саме тому національні професійні товариства та фахівці акредитованих лабораторій відіграють важливу роль в ініціюванні обговорень та прийнятті рішень щодо національної адаптації лабораторних процедур, описаних на загальному рівні в цій настанові.

- **Промисловий рівень:** Індустрія діагностичних досліджень сечі розробляє нові технології для преаналітичної або аналітичної фази аналізу сечі. Описи необхідних з медичної точки зору аналітів (вимірюваних показників), наведені референтні процедури та надані технічні характеристики призначені для підтримки оцінки діагностичної та аналітичної точності нових приладів при їх розробці.

Рекомендований формат цитування

Kouri T, Hofmann W, Falbo R, Oyaert M, Pestel-Caron M, Schubert S, et al. on behalf of the Task and Finish Group Urinalysis of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). The EFLM European Urinalysis Guideline 2023. Clin Chem Lab Med 2024;62:3–136.

РЕЗЮМЕ

Передумови: Робоча група EFLM з аналізу сечі оновила попередні Європейські рекомендації з аналізу сечі ECLM (ScandJ Clin Lab Invest, Suppl 231, 2000) щодо лабораторних процедур при аналізі сечі та бактеріального посіву сечі. Ми прагнемо підвищити точність досліджень сечі в європейських клінічних лабораторіях, а також підтримати діагностичні лабораторії в розробці нових технологій.

Рекомендації: Рекомендації, засновані на оцінці рівнів доказовості за шкалою GRADE, були розроблені в різних областях аналізу сечі та бактеріального посіву сечі. Дослідження класифікуються на Рівень 1 (процедури за порядковою шкалою), Рівень 2 (кількісні, рутинні процедури) і Рівень 3 (найвищі, референтні або розширені процедури порівняння), виходячи з точності дослідження, і застосовуються також для ідентифікації частинок і видів бактерій.

Медичні потреби та вимоги до тестів: Стратегії дослідження сечі були описані для пацієнтів з ускладненими та неускладненими інфекціями сечовивідних шляхів (ІСШ), а також для пацієнтів з низьким та високим ризиком розвитку хронічних захворювань нирок. Рекомендується використовувати електронні запити для підтримки обміну клінічною

інформацією між клініцистами та лабораторіями, а також для уникнення помилок в ідентифікації пацієнта або зразка.

Підготовка пацієнта: Взаємодія з пацієнтами та фахівцями повинна бути покращена і підтримана культурно-прийнятими матеріалами для покращення якості збору сечі в процесі сечовипускання.

Збір зразків: Високоякісний збір та збереження сечі підтримується двома показниками якості: рівень забруднення (культури) та щільність сечі (хімічний склад, частинки). Очищення перед збором сечі в середині потоку рекомендується для великих і мінливих популяцій пацієнтів, незважаючи на те, що воно не обов'язково потрібне при зборі сечі вправними молодими пацієнтами. Для встановлення діагнозу ІСШ у дітей або пацієнтів старшого віку, які не контролюють сечовипускання, рекомендується одноразовий катетерний збір сечі або надлобковий аспіраційний зразок. Вимоги до консервації та верифікації пресервантів у контейнерах для збору матеріалу були оновлені для всіх обстежень, що обговорювалися.

Хімічний аналіз: Вимірювання альбуміну сечі та $\alpha 1$ -мікроглобуліну рекомендується для чутливого виявлення захворювань нирок у пацієнтів з високим ризиком (з діабетом та серцево-судинними захворюваннями з відомими нирковими ускладненнями). Скринінг альбумінурії рекомендується для виявлення серцево-судинних захворювань у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю. Наведено специфікації для визначення білка в сечі (рівень 2) та контролю якості багатокомпонентних тест-смужок (рівень 1). Концентрацію сечі рекомендується повідомляти разом з усіма хімічними екскреціями з однооб'ємних зразків, розуміючи біохімічні межі кожного показника об'ємної швидкості. Для визначення альбуміну сечі було надано аналітичну специфікацію для визначення альбуміну сечі.

Осад сечі: Процедури підрахунку та виявлення часток розглядаються для клінічно значущих частинок сечі. Наведено пов'язані зі здоров'ям верхні референтні межі для лейкоцитів та еритроцитів, а також оцінки діагностичних меж для найпоширеніших частинок. Лабораторії повинні чітко описати та дотримуватися своїх рутинних кількісних процедур (рівень 2) в результатах досліджень пацієнтів, схвалюючи застосування рекомендованої одиниці CI, рекомендованої IFCC-IUPAC, частинок $\times 10^6/\text{л}$. Запропоновано робочу процедуру для класифікації дизморфних еритроцитів у сечі. Також рекомендується дотримуватися рамок наведеної референтної візуальної мікроскопічної процедури (рівень 3) для верифікації приладу. Верифікація автоматизованих аналізаторів частинок підтримується статистичним моделюванням і специфікаціями аналітичних характеристик.

Бактеріологія: Хромогенний агар рекомендується як основне середовище для посівів сечі через швидке і дешеве розпізнавання *E.coli* на пластинах. Запропоновано новий оптимізований робочий процес для рутинних зразків з використанням лейкоцитурії та меж значущого росту для скорочення менш важливих тестів на антимікробну чутливість. Автоматизація в бактеріології заохочується для скорочення часу виконання завдань. Мас-спектрометрія MALDI-Tof застосовується для швидкої ідентифікації уропатогенів і рекомендується для середніх і великих бактеріологічних лабораторій. До переліку уропатогенів було включено *Aerococcus urinae*, *A. sanguinicola* та *Actinotignum schaalii*. Крім того, була ретельно розроблена нова референтна процедура дослідження бактеріальних культур сечі для підтримки верифікації продуктивності автоматизованих інструментів або допомоги в цілеспрямованій оцінці рутинних процедур виявлення та ізоляції бактерій, як це передбачено вимогами стандарту ISO 15189:2022.

Подяки: Європейська настанова EFLM з аналізу сечі 2023 була розроблена і написана робочою групою EFLM з аналізу сечі (TFG-U) під керівництвом Наукового комітету Європейської федерації клінічної хімії та лабораторної медицини (EFLM). Голови наукового комітету Eric Kilpatrick і Michel Langlois, президентів EFLM Ana-Maria Simundic and Tomris Ozben зі своїми виконавчими комітетами. А також Silvia Cattaneo та Silvia Terragni з офісу EFLM за їхню постійну підтримку цього проекту.

Основні рецензенти тексту Настанови були надзвичайно цінними завдяки своїм ключовим коментарям до тексту перед його розповсюдженням, відповідно до їхнього досвіду, як пояснено у Вступі до Настанови. Члени національних товариств EFLM, Підкомітету з настанов Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID), Французького товариства мікробіології, Данської дослідницької групи з бактеріології сечі, кілька добровільних рецензентів та представників спонсорів індустріальних досліджень IVD надали загалом 245 наукових коментарів та пропозицій щодо покращення тексту. Ця величезна робота мала значний вплив на зміст і заслуговує на високу оцінку. Зміст розділів 1, 3 і 7 було схвалено Європейським товариством клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID).

Дослідницька етика: Не застосовується.

Інформована згода: Не застосовується.

Внесок авторів: Члени робочої групи EFLM Task and Finish Group з аналізу сечі розділили роботу з планування, читання літератури, написання та рецензування тексту відповідно до свого досвіду в підтемах аналізу сечі, як зазначено у Вступі до Настанови та нижче в назвах кожного розділу тексту. Автори взяли на себе відповідальність за весь остаточний зміст цього рукопису і схвалили його подання.

Конфлікт інтересів: Жоден з членів групи не заявляв про конфлікт інтересів, який міг би вплинути на науковий зміст цієї настанови. Ні організація EFLM, ні рецензенти, ні освітня підтримка з боку діагностичних компаній не мали комерційного впливу на цей документ.

Фінансова підтримка: Вісім компаній, що займаються діагностикою *in vitro* (IVD), надали фінансову підтримку для покриття витрат на проїзд та проживання членів робочої групи EFLM з аналізу сечі (TFG-U), щоб уможливити проведення зустрічей у присутності. Грошові перекази здійснювалися відповідно до правил EFLM, організованих Офісом EFLM. Були включені наступні компанії IVD: 77 Elektronika Kft, A. Menarini Diagnostics, BD Life Sciences, Beckman Coulter, ROCHE Diagnostics GmbH, GREINER Bio-One, SarstedtAG & Co та Sysmex Europe SE. Члени ЦГГ-У не отримували жодних особистих гонорарів від спонсорів. Інформація про фінансування також повторюється у вступі до тексту настанови.

Доступність даних: Не застосовується.

Додаткові матеріали

Додаткові матеріали містять конкретні деталі процесу створення настанови, включаючи коментарі та відповіді на них, а також бактеріологічні оцінки чорнового тексту в наступних файлах:

- **Додаткова таблиця 1.** Підсумок коментарів та їх джерела.
- **Додаткова таблиця 2.** Перелік усіх коментарів у порядку їх появи в чорновому тексті.
- **Додаткова таблиця 3.** Перелік коментарів, згрупованих за приналежністю та індивідуальними авторами.
- **Додаткова таблиця 4.** Підсумок бактеріологічних оцінок AGREE GRS.
- **Додатковий документ 5.** Форма AGREE II GRS, використана для оцінки (ESCMID).

Список літератури до розділів «Вступ», «Резюме»

1. ECLM. European urinalysis guidelines. ScandJ Clin Lab Invest 2000; 60(231 Suppl):1-96.
2. Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T. European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. Clin Microbiol Infect 2001;7:173-8.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al., for the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-6.
4. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al., for the GRADE Working Group. GRADE: grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ 2008;336:1106-10.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKDWork Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and Management of chronic kidney disease. Kidney IntSuppl 2013;3:1-150.
6. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU Guidelines: Urological infections [The Full Text Online]. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2023. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections> [Accessed 1 Aug 2023].
7. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of Essential items for reporting diagnostic accuracy studies. Clin Chem 2015;61:1446-52.
8. Simundic AM, Bölenius K, Cadamuro J, Church S, Cornes MP, van Dongen-Lases EC, et al. Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling. Clin Chem Lab Med 2018;56:2015-38.
9. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU (Text with EEA relevance). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0746-20230320>. [Accessed 6 Nov 2023].
10. ISO 15189:2022. Medical laboratories — requirements for quality and competence. Geneva: International Organization for Standardisation (ISO); 2022. <https://www.iso.org/standards.html> [Accessed 9 Nov 2023]. In Europe, a national source of EN ISO standards is recommended.

Sören Schubert, Walter Hofmann, Martine Pestel-Caron, Rosanna Falbo, Jan Berg Gertsen, Matthijs Oyaert, Audrey Merens and Timo T. Kouri*

1. МЕДИЧНІ ПОТРЕБИ ТА НАПРАВЛЕННЯ

Передумови

Розвиток медицини та зростаючі потреби населення ставлять під питання доцільність різних досліджень сечі, подібно до інших лабораторних досліджень, що використовуються в охороні здоров'я. Аналізи витрат і вигод, або навіть економічні аналізи отриманих років життя з поправкою на якість (QALY), мають слугувати орієнтиром для впровадження всіх лабораторних досліджень для різних груп пацієнтів [1-3].

Клінічні симптоми є суттєвими для визначення використання тестів, пов'язаних із інфекціями сечових шляхів (ІСШ), оскільки асимптоматична бактерурія є поширеною через наявність мікробіоти в сечовивідних шляхах навіть у здорових осіб [4-6]. Для виявлення захворювань нирок рекомендуються аналізи сечі на додаток до оцінки швидкості клубочкової фільтрації (GFR) [7]. Епідеміологію цільових захворювань слід враховувати: скринінг та інтенсивне лікування нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом рекомендується по всьому світу [8], а також профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок [9]. З іншого боку, неінвазивні зразки сечі стають успішними для скринінгу конкретних мікробів, але підходи зазвичай відрізняються в ендемічних районах від районів з низькою поширеністю [10]. Приклади поширених показань для аналізів сечі на захворювання нирок і сечових шляхів наведено в Таблиці 3.

Клінічні прояви варіюються від асимптоматичних амбулаторних пацієнтів до пацієнтів з високим ризиком, які отримують імуносупресивну терапію і мають загрозливі для життя ускладнення. Ніякий віковий діапазон не є виключенням. Клінічна потреба може диктувати термінове обстеження з часом обробки менше ніж 2 години, замість підтверджувального обстеження, результати якого надходять занадто пізно для прийняття рішень. Набір місцевих лабораторій або пунктів обслуговування також вплине на вибір запитуваних лабораторних досліджень.

Якщо розглядати в широкому сенсі, кількість сечі вимірюється при діагностиці кількох ендокринних, метаболічних та спадкових захворювань, вагітності, наркотичних засобів тощо, більшість з яких не обговорювалася в цьому керівництві, яке зосереджене на захворюваннях нирок і сечових шляхів.

*Автор, який відповідає за листування: **Timo T. Kouri**, Department of Clinical Chemistry, University of Helsinki, Helsinki, Finland; and HUSLAB, HUS Diagnostic Center, Hospital District of Helsinki and Uusimaa, 00014 Helsinki, Finland, E-mail: timo.kouri@helsinki.fi. <https://orcid.org/0000-0002-3282-232X>

Sören Schubert, Max von Pettenkofer Institute of Hygiene and Medical Microbiology, Faculty of Medicine, LMU Munich, 81377 Munich, Germany. <https://orcid.org/0000-0002-5687-8977>

Walter Hofmann, Synlab MVZ, Augsburg and Dachau, 85221 Dachau, Germany

Martine Pestel-Caron, Department of Microbiology, CHU Rouen, University of Rouen Normandie, INSERM, DYNAMICURE UMR 1311, 76000 Rouen, France. <https://orcid.org/0000-0002-9888-7601>

Rosanna Falbo, University Department of Laboratory Medicine, ASST Brianza, Pio XI Hospital, Desio, 20832 Desio (MB), Italy. <https://orcid.org/0000-0001-9797-1070>

Jan Berg Gertsen, Department of Clinical Microbiology, Aarhus University Hospital, Skejby, 8200 Aarhus N, Denmark. <https://orcid.org/0000-0001-8103-6790>

Matthijs Oyaert, Department of Laboratory Medicine, University Hospital Ghent, 9000 Ghent, Belgium. <https://orcid.org/0000-0002-0240-0679>

Audrey Merens, Service de Biologie Médicale, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, 94160 Saint-Mandé, France

Часті медичні покази для аналізів сечі при захворюваннях нирок і сечових шляхів

- Підозра або симптоми, що свідчать про можливі інфекції сечових шляхів (ІСШ)
- Скринінг асимптоматичної бактерурії лише в специфічних групах пацієнтів (див. Розділ 1.2.2)
- Підозра на захворювання нирок, або первинне, або вторинне до системних захворювань, таких як цукровий діабет, гіпертонія, ревматичні захворювання, токсемія під час вагітності або побічні ефекти ліків
- Підозра або спостереження за постренальним захворюванням
- Виявлення глюкозурії, кетонурії або рН сечі лише в специфічних групах пацієнтів (див. Розділ 5.2.1.5)

РЕКОМЕНДАЦІЯ 1: Епідеміологію та клінічні симптоми цільових захворювань, а також діагностичне та прогностичне значення вибраних тестів рекомендується використовувати для керування клінічним використанням тестів сечі. (SoR 1, LoE B) а Лабораторна модифікація ступенів описана у Вступі цього керівництва. Сили Рекомендацій (SoR) оцінюються як: 1=сильна, 2=слабка рекомендація. Рівні Доказів (LoE) оцінюються як: A=високий, B=середній, C=низька якість доказів, D=консенсус експертів.

1.1. Обстеження загальних груп пацієнтів

Більшість витрат, пов'язаних зі скринінговими програмами, виникають внаслідок підтвердження позитивних результатів. Ось чому скринінг абсолютно несортованих осіб, тобто на загальному епідеміологічному рівні, не рекомендується, за винятком дослідницьких цілей. Сфокусоване стратегічне планування включає економічну оцінку технологій для покращення якості життя пацієнтів.

Вибрані асимптоматичні особи можуть бути обстежені, якщо це виправдано аналізами витрат/вигод, наприклад, при скринінгу асимптоматичної бактерурії (див. Розділ 1.2.2) або для пацієнтів з високим ризиком хронічного захворювання нирок [11]. Дослідження захворювань нирок і сечових шляхів можуть бути рекомендовані для багатьох клінічних популяцій, тобто для пацієнтів, які звертаються за медичною допомогою в лікарнях або амбулаторних клініках через свої симптоми або захворювання, але не для всіх пацієнтів. Навіть використання тест-смужок для сечі має бути пов'язане з діагностичним значенням [12].

Вимірювання тест-смужки (мультипараметричний тест) або кількісний аналіз частинок сечі можуть використовуватися для виявлення лабораторних даних, показаних на Рисунку 1. На додаток до показаних мінімальних вимірювань та клінічних даних, гострі випадки або специфічні групи пацієнтів можуть випадково виграти від вимірювань глюкози в сечі, кетонових тіл або рН. Специфічна діагностика для цукрового діабету або діабетичного кетоацидозу більше не залежить від вимірювань аналітів сечі. Клініцисти повинні враховувати індивідуальні потреби пацієнтів на основі їхніх даних.

Дослідження з використанням тест-смужок було розроблено для покращення загальної ефективності аналізу сечі серед рутинних популяцій пацієнтів і для допомоги в екстрених випадках. Коли швидкий тест сечі (тест-смужка або підрахунок частинок) залишається негативним, лікар має врахувати інші діагностики, основані на клінічній картині (Рисунок 1).

Детальне обговорення лабораторних тестів, запитуваних для виявлення ІСШ, наведено у Розділі 1.2, а для виявлення неінфекційних захворювань нирок і сечових шляхів – у Розділі 1.3.

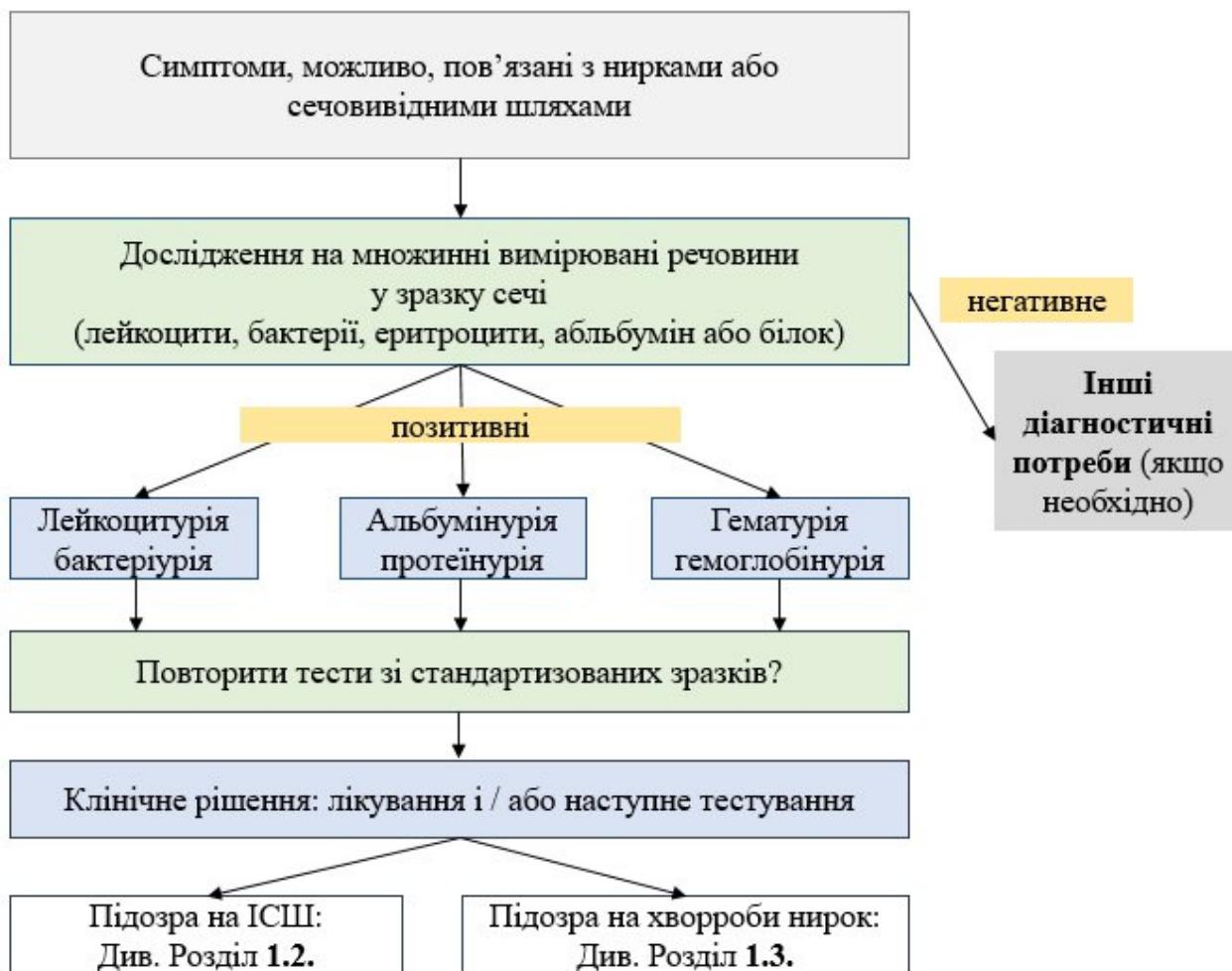


Рисунок 1. Дослідження сечі за стратегією просіювання для пацієнтів з загальними симптомами, які можуть бути пов'язані з нирками або сечовими шляхами.

Фактичні вимірювання можуть бути проведені за допомогою тестів на смужках або підрахунку часток, залежно від місця розташування, наявності та профілю пацієнтів у закладі охорони здоров'я. Термін «швидкий тест» означає аналітичні тести на місці надання допомоги та подібні тести (див. розділ 4.1), а також клінічні тести, які надаються лабораторіями під час екстрених годин, на відміну від звітування через 1–2 дні з моменту запиту. На додаток до вимірюваних показників (аналітів), пов'язаних із захворюваннями нирок та сечовивідних шляхів, інші випадкові аналіти, такі як глюкоза в сечі, кетонові тіла або рН на тестовій смужці, можуть бути корисними для специфічних цілей.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 2: Тести сечі мають запитуватися на основі оцінки ризику або наявності важкого або ускладненого захворювання. Рекомендується специфічне планування тестів між лабораторіями та клініками для балансування вигод проти ресурсів. (1, C)

РЕКОМЕНДАЦІЯ 3: Загальні стратегії скринінгу для пацієнтів з низьким ризиком і рутинних пацієнтів (оптимізація робочого процесу) повинні бути відокремлені від цільової діагностики для пацієнтів з високим ризиком або ускладненими випадками чи специфічними зразками. (1, C)

1.2 Обстеження для виявлення інфекцій сечових шляхів

Запропонована стратегія просіювання має на меті обмежити кількість бактеріальних культур до пацієнтів, яким потрібна бактеріальна культура для їх правильної діагностики та лікування (Рисунок 2).

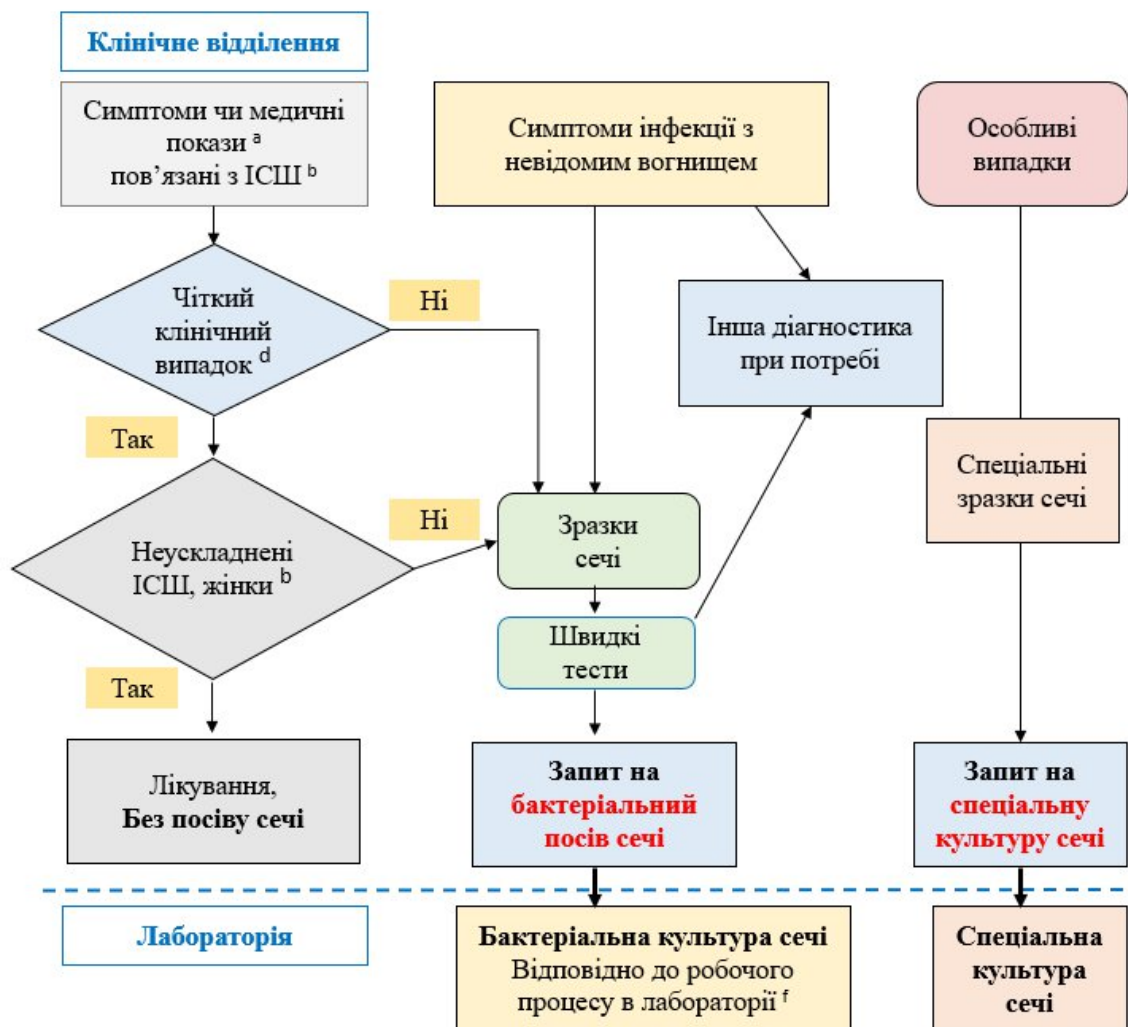


Рисунок 2. Дослідження сечі при підозрі на інфекцію сечовивідних шляхів.

На рисунку показано діяльність у клінічній установі та в лабораторії. Експрес-тести можуть бути організовані на місцевому рівні кількома способами, залежно від умов надання медичної допомоги. Пояснення до виносок: ^a Відомо, що в історії хвороби є схильність до ІСШ (інфекції сечових шляхів). ^b Групи пацієнтів, див. розділ 7.1.2 і таблицю 32. ^c Особливі випадки, див. розділ 1.2.1.2. ^d Застосування шкали симптомів гострого циститу, див. розділи 1.2.1.1 і 7.1.1. ^e Експрес-тести для виявлення лейкоцитів та бактерій для підвищення ймовірності ІСШ, див. Розділ 7.3.2. ^f Порядок роботи з бактеріальною культурою, див. Розділ 7.5.2 та Рисунок 8.

Культури з сечі пацієнтів з неускладеним перебігом (див. розділ 1.2.1.1) не потрібні [13]. У пацієнтів з екстремними станами важливо дотримуватися балансу між достатньою швидкою діагностикою та недоречним рутинним запитом на бактеріальні культури сечі. Запити на сечові тести можуть бути значно скорочені при спільному плануванні з відповідальними професіоналами, які працюють на передовій [14].

Діагностична стратегія для виявлення інфекцій сечових шляхів має враховувати проблеми зі специфічністю, такі як контамінація та хибнопозитивні реакції, а також проблеми з чутливістю, тобто хибнонегативи у виявленні уропатогенних бактерій. Незважаючи на стратегію зменшення традиційних культур, медичні працівники повинні залишатися чутливими до потреб проблемних або специфічних випадків.

1.2.1 Симптоматичні пацієнти

1.2.1.1 Неускладнені інфекції сечовивих шляхів (ІСШ)

Неускладнена ІСШ визначається як "гострий, спорадичний або рецидивуючий інфекція нижніх (неускладнений цистит) і/або верхніх (неускладнений пієлонефрит) сечових шляхів, обмежена невагітними жінками без відомих анатомічних та функціональних аномалій сечовивідних шляхів або супутніх захворювань" [15]. Серед пацієнтів з неускладненою ІСШ, винятком є неускладнені інфекції нижніх сечових шляхів (цистит) у здорових невагітних жінок без вагінальних подразнень. Ці пацієнтки мають низький ризик рецидиву або серйозного перебігу інфекції. Такий цистит можна діагностувати без лабораторних тестів, використовуючи спеціалізовану анкету, звану ACSS (Оцінка симптомів гострого циститу), яка вже була валідована для кількох мов [16–18]. Чутливість ACSS становить 94%, а специфічність — 90% у пацієнтів з типовими симптомами (див. Розділ 7.1.1).

Спостереження за пацієнтами без ускладнень: Якщо симптоми зникають після лікування, подальше обстеження не потрібне. Якщо симптоми зберігаються, необхідно провести бактеріальний посів сечі з тестуванням на чутливість до антимікробних препаратів (див. Розділ 7.1.3).

Епідеміологія уропатогенів: Передумовою для лікування інфекцій сечових шляхів без бактеріальних посівів є епідеміологічне знання про уропатогени та їх чутливість до антимікробних засобів у місцевій громаді. Рекомендується співпраця з лабораторіями мережі моніторингу антимікробної стійкості Європи (EARS-Net) [19] та Європейським комітетом з тестування чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST) Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID) [20].

1.2.1.2 Інші пацієнти з підозрою на ІСШ

Для інших груп пацієнтів з симптомами, що стосуються інфекцій нижніх або верхніх сечових шляхів, включаючи чоловіків, дітей, пацієнтів з атиповими або рецидивними симптомами, пацієнтів з аномаліями або різними засобами в сечових шляхах та тих, хто не відповідає на антимікробне лікування, необхідно провести посів сечі (див. Рис. 2 і Розділ 7.1.2). У літніх пацієнтів при вирішенні медичної необхідності для направлення на бактеріальний посів сечі слід враховувати загальний стан здоров'я, супутні захворювання та намір лікувати через високу поширеність безсимптомної бактеріурії (Розділ 1.2.2).

Гострі випадки виграють від результатів швидкої діагностики, оскільки чітко позитивний результат тесту на смужці для сечі або аналізу частинок може підтримати клінічний діагноз ІСШ у невизначених випадках. Специфічний результат бактеріального посіву сечі дозволяє остаточно визначити класифікацію захворювання через 1–2 дні. Емпіричне лікування можна обґрунтувати з урахуванням місцевої епідеміології. Симптоматичні випадки, що залишаються негативними на швидкому дослідженні, все одно повинні бути лікувані після збору сечі (хибно негативні випадки). Якщо потрібно, антибіотикотерапія має бути коригована на основі результатів бактеріального посіву сечі. У сумнівних випадках слід запросити стандартний ранковий зразок для повторного обстеження, також враховуючи інші діагностичні можливості та тести.

Особливі випадки та зразки, що потребують спеціальних посівів сечі (Рис. 2), можуть включати пацієнтів з вибраними урологічними захворюваннями або процедурами, такими як

диференціація хронічного бактеріального простатиту від небактеріальних тазових синдромів за допомогою процедури Мірса та Стемі для збору сечі (Розділ 3.2.9) [15], пацієнтів з підозрою на складні бактеріальні інфекції або зразки з лейкоцитурією, але негативним рутинним бактеріальним посівом сечі. Місцево слід узгодити організацію запитів на тести, переданалітичні деталі та специфічні умови для цих випадків. Див. Розділ 7.4.1 для специфічних умов для посівів.

1.2.2 Безсимптомна бактеріурія

1.2.2.1 Визначення безсимптомної бактеріурії

Безсимптомна бактеріурія (БСБ) визначається як наявність 1 або 2 видів росту при 10^5 колонійутворювальних одиниць (КУО)/мл - або 10^8 колонійутворювальних бактерій (КУБ)/л - або більше в культурі належним чином зібраного середнього зразка, незалежно від наявності піурії (лейкоцитурії), за відсутності ознак або симптомів, що можуть бути пов'язані з інфекцією сечових шляхів (ІСШ) [15, 21].

У жінок БСБ повинна бути присутня в двох послідовних зразках, зазвичай протягом 2 тижнів, з результатом росту того ж бактеріального виду, оскільки від 10% до 60% здорових жінок не мають стійкої бактеріурії в повторному зразку після початково позитивного результату [21]. У чоловіків один зразок середньої порції сечі достатній для діагностики БСБ [22]. Як виняток, один позитивний зразок для стрептококів групи В (*Streptococcus agalactiae*) рекомендується для діагностики БСБ у вагітних жінок через ризик неонатальної інфекції [23].

1.2.2.2 Поширеність безсимптомної бактеріурії

БСБ представляє колонізацію бактерій у сечовивідних шляхах без виникнення симптомів. У більшості випадків БСБ не призводить до інфекцій сечових шляхів [24]. Поширеність БСБ становить 1-5% у здорових жінок репродуктивного віку, 5-10% у вагітних жінок, 8.5% у пацієнтів, які перебувають у стаціонарі на лікуванні, та 50% у літніх жителів будинків для літніх людей [21]. Поширеність безсимптомної бактеріурії у осіб з тривалим катетером сечового міхура близька до 100% [25].

1.2.2.3. Клінічне ведення безсимптомної бактеріурії

Загалом БСБ не потребує антимікробного лікування, оскільки:

- вона не пов'язана з негативними наслідками
- антимікробні препарати призначені для лікування інфекцій, а не для елімінації мікробіоти, яка може навіть захищати від симптоматичних інфекцій [26]
- неналежне використання антимікробних препаратів збільшує споживання антибіотиків та сприяє еволюції та поширенню багатостійких бактерій з уробіомі.

Винятками, коли БСБ слід лікувати, є:

- вагітні жінки: під час вагітності бактеріурія лікується для запобігання симптоматичним інфекціям та передчасним пологам [15, 21, 27, 28].
- пацієнти, які проходять інвазивні урогенітальні операції, коли операція призводитиме до порушення слизової бар'єри [15]. Преопераційна змішана флора в культурі сечі, отриманій перед урогінекологічними операціями, ймовірно, не є ризиком для післяопераційних ускладнень [29]. Це також стосується ортопедичних операцій.

Скринінг або лікування БСБ НЕ рекомендується для наступних груп пацієнтів: пацієнти після пересадки нирки через 1 місяць після трансплантації, реципієнти інших трансплантатів, пацієнти, які живуть з урологічними пристроями, пацієнти з порушеннями когнітивної функції, пацієнти з діабетом у добрій гомеостатичній контролі та пацієнти з травмою спинного мозку, що викликає порушення сечовипускання. Зокрема, жителі будинків для літніх людей та пацієнти з тривалим катетером сечовивідних шляхів не повинні отримувати

лікування БСБ. Також рекомендується НЕ проводити скринінг та лікування БСБ у пацієнтів з рецидивуючими ІСШ та у пацієнтів перед артропластичною хірургією [15, 21].

Для специфічних груп, таких як пацієнти з нейтропенією та пацієнти після пересадки нирки протягом одного місяця після трансплантації, не існує консенсусу щодо скринінгу їх БСБ.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 4: Безсимптомна бактеріурія загалом не повинна лікуватися антимікробними препаратами, щоб уникнути неналежного лікування та відбору мультирезистентних уропатогенів. Винятками є вагітні жінки та пацієнти, які проходять інвазивні урологічні операції. (1, А)

1.3 Дослідження для виявлення хвороб нирок

Клінічними показаннями для виявлення хвороб нирок чи сечовивідних шляхів, можуть бути симптоми, що пов'язані з сечовивідними шляхами, такі як гематурія, дизурія чи локалізований біль. Скринінг захворювання нирок також може бути необхідний при фонових хворобах з *високим ризиком* ураження нирок, такими як діабет чи безсимптомна гіпертензія, які безпосередньо пов'язані з нирками або сечовивідними шляхами [7], або через *підвищений ризик* серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок (ХЗН) [9] (Рисунок 3). Детальне обговорення представлено в пункті 5.3.

1.3.1 Дослідження на наявність протеїнурії

Транзиторна протеїнурія є поширеним явищем серед пацієнтів із гострими захворюваннями [30], що перевищує норму концентрації альбуміну 100 мг/л (або концентрації загального білка 200 мг) у тест-смужках. Щоб уникнути недоцільних додаткових досліджень, транзиторну протеїнурію виключають шляхом повторних вимірювань та перегляду анамнестичних даних.

Кількісні вимірювання специфічного білка можуть слідувати за позитивним результатом рівня альбуміну на тест-смужці, проте повинні використовуватися як первинні дослідження для виявлення чи спостереження за пацієнтами з високим ризиком захворювання нирок (Рисунок 3). Кількісне визначення чутливого альбуміну чи білка рекомендується проводити з одноразового зразка як співвідношення альбуміну до креатиніну чи загального білка до креатиніну замість вимірювання добової екскреції білка.

Ортостатична (постуральна) протеїнурія визначається окремо в денному та нічному зборах. Звичайне відсіювання зразків за допомогою [31] традиційних тест-смужок для мікроскопії сечі є недостатньо чутливим для виявлення пацієнтів з хворобами нирок високого ризику (див. пункт 5.2.2). Для пацієнтів групи високого ризику, вільний легкий ланцюг імуноглобуліну або інші специфічні визначення, окрім контролю рівня альбуміну та $\alpha 1$ - мікроглобуліну, можуть мати важливе значення, для диференціації захворювання пацієнта, наприклад, мієломи та інших моноклональних гамопатій (див. пункт 5.3.1).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 5: Кількісні вимірювання специфічного білка рекомендуються як первинні дослідження для виявлення та подальшого спостереження за пацієнтами із хворобами нирок високого ризику (1, А).

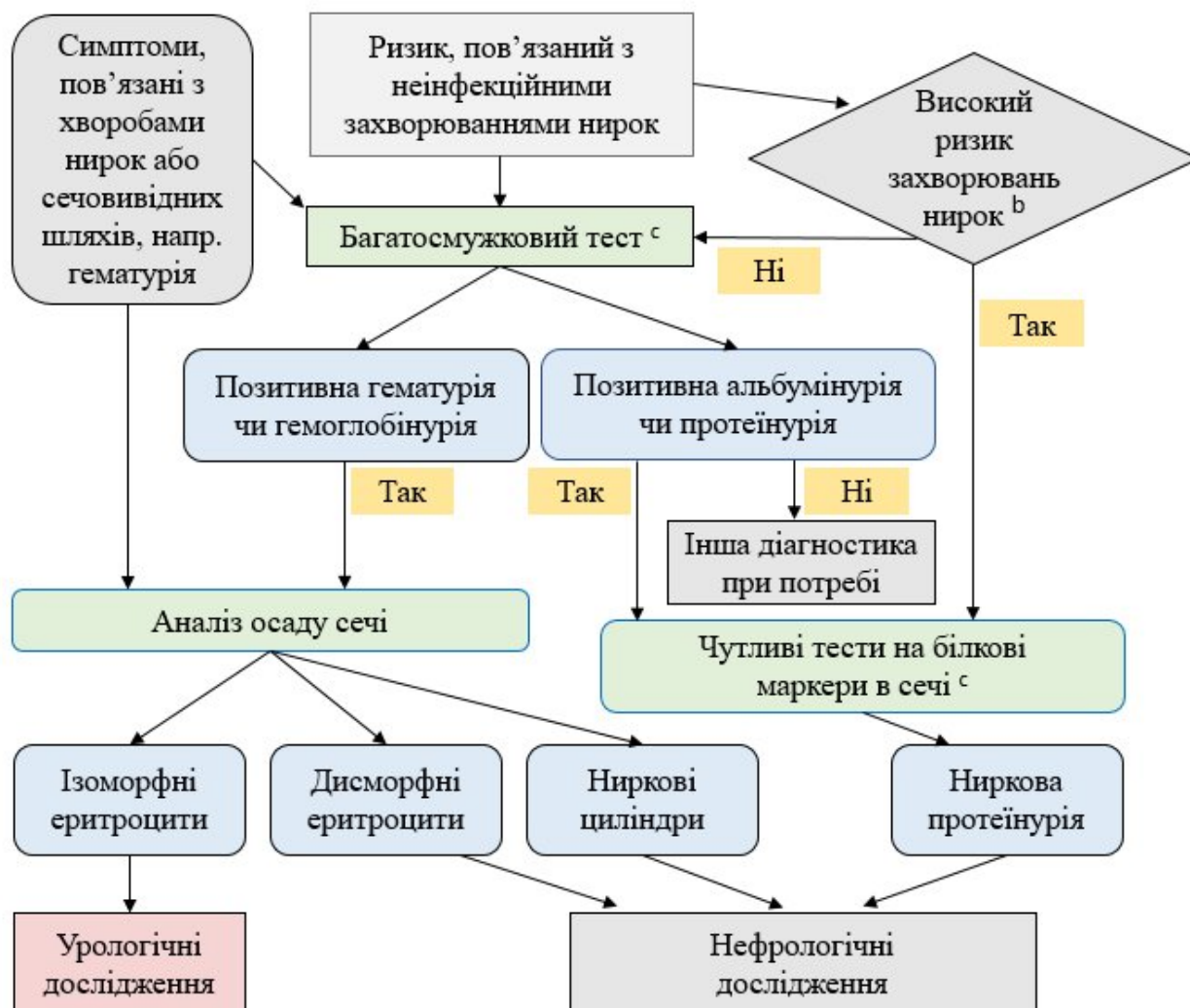


Рисунок 3. Дослідження сечі при підозрі на неінфекційне захворювання нирок або сечовивідних шляхів нирок або сечовивідних шляхів.

^aОбстеження різняться залежно від наявності симптомів та рівня ризику захворювання нирок у безсимптомних осіб.

Пояснення до виносков:

^aЗразки сечі слід досліджувати на наявність неінфекційних захворювань нирок або сечовивідних шляхів лише після виключення інфекції сечовивідних шляхів для правильної інтерпретації лейкоцитурії та гематурії.

^bПацієнти з підвищеним ризиком хронічної хвороби нирок включають принаймні пацієнтів з діабетом та серцево-судинними захворюваннями, див. розділ 5.3.1.

^cДеталі багатосмушкових тестів див. розділ 5.2, білкових маркерів див. розділ 5.3. Концентрації маркерів протеїнурії слід вказувати разом з показником об'ємної швидкості, наприклад, відносну густину сечі разом з результатом смужкового тесту або концентрацію креатиніну сечі разом з кількісним визначенням альбуміну або іншого специфічного білка, див. розділ 5.4.

1.3.2 Дослідження гематурії та морфологічних елементів нирок

Пацієнт, який помітив червону сечу, може підозрювати хворобу нирок чи сечовивідних шляхів.

Для початку слід виключити інші причини забарвлення сечі (червоний буряк, порфірія, ліки, див. пункт 5.1, Таблиця 6). Дослідження осаду необхідне для підрахунку екскреції **еритроцитів** у стандартизованому зразку (див. Розділ 6). Дослідження сечі також необхідне для виявлення елементів нирок у сечі пацієнта. Еритроцити при стійкій гематурії, за відсутності протеїнурії та після виключення основних причин, таких як подразнення сечового міхура або інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), слід оцінювати на предмет ізоморфізму та дисморфізму. Ізоморфні (незмінені) еритроцити вказують на кровотечу із сечовивідних шляхів, тоді як дисморфні (змінені) вказують на гломерулярну (клубочкову) кровотечу [32, 33] (Рисунок 3). Див. п.п. 6.2.4.4 для отримання детальної інформації про рекомендовані вимірювання.

Елементи осаду сечі, пов'язані з нирками (циліндри, епітеліальні клітини ниркових канальців), як правило, підтверджують наявність або диференціюють тип ураження нирок. Також вони можуть надати прогностичну інформацію [34, 35]. Автоматизований підрахунок елементів має вищу точність, ніж візуальне дослідження осаду сечі, зі збільшенням чутливості до виявлення елементів нирок з технічним розвитком [36]. Для виявлення конкретного захворювання нирок у пацієнтів високого ризику, додатково до вимірювань протеїнурії рекомендується або розширений автоматизований підрахунок, або візуальна мікроскопія.

Альтернативним **хімічним підходом до гематурії** для диференціації місця кровотечі є визначення співвідношення у сечі IgG/альбуміну та $\alpha 2$ -макроглобуліну/альбуміну [37] (див. пункт 5.3.1).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 6: Для виявлення конкретного захворювання нирок у пацієнтів низького та високого ризику з протеїнурією рекомендується розширений автоматизований підрахунок або візуальна мікроскопія елементів осаду сечі. (1, B)

1.4. Важлива інформація у направленнях на аналіз сечі

Формат скерувань та звітів дослідження сечі залежить від місця проведення обстеження: у місцях надання медичної допомоги забір зразка та результати аналізу можуть бути задокументовані безпосередньо в карті пацієнта, тоді як віддалена лабораторія завжди потребує письмового (паперового або комп'ютеризованого) направлення. У випадку отримання лабораторією заявки, вона може ініціювати поетапну процедуру, якщо це узгоджено на місцевому рівні для певної групи пацієнтів. Заздалегідь визначені стратегії спрямовані на високу результативність діагностики при одночасному збереженні економічної доцільності.

Важливість належної клінічної інформації та інформації, пов'язаної зі зразками, як правило, недооцінюється. Кодування інформації необхідне для правильного вибору процедури дослідження та інтерпретації результатів. Достатня деталізація аналізу зразків сечі рідко документується. Мінімальна інформація щодо заявок пропонується в пункті 1.4.1, яка має бути затверджена на місцевому рівні на доступних електронних платформах та інтерфейсах клінічних і лабораторних інформаційних систем.

1.4.1 Ідентифікація зразків та дані пацієнта

Наведений нижче перелік містить ключову інформацію, необхідну для клінічної діагностики сечі. Якщо не надано жодної інформації, слід застосовувати мінімальний рівень досліджень, узгоджений на місцевому рівні на основі популяцій пацієнтів. На контейнерах для зразків інформацію найкраще передавати за допомогою водонепроникних етикеток (див. пункт 3.4.4), що містять ідентифікатор зразка зі штрих-кодом, який пов'язаний з детальними даними пацієнта та конкретною інформацією про кожний запит у лабораторних інформаційних системах.

Ідентифікація пацієнта:

- Прізвище, ім'я, по-батькові.
- Стать (жіноча, чоловіча, інша).
- Персональний ідентифікаційний код ID (рекомендується, якщо доступний на національному рівні).
- Дата народження (якщо не вказано в персональному коді ID).
- Відділення, що скеровує (те, у якому лікується пацієнт).
- Адреси повернення та виставлення рахунків (кому слід надсилати лабораторний звіт та рахунок-фактуру).
- Відповідальний лікар/медсестра (звертатися, якщо потрібна консультація).
- Супутня антимікробна терапія (якщо є направлення на бактеріальне чи дріжджове культуральне дослідження).
- Додаткова клінічна інформація для конкретних зразків (ознаки, симптоми або конкретне клінічне питання).

Детальна інформація про зразки

- Ідентифікаційний код (ID-код) зразка (штрих-код, якщо використовується)
- Дата та час сечовипускання (останній реальний час)
- Спосіб збору (середня порція сечі, сеча зібрана за допомогою одноразового катетера, сеча зібрана за допомогою постійного катетера, надлобкова аспірація сечі, зразок сечі у сечоприймачі; інше).
- Температура зберігання зразка (якщо відрізняється від рекомендацій лабораторії).

Належна підготовка пацієнта

- Код успішного збору (одноразові зразки):
відповідний зразок..... або неналежний збір сечі.....
(наприклад, несвоєчасний збір, терміновість, технічні труднощі, тощо; класифікується медичним персоналом (якщо відомо))
- Успішність у дотриманні певних дієт до збору в запланований час, наприклад, у специфічних гормональних тестах

Результати експрес-досліджень (якщо походились безпосередньо за місцем надання медичної допомоги)...

1.4.2 Направлення на проведення аналізів сечі

Поетапні стратегії, що застосовуються на місцевому рівні, слід перевести в практичні процедури при розгляді заяв-звернень лабораторіями разом з клінічними підрозділами, відповідно до місцевого законодавства та належних практик, а також на основі досвіду, груп пацієнтів та обладнання. Адаптація комп'ютеризованих інтерфейсів між електронними записами пацієнтів та лабораторними інформаційними системами з їхнім комп'ютеризованим проміжним програмним забезпеченням з урахуванням аналізу помилок настійно рекомендується узгодити для покращення передачі клінічної інформації та діагностичних

Клінічні рекомендації

звітів про пацієнта між клініцистами та лабораторіями [38-40]. Вони також підтримують структуровану ідентифікацію пацієнтів та допомагають мінімізувати неправильне маркування зразків [41]. Згідно з клінічними вимогами на місцевому рівні необхідно організувати схеми прийняття рішень для підтримки взаємно узгоджених робочих процесів.

Значна економія зазвичай досягається, якщо *принцип відсіювання* замінює ручну роботу, наприклад, візуальна мікроскопія або бактеріальний посів виконується лише для зразків, позитивних за результатами відсіювального дослідження (скринінгу), такого як багатопараметрові тест-смужки або автоматизований підрахунок морфологічних елементів. Розмір лабораторії та її рівень автоматизації мають значний вплив на оптимізацію робочого процесу в різних системах охорони здоров'я. В погоджених випадках слід подавати окрему заявку на дослідження *чутливості* культури бактерій, вимірювання білка або візуальну мікроскопію незалежно від загальної оптимізації робочого процесу.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 7: Заохочуються заявки/направлення та звітність/висновки про дослідження сечі з використанням електронних інтерфейсів за допомогою місцевих діагностичних алгоритмів. Електронна передача покращує обмін систематичною інформацією між клініцистами та лабораторіями, включаючи деталі зразків (1, B).

1.5. Рекомендації для медичних потреб

№ п/п	Рекомендації	Сильні сторони рекомендацій (CP) (1-2) та визначені рівні доказовості (A-D) ^a	Розділ, в якому обговорено
1	Епідеміологія та клінічні симптоми основних захворювань, а також діагностичне та прогностичне значення обраних тестів рекомендовано враховувати при призначенні та інтерпретації аналізів сечі.	1, B	1
2	Подавати заявку на проведення аналізів сечі необхідно на основі оцінки ризику або наявності важкого захворювання або захворювання з ускладненнями. Рекомендується спеціальне планування проведення аналізів (тестів) між лабораторіями та клініками, щоб збалансувати переваги та ресурси.	1, C	1.1
3	Загальні стратегії скринінгу пацієнтів із низьким ризиком та звичайних випадків (оптимізація робочого процесу) слід відокремити від спеціалізованої діагностики для пацієнтів із високим ризиком, складних випадків або специфічних зразків.	1, C	1.1-1.3
4	Безсимптомну бактеріюрію не варто активно виявляти, щоб запобігти непотрібному призначенню антимікробних препаратів і розвитку мультирезистентних штамів уропатогенів. Виняток становлять вагітні жінки та пацієнти, які перенесли деякі інвазивні урологічні операції.	1, A	1.2.2

Клінічні рекомендації

№ п/п	Рекомендації	Сильні сторони рекомендацій (СР) (1-2) та визначені рівні доказовості (A-D) ^a	Розділ, в якому обговорено
5	Кількісні вимірювання специфічного білка рекомендуються як первинні дослідження для виявлення та спостереження за пацієнтами із захворюваннями нирок високого ризику.	1, A	1.3.1
6	Для виявлення захворювання нирок у пацієнтів з протеїнурією низького та високого ризику рекомендується розширений автоматизований підрахунок або візуальна мікроскопія елементів осаду сечі.	1, B	1.3.2
7	Заохочуються заявки та звітність про дослідження сечі з використанням електронних інтерфейсів за допомогою місцевих діагностичних алгоритмів. Електронна передача даних покращує обмін систематичною інформацією між клініцистами та лабораторіями, включаючи детальну інформацію щодо взятих зразків матеріалу для дослідження.	1, B	1.4.2

Рівні доказовості (РД): A = високий, B = помірний, C = низький рівень доказів, D = консенсус експертів. Лабораторна модифікація рейтингу GRADE (оцінка за шкалою) описана у Вступі [42].

^aСильні сторони рекомендацій: 1 = сильна; 2 = слабка рекомендація.

Подяки. Європейська настанова дослідження сечі (2023) ЄФКХЛМ був розроблений та написаний проектною групою з питань дослідження сечі (TAG_U) ЄФКХЛМ під керівництвом Комітету науки Європейської федерації клінічної хімії та лабораторної медицини (ЄФКХЛМ). Зміст пунктів 1, 3 та 7 був схвалений Європейським товариством клінічної мікробіології та інфекційних захворювань (ESCMID).

Інші підтвердження, заяви про етичні норми та фінансування досліджень наведені в короткому викладі Посібника.

1.6. Список літератури до розділу «Медичні потреби та направлення»

1. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996;334:835-40.
2. Prieto L, Sacristán JA. Problems and solutions in calculating quality-adjusted life years (QALYs). *Health Qual Life Outcome* 2003;1:1-8.
3. Vainiola T, Roine RP, Pettilä V, Kantola T, Räsänen P, Sintonen H. Effect of health-related quality-of-life instrument and quality-adjusted life year calculation method on the number of life years gained in the critical care setting. *Value Health* 2011;14:1130-4.
4. Price TK, Hilt EE, Thomas-White K, Mueller ER, Wolfe AJ, Brubaker L. The urobiome of continent adult women: a cross-sectional study. *BJOG* 2020;127:193-201.
5. Biehl L, Farowski F, Hilpert C, Nowag A, Kretzschmar A, Jazmati N, et al. Longitudinal variability in the urinary microbiota of healthy premenopausal women and the relation to neighboring microbial communities: a pilot study. *PLoS One* 2022;14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262095>.
6. Ugarcina Perovic S, Ksiezarek M, Rocha J, Alves Cappelli E, Sousa M, Gonçalves Ribeiro T, et al. Urinary microbiome of reproductive-age asymptomatic European women. *Microbiol Spectr* 2022;10:e0130822.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020;98:S1-115.
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337.
10. Archer J, LaCourse JE, Webster BL, Stothard J. An update on non-invasive urine diagnostics for human-infecting parasitic helminths: what more could be done and how? *Parasitology* 2020;147:873-88.
11. Shlipak MG, Tummala P, Boulware LE, Grams ME, Ix JH, Jha V, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2021;99:34-47.
12. Hay AD, Birnie K, Busby J, Delaney B, Downing H, Dudley J, et al. The Diagnosis of Urinary Tract infection in Young children (DUTY): a diagnostic prospective observational study to derive and validate a clinical algorithm for the diagnosis of urinary tract infection in children presenting to primary care with an acute illness. *Health Technol Assess* 2016;20. <https://doi.org/10.3310/hta20510>.
13. Hallander HO, Kallner A, Lundin A, Österberg E. Evaluation of rapid methods for the detection of bacteriuria (screening) in primary health care. *Acta Path Microbiol Immunol Scand Sect B* 1986;94:39-49.
14. Chironda B, Clancy S, Powis JE. Optimizing urine culture collection in the emergency departments using frontline ownership interventions. *Clin Infect Dis* 2014;59:1038-9.
15. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU Guidelines: Urological infections [The Full Text Online]. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2023. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections> [Accessed 1 Aug 2023].
16. Alidjanov JF, Abdufattaev UA, Makhmudov SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG, et al. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int* 2014;92:230-6.
17. Alidjanov JF, Naber KG, Abdufattaev UA, Pilatz A, Wagenlehner FME. Reevaluation of the acute cystitis symptom score, a self-reporting questionnaire. Part I. Development, diagnosis and differential diagnosis. *Antibiotics (Basel)* 2018;7:6.
18. ACSS score is available from: <http://www.acss.world/downloads.html> [Accessed 2 Nov 2023].
19. The EARS-Net website with annual antimicrobial resistance surveillance reports is available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data> [Accessed 11 Oct 2023].
20. The EUCAST website for networking laboratories is available from: https://www.eucast.org/organization/network_laboratories/ [Accessed 11 Oct 2023].
21. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019;68:1611-5.
22. Gleckman R, Esposito A, Crowley M, Natsios GA. Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis of asymptomatic bacteriuria in adult males. *J Clin Microbiol* 1979;9:596-7.
23. Wiley Z, Jacob JT, Burd EM. Targeting asymptomatic bacteriuria in antimicrobial stewardship: the role of microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2020;58:e00518.
24. Luu T, Albarillo FS. Asymptomatic bacteriuria: prevalence, diagnosis, management, and current antimicrobial stewardship implementations. *Am J Med* 2022;135:e236-44.
25. Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Physician* 2006;74:985-90.

26. Wullt B, Svanborg C. Deliberate establishment of asymptomatic bacteriuria- a novel strategy to prevent recurrent UTI. *Pathogens* 2016; 5:52.
27. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1324–33.
28. Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W, Scheibler F, Gartlehner G. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:336.
29. Polin MR, Kawasaki A, Amundsen CL, Weidner AC, Siddiqui NY. Do mixed-flora preoperative urine cultures matter? *South Med J* 2017;110: 426–9.
30. Reuben DB, Wachtel TJ, Brown PC, Driscoll JL. Transient proteinuria in emergency medical admissions. *N Engl J Med* 1982;306:1031–3.
31. Wenz B, Lampasso JA. Eliminating unnecessary urine microscopy. Results and performance characteristics of an algorithm based on chemical reagent strip testing. *Am J Clin Pathol* 1989;92:78–81.
32. Fairley K, Birch DF. Haematuria: a simple method for identification of glomerular bleeding. *Kidney Int* 1982;21:105–8.
33. Fogazzi G, Ponticelli C. Microscopic haematuria diagnosis and management. *Nephron* 1996;72:125–34.
34. Györy AZ, Hadfield C, Lauer CS. Value of urine microscopy in predicting histological changes in the kidney: double blind comparison. *Br Med J* 1984;288:819–22.
35. Perazella MA. The urine sediment as a biomarker of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2015;66:748–55.
36. Oyaert M, Delanghe J. Progress in automated urinalysis. *Ann Lab Med* 2019;39:15–22.
37. Guder WG, Ivandic M, Hofmann W. Physiopathology of proteinuria and laboratory diagnostic strategy based on single protein analysis. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:935–9.
38. Roshanov PS, You JJ, Dhaliwal J, Koff D, Mackay JA, Weise-Kelly L, et al. CCDSS Systematic Review Team. Can computerized clinical decision support systems improve practitioners' diagnostic test ordering behavior? A decision-maker-researcher partnership systematic review. *Implement Sci* 2011;6:88–99.
39. Kobewka DM, Ronksley PE, McKay JA, Forster AJ, van Walraven C. 2015. Influence of educational, audit and feedback, system based, and incentive and penalty interventions to reduce laboratory test utilization: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:157–83.
40. Eaton KP, Chida N, Apfel A, Feldman L, Greenbaum A, Tuddenham S, et al. Impact of noninvasive clinical decision support systems on laboratory test utilization in a large academic centre. *J Eval Clin Pract* 2018;24:474–9.
41. van Dongen-Lases EC, Cornes MP, Grankvist K, Ibarz M, Kristensen GBB, Lippi G, et al. On behalf of the Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE), European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). Patient identification and tube labelling – a call for harmonisation. *Clin Chem Lab Med* 2016;54: 1141–5.
42. Gyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. For the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Br Med J* 2008;336:924–6.

Timo T. Kouri*, Jan Berg Gertsen, Rosanna Falbo, Audrey Merens, Matthijs Oyaert, Martine Pestel-Caron, Walter Hofmann and Sören Schubert

2. ПІДГОТОВКА ПАЦІЄНТА

2.1. Підготовка пацієнта перед забором зразка

2.1.1. Пацієнт як ключова фігура свого медичного випадку

Пацієнтів слід розглядати як ключових учасників та відповідальних власників їхніх діагностичних досліджень, щоб мотивувати їх ретельно ознайомлюватися з процедурою забору зразка сечі. Отримані лабораторні результати мають безпосередній вплив на лікування пацієнтів.

Люди похилого віку особливо схильні думати, що вони не можуть обговорювати та приймати рішення з лікарями щодо своїх діагностичних та лікувальних варіантів [1]. Тому медичному персоналу потрібно навчитися надавати пацієнтам можливість бути активними учасниками процесу, а не просто об'єктами їхньої діяльності. Основою є економія часу та коштів, зменшення кількості повторних тестів через невідповідність результатів.

Пацієнту необхідно пояснити, з якою метою проводиться аналіз його/її зразка сечі. Також потрібно надати інструкції щодо того, як саме цей зразок слід збирати. Найкраще, якщо інструкції будуть надані як в усній, так і в письмовій формі, при можливості, із відповідними ілюстраціями, щоб забезпечити одноманітність процедури збору середньої порції сечі (див. Додаток I.1.1). Оскільки один і той самий зразок часто використовується як для мікробіологічних, так і для хімічних вимірювань, інструкції повинні поєднувати вимоги до обох досліджень. Заохочується використання електронних засобів для редагування, зберігання та представлення інформації пацієнтам.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 8: Слід покращувати взаємодію з пацієнтами, щоб залучити їх до активної участі у прийнятті рішень щодо свого захворювання. Це б мотивувало їх навчитися правильно збирати середню порцію сечі, щоб мінімізувати забруднення під час збору. (1, C)^a

^a Лабораторна модифікація оцінок описана у вступі до цієї Настанови. Сила рекомендацій (міра обґрунтованості рекомендацій) оцінюються як: 1 = сильна, 2 = слабка рекомендація. Рівні доказовості: A = високий, B = помірний, C = низька якість доказів, D = консенсус експертів.

*Автор, який відповідає за листування: **Timo T. Kouri**, Department of Clinical Chemistry, University of Helsinki, Helsinki, Finland; and HUSLAB, HUS Diagnostic Center, Hospital District of Helsinki and Uusimaa, 00014 Helsinki, Finland, E-mail: timo.kouri@helsinki.fi <https://orcid.org/0000-0002-3282-232X>

Jan Berg Gertsen, Department of Clinical Microbiology, Aarhus University Hospital, Skejby, 8200 Aarhus N, Denmark. <https://orcid.org/0000-0001-8103-6790>

Rosanna Falbo, University Department of Laboratory Medicine, ASST Brianza, Pio XI Hospital, Desio, 20832 Desio (MB), Italy. <https://orcid.org/0000-0001-9797-1070>

Audrey Merens, Service de Biologie Médicale, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, 94160 Saint-Mandé, France

Matthijs Oyaert, Department of Laboratory Medicine, University Hospital Ghent, 9000 Ghent, Belgium. <https://orcid.org/0000-0002-0240-0679>

Martine Pestel-Caron, Department of Microbiology, CHU Rouen, University of Rouen Normandie, INSERM, DYNAMICURE UMR 1311, 76000 Rouen, France. <https://orcid.org/0000-0002-9888-7601>

Walter Hofmann, Synlab MVZ, Augsburg and Dachau, 85221 Dachau, Germany

Sören Schubert, Max von Pettenkofer Institute of Hygiene and Medical Microbiology, Faculty of Medicine, LMU Munich, 81377 Munich, Germany. <https://orcid.org/0000-0002-5687-8977>

Рекомендується стежити за успішністю підготовки пацієнта під час клінічних заборів сечі. Зважаючи на те, що надмірний рівень забруднення зразків середньої порції сечі вище рівня фізіологічної мікробіоти є звичним явищем, рекомендується на рівні лабораторії встановити індикатор якості (ІЯ), який слід коригувувати з урахуванням вибірки пацієнтів та типів зразків, що отримує лабораторія. Детільніше описано у Розділі 3.2.

2.1.2. Передача преаналітичної інформації

Адекватність підготовки пацієнта, тип зразка сечі та спосіб забору можуть бути закодовані в заявці (бланку) та позначені на водонепроникній етикетці, що наклеюється на контейнер з біоматеріалом після забору. Остаточний результат може бути задокументований у лабораторній інформаційній системі (ЛІС) при отриманні зразка. Після організації цього процесу преаналітична інформація стає доступною в електронній медичній картці разом із результатами досліджень, що підвищує надійність медичної інтерпретації. Наприклад, кодування може бути таким: «кваліфікований» проти «випадкового/рандомного» або «стандартний» проти «нестандартного» зразка, з додатковою інформацією про час сечовипускання, час утримання (інкубації) в сечовому міхурі та спосіб забору. Перевірені «стандартні» забори середньої порції сечі особливо корисні в лабораторії для дослідження низької кількості колоній. Див. Розділ 2.2.3.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 9: Лабораторії мають створювати та підтримувати навчальні матеріали і регулярно співпрацювати з клінічними підрозділами для покращення преаналітичних процесів, зокрема підготовки пацієнтів до збору зразків сечі (1, С).

2.2. Біологічні фактори, що впливають на результати

Біологічні (*in vivo*) фактори, що змінюють істинну концентрацію вимірюваного компонента, спричиняють проблеми в інтерпретації лабораторних результатів, хоча сам процес вимірювання може бути правильним. У лабораторній медицині ці фізіологічні фактори називають *факторами впливу* (розглядаються в цьому розділі).

Крім того, існують інші фактори, які можуть технічно впливати на аналітичні методи (так звані *фактори інтерференції*). Це особливо актуально для неспецифічних методів, таких, що лежать в основі традиційних тест-смужок (див. Розділ 5.2.2), а також для інших досліджень сечі, зокрема при оцінці вмісту ліків [2].

2.2.1. Діурез і голодування

Концентрація компонентів сечі змінюється при зміні швидкості виведення води з організму (діурез = об'єм сечі), що залежить від споживання рідини, зниження концентраційної функції нирок, або від прийому діуретиків. Показниками, які відображають об'єм сечі, можуть бути креатинін, осмолярність, відносна густина (старий термін: питома вага) або електрична провідність зразка. Процедури вимірювання описані детально в Розділах 5.2.2 (тест-смужки) та 5.4.2 (кількісні вимірювання).

Для чутливого скринінгу сечі потрібні концентровані зразки з низьким діурезом (20 – 50 мл/год або 500–1000 мл/добу), що найкраще досягти шляхом збирання ранкової сечі після обмеження споживання води на ніч. Високе споживання води призводить до зростання об'єму сечі (до 200–500 мл/год) та розбавлення зразків і, відповідно, хибно негативних результатів. Осмолярність людської сечі коливається від 50 до 1200 мОсм/кг H₂O, при цьому ізотонічна сеча відповідає приблизно 300 мОсм/кг H₂O [3]. Серед здорових дорослих добровольців обмеження споживання води до 1 л/добу призводило до коливання осмолярності

сечі в межах 600–900 мОсм/кг H₂O, тоді як вживання 2,5 л води на добу спричиняло коливання осмолярності сечі від 200 до 500 мОсм/кг H₂O [4].

Голодування знижує рівень компонентів сечі, отриманих з їжі (наприклад, солей та фосфатів), але збільшує виведення метаболітів, що пов'язані із катаболізмом, таких як кетонів тіла та аміак [5]. Загалом голодування перед аналізом сечі спрямоване лише на зниження діурезу. Утримання від їжі не є необхідним, якщо під час підготовки до забору ранкової сечі обмежується вживання води. Проте підготовку пацієнта до здачі крові натще можна поєднати зі збором зразків для стандартного аналізу сечі, за умови відсутності термінових показів.

Хімічні дослідження сечі: Документування концентрації сечі покращує інтерпретацію результатів усіх хімічних аналізів, проведених на одиничних порціях сечі. Це особливо важливо для вимірювання альбумінурії, яка визначається як співвідношення альбумін/креатинін, оскільки дозволяє мінімізувати внутрішньоіндивідуальну біологічну варіабельність [6, 7]. Порівняння з референтними вимірюваннями також забезпечує кращий моніторинг і класифікацію пацієнтів з альбумінурією [8]. Детальніше про це дивіться в розділах 3.1.5 та 5.3. Для діагностичних класифікацій інших хімічних аналітів, таких як гормони або рідкісні елементи в сечі, також потрібно коригувати об'єм сечі, якщо вимірювання проводяться з одиничних порцій [9, 10].

Осад сечі: Концентрації частинок сечі зазвичай повідомлялися без урахування концентрації самої сечі, незважаючи на те, що порівняно вищі концентрації при захворюваннях відрізняються від нижчих концентрацій, характерних для здорового стану. Розвиток автоматизованого аналізу зменшив похибку низьких показників, отриманих за допомогою візуальної мікроскопії [11]. Покращена точність тепер дозволяє чіткіше класифікувати лейкоцитурію та гематурію і виправдовує використання діагностичних меж із більш точними "сірими зонами" у три-п'ятикратному діапазоні. Концентрації частинок можна порівнювати з концентраціями в стандартизованих ранкових зразках, якщо виміряна осмолярність сечі перевищує 300 мОсм/кг H₂O (оцінюється за допомогою провідності сечі) або густина сечі (визначена методом рефрактометрії) перевищує 1 015. При розведеній сечі можливі хибно-негативні результати. Принцип із постійним зазначенням концентрації сечі разом із хімічними та мікроскопічним аналізом зразків разової сечі вперше був введений в італійських настановах з аналізу сечі для підтримки клінічної інтерпретації [12].

Бактерії в сечі: Кореляція кількості бактерій у сечі з діурезом є більш складною, оскільки кількість бактерій у сечі залежить від принципу вимірювання аналізатором, швидкості росту виявлених бактеріальних видів, часу інкубації в сечовому міхурі, забруднення під час збору середньої порції сечі та колонізації нижніх сечовивідних шляхів.

Як результат, існує десятикратна або більша "сіра зона" у межах значущих показників під час *підрахунку* бактерій, а під час *підрахунку* значущих кількостей колоній бактерій у культурах, пов'язаних з інфекціями сечовивідних шляхів (ІСШ), може спостерігатися 100-разовий або більший діапазон. Цей діапазон коливається від 10² КУО/мл до 10⁵ КУО/мл (або 10⁵ КУБ/л–10⁸ КУБ/л) у культурі [13]. Через такий широкий діапазон значущого зростання, варіабельність, пов'язана з діурезом, не впливає на й так велику невизначеність, спричинену іншими факторами. Top of Form

РЕКОМЕНДАЦІЯ 10: Інтерпретація хімічних досліджень та підрахунків частинок у зразках разової сечі покращується, якщо вказується концентрація сечі (пов'язана з діурезом). Рекомендовано подавати хімічні вимірювання як співвідношення між вимірюваним показником до референтного, наприклад, співвідношення альбуміну до креатиніну. Підрахунки частинок слід супроводжувати результатами відносної щільності сечі, електропровідності або осмолярності (1. В).

2.2.2. Фізичні вправи та положення тіла

Велика біологічна варіабельність складу сечі пов'язана з фізичною активністю та положенням тіла. Дослідження ранкової сечі та уникнення інтенсивних фізичних вправ мінімізує ці впливи. Фізичні вправи можуть збільшувати кількість речовин, що виділяються з організму в сечу, за рахунок підвищення клубочкової фільтрації або інших механізмів. Тимчасова альбумінурія чи гематурія після фізичних вправ є поширеним явищем [14]. З іншого боку, виведення кальцію з сечею зростає більш ніж удвічі при іммобілізації пацієнта під час постільного режиму [15].

Якщо потрібно дослідити ортостатичну протеїнурію, то правильна клінічна інтерпретація забезпечується завдяки збору специфічних зразків сечі вночі та вдень. Детальну інтерпретацію див. у розділі 5.3.2.

Для того, щоб здійснити **збір сечі протягом ночі** за певний проміжок часу потрібно спорожнити сечовий міхур безпосередньо перед сном, зафіксувати час (години та хвилини), а потім зібрати всі порції сечі за час постільного режиму. Наприкінці цього періоду збирають останню порцію, знову записують час (години та хвилини) і загальний об'єм нічної сечі. Потім зразок або репрезентативну аліквоту відправляють до лабораторії для розрахунку швидкості виведення потрібних аналітів.

2.2.3. Час інкубації в сечовому міхурі

Для демонстрації надійного росту бактерій рекомендується, щоб бактерії пройшли логарифмічну фазу росту при утриманні (інкубації) сечі в сечовому міхурі протягом 4–8 годин [16]. Сеча є добрим живильним середовищем для багатьох бактерій. Класичне дослідження Грісса (поле для нітритів на тест-смужці) є більш чутливим для виявлення безсимптомної бактеріурії у вагітних жінок з першої ранкової сечі, ніж із пізнішими зразками [17]. Час інкубації у сечовому міхурі протягом щонайменше 4 годин перед забором підвищує чутливість і знижує кількість хибно-негативних результатів [16]. Якщо сильні позиви до сечовипускання або полакіурія, що пов'язані з гострою інфекцією нижніх сечовивідних шляхів, не дозволяють забезпечити достатню інкубацію сечі в сечовому міхурі, інтерпретацію значущого зростання бактеріальних колоній слід проводити при нижчих значеннях кількості колоній [13]. Час утримання в сечовому міхурі є корисним для інтерпретації кількості колоній у культурі. Для хімічного аналізу інкубаційний час не є обов'язковим.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 11: Рекомендується вказувати час утримання сечі в сечовому міхурі для кращої інтерпретації низьких показників бактеріальних клітин або крихких частинок у сечі. Якщо час утримання сечі в сечовому міхурі становить < 4 годин, це може свідчити про ургентні позиви до сечовипускання або розведення сечі (2, С).

У дослідженнях морфології частинок сечі найкращі результати отримують після короткого часу інкубації протягом 1–2 години, оскільки це зберігає морфологічні деталі, за умови, що високий діурез не призведе до хибно-негативних результатів. Рідкісні частинки частіше виявляють у концентрованих зразках сечі. Пацієнтам рекомендують обмежити вживання води, щоб забезпечити довший час утримання сечі в сечовому міхурі, а також радять реєструвати цей час для досягнення найвищої чутливості при виявленні бактеріурії та правильної інтерпретації результат.

2.2.4. Контамінація (забруднення)

Детальна інформація наведена в розділі 3.2.

2.3. Рекомендації щодо підготовки пацієнта

№	Рекомендації	Сила рекомендацій (1–2), та рівень доказовості (A-D) ^a	Розділ в якому обговорено
8	Слід покращувати взаємодію з пацієнтами, щоб залучити їх до активної участі у прийнятті рішень щодо свого захворювання. Це б мотивувало їх навчитися правильно збирати середню порцію сечі, щоб мінімізувати забруднення під час збору	1, C	2.1.1
9	Лабораторії мають створювати та підтримувати навчальні матеріали і регулярно співпрацювати з клінічними підрозділами для покращення преаналітичних процесів, зокрема підготовки пацієнтів до збору зразків сечі	1, C	2.1.1
10	Інтерпретація хімічних досліджень та підрахунків частинок у зразках разової сечі покращується, якщо вказується концентрація сечі (пов'язана з діурезом). Рекомендовано подавати хімічні вимірювання як співвідношення між вимірюваним показником до референтного, наприклад, співвідношення альбуміну до креатиніну. Підрахунки частинок слід супроводжувати результатами відносної щільності сечі, електропровідності або осмолярності	1, B	2.2.1
11	Рекомендується вказувати час утримання сечі в сечовому міхурі для кращої інтерпретації низьких показників бактеріальних клітин або крихких частинок у сечі. Якщо час утримання сечі в сечовому міхурі становить < 4 годин, це може свідчити про ургентні позиви до сечовипускання або розведення сечі	1, C	2.2.3

^a Сила рекомендацій: 1=сильна, 2=слабка рекомендація. Рівні доказовості такі: A=високий, B=помірний, C=низька якість доказів, D=консенсус експертів. Лабораторна модифікація оцінки GRADE описана у Вступі.

Подяка: подяки, етичні декларації та фінансування досліджень див. у Короткому підсумку Настанови.

2.3. Список літератури до розділу «Підготовка пацієнта»

1. Bynum JPW, Barre L, Reed C, Passow H. 2014. Participation of very old adults in healthcare decisions. *Med Decis Making* 2014;34:216–30.
2. Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376–85.
3. Sands JM, Layton HE. The physiology of urinary concentration: an update. *Semin Nephrol* 2009;29:178–95.
4. Perrier E, Demazières A, Girard N, Pross N, Osbild D, Metzger D, et al. Circadian variation and responsiveness of hydration biomarkers to changes in daily water intake. *Eur J Appl Physiol* 2013;113:2143–51.
5. Kohse KP, Wisser H. Problems of quantitative urine analysis. *Ann Biol Clin* 1987;45:630–41.
6. Shibabi ZK, Schwartz RP, Pugia MJ. Decreasing the variability observed in urine analysis. *Ann Clin Lab Sci* 2001;311:99–102.
7. Waikar SS, Rebholz CM, Zheng Z, Hurwitz S, Hsu C, Feldman HI, et al. Biological variability of estimated GFR and albuminuria in CKD. *Am J Kidney Dis* 2018;72:538–46.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3: 1–150.
9. Corcuff JB, Tabarin A, Rashedi M, Duclos M, Roger P, Ducassou D. Overnight urinary free cortisol determination: a screening test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1998;48: 503–8.
10. Middleton DR, Watts MJ, Lark RM, Milne CJ, Polya DA. Assessing urinary flow rate, creatinine, osmolality and other hydration adjustment methods for urinary biomonitoring using NHANES arsenic, iodine, lead and cadmium data. *Environ Health* 2016;15:68.
11. Oyaert M, Delanghe J. Progress in automated urinalysis. *Ann Lab Med* 2019;39:15–22.
12. Manoni F, Gessoni G, Fogazzi GB, Alessio MG, Caleffi A, Gambaro G, et al. Esame fisico, chimico e morfologico delle urine: proposta di linee guida per la fase analitica del Gruppo Intersocietario Analisi delle Urine (GIAU). [Physical, chemical and morphological urine examination: proposed guidelines for the analytical phase by the Intersociety Urinalysis Group GIAU] [Italian]. *Biochim Clin* 2016;40:353–82.
13. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* 2013; 369:1883–91.
14. Shephard RJ. Exercise proteinuria and hematuria: current knowledge and future directions. *J Sports Med Phys Fit* 2016;56:1060–76.

Sören Schubert, Jan Berg Gertsen, Audrey Merens, Martine Pestel-Caron, Rosanna Falbo, Matthijs Oyaert, Walter Hofmann and Timo T. Kouri*

3. ЗБІР ТА ЗБЕРІГАННЯ ЗРАЗКІВ

3.1 Зразки сечі залежно від часу збору

Нижченаведені види зразків сечі залежно від часу збору були модифіковані з класичних визначень, наведених у підручниках [1, 2] або більш ранніх європейських настановах [3, 4]. Фактичний час збору зразків повинен бути переданий із направлення на обстеження до звіту обстеження задля правильної інтерпретації результатів.

3.1.1 Рандомна сеча

Рандомна сеча – це порція після одноразового сечовипускання без зазначення об'єму, часу забору або деталей підготовки пацієнта. Забір такого зразка сечі зазвичай трапляється при гострих станах з дизурією або інших невідкладних станах. Рандомні зразки сечі асоціюються з численними хибнонегативними, інколи хибнопозитивними результатами, які можна зменшити, якщо діурез скоригований з еталонним вимірюванням. Виявлення меншої кількості бактерій у посіві сечі корелює з часом її затримки в сечовому міхурі менше 4 годин (див. Розділ 3.1.2 щодо стандартного часу затримки сечі в сечовому міхурі перед збором).

3.1.2 Перша ранкова сеча

Перша ранкова сеча - це зразок сечі, який виділяють відразу ж після нічного відпочинку до сніданку та іншої діяльності. Її також називають ранньою ранковою сечею. За необхідності рекомендується, щоб перша ранкова сеча була забрана після 8-годинного періоду лежання і щонайменше 4 годин затримки в сечовому міхурі (навіть якщо сечовий міхур був спорожнений раніше протягом ночі) [2].

*Автор, який відповідає за листування: **Timo T. Kouri**, Department of Clinical Chemistry, University of Helsinki, Helsinki, Finland; and HUSLAB, HUS Diagnostic Center, Hospital District of Helsinki and Uusimaa, 00014 Helsinki, Finland, E-mail: timo.kouri@helsinki.fi <https://orcid.org/0000-0002-3282-232X>

Sören Schubert, Max von Pettenkofer Institute of Hygiene and Medical Microbiology, Faculty of Medicine, LMU Munich, 81377 Munich, Germany. <https://orcid.org/0000-0002-5687-8977>

Jan Berg Gertsen, Department of Clinical Microbiology, Aarhus University Hospital, Skejby, 8200 Aarhus N, Denmark. <https://orcid.org/0000-0001-8103-6790>

Audrey Merens, Service de Biologie Médicale, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, 94160 Saint-Mandé, France

Martine Pestel-Caron, Department of Microbiology, CHU Rouen, University of Rouen Normandie, INSERM, DYNAMICURE UMR 1311, 76000 Rouen, France. <https://orcid.org/0000-0002-9888-7601>

Rosanna Falbo, University Department of Laboratory Medicine, ASST Brianza, Pio XI Hospital, 20832 Desio (MB), Italy. <https://orcid.org/0000-0001-9797-1070>

Matthijs Oyaert, Department of Laboratory Medicine, University Hospital Ghent, 9000 Ghent, Belgium. <https://orcid.org/0000-0002-0240-0679>

Walter Hofmann, Synlab MVZ, Augsburg and Dachau, 85221 Dachau, Germany

Ці рекомендації традиційно застосовуються до зразка на загальний аналіз сечі та бактеріальний посів сечі, оскільки така сеча є більш концентрованою, ніж денна, дає час для можливого росту бактерій у сечовому міхурі, а також покращує чутливість нітритного тесту на смужці для виявлення бактеріурії (див. розділ 5.2.2). Цей зразок найлегше зібрати у госпіталізованих пацієнтів, але він може бути зібраний навіть вдома за умови дотримання пацієнтом вимог, можливості організувати швидке транспортування зразка до лабораторії або збереження стабільності вимірюваних величин. У пацієнтів з невідкладними станами чи дизурією зазвичай неможливо зібрати першу ранкову сечу.

3.1.3 Друга ранкова сеча

Друга ранкова сеча - це зразок зібраний через 2-4 години після першої ранкової сечі. На відміну від першої ранкової сечі, на його склад може вплинути попереднє вживання їжі та рідини, а також перебування у вертикальному положенні. Однак для амбулаторних пацієнтів цей зразок може бути практичнішим (як для хімічного, так і для мікробіологічного аналізу). Для підвищення чутливості бактеріальної культури та підрахунку елементів, слід покращити якість другої ранкової сечі дозволяючи вживання максимум однієї склянки води (200 мл) після 22:00 попереднього вечора і продовжуючи цього утримання до часу збору зразка. При такому обмеженні рідини можливий час затримки сечі в сечовому міхурі більше 4 годин. Ортостатичній протеїнурії, однак, не можна запобігти, і за необхідності її слід додатково дослідити, порівнюючи результати з результатами першого ранкового аналізу сечі. Якщо з різних причин не було дотримано цих стандартних інструкцій зі збору сечі, друга ранкова сеча класифікується як «рандомний» зразок.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 12: Першу ранкову сечу рекомендується збирати після 8-годинного періоду лежання та затримки в сечовому міхурі протягом 4-8 годин. Збір другої ранкової сечі пропонується амбулаторним пацієнтам. Рандомну сечу збирають у пацієнтів, які перебувають у невідкладному стані, якщо це необхідно. (1, B)^a

^aЛабораторна модифікація ступенів описана у Вступі до цієї настанови. Сила Рекомендацій (СР) оцінюється наступним чином: 1 = сильна, 2 = слабка рекомендація. Рівні доказовості (РД) оцінюються наступним чином: А = високий, В = помірний, С = низька якість доказів, D = консенсус експертів.

3.1.4 Збір сечі за визначений час (Хронометрований збір сечі)

Хронометрований збір сечі проводиться у визначений час відносно іншої діяльності, наприклад, терапії, вживання їжі, денного або постільного режиму. **24-годинний збір сечі** містить усі порції, виділені протягом 24 год. 24-годинний збір сечі можна розпочати в будь-який час доби, спорожнивши сечовий міхур і зазначивши час. Уся сеча протягом наступних 24 годин збирається і зберігається відповідно для кожного аналізу.

Незважаючи на традиційність, біологічна внутрішньоіндивідуальна варіабельність екскреції фізіологічних речовин до 24-годинних зразків у здорових людей є значною, а у хворих - ще вищою. Збір трьох окремих 24-годинних зразків створює можливість для епідеміологічних досліджень, спрямованих на детальну класифікацію популяцій пацієнтів [5]. При епідеміологічних дослідженнях вимірювання креатиніну в сечі можуть бути використані для підтвердження повноти збору сечі. Додатково до самозвітів пропонується використання розроблених рівнянь [6] або антропометричних референтних інтервалів [7].

Потрібно вживати заходи для зменшення частоти помилок у хронометрованому зборі сечі, починаючи з аудиту поточної місцевої практики та спільно розроблених просвітницьких

заходів для медичного персоналу, який консультує пацієнтів. Необхідними є як визначені індикатори якості (див. розділ 3.2) так і доступність консультування для пацієнтів.

3.1.5 Співвідношення вимірюваної речовини до креатиніну в сечі

Визначення співвідношення вимірюваної речовини до креатиніну (для компенсації діурезу) в зразках після одноразового сечовипускання замінила більшість хронометрованих зборів сечі в діагностиці або спостереженні за пацієнтами з протейнурією чи деякими метаболічними розладами. Клінічно достатній рівень прогнозування для 24-годинних зразків шляхом визначення відношення вимірюваної величини до креатиніну в одноразово зібраному зразку сечі повинен бути підтверджений для кожної нової вимірюваної речовини та популяції пацієнтів. У клінічній практиці слід пам'ятати про збільшення біологічної внутрішньоіндивідуальної варіабельності, пов'язаної із захворюваннями, як це продемонстровано для альбумінурії у дітей з діабетом, коли коефіцієнт варіації становив (CV) 61 % (порівняно з 19 % у здорових дітей) [9].

Придатність співвідношення вимірюваного показника до креатиніну вивчалася, наприклад, при ортостатичній протейнурії у дітей [10], дослідженнях альфа-1-мікроглобулінурії [11] та у пацієнтів із захворюваннями нирок [12-14]. Повідомлялося про проблеми щодо пацієнтів із системним червоним вовчаком при вимірюванні загального білка в сечі [15].

У вагітних з підозрою на прееклампсію видається можливим виключення протейнурії на рівні 300 мг/24 год, але середній рівень екскреції важко передбачити на основі дослідження одноразово зібраного зразка сечі [16]. При проведенні ROC-аналізу співвідношення білка до креатиніну для виявлення прееклампсії в систематичному огляді було виявлено, що площа під кривою становить 0,69 [17]. Слід пам'ятати, що на екскрецію загального білка в 24-годинній сечі може впливати різна успішність повноти збору сечі [8].

При медико-економічній оцінці лікування тяжкої прееклампсії у Великобританії найбільш рентабельним варіантом було визначення альбумін-креатинінового співвідношення в одноразово зібраному зразку сечі при розрахованому оптимальному пороговому значенні 8 мг/моль (чутливість 96 % при специфічності 57 %). Крива альбумін-креатинінового співвідношення була подібною до кривої співвідношення загального білка і креатиніну в одноразово зібраних зразках 959 вагітних жінок [18]. Збір 24-годинної проби не був ефективнішим порівняно з одноразовим забором проб у жінок з гіпертензією вагітних. Кількісні вимірювання максимальної протейнурії або зростання протейнурії не показали жодних переваг у прогнозуванні тяжкої прееклампсії або несприятливих перинатальних подій [18].

Згідно з настановою KDIGO Chronic Kidney Disease Guideline 2012 рекомендується використовувати альбумін-креатинінове співвідношення, визначене в одноразово зібраних зразках, як первинну оцінку захворювання нирок [19], оскільки (1) цей показник краще стандартизований, ніж загальний білок у сечі, і (2) одноразово зразки зібрати легше порівняно з хронометрованим збором, внаслідок чого спостерігається нижча частота помилок. Хронометрований збір слід використовувати для первинної верифікації та періодичних підтверджень виявлених результатів. Детально про вимірювання загального білка та різних специфічних білків описано в Розділі 5.3

РЕКОМЕНДАЦІЯ 13: Визначенням співвідношення вимірюваної речовини до еталонної, наприклад, співвідношення вимірюваної речовини до концентрації креатиніну в сечі в одноразово зібраних зразках рекомендується замінити хронометрований збір для хімічних вимірювань через меншу частоту помилок. Перед клінічним застосуванням потрібна перевірка цільового вимірюваного показника для нової групи пацієнтів. (1, А)

3.2 Процедури збору окремих зразків сечі з порожнини міхура

Аналіз сечі може призначатись для зразків, отриманих шляхом випорожнення (сечовипускання), шляхом катетеризації, пункції голкою, через післяопераційну уростому або з використанням різних ємностей для збору, таких як збірні пакети або спеціальні ємності для лежачих пацієнтів. Найчастіше отримують зразок середньої порції сечі (MSU - mid-stream urine). Щоб скористатися перевагами від покращеної точності та чутливості процесів дослідження, кроки преаналітичного етапу повинні бути переглянуті на регіональному рівні та стандартизовані [20, 21].

Слід уникати статевих контактів протягом одного дня до збору зразків, оскільки це може призвести до підвищеної кількості білка та клітин. Сеча чоловіків зазвичай контамінована невеликою кількістю продуктів секреції передміхурової залози. Еякулят може контамінувати сечу після нормальної еякуляції та при захворюваннях з ретроградною еякуляцією в сечовий міхур. Вагінальні виділення або менструальна кров контамінують сечу у жінок. Це можна мінімізувати шляхом тампонування піхви, якщо гострі симптоми вимагають дослідження сечі під час менструального періоду.

Термін **контамінація** вирішили залишити в цій настанові, оскільки на лабораторному рівні важко на основі одного зразка диференціювати забруднення коменсальними мікроорганізмами шкіри або сечостатевої системи, які потрапили в сечу під час збору матеріалу, від тих мікроорганізмів, що знаходяться в сечовому міхурі безсимптомно (див. розділ 7.2.1.3). Мікробіологічні вимоги зазвичай визначають деталі збору зразків сечі після разового сечовипускання оскільки сеча, призначена для мікробіологічного дослідження часто призначається разом з хімічними дослідженнями.

Таким чином, для більшості зразків сечі потрібно уникати або зводити до мінімуму:

- забруднення зразків коменсальними мікроорганізмами,
- росту бактерій після забору зразків,
- пошкодження або загибелі діагностично важливих бактерій,
- розпаду діагностично значимих формених елементів (мікроорганізмів, клітин, інших частинок).

Не існує єдиного маркера забруднення зразка сечі. Присутність коменсальних мікроорганізмів зі шкіри та зовнішніх статевих органів (мікробіота, пов'язана зі здоров'ям), або малої кількості уропатогенів, наявність полімікробного росту (змішана культура) та численні клітини плоского епітелію в разовому зразку сечі були використані для індикації контамінації під час збору сечі [22]. Фізіологічний рівень урогенітальної мікробіоти, необхідно враховувати. Надмірна частота контамінованих зразків сечі, що надходять до лабораторії свідчить про проблеми з забором або збереженням сечі до аналізу (див. Розділ 7.2.1 для детального обговорення контамінації та мікробіоту сечі, пов'язану зі здоров'ям).

Запропонований індикатор якості (QI, quality indicator)

Преаналітичні індикатори якості (ІЯ) є ділянкою лабораторної медицини в процесі розвитку і це сприяє заходам для безперервного покращення якості [23]. Стандарт ISO 15189:2022 вимагає від лабораторій встановлювати і контролювати показники якості з метою демонстрації результативності своїх пре- та постаналітичних етапів, на додаток до аналітичної якості [21]. Щоб бути вмотивованими і послідовно використовуваними, розроблені ключові показники ефективності повинні відповідати ключовим результатам застосованих лабораторних досліджень, бути зручними для постійного вимірювання з визначеними інтервалами, наприклад, за даними лабораторних інформаційних систем, мати визначений поріг прийнятного значення та бути порівнюваними між різними лабораторними середовищами [24].

Доцільно використовувати визначений ІЯ для клінічних зразків сечі так само, як і для зразків крові, а також описати операційні процедури для виявлення невідповідностей. Вірогідним ІЯ для клінічних зразків сечі є ризик контамінації разового збору сечі, як це вже було запропоновано Робочою групою IFCC з лабораторних помилок та безпеки пацієнтів (WG-LEPS - Working Group on Laboratory Errors and Patient Safety) [23]. Коледж американських патологів (CAP - College of American Pathologists) відстежив ризик контамінації зразків сечі амбулаторних пацієнтів, отриманих їхніми лабораторіями-клієнтами, що виражається в полімікробному зростанні (>2 ізольованих видів) під час зовнішньої оцінки якості досліджень, так звані дослідження Q-Probes. У своїй повторній анкеті Q-Probes опитування 127 лабораторій США і Канади у 2008р, середній ризик росту полімікробів становив 15 % при 10^4 КУО/мл (або 10^7 КУОБ/л) серед амбулаторних зразків, з 10-90% перцентильним інтервалом 1-42% [25]. Охолодження та інструкції, надані пацієнтам, були пов'язані зі зниженням ризику контамінації.

Беручи медіану як попередню межу, ІЯ визначається як максимальна частота 15% полімікробного росту при 10^4 КУО/мл (або 10^7 КУОБ/л) у звичайних культурах лабораторії. А вища частота свідчить про необхідність покращення локальних процесів в разових зборах сечі в лабораторії. Фінський досвід показав 12% полімікробний ріст серед 56 426 рутинних зразків (53% жінок) у регіональній лабораторній службі Гельсінкі та Уусімаа з 300 000 зразків сечі, що культивуються щорічно [26]. Це вказує на те, що частка менше ніж 15% є досяжною. Індикатор якості – це інструмент для постійного покращення якості. Він повинен бути адаптований і постійно підтримуватися, щоб зменшити кількість недіагностичних зразків сечі, які надходять в лабораторію.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 14: Індикатор якості, ІЯ, рекомендується для постійного вдосконалення рутинних зразків сечі (або середньої порції). Рекомендованою метою для оцінки є максимальний ризик у 15 % полімікробного росту на рівні 10^4 КУО/мл (або 10^7 КУОБ/л) у культурі сечі, якщо не встановлено інше на рівні лабораторії. (1, С)

3.2.1 Середня порція сечі

Середня порція сечі характеризує середню частину сечі, яку також називають сечею чистого збору. Оскільки чистий збір можна сплутати з очищенням зовнішніх статевих органів перед збором зразків, перевага надається точному терміну «середня порція». Процедура передбачає, що перша порція сечі не збирається, щоб мінімізувати контамінацію коменсальною мікробіотою шкіри, геніталій та уретри в обох статей (коли зразок повинен представляти сечу з сечового міхура). Перша порція також містить більшу кількість клітин плоского епітелію, еритроцитів і лейкоцитів, ніж у середній порції зразка сечі [27].

Мінімізація контамінації вимагає детального консультування пацієнта та його співпраці під час збору проб із середньої частини потоку [28, 29], особливо у пацієнтів, які перебувають у невідкладних станах [30], або у немовлят віком до 2 років [31]. Контамінація може знизити діагностичну цінність 40-50 % зразків середньої порції сечі.

Важливість очищення

Попередньо повідомлялося, що миття області входу в сечовипускальний канал у жінок і голівки статевого члена у чоловіків лише водою перед сечовипусканням, зменшує кількість хибнопозитивних культур сечі на 20% або й більше [32]. Пізніше було проведено дослідження, в якому брали участь як діти, що не вміють користуватися туалетом, так і діти, які вміють користуватися туалетом, яке показало зменшення хибнопозитивних результатів на 25% завдяки очищенню [33]. Настанова Американського товариства інфекційних захворювань

(IDSA) [34], як і раніше, підтримує настанови Американського товариства мікробіології (ASM) [35] щодо очищення, оскільки «зразки отримані без очищення шкіри, зазвичай містять змішану флору і дають велику кількість одного або декількох потенційних патогенів на культурі».

Три системні огляди щодо збору сечі середньої порції (МС) на противагу очищенню перед збором сечі середньої порції (MSCC) проведено з досить невеликими, частково однаковими групами пацієнтів та різними визначеннями контамінації (коменсальні види, полімікробний ріст або наявність клітин плоского епітелію) [22, 36, 37]. Зменшення ризику контамінації (визначеного як полімікробний ріст) після очищення сечостатевої ділянки не було підтверджено у зразках від 165 молодих амбулаторних пацієнток з ознаками 27% полімікробного росту при 10^3 КУО/мл в культурі у процесі дослідження вибірки середньої порції сечі з очищенням у порівнянні з 26% у вибірці від 77 пацієнток, які не отримували спеціальних рекомендацій [38]. У зразках сечі 113 вагітних жінок без симптомів захворювань, тест на лейкоцитарну естеразу був позитивним у 50% випадків, а 33-39% містили мікробіоту шкіри, але лише один зразок з полімікробним ростом був виявлений серед 112 середніх порцій і три зразки серед вибірки 111 зразків середньої порції сечі з очищенням з 10^4 КУО/мл в культурі [39]. Серед 158 невагітних жінок із симптомами захворювань, 1/93 пацієнток мали змішаний ріст після очищення і 1/65 пацієнток без попереднього очищення перед збором середньої порції [40]. Ці дослідження нагадують про можливість того, що очищення не завжди потрібне для отримання хорошого зразка, але вони не відображають надмірні ризики полімікробного росту, що спостерігається у великих змішаних популяціях пацієнтів, можливо, через відбір досліджуваних осіб для контрольованого дослідження. Полімікробний ріст приблизно на 30% при $\geq 10^3$ КУО/мл, схоже, відображає середній ризик контамінації у вибірці середньої порції сечі молодих жінок, які пройшли консультування. Це відповідає приблизно 10-15% ризику контамінації з 10^4 КУО/мл.

Клінічні популяції пацієнтів демонструють ризик значно вищого рівня контамінації. Два скандинавських дослідження показали, що ризик контамінації (полімікробний ріст) становить 38-63% з 10^3 КУО/мл або більше в рутинних посівах сечі [41, 42]. Навпаки, після постійної практики очищення перед забором середньої порції сечі у Фінляндії, середній ризик контамінації становив нижче 30 % з 10^3 КУО/мл, або нижче 15 % з 10^4 КУО/мл у великих регіональних популяціях пацієнтів, які на 70-80% складаються зі зразків середньої порції сечі [26].

Як висновок, ця настанова підтримує американські рекомендації щодо проведення збору середньої порції з очищенням (MSCC) [22, 34]. Збір середньої порції з очищенням може бути потрібним не всім жінкам у пременопаузі, які можуть оголити отвір уретри, розсунувши статеві губи, і зібрати належну фракцію порції сечі при сечовипусканні успішно, і як представлено в цитованих дослідженнях. Збір середньої порції з очищенням не може бути застосований до всіх жінок чи чоловіків, які мають труднощі у чіткому виконанні процедури з різних причин, що вимагає коригування або професійного забору для мінімізації контамінації під час збору.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 15: Збір сечі середньої порції наполегливо рекомендується для разового збору зразків сечі у зв'язку з нижчим ризиком контамінуючих речовин у порівнянні з першою порцією сечі. (1, B)

Використання антисептиків, таких як бензалконій або гексахлорофен або мила (зі змінними добавками), не рекомендується при митті зовнішніх статевих органів для отримання зразка середньої порції сечі, оскільки це може її стерилізувати [2]. Остання порція також залишається після збору 50-100 мл сечі в контейнер. Детальні інструкції для забору середньої порції з очищенням з відповідними цифрами наведені в Додатку I.1. Використання різних

стерильних пристроїв може допомогти жінкам легше випускати сечу в контейнер для збору [43].

РЕКОМЕНДАЦІЯ 16: Очищення перед забором середньої порції рекомендується на основі практичних даних про збільшення полімікробного росту без очищення серед великих популяцій пацієнтів. Використання антисептиків не рекомендується. У досвідчених пацієнтів збір сечі середньої порції без очищення може, однак, задовольнити діагностичні потреби. (2, С)

3.2.2 Перша порція сечі

Перше сечовипускання – це перша порція сечі, випущена на початку сечовипускання. Це оптимальний зразок для виявлення *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* та інших бактерій, які передаються статевим шляхом та викликають уретрит. Він НЕ підходить для діагностики інфекцій сечових шляхів.

3.2.3 Сеча, зібрана через катетер (катетеризація «вхід-вихід»)

Катетерна сеча збирається після введення стерильного катетера в сечовий міхур через уретру (пряма або катетеризація «вхід-вихід»). Для дітей, які не контролюють сечовипускання, це один з методів підтвердження або виключення наявності інфекції сечовивідних шляхів, хоча частота контамінації вища, ніж при надлобковій аспірації (SPA - suprapubic aspiration) [44]. Одноразова катетеризація також застосовується у пацієнтів із затримкою сечі або нейрогенним сечовим міхуром. Скурпульозна техніка може зменшити контамінацію мікробіотою уретри.

Необхідно виконати два практичних кроки: (1) перші кілька мілілітрів, отриманих за допомогою катетера, слід відкинути, тобто дозволити їм потрапити за межі контейнера для збору, і тільки подальша сеча повинна використовуватись для посіву, і (2) якщо спроба катетеризації є невдалою, слід використовувати новий, чистий катетер; у дівчаток додатково, залишаючи початковий катетер на місці в якості маркера [45, 46].

У немовлят, які не привчені до туалету, зазвичай отримують спонтанно виділену сечу або сечу з прокладки/мішечка для скринінгу на наявність лейкоцитурії або бактеріурії. У разі позитивного результату експрес-тесту, для підтвердження діагнозу рекомендується здати сечу з катетера або отриману при надлобковій аспірації сечового міхура для підтвердження діагнозу.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 17: Сеча, отримана за допомогою катетера або надлобкової аспірації рекомендується для встановлення діагнозу інфекцій сечових шляхів у дітей або пацієнтів старшого віку, які не контролюють сечовипускання. (1, В)

3.2.4 Сеча з постійного катетера

Для діагностики катетер-асоційованої інфекції сечовивідних шляхів (CA-UTI - catheter-associated urinary tract infection) зі зразка, представленого сечею з сечового міхура, зразок в ідеалі повинен бути зібраний після видалення старого катетера і встановлення нового катетера у зв'язку з швидким розвитком бактеріальної біоплівки в сечі катетерів [47], або протягом 48 годин після видалення катетера як зразок середньої порції. Піурія не є діагностичною ознакою ІСВШ [4]. Зразки сечі не можна брати з пакета для збору сечі постійного катетера. У сумнівних випадках необхідна надлобкова аспірація сечі [48].

РЕКОМЕНДАЦІЯ 18: Зразки сечі НЕ повинні збиратися зі збірного мішка постійного катетер. Зразок необхідно зібрати після видалення старого катетера та встановлення нового катетера. (1, B)

3.2.5 Надлобкова аспірація сечі

При надлобковій аспірації сечі зазвичай здійснюється стерильна аспірація сечі через черевну стінку з розширеного сечового міхура. Перевагою цієї техніки є те, що вона дозволяє чітко вирішити питання про наявність або відсутність ознак, пов'язаних з інфекцією сечовивідних шляхів, з ризиком контамінації 1%, в той час як при одноразовій катетеризації «вхід-вихід» ризик контамінації становить 10% [44, 49].

Показами до надлобкової аспірації сечі є наступні клінічні ситуації [50]:

- аналіз сечі або посів сечі у новонароджених або дітей молодше двох років
- затримка сечі (наприклад, гіперплазія простати або рак, злоякісні гінекологічні захворювання, або травма спинного мозку)
- фімоз
- хронічна інфекція уретри або періуретральних залоз
- стриктура або травма уретри.

Детальні інструкції наведені в **Додатку I.1**. Ризик колонізації сечового міхура при надлобковій аспірації нижчий, ніж при «вхід-вихід» катетеризації. Мініатюризація вимірювальних методик у лабораторіях може дозволити проводити кілька різних досліджень зі зразка сечі об'ємом 5 мл, отриманого зазвичай шляхом надлобкової аспірації.

3.2.6 Сеча зі збірних мішечків або прокладок

Мішечки для сечі часто використовують для збору сечі у маленьких немовлят, але такий метод має високу ймовірність контамінації мікроорганізмами шкіри. Всю ділянку статевих органів необхідно ретельно вимити водою. Накладається стерильний мішечок для збору сечі і часто перевіряють відтік сечі. Для збору сечі у немовлят були розроблені спеціальні збірні прокладки, щоб мінімізувати подразнення шкіри клейкими стрічками. Для скринінгу лейкоцитів (естераза), еритроцитів (гемоглобін), нітритів або білка можливі експрес-тести за допомогою тест-смужок. Прокладки для збору сечі як і збірні мішечки потерпають від контамінації сечі бактеріальними культурами, а також зменшується кількість елементів, оскільки вони прилипають до волокон прокладки [51, 52].

Іноді пропонують підгузки або пелюшки використовувати як інструменти для збору клінічних зразків сечі від немовлят [53]. Через високу варіабельність структури волокон різних марок підгузків і неможливість виміряти об'єм випорожненої сечі, нестандартні підгузки не рекомендується використовувати, оскільки доступні спеціальні прокладки для збору сечі.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 19: Зразки сечі зі спеціальних прокладок або мішечків для збору сечі можуть бути використані у немовлят для виключення ІСШ, але такі зразки легко контамінуються. Враховують зразки самостійного сечовиділення. Нестандартні підгузки використовувати не рекомендується. Позитивний ріст повинен бути підтверджений у зразках, які отримані за допомогою разової катетеризації або збором сечі за методом надлобкової аспірації. (1, B)

Необхідно, щоб мішечок для збору був на місці і безперервно знаходився під наглядом максимум протягом 30 хвилин, можна замінити новим пакетом і видалити його одразу після того, як відбудеться перше сечовипускання, оскільки існує висока ймовірність

контамінації [54]. Сеча зі збірного мішечка легко стає діагностично некорисною через неправильний забір. Виявлений хибнопозитивний ріст створює проблеми, особливо при спостереженні за немовлятами після ІСШ [54]. Негативні результати культурального дослідження можуть бути використані для виключення ІСШ. Пограничні результати потребують повторного дослідження посіву сечі після надлобкової аспірації або одноразової катетеризації. Кожен позитивний зразок сечі в збірному мішечку або прокладці повинен бути підтверджений дослідженням сечі отриманої за допомогою одноразової катетеризації або надлобкової аспірації [55].

3.2.7 Спонтанне сечовипускання

Ймовірність отримання спонтанного зразка сечі у передчасно народжених дітей покращується при використанні надлобкової шкірної стимуляції марлею, змоченою в холодній рідині, так званий метод Quick-Wee, зі збільшенням ймовірності отримання сечі з 12 до 31% через 5 хв [56], незважаючи на незначну різницю в ризиках контамінації (27% порівняно з 45% без стимуляції).

3.2.8 Уростома

Після операції на сечовому міхурі зразки сечі з клубових з'єднань часто отримують через відкриття уростоми. У педіатричних пацієнтів та дорослих з розширеними сечоводами можуть бути виконані двосторонні уретеростоми. Поширеним явищем є хронічна інфекція та кровотеча у місці розташування стоми. Очищення стоми та відведення першої порції сечі, отриманої через стерильний разовий катетер відповідного розміру, забезпечує якість зразка.

3.2.9 Збір сечі частинами (процедура Meares та Stamey)

Збір певних частин потоку сечі може допомогти у визначенні аномальних ділянок сечовивідних шляхів, які можуть потребувати уваги урологів. Традиційний метод забору за Meares та Stamey [57] рекомендований настановою Європейської асоціації урологів для виявлення локалізації урологічних інфекцій у чоловіків, таких як хронічний бактеріальний простатит [4]. Детальні інструкції наведені в **Додатку I.1.2**. Альтернативна процедура зі збором двох зразків також описана дослідниками хронічного простатиту [58]. Детальна діагностика інфекцій, що викликають простатит, виходить за рамки цієї настанови.

Діалог між лікарем, який робить запит, і бактеріологічною лабораторією є важливим перед запитом на будь-яку конкретну процедуру посіву, щоб гарантувати наступне:

- походження кожного зразка (лівий/правий сечовід, сечовий міхур або інша анатомічна ділянка),
- необхідність ідентифікувати будь-які бактерії до таких низьких рівнів, як 10^2 КУО/мл (що відповідає 10^5 КУОБ/л),
- використання великого посіву сечі (100 мкл) для забезпечення точного підрахунку бактерій,
- запит на тестування антимікробної чутливості будь-яких отриманих зі зразка бактерій.

3.3 Зберігання та транспортування

Час, що проходить між сечовипусканням і дослідженням сечі є основною перешкодою для точності діагностики в більшості лабораторій. Дослідження, що проводяться на місці надання медичної допомоги, не залежать від цього проміжку, але можуть страждати від

аналітичних проблем. Точний час збору сечі повинен бути задокументований, а затримки, що перевищують зазначені межі, зазначаються у звітах.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 20: Фактичний час збору сечі рекомендується задокументувати та повідомити аналітичний центр разом із зразком, щоб дозволити оцінити прийнятність зразка після преаналітичної затримки та умови зберігання перед аналізом. (1, B)

Тест-смужки: Багато хімічних компонентів, що досліджуються за допомогою тест-смужок, не потребують консервантів за умови, що аналіз виконаний протягом 24 годин і пробірка була охолоджена. Якщо зразок містить бактерії і не був охолоджений, можна отримати хибнопозитивні результати на нітрити або білок при використанні множинних тест-смужок. На практиці дослідження за допомогою тест-смужок слід проводити на місці, якщо швидко або охолоджене транспортування неможливе. Консервування важливе для довших затримок. Крім того, тип консервації може мати вирішальне значення, позаяк деякі консерванти заважають ферментативним вимірюванням (**Додаток I.2, Таблиця 39**).

Кількісні хімічні вимірювання: Відомо, що деякі специфічні білки нестабільні в сечі, але консерванти можуть пригнічувати їх деградацію [59-61]. У цих настановах перелік консервантів та температур прийнятних для хімічних вимірюваних речовин, обмежується, в основному, наступними білками сечі та вимірюваними речовинами, необхідними для формування нирковокам'яної хвороби [62, 63] (**Додаток I.2, Таблиця 40**). Для різноманітних досліджуваних речовин сечі, кінцеві споживачі різних вимірювальних процедур повинні підтвердити первинний консервант та зберігання від лабораторії-субпідрядника [21], з можливими альтернативами [64]. Лабораторіям, які проводять аналіз сечі самостійно, рекомендується уточнити їх процедуру первинної консервації для кожного аналізу, а також можливі альтернативні консерванти супроти процедури, яку вони використовують. Практичний двоетапний протокол оцінки консервації для вимірювань у шкалі співвідношення, включаючи зразки сечі, був запропонований Комісією з позааналітичної якості Іспанського товариства лабораторної медицини (SEQCML) [65].

Дослідження елементів осаду сечі: Зразок для підрахунку елементів слід охолодити, якщо він не буде досліджений протягом 2-6 годин, незважаючи на те, що осадження уратів і фосфатів відбудеться в деяких зразках. Якщо преципітація заважає інтерпретації, новий зразок слід зберігати і досліджувати при температурі $+20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, щоб уникнути випадкового утворення осаду. Чим довша затримка, тим більша ймовірність лізису елементів, особливо коли рН сечі лужний, а відносна щільність низька, як це часто буває у дітей з великим діурезом [66]. Підрахунок лейкоцитів може бути сумнівним через 2-4 години, навіть при охолодженні [67]. Традиційно етанол (50 % об'ємної фракції) використовували для консервації клітин, але це запобігає лізису еритроцитів і лейкоцитів лише частково. Щоб уникнути ущільнення елементів, запропоновано включити поліетиленгліколь (2% масова частка, низькомолекулярний, наприклад, CarbowaxR) до складу фіксатора, який отримав назву фіксатор Саккоманно (Saccomanno's fixative) [68]. Після змішування рівних частин зразка і фіксатора елементи повинні бути стабільними протягом 2 тижнів. Існують також альтернативні фіксатори [69]. Комерційні консерванти, такі як буферні розчини борної кислота та розчини на основі форміату теж наявні [70]. Фіксація частинок сечі цікава при плануванні централізованого використання автоматизованих систем. Фіксатори можуть бути адаптовані після перевірки за допомогою нової технології (**Таблиця 39**).

Бактеріальні культури: зразок, що потребує бактеріологічного дослідження, необхідно зібрати в чистий контейнер і провести дослідження в лабораторії протягом 2-6 годин. Зразки

повинні бути охолоджені при $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ без консерванту, якщо очікується затримка дослідження >2 год. Згодом необхідно провести дослідження протягом 24 годин [2, 22]. Якщо затримка дослідження неминуха і охолодження неможливе, необхідно використовувати контейнери, попередньо заповнені консервантом, наприклад, тільки борною кислотою [71] або в поєднанні з форміатом чи іншими стабілізуючими середовищами [72, 73]. Борна кислота стабілізує кількість лейкоцитів та концентрацію бактерій у сечі, що зберігається при температурі $+20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 24 годин. Однак слід зазначити, що борат може пригнічувати, зокрема, ріст *Pseudomonas spp.* [74]. Оскільки концентрація борної кислоти може бути критичною для успішної консервації, контейнери, що містять борну кислоту, необхідно заповнювати до зазначеної лінії для досягнення правильної концентрації боратів. (Додаток І.2, Таблиця 39).

Біобанки: Зразки сечі, зібрані для біобанків, мають різні специфікації залежно від передбачуваної аналітики. Багато аналітів є стабільними у зразках сечі, які зберігаються при $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 24 годин перед кріоконсервацією; однак існують чутливі аналіти, наприклад, у метаболоміці [75].

РЕКОМЕНДАЦІЯ 21: Збереження зразків сечі є обов'язковим, якщо зразок не аналізується протягом 2-6 годин після сечовипускання. Розгляньте можливість охолодження, якщо це можливо. Вказівки щодо критеріїв успішної консервації більшості найпоширеніших вимірювань у сечі наведені в цій настанові. (1, В)

3.3.1 Критерії успішного консервування

Згідно з розділом 6.6.3 стандарту ISO 15189:2022 [21], витратні матеріали, які можуть вплинути на якість оцінки, часто потребують проведення верифікації з відповідними клінічними зразками, незважаючи на те, що виробники вже провели їх валідацію перед використанням. Багато звичайних аналітів сечі демонструють експоненціальні зміни своєї концентрації при захворюваннях, тоді як концентрація деяких інших компонентів – змінюється лінійно. З огляду на цей факт, пропонується використовувати відповідні критерії для консервування зразків.

3.3.1.1 Хімічне дослідження

Прикладом експоненціальних змін для хімічних вимірювальних величин є екскреція альбуміну в сечу, починаючи від концентрації креатиніну 3 мг/ммоль до 30 мг/ммоль креатиніну або ж більше при нефропатіях (що відповідає $30\text{--}300\text{ мг/г}$ креатиніну, відповідно). Екскреція електролітів і деяких метаболітів, таких як натрій, урати або цитрат, зазвичай збільшується або зменшується при захворюваннях лінійним шляхом. Для лінійної залежності передбачається, що бажаним є збереження вихідної концентрації на 90 % (щонайменше 80 %), щоб залишатися незначною в порівнянні з внутрішньоіндивідуальною біологічною варіацією (зміни діурезу або дієти).

3.3.1.2 Підрахунок формених елементів

Кількість лейкоцитів (WBC) і еритроцитів (RBC) коливається від нижче $10 \times 10^6/\text{л}$ до 3–4 експоненціально вищих показників, а бактерій в сечі від $10 \times 10^6/\text{л}$ до 4–5 експоненціально вищих показників у клінічних зразках. Кількість збережених формених елементів у вихідному зразку сечі пропонується визначити як максимум дворазову зміну (максимальна втрата на -50 % або збільшення до +100 %) від вихідної концентрації в сечі WBC, RBC або

інших клітин, щоб залишатися незначними в порівнянні з експоненціальними щодо визначених захворювань, відповідно до класифікації захворювань [70, 76].

3.3.1.3 Бактеріологічний посів

Доволі широкі межі є характерними для кількості бактеріальних колоній у культурі. Вони коливаються від 10^2 до 10^5 КУО/мл (або від 10^5 до 10^8 КУО/л). Менш ніж триразова (0,5 за шкалою $\log_{10}$, що відповідає $\sqrt[3]{10}=3,1$) зміна (збільшення або зменшення) концентрації бактерій в індексному (оцінюваному?) зразку сечі вважається критерієм його успішного збереження (консервування), якщо порівнювати з охолодженим контрольним зразком сечі.

Валідація нових типів контейнерів або принципів забору

Пропонується використовувати наступну процедуру для валідації нових типів контейнерів для зберігання культури бактерій, яку модифіковано на основі опублікованого прикладу [77], і дослідження консервування при підрахунку формених елементів.

Зразки: для оцінки потенційного консервування рекомендується репрезентативний вибір АТСС або еквівалентних штамів, таких як *E. coli* 25,922, *E. faecalis* 29,219, *P. aeruginosa* 27,853 і *S. pneumoniae* 6,305 (див. таблицю 35 і розділ 7.4.4.4). Їх слід додавати в стерильну відфільтровану сечу здорових донорів, які не отримують антимікробної терапії. Крім того, слід зібрати клінічні зразки, які націлені на репрезентативні уропатогени та ріст полімікробів за клінічно значущої кількості колоній, а також негативні зразки в культурі (менше ніж 30 % від загальної кількості зразків).

Процедура. Аліквоти досліджуваних зразків спершу інокують у звичайну бактеріальну культуру перед консервуванням (точка часу T_0). Для тестування системи консервування, зразки зберігаються при кімнатній температурі протягом 24 годин (точка часу T_{24}) – і, за бажанням, протягом 48 годин (T_{48}) перед інокуляцією наступних бактеріальних культур, якщо це необхідно для верифікації рутинної практики (наприклад, через затримку транспортування). Паралельно, пробірки з позитивним контролем (зберігаються при кімнатній температурі без консервації) і контрольною процедурою (охолоджені при $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ без консервування) з тими самими зразками культивуються негайно та після тих самих періодів спостереження. Підрахунок колоній на T_{24} і, необов'язково, на T_{48} , порівнюється з початковим підрахунком (T_0) у кожній системі консервування або з еталонним консервуванням при $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$, використовуючи таблицю непередбачених обставин із локально скоригованими категоріями значного росту. Приклад таблиці (Таблиця 4) може бути модифікований за потреби.

Таблиця 4

Приклад порівняння щодо збереження росту бактерій

Система консервування для тестування чи контролю		Оригігальний ріст (T_0), нижня межа для кожної категорії при підрахунку колоній, КУО/мл					
		Негативний	10^2	10^3	10^4	10^5	Змішана флора
Подальше зростання (T_{24}), нижня межа для кожної категорії, КУО/мл	Негативний 10^2 10^3 10^4 10^5 Змішана флора						

Оцінка. Підрахунок колоній, отриманий із перевіреної системи консервування на T_{24} , не повинен суттєво відрізнятися від підрахунку, отриманого зі зразків T_0 та підрахунку з еталонною (референтною) системою (при температурі охолодження) на T_{24} . Статистичну значущість відмінностей бажано оцінювати за допомогою тестів порядкової шкали (див. Розділи 5.2.3.3 та 7.4.4.5), порівнюючи розміри відмінностей із діагональною згодою. Розрахунок за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона (=критерій узгодженості тест відповідності) можливий, якщо відстань від погоджених значень не важлива. Ріст полімікробів (змішана флора) виключається з частот, якщо їхні колонії не враховуються. Оцінка клінічної значущості повинна супроводжуватися статистичною оцінкою.

Перевірка контейнерів для зберігання перед використанням

Нещодавнє дослідження підкреслює важливість оцінки навіть комерційно доступних контейнерів для зберігання в клінічних лабораторіях, щоб переконатися в відповідних характеристиках ефективності перед їх використанням [78].

Систему для зберігання можна протестувати, використовуючи змішану сечу, зроблену з стерильної фільтрованої сечі, яку відібрали у здорових донорів, які не отримували антимікробної терапії. Кілька релевантних еталонних штамів або еквівалентів можуть бути достатніми для демонстрації придатності (див. Таблицю 33). Необхідно перевірити різницю менше ніж у три рази ($0,5$ у шкалі $\log_{10}$, що відповідає $\sqrt{10}=3,1$) між перевіреними консервованими зразками при $18 \pm 2^\circ\text{C}$ та охолодженими контрольними зразками при $+5^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ через 24 год. Метод для кількісного визначення є рекомендований в розділі 7.4.4.4.

3.4 Контейнери для забору

Стерильний відбір зразків сечі важливий для мікробіологічних тестів із сечі, але він також може впливати на деякі хімічні вимірювання. Стерильність контейнерів для збору означає, що всередині нерозкритого та невикористаного контейнера відсутні мікроорганізми, які можуть спричинити контамінацію. Виробники контейнерів повинні задокументувати відповідність свого продукту запланованому клінічному використанню (див. Розділ 7.5.2 щодо меж значущості росту бактерій). Слід пам'ятати, що аналізатор елементів або метод ампліфікації виявлять навіть non-revivable bacteria (у яких пошкоджено мембрану, нежиттєздатні). Крім того, оскільки проблема відходів стає все більш важливою в усьому світі, заохочується розробка екологічно безпечних матеріалів для всіх одноразових контейнерів.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 22. Виробникам рекомендовано дотримуватися технічних характеристик контейнерів для збору сечі, наведених у цій настанові, для покращення якості клінічних зразків сечі. Зазначені специфікації можуть бути переглянуті після технічних або клінічних доказів. (1, B)

Контейнери та пробірки (ємності), які містять або зберігають зразки сечі після збору, повинні відповідати Європейському регламенту 2017/746 щодо медичних виробів для діагностики *in vitro* (IVDR, інструменти та їх аксесуари), відповідно до наведених у статті 2 [79]. Вони належать до пристроїв класу А відповідно до Правил класифікації 5с Додатку VIII Регламенту IVDR. Європейський регламент 2017/745 щодо медичних пристроїв (MDR) охоплює деякі пристрої, які використовуються для первинного збору зразків, класифіковані як неінвазивні пристрої класу I (наприклад, пакети) або як інвазивні пристрої класу Іа-ІІb (наприклад, сечові катетери) згідно з Правилами один і 5–6 у Додатку VIII Регламенту MDR [80].

Наступні підрозділи містять практичні деталі, які вважаються важливими для збору, транспортування та аналітичних контейнерів, що їх використовують для аналізу сечі, включно з бактеріальними культурами сечі.

3.4.1 Контейнери для збору різних типів зразків

Одноразові (однопорожнинні) зразки: конструкція контейнерів для збору повинна забезпечувати виявлення уропатогенних бактерії навіть у особливих ситуаціях, наприклад, на рівні 10^1 КУО/мл (еквівалентно 10^4 КУО/л) [2]. Контейнер для первинного збору сечі має бути чистим і мати місткість не менше 50–100 мл з отвором діаметром не менше 5 см, щоб забезпечити легкий забір сечі як для чоловіків, так і для жінок. Контейнер повинен мати широку основу, щоб уникнути випадкового розливання, і бути закритий кришкою, щоб його можна було транспортувати та зберігати без витікання вмісту. Контейнер і його кришка не повинні містити інтерферуючих речовин і не повинні поглинати або змінювати компоненти сечі, які підлягають дослідженню. Ті частини контейнера та його кришки, які контактують зі зразком сечі, не повинні сприяти мікробному забрудненню після збору зразка.

Час збору: для багатьох хімічних компонентів важливі кількісні показники виведення. Контейнер, призначений для 24-годинного або нічного збору сечі, повинен мати місткість 2–3 л. Контейнер має бути виготовлений з матеріалів, які запобігають

- прилипанню (адгезії) компонентів сечі,
- впливу прямого світла на сечу, що може змінити клінічно важливі метаболіти,
- забруднення ззовні, коли контейнер закритий.

Стабілізатори зазвичай запобігають метаболічним та іншим змінам компонентів сечі. Контейнер повинен дозволяти використання рекомендованих консервантів, зазначених у Додатку I.2, Таблиця 40.

3.4.2 Контейнери для транспортування, зберігання та дослідження

Вторинні контейнери (для основного аналізу сечі та бактеріального посіву, зазвичай, пробірки для дослідження) повинні легко наповнюватись із первинного контейнера без ризику розливу або забруднення. Пробірка має бути напівпрозорою, щоб забезпечити чіткий огляд зразка. Крім того, слід мінімізувати можливий негативний вплив вакуумної аспірації на концентрацію клітинних елементів, оскільки висока потужність всмоктування через голку шприца малого калібру може зруйнувати форменні елементи під час аспірації у вторинні контейнери [81, 82].

Перед транспортуванням зразок сечі бажано розділити на аліквоти відповідно до потреб їх збереження. Необхідний обсяг зазвичай становить 1–10 мл для хімічних і морфологічних досліджень, іноді до 100 мл для спеціальних хімічних аналізів. Для мікробіологічного дослідження достатньо 1–3 мл сечі в чистій ємності. Для великих лабораторій необхідний стандартизований контейнер об'ємом 3–10 мл для автоматизованих аналітичних систем.

Пробірки для вимірювання тест-смужками, підрахунку формених елементів або бактеріальної культури сечі повинні зберігати зразок придатним для аналізу при температурі $+20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ або при $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ (пробірки без консервантів при дослідженні бактерій) як зазначено принаймні протягом 24 годин, а бажано протягом 72 годин (під час вихідних можуть не застосовуватися для посіву сечі). Специфікації для оцінки збереження наведені в розділі 3.3, а зібрані відомості щодо допустимого часу збереження зразків наведено в Додатку I.2, Таблиця 39.

Для аналізу клітинних елементів сечі та бактеріальної культури насамперед рекомендуються зразки, які не були відцентрифугованими. Дослідження концентрованого осаду сечі (шляхом центрифугування) необхідне лише при низьких концентраціях часточок осаду. Традиційні пробірки для аналізу сечі мають конічну форму, що дозволяє зливати супернатант для концентрування зразка після центрифугування. Більш точний об'єм осаду та концентрування часток досягають шляхом відсмоктуванням надосадової рідини з подальшим обережним ресуспендуванням осаду в точному об'ємі. На додаток до автоматизованих аналізів, пробірка з круглим дном працює краще, ніж конічна, і її слід враховувати при підрахунку клітинних елементів сечі після центрифугування [83]. Процедури аналізу для підрахунку формених елементів описані в розділах 6.2.3 (рутинні процедури) та 6.2.2 (референс-процедура).

Пробірки для дослідження зразків, призначені для кількісного хімічного аналізу, повинні зберігати зразок інтактним, а кришка має залишатися закритою після заморожування та під час центрифугування до $3000\times g$ (відносна відцентрова сила, RCF) протягом 15 хвилин. Розмір, структура та довжина вторинного контейнера змінюються залежно від потреб діагностичних процедур. Зберігання зразків для досліджень, пов'язаних з нирками та сечовивідними шляхами, описано в Додатку I.2, Таблиця 40.

3.4.3 Порядок забору – від первинного контейнера до вторинних контейнерів

Пропонується наступний порядок забору з первинного контейнера, який буде використовуватися для наповнення вторинних контейнерів:

(1) Початкова пробірка без консервантів, щоб перевірити практику наповнення (наприклад, пробірка для тест-смужки або співвідношення альбуміну до креатиніну), якщо її дають пацієнту без попереднього досвіду заповнення вторинних контейнерів.

(2) Пробірки для мікробіологічних тестів – спочатку пробірки без консервантів, потім пробірки з консервантами

(3) Пробірки для хімічних тестів – спершу можливі пробірки без консервантів, якщо вони не використовуються на етапі (1), потім пробірки з консервантами

Запропонований порядок забору відображає оцінку робочої групи про те, що ризик інтерференції добавок з мікробіологічних пробірок на результати хімічних тестів у випадках перенесення є менш ймовірним, ніж ризик забруднення мікробіологічних пробірок, що містять консервант, бактеріями зі шкіри пацієнта, якщо спочатку заповнювати всі пробірки без консервантів (включно з пробірками для хімічних тестів).

3.4.4 Маркування

Усі контейнери для клінічних зразків повинні бути марковані водостійкою етикеткою, яка залишається приклеєною під час охолодження та заморожування. Етикетки з кодами SPREC [84] рекомендовано для біобанкінгу, коли потрібно включити деталі преаналітичних етапів. В іншому випадку етикетка, створена інформаційною системою лікарні або лабораторії, повинна включати штрих-код, який дозволяє простежити деталі замовленого зразка: код направлення на дослідження, ідентифікацію пацієнта та підрозділ, який скерував, попередній або зафіксований час забору, спосіб забору та будь-яку додаткову преаналітичну інформацію в закодованій формі. Деталі щодо можливих консервантів мають бути вказані на окремій етикетці, включно з будь-яким відповідним символом небезпеки. Маркування не повинно заважати чіткому огляду зразка.

3.4.5 Пакування

Коли біологічні рідини надсилаються поштою до віддаленої лабораторії, слід додати додаткові етикетки про біологічну небезпеку. Пакування 1690 EFLM Європейської Настанови з дослідження сечі 2023 мають відповідати вимогам для категорії А інфекційної речовини (UN 2814) або категорії В (UN 3373) для можливих інфекційних речовин, які не відповідають критеріям для включення до категорії А. Підготовлені пакунки повинні транспортуватись як небезпечні вантажі відповідно до рекомендацій Організації Об'єднаних Націй щодо перевезення небезпечних вантажів [85].

3.5 Рекомендації щодо забору та консервування

№	Рекомендації	Сила рекомендацій (1–2) та Рівень доказовості (A-D) ^a	Розділ, в якому обговорено
12	Першу ранкову сечу рекомендується збирати після 8-годинного періоду перебування в лежачому положенні та після 4-8-годинної утримання в сечовому міхурі. Другу ранкову сечу рекомендується розглядати в амбулаторних пацієнтів, а випадкову сечу в екстрених пацієнтів, якщо це необхідно.	1, В	3.1.1-3.1.3
13	Співвідношення вимірюваної величини до референтної, наприклад, відношення вимірюваних величини до концентрації креатиніну в сечі з одноразових зразків, рекомендується замінювати на збір сечі за певний час для хімічних вимірювань через меншу кількість невідповідностей. Потрібна верифікація відповідної вимірюваної величини для нової групи пацієнтів перед клінічним застосуванням.	1, А	3.1.5
14	Рекомендовано використовувати індикатор якості (QI ІЯ) для постійного вдосконалення зразків середньої порції сечі. Попередньою ціллю для оцінки є максимальний рівень < 15 % полімікробного росту при 10 ⁴ КУО/мл (або 10 ⁷ КУО/л) у культурі сечі, якщо інше не розраховано на рівні лабораторії.	1, С	3.2
15	Збір середньої порції сечі наполегливо рекомендується для одноразових зразків сечі через нижчий рівень контамінації в порівнянні зі зразками першої порції.	1, В	3.2.1

Клінічні рекомендації

№	Рекомендації	Сила рекомендацій (1–2) та Рівень доказовості (A-D) ^a	Розділ, в якому обговорено
16	Гігієна зовнішніх статевих органів перед забором середньої порції сечі рекомендована на основі практичних доказів про підвищений полімікробний ріст серед значної групи пацієнтів без очищення. Не рекомендується використовувати антисептики, щоб уникнути пригнічення росту. Проте, за умов належного виконання пацієнтами процедури забору середньої порції сечі, без гігієни, може задовольнити діагностичні потреби.	2, C	3.2.1
17	Для встановлення діагнозу ІСШ (інфекції сечовивідних шляхів) у дітей або літніх пацієнтів без контролю сечовипускання рекомендовано одноразовий катетерний зразок сечі або зразок отриманий шляхом надлобкової аспірації.	1, B	3.2.3
18	Зразки сечі НЕ слід брати з мішка для забору постійного катетера. Зразок необхідно зібрати після видалення старого катетера та забору зразка через новий катетер.	1, B	3.2.4
19	Зразки сечі зі спеціальних колекційних подушечок або мішків можуть бути використані для виключення інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) у маленьких немовлят, але вони легко контамінуються. Розгляньте можливість забору спонтанно випущеної сечі. Використання нестандартних підгузків не рекомендується. Позитивний ріст бактерій рекомендується підтвердити за допомогою одноразового катетера або збору сечі через надлобкову аспірацію (SPA).	1, B	3.2.6
20	Рекомендовано документувати фактичний час забору сечі та повідомляти його аналітичному центру разом із зразком, щоб забезпечити оцінку придатності зразка після преаналітичної затримки та умов зберігання перед аналізом.	1, B	3.3

Клінічні рекомендації

№	Рекомендації	Сила рекомендацій (1–2) та Рівень доказовості (A-D) ^a	Розділ, в якому обговорено
21	Консервування зразків сечі є обов'язковим, якщо зразок не буде аналізовано протягом 2–6 годин після сечовипускання. За можливості, розгляньте варіант охолодження. У цьому керівництві містяться вказівки щодо критеріїв успішного збереження для найбільш поширених вимірювань у сечі.	1, B	3.3 і Додаток 1.2
22	Виробники рекомендують дотримуватися технічних характеристик контейнерів для забору сечі, наведених у цьому керівництві, для того, щоб покращити якість клінічних зразків сечі. Наведені специфікації відкриті для перегляду після отримання технічних чи клінічних доказів.	1, B	3.4

^aСила рекомендацій: 1=сильна, 2=слабка рекомендація. Рівні доказовості: A=висока, B=помірна, C=низька якість доказів, D=консенсус експертів. Лабораторну модифікацію оцінки GRADE [86] описано у Вступі.

Подяки: EFLM Європейська Настанова з аналізу сечі 2023 була розроблена та написана EFLM Task and Finish Group Urinalysis (TFG-U) під наглядом Наукового комітету Європейської федерації клінічної хімії та лабораторної медицини (EFLM). Зміст розділів 1, 3 та 7 схвалено Європейським товариством клінічної мікробіології та інфекційних захворювань (ESCMID). Інші подяки, етичні декларації та фінансування досліджень див. у Резюме Настанови.

3.6 Список літератури до розділу «Збір та зберігання зразків»

1. Brunzel NA. Fundamentals of urine and body fluid analysis. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1994.
2. Chan WW. Chapter 3.12. Urine cultures. In: LeberAL, editor. in-chief. Clinical Microbiology Procedures Handbook, 4th ed. Washington DC: ASM Press; 2016.
3. ECLM. European Urinalysis Guidelines. Kouri T, Fogazzi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, Guder WG, editors. ScandJ Clin Lab Invest 2000;60(231 Suppl):1–96.
4. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, CaiT, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU Guidelines: Urological infections [The Full Text Online]. ISBN 978-94-92671-19-6. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2023. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections> [Accessed 1 Aug 2023].
5. Sun Q, Bertrand KA, Franke AA, Rosner B, Curhan GC, Willett WC. Reproducibility of urinary biomarkers in multiple 24-h urine samples. Am J Clin Nutr 2017;105:159–68.
6. Murakami K, Sasaki S, TakahashiY, Uenishi K, WatanabeT, KohriT, et al. Sensitivity and specificity of published strategies using urinary creatinine to identify incomplete 24-h urine collection. Nutrition 2008; 24:16–22.
7. Forni OgnaV, OgnaA, Vuistiner P, Pruijm M, Ponte B, Ackermann D, et al. The Swiss Survey on Salt Group. New anthropometry-based age- and sex-specific reference values for urinary 24-hour creatinine excretion based on the adult Swiss population. BMC Med 2015;13:40.

8. Tormo C, Lumbreras B, Santos A, Romero L, Conca M. Strategies for improving the collection of 24-hour urine for analysis in the clinical laboratory: redesigned instructions, opinion surveys, and application of reference change values to micturition. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:1954–60.
9. ShibabiZK, Schwartz RP, Pugia MJ. Decreasing the variability observed in urine analysis. *Ann Clin Lab Sci* 2001;311:99–102.
10. Brandt JR, Jacobs A, Raissy HH, Kelly FM, Staples AO, Kaufman E, et al. Orthostatic proteinuria and the spectrum of diurnal variability of urinary protein excretion in healthy children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1131–7.
11. Andersson L, Haraldsson B, Johansson C, Barregard L. Methodological issues on the use of urinary alpha-1-microglobulin in epidemiological studies. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1252–6.
12. Lane C, Brown M, Dunsmuir W, Kelly J, Mangos G. Can spot urine protein/creatinine ratio replace 24 h urine protein in usual clinical nephrology? *Nephrology* 2006;11:245–9.
13. Guy M, Borzomato JK, Newall RG, Kalra PA, Price CP. Protein and albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24 h protein and albumin loss inpatients with kidney disease. *Ann Clin Biochem* 2009;46:468–76.
14. Rodelo-Haad C, Esquivias-Motta E, Aguera ML, Aljama P, Rodriguez- Benot A. 24-Hour proteinuria versus spot protein-creatinine ratio for kidney transplant management in clinical practice. *Transplant Proc* 2018;50:560–4.
15. Medina-Rosas J, Yap KS, Anderson M, Su J, Touma Z. Utility of urinary protein-creatinine ratio and protein content in a 24-hour urine collection in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis [Review]. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1310–9.
16. Pappanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2008;112:135–44.
17. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome inpatients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4342.
18. Waugh J, Hooper R, Lamb E, Robson S, Shennan A, Milne F, et al. Spot protein-creatinine ratio and spot albumin-creatinine ratio in the assessment of pre-eclampsia: a diagnostic accuracy study with decision-analytic model-based economic evaluation and acceptability analysis. *Health Technol Assess* 2017;21:1–90.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney IntSuppl* 2013;3:1–150.
20. Delanghe JR, Speeckaert MM. Preanalytics in urinalysis [Review]. *Clin Biochem* 2016;49:1346–50.
33. Marzuillo P, Guarino S, Furlan D, Pecoraro A, Pedullà M, Miraglia Del Giudice E, et al. Cleaning the genitalia with plain water improves accuracy of urinedipstickin childhood. *Eur J Pediatr* 2018;177: 1573–9.
34. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB Jr., et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the infectious diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis* 2013;57:e22–e121.
35. Clarridge JE, Johnson JR, Pezzlo MT, Cumitech 2B, laboratory diagnosis of urinary tract infections. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1998.
36. Holm A, Aabenhus R. Urine sampling techniques in symptomatic primary-care patients: a diagnostic accuracy review. *BMC Fam Pract* 2016;17:72.
37. Llor C, Moragas A, Aguilar-Sánchez M, García-Sangenís A, Monfà R, Morros R. Best methods for urine sample collection for diagnostic accuracy in women with urinary tract infection symptoms: a systematic review. *Fam Pract* 2023;40:176–82.
38. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med* 2000;160:2537–40.
39. Schneeberger C, van den Heuvel ER, Erwich JJ, Stolk RP, Visser CE, Geerlings S. Contamination rates of three urine-sampling methods to assess bacteriuria in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2013;121:299–305.
40. Bradbury SM. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *J Roy Coll Gen Pract* 1988;38:363–5.
41. Monsen T, Rydén P. A new concept and a comprehensive evaluation of Sysmex UF-1000i flow cytometer to identify culture-negative urine specimens in patients with UTI. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36: 1691–703.
42. Gilboe HM, Reiakvam OM, Aasen L, Tjæde T, Bjerner J, Ranheim TE, et al. Rapid diagnosis and reduced workload for urinary tract infection using flowcytometry combined with direct antibiotic susceptibility testing. *PLoS One* 2021;16:e0254064.
43. Jackson SR, Dryden M, Gillett P, Kearney P, Weatherall R. A novel midstream urine-collection device reduces contamination rates in urine cultures amongst women. *BJU Int* 2005;6:360–4.
44. Cheng YW, Wong SN. Diagnosing symptomatic urinary tract infections in infants by catheter urine culture. *J Paediatr Child Health* 2005;41:437–40.
45. Roberts KB. Subcommittee on urinary tract infection for American Academy of Pediatrics. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128: 595–610.

46. Subcommittee on Urinary Tract Infection. AAP Subcommittee on urinary tract infection. Reaffirmation of AAP clinical practice guideline: the diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2–24 months of age. *Pediatrics* 2016; 138:e20163026.
47. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625–63.
48. Bergqvist D, Bronnestam R, Hedelin H, Stahl A. The relevance of urinary sampling methods in patients with indwelling Foley catheters. *Br J Urol* 1980;52:92–5.
49. 't Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RJM, Quaedackers J, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol* 2021;17:200–7.
50. Trapper AD. Suprapubic aspiration. Overview. Medscape article; 2022. <https://emedicine.medscape.com/article/82964-overview> [Accessed 20 Sep 2023].
51. Liaw LCT, Nayar D, Pedler SJ, Coulthard MG. Home collection of urine for culture from infants by three methods: survey of parents' preferences and bacterial contamination rates. *BMJ* 2000;320: 1312–3.
52. Macfarlane PI, Ellis R, Hughes C, Houghton C, Lord R. Urine collection pads: are samples reliable for urine biochemistry and microscopy? *Pediatr Nephrol* 2005;20:170–9.
53. Edwards A, van der Voort J, Newcombe R, Thayer H, Verrier Jones K. A urine analysis method suitable for children's nappies. *J Clin Pathol* 1997; 50:569–72.
54. LiPS, MaLC, Wong SN. Is bag urine culture useful in monitoring urinary tract infection in infants? *J Paediatr Child Health* 2002;38:377–81.
55. Etoubleau C, Reveret M, Brouet D, Badier I, Brosset P, Fourcade L, et al. Moving from bag to catheter for urine collection in non-toilet-trained children suspected of having urinary tract infection: a paired comparison of urine cultures. *J Pediatr* 2009;154:803–6.
56. Kaufman J, Fitzpatrick P, Tosif S, Hopper SM, Donath SM, Bryant PA, et al. Faster clean catch urine collection (Quick-Wee method) from infants: randomised controlled trial. *BMJ* 2017;357:j1341.
57. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968;5:492–518.
58. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, Alexander RB, Fowler JE Jr., Zeitlin S, et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol* 2006;176:119–24.
59. Tencer J, Thysell H, Andersson K, Grubb A. Stability of albumin, protein HC, immunoglobulin G, kappa- and lambda-chain immunoreactivity, orosomucoid and alpha-1 antitrypsin in urine stored at various conditions. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;54:199–206.
60. Tencer J, Thysell H, Andersson K, Grubb A. Long-term stability of albumin, protein HC, immunoglobulin G, kappa- and lambda-chain immunoreactivity, orosomucoid and alpha-1 antitrypsin in urine stored at –20 °C. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:67–72.
61. Klasen IS, Reichert LJ, de Kat Angelino CM, Wetzels JF. Quantitative determination of low and high molecular weight proteins in human urine: influence of temperature and storage time. *Clin Chem* 1999;45:430–2.
62. Feres MC, Bini R, De Martino MC, Biagini SP, de Sousa AL, Campana PG, et al. Implications for the use of acid preservatives in 24-hour urine for measurements of high demand biochemical analytes in clinical laboratories. *Clin Chim Acta* 2011;412:2322–5.
63. Cadamuro J, Decco C, Frans G, Auer S, von Meyer A, Kniewallner KM, et al. On behalf of the European Federation of clinical chemistry and laboratory medicine (EFLM) working group “preanalytical phase” (WG-PRE). Acidification of 24-hour urine in urolithiasis risk testing: an obsolete relic? *Clin Chim Acta* 2022;532:1–9.
64. Mayo Clinic Laboratories. Urine preservatives – collection and transportation for 24-hour urine specimens; 2023. <https://www.mayocliniclabs.com/> [Accessed 19 Oct 2023].
65. Gómez-Rioja R, Segovia Amaro M, Diaz-Garzón J, Miquel Bauçà J, Martínez Espartosa D, Pilar Fernández-Calle P. A protocol for testing the stability of biochemical analytes. Technical document. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:1829–36.
66. Trigger DR, Smith JWG. Survival of urinary leucocytes. *J Clin Path* 1966;19: 443–7.
67. Kierkegaard H, Feldt-Rasmussen U, Hoerder M, Andersen HJ, Jørgensen PJ. Falsely negative urinary leukocyte counts due to delayed examination. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:259–61.
68. Schumann GB, Schumann JL, Marcussen N. Cytodiagnostic urinalysis of renal and lower urinary tract disorders. New York-Tokyo: Igaku Shoin; 1995.
69. Ampalahan M, Birch DF, Becker GJ. Chemical preservation of urine sediment for phase contrast microscopy examination. *Nephron* 1994; 68:180–3.
70. Kouri T, Malminiemi O, Penders J, Pelkonen V, Vuotari L, Delanghe J. Limits of preservation of samples for urine strip tests and particle counting. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:703–13.
71. Porter IA, Brodie J. Boric acid preservation of urine samples. *BMJ* 1969; ii:353–5.

72. Watson PG, Duerden BI. Laboratory assessment of physical and chemical methods of preserving urine specimens. *J Clin Pathol* 1977;30:532-6.
73. Lauer BA, Reller LB, Mirrett S. Evaluation of preservative fluid for urine collected for culture. *J Clin Microbiol* 1979;10:42-5.
74. Eriksson I, Lindman R, Thore M. Microbiological evaluation of a commercial transport system for urine samples. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:325-35.
75. Peakman TC, Elliott P. The UK Biobank sample handling and storage validation studies. *Int J Epidemiol* 2008;37:i2-6.
76. Kouri T, Vuotari L, Pohjavaara S, Laippala P. Preservation of urine for flow cytometric and visual microscopic testing. *Clin Chem* 2002;48:900-5.
77. Eisinger SW, Schwartz M, Dam L, Riedel S. Evaluation of the BD Vacutainer Plus Urine C&S preservative tubes compared with nonpreservative urine samples stored at 4 C and room temperature. *Am J Clin Pathol* 2013;140:306-13.
78. Agergaard CN, Jensen JM, Klein K, Rosenvinge FS, Stærk K. A comparative evaluation of commercial boric acid containers for preserving microorganisms in urine specimens. *Clin Microbiol Infect* 2023;29:401-3.
79. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU (Text with EEA relevance). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0746-20230320>. [Accessed 6 Nov 2023].
80. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC (Text with EEA relevance). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0745-20230320>. [Accessed 6 Nov 2023].
81. Langlois MR, Delanghe JR, Steyaert SR, Everaert KC, De Buyzere ML. Automated flow cytometry compared with an automated dipstick reader for urinalysis. *Clin Chem* 1999;45:118-22.
82. DeBunne N, Delanghe J, Raman L, Oyaert M. Urine transfer devices may impact urinary particle results: a pre-analytical study. *Clin Chem Lab Med* 2023;61:2186-94.
83. Koivula T, Grönroos P, Gävert J, Icen A, Irjala K, Penttilä I, et al. Basic urinalysis and urine culture: Finnish recommendations from the working group on clean midstream specimens. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50:26-33.
84. International Society for Biological and Environmental Repositories, ISBER. Standard PREanalytical Code (SPREC) v2.0. <https://www.isber.org/page/SPREC> [Accessed 19 Oct 2023].
85. United Nations (UN). Economic Commission for Europe (UNECE) and UN Economic and Social Council (ECOSOC), Committee of Experts on the Transport of Dangerous Goods share a Working Party on the Transport of Dangerous Goods (WP.15) that publishes recommendations on the Transport of Dangerous Goods. <https://unece.org/publications/transport/dangerous%20goods> [Accessed 6 Nov 2023].
86. Gyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. For the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.

Timo T. Kouri*

4. РІВНІ ТОЧНОСТІ АНАЛІЗУ СЕЧІ

4.1 Термінологія, що використовується для опису точності досліджень

У аналізі сечі загальний термін «дослідження» формально використовується замість терміну «вимірювання», який відноситься до кількісної оцінки, оскільки клінічно дослідження сечі також виявляє та диференціює сечові складові / часточки сечі або види бактерій, тобто якісні або номінальні властивості [1]. Тести аналізу сечі та бактеріального посіву сечі традиційно складаються з візуальної мікроскопії, застосування хімічних смужкових тестів і мануального бактеріологічного посіву з різною невизначеністю результатів. Термін *номінальна шкала дослідження* використовується для опису процедури виявлення та ідентифікації номінальних властивостей.

Перед клінічним використанням нових пристроїв і технологій, необхідно порівняти нову процедуру дослідження зі старим аналізом для того самого аналіту (вимірюваної величини). Щоб уникнути порівняння невідповідних пар (наприклад, порівняння «яблук» з «апельсинами»), потрібна процедура перевірки з вищим порядком точності, що дозволить оцінити точність як нової, так і застарілої процедури. У метрології точність визначається, як «близькість відповідності між значенням вимірюваної величини та справжнім значенням величини, що вимірювалась» [1]. Ланцюг простежуваності формується з послідовності калібрувань від найвищої доступної еталонної системи до фактичної рутинної вимірювальної системи. Невизначеність вимірювань зростає, а точність знижується впродовж послідовності калібрувань від первинних еталонних вимірювань до рутинних вимірювань [2].

У практиці клінічної акредитації нова процедура дослідження повинна бути валідована на її аналітичну ефективність і верифікована лабораторією кінцевого користувача перед її цільовим використанням [3]. Отже, референсна процедура потрібна для будь-якої нової процедури з метою клінічного використання, як вказується в стандарті з акредитації.

З метою оцінювання, методи дослідження сечі та бактеріального посіву сечі класифікуються за трьома рівнями точності (Таблиця 5).

Таблиця 5

Рівні точності методів дослідження сечі

Рівень 1.	Швидкі методи, що використовуються в екстрених випадках або в стаціонарі
Рівень 2.	Рутинні методики, що використовуються в стандартизованих рутинних дослідженнях
Рівень 3.	Вдосконалені порівняльні методики, що використовуються в якості референсних для рутинних методів

*Автор, який відповідає за листування: Timo T. Kouri, Department of Clinical Chemistry, University of Helsinki, Helsinki, Finland; and HUSLAB, HUS Diagnostic Center, Hospital District of Helsinki and Uusimaa, 00014 Helsinki, Finland.

E-mail: timo.kouri@helsinki.fi <https://orcid.org/0000-0002-3282-232X>

Через простоту та надійність у нелaborаторному та екстреному використанні більшість експрес-тестів (Рівень 1) застосовують або ординальну шкалу, або окремі граничні значення шкали співвідношення у звітах. Через їхню технологію вимірювання, отримані результати зазвичай містять притаманну неточність. При оцінюванні, їх слід порівнювати з методом вищого порядку, наприклад з кількісним рутинним методом (Рівень 2) для тієї самої вимірюваної величини. Кількісні рутинні методи в клінічній хімії зазвичай описуються за шкалою співвідношення та відстежуються до референсної процедури вищого порядку (Рівень 3) із доступними калібраторами, які забезпечують їхню точність.

Стандартизований підрахунок складових сечі (візуальна мікроскопія або автоматичний підрахунок) і рутинний бактеріальний посів зразків сечі представляють процедури дослідження Рівня 2, але простежуваність до еталонної процедури вищого порядку не є правилом. Європейські рекомендації EFLM щодо аналізу сечі наголошують на важливості розширених порівняльних методів або порівняльних методик (Рівень 3) для цих досліджень.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 23: Клінічним лабораторіям рекомендується чітко вказувати, який рівень аналітичної ефективності (рівні 1-3) є цільовим, коли вони налагоджують свої процедури дослідження сечі, включаючи номінальну шкалу досліджень. (1, Б)

4.2 Рівень 1: Швидкі методи

Швидкі методи використовуються для надання швидких, достатньо точних результатів для невідкладних потреб у клінічній службі. Багато інструментів є портативними та призначені для зручного використання та контролю якості, щоб їх можна було застосовувати в пунктах медичної допомоги. Одне або кілька діагностичних граничних значень для позитивних результатів зазвичай застосовуються у звітах. У крупніших лабораторіях паралельно були розроблені передові технології та пристрої для керування більшими робочими процесами швидких тестів.

Традиційним прикладом експрес-тестів, які обговорюються в цій настанові, є тест-смужка на кілька хімічних аналітів. Результати зі стріпів були представлені в рангах, офіційно «порядкова шкала значень величини», класифіковані як «негативні», «1+», «2+» або «3+», або з довільною концентрацією через невизначеність хімічної реакції на стріпах. Термін «напівкількісний» більше не рекомендується для опису порядкової шкали (див. 5.2.2 для даних вимірювань за допомогою мульті стріп-тестів).

ПРИМІТКА. Підрахунок складових елементів сечі іноді також називають «швидким методом» у контексті бактеріології, якщо він використовується для виявлення бактеріурії та лейкоцитурії при інфекціях сечовивідних шляхів до отримання результатів бактеріального посіву сечі. Проте принцип кількісного підрахунку складових сечі відноситься до процедур Рівня 2.

4.3 Рівень 2: Рутинні методи

Клінічні лабораторії документують більшість своїх результатів «кількісно», наприклад, за шкалою співвідношення через клінічну потребу в подальшому обстеженні пацієнтів або класифікації. Сучасні технології та людське оцінювання потребують досвідченого лабораторного персоналу, що призводить до централізованого тестування та автоматизованих методів. Рутинні були розроблені шляхом оптимізації продуктивності та швидкості, щоб задовольнити вимоги щодо часу виконання робіт. Їхня точність класифікується як Рівень 2 у

цій настанові. Точність рутинних кількісних методів краща, ніж у методів Рівня 1, оскільки процедури вимірювання були підтверджені еталонними процедурами та матеріалами.

Тести аналізу сечі, що належать до Рівня 2, включають кількісне визначення хімічних аналітів і звичайний підрахунок складових сечі. Кількісні вимірювання протеїнурії обговорюються в 5.3.2, а об'єму (діурезу) – в 5.4.2. Рутинний підрахунок складових сечі описано в 6.2 і 6.3. Рутинний бактеріальний посів зразків сечі також належить до цієї категорії, як зазначено в 7.4.

4.4 Рівень 3: Вдосконалені порівняльні методики

Процедури референсного дослідження (Рівень 3) необхідні для отримання результатів з вищою точністю, в порівнянні із рутинними методиками (Рівень 2), що дозволяє проводити поглиблені порівняння з референсними зразками вищого порядку. Як правило, розширені порівняльні методи не застосовуються для рутинного використання, оскільки вони потребують додаткових ресурсів або часу.

Офіційний опис референсної методики такий: *«Референсна вимірювальна методика - це методика виконання вимірювань, прийнята як така, що забезпечує результати вимірювань, які є придатними для їхнього використання за призначенням для оцінювання правильності вимірювання значень досліджуваної величини, отримані за допомогою інших вимірювальних методик для величин того самого виду, при калібруванні або для характеристики стандартних зразків»* [1].

Для досліджень за номінальною шкалою правильність може бути виражена як частота помилкової класифікації ідентифікованих властивостей (наприклад, категорії підрахованих складових сечі або видів бактерій в культурі), або ймовірністю достовірності класифікацій (наприклад, індекс достовірності для мас-спектрометрії).

Аналіт, при підрахунку складових сечі, є складним (суміш складників зі змінними згустками, розмірами або формами при підрахунку), а в бактеріальній культурі є складним і таким, що біологічно еволюціонує (колонії мінливих мікробів та їхні варіанти в культурі). Ось чому запропоновані процедури Рівня 3 необхідні для забезпечення підвищеної точності досліджень, але вони не настільки точні, як референсні процедури, описані для стабільних молекул, наприклад, для гемоглобіну крові A1c [4] або креатиніну плазми крові [5].

Удосконалена референсна процедура, яка називається вдосконалим методом порівняння для підрахунку складових сечі, обговорюється у 6.2.3, а для бактеріальної культури сечі – у 7.4.4.

4.5 Рекомендації щодо класифікації досліджень

№	Рекомендації	СР (1-2), та РД (A- D) ^a	Розділ, в якому обговорено
23	Клінічним лабораторіям рекомендується чітко виражати, який рівень аналітичної продуктивності (Рівні 1-3) є цільовим, коли вони встановлюють свої процедури дослідження сечі, включаючи номінальну шкалу досліджень.	1, B	4

^aСила рекомендацій (СР) – 1=сильна, 2=слабка рекомендація. Рівні доказовості (РД): A=висока, B=помірна, C=низька якість доказовості, D = консенсус експертів. Лабораторна модифікація рейтингу GRADE описана у Вступі.

Подяки: щодо подяк, етичних застережень та фінансування досліджень див. Резюме Настанови.

4.6 Список літератури до розділу «Рівні точності аналізу сечі»

1. BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, and OIML. International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM). Joint Committee for Guides in Metrology, JCGM 200:2012, 3rd ed. <https://www.bipm.org/en/committees/jc/jcgm/publications> [Accessed 8 Nov 2023].
2. White GH. Metrological traceability in clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 2011;48:393-409.
3. ISO 15189:2022. Medical laboratories - requirements for quality and competence. Available from: International Organization for Standardisation (ISO). <https://www.iso.org/standards.html> [Accessed 9 Nov 2023] In Europe, a national source of EN ISO standards is recommended.
4. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. IFCC Working Group on HbA1c Standardization. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem* 2004;50:166-74.
5. Thienpont LM, Van Landuyt KG, Stöckl D, De Leenheer AP. Candidate reference method for determining serum creatinine by isocratic HPLC: validation with isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry and application for accuracy assessment of routine test kits. *Clin Chem* 1995;41:995-1003.

Walter Hofmann and Timo T. Kouri*

5. ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СЕЧІ

Список скорочень до розділу «Хімічне дослідження сечі»

ACR albumin-to-creatinine ratio – САК, співвідношення альбуміну до креатиніну; AKI acute kidney injury – ГУН, гостре ураження нирок; APS analytical performance specification – САП, специфікація аналітичної продуктивності; CFB colonyforming bacteria – КУБ, колонієутворювальні бактерії; CFU colony-forming unit – КУО, колонієутворювальна одиниця; CKD chronic kidney disease – ХХН, хронічна хвороба нирок; CRM certified reference material – ССЗ, сертифікований стандартний зразок; CV coefficient of variation – КВ, коефіцієнт варіації; CVD cardiovascular disease – ССЗ, серцево-судинні захворювання; EAU European Association of Urology – ЄАУ, Європейська асоціація урологів; EFLM European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – ЄФЛМ, Європейська федерація клінічної хімії та лабораторної медицини; eGFR estimated glomerular filtration rate – рШКФ, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; EQA external quality assessment – ЗОЯ, зовнішня оцінка якості; ERA European Renal Association – ЕНА, Європейська ниркова асоціація; ESCMID European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ЄТКМІХ, Європейське товариство клінічних мікробіологів та інфекційних хвороб; ESRD end-stage renal disease – ТСНН, термінальна стадія ниркової недостатності; FN, false negative – ХНР, хибнонегативний результат; FP false positive – ХПР, хибнопозитивний результат; GFR glomerular filtration rate – ШКФ, швидкість клубочкової фільтрації; ICSH International Committee for Standardization in Hematology – МКСГ, Міжнародний комітет зі стандартизації в гематології; IDMS, isotope-dilution mass spectrometry – іРМС, мас-спектрометрія з ізотопним розведенням; ISO International Organisation for Standardization – МОС, Міжнародна організація зі стандартизації; IVDP in vitro diagnostic medical device regulation – регулювання медичних виробів для діагностики in vitro; JCGM, Joint Committee for Guides in Metrology – Об'єднаний комітет керівництв з метрології; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes (initiative) – Ініціатива з покращення результатів лікування ниркової недостатності; KIM-1, Kidney injury molecule-1 – молекула пошкодження нирок-1; KRT, Kidney replacement therapy – замісна ниркова терапія; L-FABP, liver fatty acid binding protein – білок печінки, що зв'язує жирні кислоти; LoC, Confirmation limit – межа підтвердження; LoD, detection limit – межа виявлення; MALDI-TOF, матрична лазерна десорбційна іонізація з матричною підтримкою час прольоту (мас-спектрометрія); MDR, medical device regulation – регулювання медичного обладнання; MS, мас-спектрометрія; NGAL, нейтрофільний желатиназа-асоційований ліпокалін; NIST, Національний інститут стандартів і технологій (Міністерство торгівлі США); RBC, Red blood cell(s), еритроцит; SI, міжнародна система одиниць; URL upper reference limit – ВМН, верхня межа норми; UTI urinary tract infection – ІСШ, інфекція сечовивідних шляхів; VIM, Міжнародний словник метрологічних термінів; WBC – білі кров'яні тільця, лейкоцити.

*Автор, який відповідає за листування: **Timo T. Kouri**, Department of Clinical Chemistry, University of Helsinki, Helsinki, Finland; and **HUSLAB**, HUS Diagnostic Center, Hospital District of Helsinki and Uusimaa, 00014 Helsinki, Finland,

mail: timo.kouri@helsinki.fi. <https://orcid.org/0000-0002-3282-232X>

Walter Hofmann, Synlab MVZ, Augsburg and Dachau, 85221 Dachau, Germany

5.1 Візуальний огляд та запах сечі

Найбільш традиційний аналіз сечі ґрунтувався на людських відчуттях. Пацієнти часто повідомляють про аномальний колір або запах сечі, і іноді це може вказувати на основне захворювання. Оскільки вони пов'язані з чуттєвим сприйняттям кольору або запаху сечі, стандартної диференціації від лабораторій не очікується. Деякі традиційно відомі причини аномального кольору або помутніння сечі наведені в Таблиці 6, які слід розглядати як довідкові підказки для клінічних досліджень [1-3]. Нормальна сеча, як правило, має м'який запах. Аномальний колір або запах сечі не мають діагностичного значення, якщо вони пов'язані з вживанням їжі або ліків. Інфікована сеча може мати аміачний запах або бути смердючою. Деякі метаболічні захворювання мають характерний запах сечі (Таблиця 7).

Таблиця 6

Характеристика зовнішнього вигляду сечі. Створено за посиланнями [1-3]

Зовнішній вигляд	Причина	Примітки
Безбарвний	Розведена сеча	Поліурія, зразок натщесерце
Каламутний, мутний	Фосфати, бікарбонати, урати, лейкоцити, еритроцити, бактерії, дріжджі, сперматозоїди, муцин, кристали, гній, тканини, фекальні забруднення, рентгенографічний барвник	може свідчити про ІСШ Можлива ректовезикальна нориця
Молочний	Піурія Хілурія	Інфекція Обструкція лімфатичних шляхів
Синьо-зелений	Парафін Білівердин Псевдомонадна інфекція Медикаменти: Метиленовий синій, випадкові препарати	Вагінальний крем Інфекції тонкого кишечника Дезодоранти для порожнини рота
Жовтий	Флавіни (акрифлавін, рибофлавін)	Прийом вітамінів групи В
Жовто-помаранчевий	Концентрована сеча Уробілін, білірубін Ревінь, сенна Медикаменти: салазосульфapідин, фенацетин, похідні піридину, рифампіцин	Жовта піна Лужний рН
Жовто-зелений	Білірубін-білівердин Рибофлавін Тимол	Жовта піна
Жовто-коричневий	Білірубін-білівердин Препарати: нітрофурантоїн	темного пива
Червоний або коричневий	Гемоглобін, еритроцити Міоглобін Метгемоглобін Біліфусцин	Позитивний результат смужки, менструація Позитивний тест також; м'язова травма кислий рН

Клінічні рекомендації

Зовнішній вигляд	Причина	Примітки
	Уробілін Порфірин Бурак, ревіль, каротин Фуксин, похідні аніліну Ліки: амінофеназон, амінопірин, антипірин, бромсульфалеїн, каскара, хінін, хлорохін, хризарубін, гідрохінон, L-допа, нафтол, фенітоїн, метронідазол, нітрит, нітрофурантоїн, фенацетин, фенолфталеїн, фенотіазин, салазосульфамірин, сена, тимол	Результат нестабільного гемоглобін Може бути безбарвною Лужний рН Продукти харчування, цукерки
Червоно-рожевий	Урати	Може бути пов'язаний із (масивною) кристалурією
Червоно-помаранчевий	Препарат: рифампіцин	
Червоно-фіолетовий	Порфірини	Може бути безбарвною
Коричневий	Див. вище	
Коричнево-чорний	Метгемоглобін Гомогентінова кислота	Кров, кислий рН Алкаптонурия (лужний рН)
Темніє при відстоюванні	Меланін/меланоген Порфірин, гомогентізова кислота, меланоген, серотонін Ліки: каскара, хлорпромазин, метилдопа, метронідазол, фенацетин, іміпен	Рідко

Таблиця 7

Характеристика запаху сечі при метаболічних захворюваннях.

Інформація взята з посилання [1]

Запах	Захворювання
Спітнілних ніг	Ізовалеріанова та глутарова ацидемія
Кленовий сироп	Сечокам'яна хвороба кленового сиропу
Капусти, хміль	Мальабсорбція метіоніну
Мишачий	Фенілкетонурия
Гнилої риби	Триметиламініурія
Прогірклий	Тирозинемія

Пацієнт-орієнтована інформація про аномальний колір сечі доступна в Інтернеті, наприклад, на сайті MedlinePlus, сервіс Національної медичної бібліотеки (NLM), яка є

частиною Національного інституту здоров'я (NIH) [4]. Пацієнт-орієнтовані списки аномальних запахів сечі надаються, наприклад, Клінікою Майо [5] та Національною службою охорони здоров'я, NHS, у Великобританії [6].

5.2 Багатофункціональні тест-смужки

Оскільки багато захворювань сечовивідних шляхів протікають гостро, існує потреба у швидкій діагностиці, часто в місцях надання медичної допомоги. У такому випадку перше дослідження сечі часто виконується за допомогою тест-смужки (dipstick) за порядковою шкалою, яка зараз офіційно носить назву «порядкова шкала “кількість-значення” [7], а історично – “напівкількісна” шкала. На додачу до пунктів надання медичної допомоги, тест-смужки можна використовувати в лабораторіях разом з іншими дослідженнями сечі.

5.2.1 Діагностичне значення тест-смужок

Метою класичних багатофункціональних тест-смужок є виконання рутинного хімічного аналізу за одну операцію з підвищенням рівня отримання діагностичної або прогностичної інформації. Багатофункціональні тест-смужки, які офіційно називаються «мультифункціональними», були розроблені для виявлення декількох з наступних компонентів: лейкоцити (білі кров'яні клітини, WBC), бактерії (нітриди), еритроцити (червоні кров'яні клітини, RBC), білок (альбумін), глюкоза, кетонів тіла, рН, відносна щільність, білірубін, уробіліноген та аскорбінова кислота. Мінімальна комбінація залежить від цільового призначення та умов надання медичної допомоги. Інструментального аналізу потребують максимум 11 тестових зон, візуальне зчитування не рекомендується.

Високий рівень хибнопозитивних результатів підкреслює необхідність лабораторного підтвердження позитивних результатів.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 24: Багатофункціональні тест-смужки все ще рекомендуються як інструменти скринінгу для рутинного обстеження пацієнтів через їхню економічну ефективність. Звичайні тест-смужки НЕ є достатньо чутливими для діагностики пацієнтів з високим ризиком захворювання нирок (пацієнти з діабетом або серцево-судинними захворюваннями), або пацієнтів з ускладненими ІСШ. (СР 1, РД А)^a

Сила Рекомендації (СР) оцінюються наступним чином: 1=сильна, 2=слабка рекомендація. Рівні доказовості (РД) оцінюються наступним чином: А=високий, В=помірний, С=низька якість доказів, D=консенсус експертів.

5.2.1.1 Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ): бактеріурія та піурія

Виявлення ІСШ у дорослих

Швидкий скринінг на інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) за допомогою тест-смужки, підрахунку лейкоцитів, бактерій (та еритроцитів) у сечі або у вигляді комбінованого «аналізу сечі», необхідний у клінічній практиці [8-10]. Лабораторні дослідження не потрібні невагітним пацієнткам зі спорадичними симптомами неускладненої ІСШ нижніх відділів, які можуть лікуватися на основі симптомів, підтверджених за допомогою опитувальника, що пропонує Оцінка симптомів гострого циститу, АССС. Рецидивуючі ІСШ нижніх відділів, та інші групи пацієнтів потребують лабораторних досліджень (див. Розділи 1.2 та 7.1.2).

Діагностичну ефективність тест-смужок у виявленні бактеріальних ІСШ слід інтерпретувати з обережністю, оскільки обраний пороговий рівень для значної кількості колоній у культурі впливає на ефективність. Крім того, визначення ІСШ може включати або не включати наявності як піурії (лейкоцитів у сечі), так і клінічної оцінки, що змінює порівняння ефективності [11, 12].

Поєднання позитивного результату на нітрити або лейкоцити, як правило, є найбільш корисним для скринінгу, оскільки тест на нітрити має високу специфічність, тоді як тест на лейкоцитарну естеразу покращує чутливість. У мета-аналізі з 72 досліджень комбінована чутливість або лейкоцитарної естерази, або нітритів становила 80% проти бактеріального росту при $\geq 10^5$ КУО/мл (10^8 КУО/л) в культурі, але вона знижувалася до 67% при $\geq 10^4$ КУО/мл (10^7 КУО/л) в культурі, і до 45% при оцінці $\geq 10^3$ КУО/мл (10^6 КУО/л) [13]. Досліджувана популяція пацієнтів впливала на ефективність, чутливість 88% була найвищою в амбулаторних умовах, наближених до реальних умов пацієнта (сімейна практика). Комбіновані смужкові тести були більш ефективними для виключення, ніж для підтвердження у пацієнтів ІСШ, що вказує на необхідність додаткової діагностики [13].

Симптоми та прояви у пацієнтів підвищують дотестову ймовірність ІСШ. У мета-аналізі 16 досліджень неускладнених ІСШ у невагітних жінок із симптоми дизурії, частота або ургентність сечовипускання забезпечили чутливість 62-88% зі специфічністю 21-51% у виявленні ІСШ, тоді як симптоми гематурії мали специфічність 87% у порівнянні з ростом бактерій на рівні $\geq 10^3$ КУО/мл (10^6 КУО/л) [14]. Виділення з піхви знижували ймовірність ІСШ. Виявлення вмісту нітритів та еритроцитів у декількох смужках може допомогти у діагностиці ІСШ у пацієнок з гострими інфекційними симптомами. Лейкоцитарна зона зазвичай використовується для підтвердження наявності піурії або для виключення ІСШ у пацієнтів із наявністю симптомів [13]. Пост-тестова ймовірність неускладненої ІСШ у жінок з дизурією, ургентними або частими позивами до сечовипускання становила 78-81% після позитивного результату лейкоцитарного або нітритного тесту, а також 18-20% після негативного результату лейкоцитарного або нітритного тесту на тлі бактеріальної культури $\geq 10^3$ КУО/мл (10^6 КУО/л) [14]. Діагностика рецидивуючих або ускладнених ІСШ НЕ рекомендується лише за допомогою тест-смужок.

Підозри на ІСШ верхніх відділів та катетер-асоційовану ІСШ:

Лихоманка з болем у боці вказує на інфекцію верхніх сечових шляхів з ураженням нирок (пієлонефрит). Такі пацієнти повинні бути ретельно обстежені як невідкладні, включаючи аналіз складових сечі (лейкоцити і бактерії, а також можливі ниркові скадові), бактеріальний посів та уточнення можливої протеїнурії, а також оцінку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), з використанням локально верифікованих діагностичних алгоритмів [15].

Використання тест-смужок на піурію не рекомендується для діагностики потенційних катетер-асоційованих ІСШ [16]. Люди похилого віку, які перебувають на стаціонарному лікуванні, часто мають безсимптомну бактеріурію або піурію, які не завжди пов'язані з загальними симптомами або падінням пацієнтів [17]. Лабораторні дослідження слід призначати пацієнтам похилого віку лише з клінічним наміром лікування, щоб уникнути оманливих результатів (лейкоцитурія та бактеріурія без симптомів ІСШ) та непотрібного антимікробного лікування.

Виявлення ІСШ у дітей

Діагноз ІСШ у немовлят у віці 2-24 місяців базується на наявності як піурії, так і бактеріурії принаймні $\geq 5 \times 10^4$ КУО/мл (5×10^7 КУО/л) одного уропатогенного мікроорганізму в належним чином зібраному зразку сечі. Результати в діапазоні 10^3 - 10^4 КУО/мл (10^6 - 10^7 КУО/л) потребують оцінки умов, таких як симптоми, якість зразка та результатів аналізу сечі [10].

Клінічні рекомендації

При виявленні ІСШ у дітей та дорослих діагностична ефективність як лейкоцитарної естерази, так і підрахунку лейкоцитів залежить від концентрації сечі. Особливо важливо, щоб пацієнт, особливо немовля, не пив занадто багато, щоб ініціювати сечовипускання перед збором зразка. Вимірювання концентрації сечі (наприклад, відносної густини за допомогою стрип-тесту, щільності за допомогою аналізатора складових або осмольальності в умовах інтенсивної терапії, якщо це необхідно) рекомендується для інтерпретації результатів аналізу сечі у педіатричних пацієнтів, щоб уникнути хибнонегативної діагностики при розведенні зразків [18, 19].

РЕКОМЕНДАЦІЯ 26: Експрес-тести для діагностики ІСШ повинні включати тести для виявлення як лейкоцитів, так і бактерій. (1, A)

РЕКОМЕНДАЦІЯ 25: Не рекомендується проводити лабораторні дослідження у здорових невагітних пацієнток з поодинокими симптомами неускладнених ІСШ нижніх відділів сечовивідних шляхів (1, A).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 27: Швидкі тести рекомендується призначати пацієнтам похилого віку після клінічного рішення проводити лікування лише через високу поширеність безсимптомної бактеріурії. (1, A)

РЕКОМЕНДАЦІЯ 28: Концентрація сечі є цінною при інтерпретації зразків сечі пацієнтів дитячого віку, для запобігання розбавлених зразків. (2, B).

5.2.1.2 Гематурія

Гематурія, тобто підвищена кількість крові або гемоглобіну в сечі, є поширеним явищем з частотою в 4-13% (див. розділ 6.4.2). Причини можна класифікувати на преренальні, ниркові та постренальні групи (Таблиця 8). Гемоглобін без еритроцитів може бути виявлений при гемолітичних станах, а також у пацієнтів з гематурією, якщо клітини були зруйновані (in vivo або in vitro) через затримку в проведенні дослідження.

При диференціальній діагностиці слід також враховувати причини гематурії, пов'язані зі збором зразків та артефактами (червонуватий колір без гемоглобіну). Міоглобін у сечі дає позитивний результат на RBC тест-смужках, оскільки він також містить фрагмент гему, який проявляє псевдопероксидазну активність. Міоглобін виявляється в сечі пацієнтів з некрозом м'язів, рабдоміолізом чи поліміозитом, або міопатіями, наприклад, спричиненими прийомом статинів для лікування пацієнтів з гіперхолестеринемією. Специфічне вимірювання міоглобіну або креатин креатинкінази в плазмі або сироватці крові може підтвердити наявність міоглобінурії.

Диференціація гематурії на основі визначення білка в сечі обговорюється в Розділі 5.3.1, Таблиці 18 і 19.

5.2.1.3 Протеїнурія

Поширеність протеїнурії, що визначається за допомогою тест-смужки на рівні близько 200 мг/л (що відповідає приблизно 100 мг/л альбумінурії), у всьому світі становить близько 2% серед дорослого населення, будучи дещо вищою в Японії порівняно з США. Поширеність збільшується з віком до 5% у віці 80 років, що пов'язано з судинними захворюваннями та діабетом у літніх людей [20]. В Японії тестування на протеїнурію та гематурію за допомогою тест-смужок було проведено у всіх дітей шкільного віку та дорослих ≥ 40 років через найвищий рівень поширеності термінальної стадії ниркової недостатності (ESRD) у світі. Протеїнурія, оцінена за допомогою традиційної тест-смужки, прогнозує розвиток ESRD краще, ніж підвищена концентрація креатиніну в плазмі крові. Скринінг вважається

Клінічні рекомендації

економічно ефективним в Японії, де він дозволяє виявити 68% нових випадків IgA-нефропатії [20].

Таблиця 8

Причини гематурії

Класифікація	Приклади
Преренальна гематурія	Схильність до кровотеч
Системні захворювання	Гемоліз (що спричиняє гемоглобінурію)
Ниркова гематурія	Гломерулонефрит, наприклад, IgA-нефропатія
Захворювання нирок	Ниркові інфекції, такі як туберкульоз, епідемічний нефрит Пухлини нирок Ішемічна хвороба ниркових судин, гостра ниркова травма Виснажливі фізичні вправи
Постренальна гематурія	Камінь сечоводу
Захворювання нижніх сечовивідних шляхів	Пухлини сечовивідних шляхів Інфекції сечовивідних шляхів Операція або катетеризація сечовивідних шляхів (рідко - захворювання передміхурової залози)
Пов'язані зі зразком	Менструальна кровотеча Гінекологічні захворювання Інтенсивне миття геніталій перед забором (діти, пацієнти похилого віку)
Артефакти	Уратний осад (немовлята з підгузками)
Червонуватий колір без гемоглобіну	Буряк у раціоні Ліки, наприклад, нітрофурантоїн, ібупрофен (див. також Таблицю 6)

Чутливий скринінг альбумінурії на рівні 5-10 мг/л не є виправданим для загальної популяції через витрати, пов'язані з управлінням подальшими дослідженнями, коли до 12-18% обстежених осіб можуть виявитися позитивними на помірну альбумінурію (в Азії) [21]. Цільовий скринінг помірної альбумінурії, яку раніше називали «мікроальбумінурією», було запропоновано для груп високого ризику, таких як пацієнти з артеріальною гіпертензією на додаток до пацієнтів з діабетом [22, 23].

Помірно підвищена альбумінурія відповідає постійній швидкості екскреції альбуміну (ШЕА) 3-30 мг альбуміну/ммоль креатиніну, яка не виявляється за допомогою традиційного білково-альбумінового стріпового тесту, а тяжка альбумінурія – ШЕА 30 мг альбуміну/ммоль креатиніну та вище [24]. Кількісне вимірювання протеїнурії більш детально розглянуто в розділі 5.3.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 29: Чутливий скринінг альбумінурії для виявлення початкової хронічної нефропатії не рекомендується на епідеміологічному рівні через витрати на подальші дослідження. Для пацієнтів з групи високого ризику (наприклад, пацієнти з діабетом і серцево-судинними захворюваннями) рекомендується проводити цілеспрямований скринінг. (1, В)

Протеїнурія не завжди пов'язана із захворюванням нирок. Причини протеїнурії наведені в Таблиці 9.

Причини протеїнурії. Створено за посиланням [25]

Основні групи	Класифікація	Приклади
Періодичні	Функціональна	Лихоманкова протеїнурія Протеїнурія при фізичному навантаженні Застійна серцева недостатність Епілептичні напади
	Ортостатична	Виникає тільки у вертикальному положенні
	Несправжня	Маніпуляції з сечею (синдром Мюнхгаузена)
Постійні	Преренальна	Екскреція важких та легких ланцюгів імуноглобулінів (= протеїнурія Бенс-Джонса) Міоглобінурія (при рабдоміолізі) Гемоглобінурія (гемоліз)
	Ниркова, поділяється на • клубочкову • канальцеву	Альбумінурія при гломерулярних нефропатіях Низькомолекулярна протеїнурія спричинена нефротоксичними препаратами, тубулоінтерстиціальним нефритом
	Змішана (гломерулярна і тубулярна)	Ішемія Екскреція високомолекулярного білка (IgG) при прогресуючій нирковій недостатності
	Постренальна	Інфекція сечовивідних шляхів Постренальна кровотеча Захворювання простати або сечового міхура Вагінальні виділення

5.2.1.4 Вимірювання концентрації сечі за допомогою тест-смужок

Відносна густина (офіційний номенклатурний термін: відносна об'ємна маса; старий термін: питома вага) Результати всіх хімічних вимірювань та досліджень частинок з однорідних зразків повинні бути пов'язані зі станом виведення води (об'єм, діурез), щоб забезпечити належну клінічну інтерпретацію [19] (див. Розділ 2.2.1). Відносна густина, отримана за допомогою хімічної тест-смужки, є приблизною оцінкою концентрації сечі [26], див. розділ 5.2.2.

Медичні покази для належного кількісного вимірювання концентрації сечі описані в Розділі 5.4.1, а процедури вимірювання - у Розділі 5.4.2.

Креатинін: Вимірювання креатиніну традиційно використовується для оцінки швидкості екскреції шляхом співвідношення у сечі концентрації білків [27], гормонів [28] або інших аналітів до вмісту води у зразках сечі, отриманих шляхом однократного сечовипускання. З'явилися новітні тест-смужки для чутливого вимірювання співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі пацієнта, див. Розділ 5.2.2.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 30: Концентрацію сечі рекомендується вказувати разом з усіма хімічними дослідженнями та дослідженнями складових у зразках сечі, отриманих шляхом однократного сечовипускання. (1, B)

5.2.1.5 Тести, пов'язані з діабетом та іншими метаболічними станами

Глюкоза: Дослідження концентрації глюкози в сечі значною мірою було витіснено вимірюванням концентрації глюкози в крові [29, 30]. Вимірювання глюкозурії використовуються лише для конкретних клінічних або наукових цілей.

Вимірювання рівня глюкози в сечі традиційно рекомендувалося для контролю за неналежним використанням аналізів крові або для пацієнтів, які не бажають здавати кров на аналіз на додаток до лабораторного моніторингу концентрації гемоглобіну HbA1c. Однак він НЕ є чутливим скринінговим методом виявлення діабету [31]. Деколи наявність вираженої глюкозурії може виявити пацієнтів з некомпенсованим цукровим діабетом із гострим перебігом захворювання (що має бути підтверджено вимірюванням рівня глюкози в крові), або у вагітних жінок. Глюкозурія є механізмом дії інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера білка 2 (гліфлозинів), що застосовуються для лікування цукрового діабету 2 типу.

Кетонові тіла: Кетонові тіла (ацетоацетат, бета-гідроксибутират і ацетон) виводяться з сечею при діабетичному ацидозі, під час важких фізичних навантажень, голодування, при запаленнях кишківника або під час блювання. Хімічна реакція, що застосовується при цьому, чутлива до ацетоацетату та ацетону, але не до бета-гідроксибутирату. Кетонові тіла використовуються для ідентифікації або лікування певних груп пацієнтів, таких як пацієнти, госпіталізовані в екстрених випадках (особливо педіатричні), пацієнти з ювенільним початком і певними підтипами діабету, або пацієнти з токсикозом вагітних. Кетоз також може виникнути внаслідок споживання популярних кетогенних дієт. Гідроксибутират плазми є важливим для спостереження за пацієнтами з коматозним кетоацидозом для покращення корекції клінічного лікування. Незначний кетоз виявляється навіть після нічного голодування, що свідчить про належну клінічну чутливість.

pH: pH сечі коливається в межах від 5 до 9. Концентрована ранкова сеча зазвичай кисла, з pH близько 6. Сеча дітей часто лужна. Бактерії, що метаболізують сечовину, перетворюють сечовину на аміак і можуть підвищити pH сечі до лужного. Збереження лейкоцитів [32] може бути знижено в розбавленій і лужній сечі, як правило, при ІСШ у дітей [33]. Циліндри також руйнуються в лужній сечі [34]. Вимірювання pH сечі необхідне для діагностики кислотно-лужних порушень або для моніторингу конкретних захворювань, таких як нирковий тубулярний ацидоз або рецидивуюча нирково-кам'яна хвороба. Елімінація певних ліків (наприклад, цитотоксичних препаратів) може також стати причиною підвищеного медичного підкислення або олужнення сечі.

Вимірювання pH сечі може сприяти уникненню лікування ІСШ нітрофурантоїном у пацієнтів з pH сечі 8 або вище, оскільки бактерії групи *Proteaceae* (наприклад, *Proteus mirabilis* та інші *Proteus spp.*) підвищують pH сечі, розщеплюючи сечовину. Підвищена резистентність групи *Proteaceae* до нітрофурантоїну на 33% виявляється у зразках сечі з pH 8-9, порівняно з 20-відсотковою резистентністю у зразках з pH 5-7. У ретроспективному дослідженні з відділення невідкладної допомоги, що включало 67 127 посівів сечі, лише 3% (369/12 275) зразків з позитивним результатом бактеріального посіву мали одночасно резистентні до нітрофурантоїну бактерії і pH 8-9, що знижує важливість вимірювання pH сечі при виборі антимікробної терапії [35].

Жовчні пігменти: Вимірювання концентрації уробіліногену та білірубину в сечі втратили своє клінічне значення у виявленні захворювань печінки після застосування сучасних методів дослідження крові з кращою діагностичною продуктивністю [36]. Рутинне вимірювання жовчних пігментів у сечі вважають застарілими тестами, як зазначено в національній настанові [19].

Аскорбінова кислота: Оскільки багато пацієнтів приймають вітамін С у великих кількостях (> 1 г/день), вимірювання концентрації аскорбінової кислоти в сечі допомагає виявити пацієнтів схильних до хибнонегативних результатів тест-смужок. У корейському дослідженні вітамін С був виявлений у 18% зразків сечі. Хибнонегативні негативні результати спостерігалися у 42% зразків з глікозурією, в 11% зразків з гемоглобінурією та у 8% зразків з лейкоцитарною естеразою після прийому вітаміну С [37]. Іншим, більш точним підходом є розробка тест-смужок нечутливих до впливу аскорбату.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 31: Вимірювання гідроксибутирату плазми рекомендується для спостереження за пацієнтами з коматозним кетоацидозом замість аналізу сечі з використанням тест-смужок. (1, В)

5.2.2 Процедури вимірювання за допомогою багатофункціональних тест-смужок

5.2.2.1 Принципи виявлення

Технологія та принципи, що застосовуються в традиційних тест-смужках широко вивчаються з 1960-х років. Обмеження технології тест-смужок були підсумовані в підручниках [1, 38] і цитуються в документах виробників. Узагальнення цих аналітичних принципів, викладених у згаданих підручниках, наведено в Таблиці 10. Будь-який новий лікарський засіб може, в свою чергу, являти собою нове потенційне джерело впливу.

Лейкоцити (WBC, Естераза): Аналітична чутливість естеразної смужки становить близько 80-90% при межі виявлення 20×10^6 лейкоцитів/л при візуальному або автоматизованому підрахунку свіжих нецентрифугованих зразків [41]. Збіг між тест-смужкою і підрахунком клітин залежить від статистичної похибки референсних підрахунків, аналітичної похибки показників коефіцієнта відбиття (похибки при оптичному зчитуванні показників відбиття світла), рівня лізису гранулоцитів на тест-смужці, а також зберігання зразків сечі перед підрахунком. При рівні 100×10^6 лейкоцитів/л чутливість становить 95%. Специфічність при межі виявлення 20×10^6 WBC/л становить близько 80-90%, також зі статистичних причин. Лізовані клітини класифікуються як негативні при підрахунку клітинних елементів, але демонструють ферментативну активність на стрип-паді, знижуючи виявлену специфічність. Субтилізин з відомою активністю може бути використаний як розчин для контролю якості.

ПРИМІТКА. Чутливість для виявлення піурії (лейкоцитів) не є такою ж як чутливість до виявлення інфекції за допомогою визначення поля смужки на лейкоцити чи нітрити. Див. розділ 5.2.1.1

Бактерії (нітрити): Дослідження на нітрити базується на активності нітратредуктази, яка присутня у більшості грамнегативних уропатогенних паличок, таких як кишкова паличка (тест Грісса). Однак нітратредуктаза відсутня у *Pseudomonas aeruginosa* та грампозитивних уропатогенів, таких як *Enterococcus* spp. і *Staphylococcus* spp. і тому вони не будуть виявлені незалежно від їх концентрації в сечі. Позитивне виявлення бактерій вимагає, крім того, вживання пацієнтом нітратів (овочі), їх екскреція з сечею та достатній термін інкубації в сечовому міхурі для відновлення до нітритів. Аналітична чутливість методу коливається від 20 до 80% по відношенню до культури, залежно від популяції пацієнтів та межі виявлення позитивної культури (з найвищою ефективністю проти 10^5 КУО/мл або 10^8 КУО/л) [13, 42, 43]. Діагностична специфічність цього методу для бактерій є високою ($>90\%$).

Принципи виявлення та їхні обмеження на мультифункціональних смужках.
Створено за посиланнями [1] та [38].

Аналіт	Принцип вимірювання	Хибнонегативні результати	Хибнопозитивні результати
Лейкоцити (WBC)	Активність індоксил-естерази (гранулоцити і макрофаги; відсутня в лімфоцитах)	Вітамін С (споживання грамів на добу Grams/day), білок > 5 г/л, Глюкоза > 20 г/л, слиз, цефалоспорини, нітрофурантоїн; солі ртуті, інгібітор трипсину, оксалат, 1% борна кислота	Окислювальні миючі засоби, формальдегід (0.4 г/л), азид натрію, забарвлена сеча (вживання буряка, білірубінурія)
Бактерії (нітрат редуктаза позитивна) ^a	Нітрити, виявлені за допомогою тесту Грісса (азобарвник)	Відсутність овочів у раціоні, короткий час інкубації в сечовому міхурі, вітамін С, Грам+ бактерії, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Забарвлена сеча, ріст in vitro
Еритроцити (RBC)	Псевдопероксидазна активність до гемової фракції гемоглобіну	Висока концентрація нітритів, затримка з обстеженням, висока густина сечі, формальдегід (0.5 г/л)	Мікробні пероксидази, окислювальні миючі засоби, соляна кислота
Альбумін (білок), звичайний	Неспецифічне зв'язування з індикатором барвника	Глобуліни, легкі ланцюги імуноглобулінів практично не визначаються; забарвлена сеча	Лужна сеча (рН 9), четвертинний амонійні миючих засобів, хлоргексидин, полівінілпіролідон (замінник крові)
Глюкоза	Глюкозооксидазний та пероксидазний	Вітамін С, інфекції сечовивідних шляхів	Окислювальні миючі засоби, соляна кислота
Кетонові тіла (ацетоацетат; ацетон)	Нітропрусидна реакція (тест Легалля)	Неправильне зберігання, бета-гідроксибутират не виявляється	Вільні сульфгідрильні групи (наприклад, каптоприл), забарвлена сеча, L-допа
рН	Два індикаторні барвники, що дозволяють визначити значення рН в діапазоні 5-9	Формальдегід знижує рН	
Відносна щільність (питома вага)	Іонні розчинники сечі реагують з поліелектролітами на смужці	Хибно низька: глюкоза, сечовина, лужна сеча	Хибно підвищена: білок > 1 г/л, кетокислоти

Клінічні рекомендації

Аналіт	Принцип вимірювання	Хибнонегативні результати	Хибнопозитивні результати
Креатинін	Окислювальна реакція, хелат міді, або динітробензоатна реакція ^b	ЕДТА	
Уробіліноген	Азореакція з діазонієвою сіллю; Альдегідна реакція Ерліха	Формальдегід (2 г/л), вплив світла	Сульфаніламідні та інші препарати, забарвлені сеча; порфобіліноген (Ерліха)
Білірубін	Азореакція з діазонієвою сіллю	Вітамін С, висока концентрація нітритів, вплив світла	Забарвлена сеча, метаболіти хлорпромазину
Аскорбінова кислота	Реакція відновлення з індольним барвником	Не відомо	Схожі з відновлювальними агентами
Додаткові аналіти			
Альбумін, чутливий	Імунохімічна або процедура зв'язування барвника ^c	Не відомо для процедур зв'язування барвників; імунохімічні дослідження можуть піддаватися впливу ефекту гачка при високих концентраціях, або не реагувати на модифіковані альбуміни	Гемоглобін або міоглобін вище 50 мг/л [39]; четвертинний амоній дезінфікуючих засобів, хлоргексидин [40]

^aБактерії виявляються на основі нітратредуктази, присутньої у більшості грамнегативних уропатогенних паличок, таких як *E. coli* (тест Грісса), що відновлює харчові нітрати в нітрити.

^bПриклади вимірювань на смужці описані в тексті. ^cПриклади вимірювання альбуміну за принципом зв'язування барвника на смужці наведені в тексті.

Еритроцити: Присутність еритроцитів (RBC), гемоглобіну або міоглобіну в сечі виявляється або у вигляді точкового (клітинами) або гомогенного забарвлення на реагентній панелі. На жаль, активність цієї псевдопероксидази швидко знижується, навіть якщо зразок зберігається в холодильнику, і є надзвичайно чутливою до різних консервантів. Аналітична чутливість тест-смужки становить близько 80% при 10×10^6 RBC/л проти підрахунку клітин [41]. Специфічність виявлення RBC за допомогою тест-смужки знижується порівняно з підрахунком клітин, оскільки еритроцити легко лізуються в сечі, а окремі зразки сечі можуть містити гемоглобін, що утворився внаслідок гемолізу *in vivo*, або міоглобін при рабдоміолізі. Крім того, статистична неточність як низької кількості еритроцитів, так і сигналів низького відбиття впливає на збіжність.

Білок: Загальний білок сечі - це суміш високомолекулярних (наприклад, альбумін, трансферин, інтактні імуноглобуліни, $\alpha 2$ -акроглобулін) і низькомолекулярних білків

(наприклад, α 1-мікроглобулін, ретинол-зв'язуючий білок, легкі ланцюги імуноглобулінів), відфільтрованих з плазми, а також білків, що виділяються нирками (уромукоїд або білок Тамма-Хорсфолла), і білків, що надходять із сечовивідних шляхів.

Традиційне реагентне поле тест-смужки має 90-95% чутливість до клінічної альбумінурії при концентрації близько 200 мг/л білка або 100 мг/л альбуміну [44]. Воно менш чутливе до мукопротеїнів і низькомолекулярних білків і майже нечутливе до легких ланцюгів імуноглобулінів. Кількісні порівняння методики, наприклад, осадження пірогаллолового червоного або бензетонію хлориду, краще вимірюють різні глобуліни, ніж стрип (див. розділ 5.3.2), що впливає на аналітичну чутливість і специфічність вимірювання стрипом порівняно з цими методами порівняння, на додаток до неточності процедур.

Альбумін, чутлива процедура на тест-смужках: Для раннього виявлення пошкодження клубочків, чутливі імунохімічні процедури (або дешевші процедури зв'язування барвників [39, 45] були запроваджені). Пізніше, тетрахлор-тетрайодо-флуоресцеїн [46] або тетрабром-феноловий синій [40] були прийняті для вимірювання концентрації альбуміну. Чутливі тест-смужки повинні досягати межі кількісного визначення на рівні 10 мг/л альбуміну (або співвідношення альбуміну до креатиніну 3 мг/ммоль), щоб відповідати критеріям скринінгу помірної альбумінурії для виявлення нефропатії на початковій стадії.

Відносна густина (старий термін: питома вага; офіційний термін: відносна об'ємна маса): Звичайне вимірювання з використанням багатофункціональної смужки залежить від реакції іонного обміну з поліелектролітами на підкладці смужки, яка має тенденцію давати хибно високі та низькі значення густини сечі навіть після корекції рН [47]. Зокрема, розбавлені зразки можуть залишитися непоміченими, незважаючи на те, що вони повинні бути виявлені для запобігання хибнонегативних результатів. Рефрактометричні вимірювання, що використовуються автоматизованими аналізаторами тест-смужок в лабораторії, менш схильні до цієї помилки. Відношення числа WBC в сечі до значень відносної щільності зразків сечі немовлять з коефіцієнтом детермінації 1,015 покращує точність лабораторної оцінки, зокрема, у розбавлених зразках [18], хоча вплив на клінічні рішення щодо антимікробної терапії у немовлят є менш вираженим [48]. Вимірювання із застосуванням тест-смужок не рекомендується для пацієнтів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, і лише з обмеженнями для стаціонарних пацієнтів [49]. Для кількісного вимірювання концентрації сечі див. розділ 5.4.2.

Креатинін: Процедури зв'язування барвника для визначення концентрації креатиніну в сечі на тест-смужці включають комплексоутворення з іонами Cu^{2+} , доданими з окислюваним барвником [39], хелатна реакція [46] або зв'язування барвника з динітробензойною кислотою [40].

Глюкоза: Ферментативні вимірювання зазвичай базуються на реакції глюкозооксидази, яка є практично кількісною. Аналітичні характеристики вимірювання глюкози за порядковою шкалою зазвичай задовольняють клінічним потребам.

Кетонові тіла: Нітропрусидна реакція (тест Легалю) не виявляє найважливішого кетонного тіла, бетагідроксибутирату, але може використовуватися для скринінгу кетозних станів, зумовлених різними причинами. Неспецифічні реакції, відсутність достатньої кількості референтного матеріалу та неточність виявлення обмежують клінічну інтерпретацію цього дослідження.

pH: pH сечі вимірюється за допомогою пари pH-чутливих індикаторних барвників. Точність в межах 0,5-1 pH одиниць зазвичай отримують у схемах зовнішньої оцінки якості.

Аскорбат: Аскорбінова кислота (вітамін С) заважає вимірюванню деяких аналітів на тест-смужках. Її специфічне вимірювання може поліпшити виявлення хибнонегативних результатів у зразках пацієнтів.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 32: Із зразків, відібраних у відділеннях інтенсивної терапії та пацієнтів стаціонарних відділень, які потребують підвищеної точності, концентрацію сечі рекомендується вимірювати за допомогою рефрактометрії або осмоляльності. (2, B).

5.2.2.2 Прилади, що використовуються для проведення досліджень з багатофункціональними/multiple тест-смужками

Прилади (а не неозброєне око) рекомендується використовувати для зчитування multiple тест-смужок, як в лабораторії, так і в пункті надання медичної допомоги, оскільки основні помилки, пов'язані зі дослідником часто трапляються на практиці і не можуть бути відстежені в подальшому. Усі лабораторні дослідження, включаючи ті, що проводяться в місцях надання медичної допомоги, повинні відповідати вимогам до якості, як описано в ISO 15189:2022 [50].

Вибір різних приладів визначається локальними діагностичними процесами. Централізовані лабораторії що надають послуги 24 години на добу, прагнуть автоматизувати аналіз великої кількості зразків, в той час як пункти надання медичної допомоги проявляють все більшу зацікавленість у підвищенні якості своїх досліджень кожного окремого пацієнта. Автоматизований аналіз сечі має на меті підвищити точність і достовірність результатів на вищому рівні, порівняно з тими, що досягаються традиційними напівавтоматичними методами. Автоматизовані системи повинні бути верифіковані за кількісними референсними процедурами, використовуючи їхні власні кількісні відображення у результатах порівняння вимірювань [41, 51]. Менші прилади (у регіональних лабораторіях або місцях надання медичної допомоги) можна порівнювати з контрольним приладом у центральній лабораторії, використовуючи перехресні таблиці з порядковою шкалою, якщо кількісні сигнали недоступні для лабораторії.

Час виконання робіт, обмеження витрат і безпека робочого середовища є важливими питаннями в рутинному робочому процесі в усіх діагностичних сферах. Середовища з обмеженими ресурсами та обмеженим доступом до централізованого тестування особливо зацікавлені у вивченні можливостей технології point of care для програм скринінгу здоров'я [52]. Вдосконалені мобільні телефони в майбутньому також можуть стати засобами для інструментального зчитування результатів лабораторних досліджень.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 33: Аналізи сечі з використанням тест-смужок рекомендується зчитувати за допомогою приладів як у лабораторіях, так і в пунктах надання медичної допомоги, використовуючи кваліфіковані процедури, щоб уникнути людських помилок при вимірюванні або інтерпретації результатів. (1, A)

5.2.2.3 Кваліфіковані процедури для зчитування тест-смужок

Детальна інформація в таблицях 11 і 12 надана для практичної допомоги в аудиті різних етапів зчитування тест-смужок. Наведені дані мають на меті допомогти у розробці кваліфікованих рутинних операційних процедур.

Візуальне зчитування тест-смужок (контрольний список (auditing list))

Найменування	Стандарт	Спосіб перевірки
Ідентифікація зразка	Промаркуйте зразок	Порівняйте етикетку з комп'ютеризованим або ручним робочим списком, якщо аналізуєте декілька зразків одночасно
Однорідність зразка	Змішати безпосередньо перед зануренням	Рівномірний колір
Температура зразка	+20 °C ± 5 °C	Перед аналізом дайте постояти протягом 15-30 хв, щоб охолонути після випорожнення, або прогріти
Якість смужок	Термін придатності залишається прийнятним	Термін придатності перевірено
Навколишнє середовище	Достатня освітленість Спокійний робочий простір	Штучне світло є адекватною заміною адекватною заміною денного світла, щоб забезпечити легке зчитування; Не дозволяйте ніяких інших дій під час процедури
Занурення	Дотримуйтесь інструкцій виробника для рутинної практики	Спостереження інструктора
Хронометраж	Використовуйте таймер, що показує час в секундах при зчитуванні	Пізніше неможливо
Зчитування	Порівняйте з кольорами на пакувальному флаконі	Тренуйтеся перед реальним дослідженням пацієнту
Внутрішній контроль якості	Контрольні розчини вимірюється щодня, якщо аналіз проводиться щодня	Графіки спостережень ведуться
Зовнішній контроль якості	Передбачається участь, організована з місцевою провідною лабораторією, яка зазвичай контактує з провайдером послуг EQA на національному рівні	Наявність звітів
Зберігання смужок	Ніяких фізичних проблем пов'язаних зі зберіганням	Зовнішній вигляд смужок (зігнуті, мокрі тощо), закриті флакони, температура на полиці для зберігання
Звітність	Використовуйте попередньо визначений формат та одиниці вимірювання; Заповнюйте карту пацієнта або робочий список негайно	Тренуйтеся перед фактичним аналізом пацієнта

Рефлектометричні показники (контрольний список (auditing list))

Найменування	Стандарт	Спосіб перевірки
Ідентифікація зразка	Промаркуйте зразок	Порівняйте етикетку з робочим списком на екрані, якщо аналізуєте декілька зразків одночасно; Підтвердіть передачу даних відповідно до локального протоколу
Однорідність зразка	Змішати безпосередньо перед зануренням	Рівномірний колір
Температура зразка	+20 °C ± 5 °C	Перед аналізом дайте постояти протягом 15-30 хв, щоб охолонути після випорожнення, або прогріти
Якість смужок	Термін придатності залиша-ється прийнятним	Термін придатності перевірено
Протокол інструментально го вимірювання	Протокол, складений локально після навчання як для приладу, так і для приладу та передачі даних	Письмові протоколи в наявності
Внутрішній контроль якості	Контрольні розчини вимірю-ється щодня, дотримуючись принципів описаних у розділі 5.2.3.3	Графіки спостережень ведуться
Зовнішній контроль якості	Передбачається участь, органі-зована з національним або іноземним провайдером EQAS, або в межах менших груп	Наявність звітів
Технічне обслуговування	Дотримання інструкції з експлуатації приладу	Документація з технічного обслуговування та ремонту
Калібрування приладу та методик, заміна реагентів	Аналітичні характеристики продуктивності наведені в розділі 5.2.3 Регламент IVDR Європейської Ради дотримується	Документація про валідацію від виробника (IVDR), перевірена кінцевим користувачем лабораторії Зміни партій стрип-лотів зафіксовано

5.2.3 Технічні характеристики для тест-смужок

Оцінка якості вимірювань за допомогою тест-смужок включена в чинному стандарті ISO 15189:2022 [50]. Специфікації аналітичних характеристик (APS) для тест-смужок з ординарною шкалою запропоновані в цьому розділі. Для досягнення оптимальних результатів, продуктивність кожного приладу необхідно перевіряти, та неясності з'ясовувати з виробником. Коли робочі процедури розроблені, необхідно ретельно дотримуватися інструкцій в аналітичному процесі для отримання оптимальних результатів.

При верифікації продуктивності аналізатора тест-смужок кількісні сигнали (вихідні показники відбивання) є кращими, ніж класифіковані за порядковою шкалою довільні концентрації, що дозволяє візуалізувати спостережувані неточності в зчитуванні показів відбивання [41, 51, 53].

5.2.3.1 Точність у порядковій кількісній шкалі

Специфікації аналітичних характеристик (APS) для вимірювань в ординарній шкалі широко не обговорювалися. Запропоновано критерії для багатофункціональних (multiple) сечових тест-смужок, що базуються на верхніх референтних межах, пов'язаних зі здоров'ям, аналітичної продуктивності та статистичних тестів, що застосовуються для порядкової шкали. Межа виявлення була створена шляхом множення приблизних верхніх референтних меж концентрації для здорових людей в ранковій сечі на коефіцієнт 2, щоб уникнути перехідної позитивності в сірій зоні через внутрішньо-індивідуальні (біологічної) варіації. Точність вимірювання за порядковою шкалою може бути виражена за допомогою межі виявлення (LoD) і межі підтвердження (LoC), отриманої в результаті порівняльного вимірювання. Співвідношення між концентраціями LoC/LoD становить близько п'яти, виходячи з досвіду щодо точності вимірювань відбиття. Вони окреслюють сіру зону [54]. Нижче межі виявлення, результат дослідження стрипів повинен залишатися негативним, тоді як вище межі підтвердження - позитивним. У сірій зоні повинен відбуватися поступовий перехід від негативного до позитивного результату.

Наведені нижче межі виявлення (LoD) та межі підтвердження (LoC) запропоновані для звичайних зон тест-смужок (Таблиця 13).

Таблиця 13

Рекомендовані межі виявлення та підтвердження для multiple тест-смужок

Властивість (аналіт)	Метод порівняння	Межа виявлення (LoD)	Межа підтвердження (LoC)
Лейкоцити ($\times 10^6/\text{л}$)	Підрахунок в камері ^a	20	100
Еритроцити ($\times 10^6/\text{л}$)	Підрахунок в камері ^a	10	50
Альбумін (білок), г/л	Зв'язування барвника	0.1 (альб), 0.2 (прот)	0.5 (альб), 1 (прот)
Нітрити, мг/л	Зважування/ наважка сухої речовини нітриту натрію, застосування метод порівняння	0.5	2.5
Глюкоза, ммоль/л	Кількісний метод (глюкозо дегідрогеназа або гексокіназний метод)	3	15
Кетони (ацетоацетат), ммоль/л	Зважування /наважка Li ацетоацетату	1	5
pH	pH-метр (потенціометрія)	± 1 ум.од. ^b	N/A ^b
Відносна густина	Рефрактометрія	± 0.005 ^b	N/A ^b
Креатинін, ммоль/л	Ферментативний (кінетичний рекомендований)	4	N/A ^b
Уробіліноген, мкмоль/л	Не є загальнодоступним	20 ^c	100 ^c
Білірубін, мкмоль/л	Розчин білірубину	10 ^c	50 ^c

Клінічні рекомендації

^aКамерний підрахунок свіжих (менше ніж 2 год) нецентрифугованих зразків. ^bN/A = межі виявлення та підтвердження не застосовуються; вказано довільну ширину діапазону визначення. ^cУробіліноген та білірубін вважаються застарілими тестами для виявлення захворювань печінки, порівняно з аналізами крові. Для уробіліногену не існує загальнодоступних методів порівняння. Виробники повинні задокументувати їх валідацію.

Для забезпечення чутливого виявлення альбумінурії (діапазон мікроальбумінурії), для чутливих експрес-вимірювань альбуміну наведені наступні технічні характеристики (Таблиця 14). Концентрації альбуміну (мг/л) не виражаються в одиницях на основі речовини (моль/л), щоб їх можна було порівняти з концентрацією загального білка, наведеною в Таблиці 13.

Таблиця 14

Межі виявлення та підтвердження для чутливих тестів на альбумін

Властивість	Метод порівняння	Межа виявлення (LoD)	Межа підтвердження (LoC)
Альбумін (чутливий), мг/л	Імунохімічний (кількісний)	10	50
Альбумін (чутливий): співвідношення креатиніну, мг/ммоль	Альбумін, як зазначено вище, співвідношення до кількісного методу визначення креатиніну	3	15

5.2.3.2 Специфікації аналітичних характеристик для точності тест-смужок

Продуктивність порядкової шкали може бути описана як чутливість та специфічність, тобто як максимально допустимі частини аналітично хибнопозитивних (FP) або хибнонегативних (FN) вимірювань порівняно з найкращими практичними методами порівняння. Якщо інше не є клінічно обґрунтованим, точність поля/зони тест-смужки оцінюють, як показано в Таблиці 15. Оптимальною точністю вимірювань пропонується вважати показник FP <10% на лінії зіткнення і FN <5% на LoC, якщо порівнювати з відповідною кількісною процедурою. Більш жорсткий оптимум FN відображає той факт, що виявлення існуючої патології є клінічно більш важливим ніж повторне дослідження випадків FP. У більшості ситуацій або при менш оптимальному методі порівняння, мінімальна продуктивність може бути прийнятною.

Таблиця 15

Специфікації аналітичних характеристик для визначення точності результатів досліджень з використанням тест-смужок

Продуктивність	$FP_D = b/(a + b)$	$FN_G = c/(c + d)$	$FN_C = e/(e + f)$
Оптимальна	<10%	<30%	<5%
Мінімальна	<20%	<50%	<10%

Приклад: Виявлення лейкоцитів за естеразною активністю

Гострі інфекції сечовивідних шляхів асоціюються з кількістю лейкоцитів у сечі $\geq 100-200 \times 10^6$ /л, тоді як при рівні $< 10 \text{ WBC} \times 10^6$ /л зв'язок відсутній [55, 56]. Що таке продуктивність стрипової процедури з лейкоцитарною естеразою для виявлення піурії? Результати тест-смужок порівнюються з камерним підрахунком лейкоцитів у свіжовипущеній (< 2 год) сечі з прикладом даних у Таблиці 16.

Таблиця 16

Приклад даних для оцінки достовірності досліджень тест-смужок^a

Метод порівняння (WBC $\times 10^6$ /л)	Негативний <20	Сіра зона 20-99	Позитивний >100	Усього
Результат тест-смужок				
Негативний	200 (a)	25 (c)	5 (e)	230
Позитивний (1+ або більше)	80 (b)	100 (d)	40 (f)	220
Усього	280	125	45	450

Перший стовпчик: «Межі». Межа між 2-им (Нег) та 3-м (Сіра зона) стовпчиками: «LoD». Межа між 3-м (Сіра зона) та 4-м (Позитивний) стовпчиками: «LoC». ^aНаведені нижче дробі описують точність вимірювань: 1) Доля хибнопозитивних результатів на межі виявлення (LoD)= $FP_D=b/(a + b)$ (у прикладі: $80/280=0.29$ або 29 %). 2) Частка хибнонегативних результатів на рівні сірої зони = $FN_G=c/(c + d)$ (у прикладі: $25/125=0.20$ або 20 %). 3) Частка хибнонегативних результатів на межі підтвердження (LoC)= $FN_C=e/(e + f)$ (у прикладі: $5/45=0.11$ або 11%).

У цьому прикладі теоретична зона тест-смужки має низьку продуктивність у FP_D , але оптимальну продуктивність у FN_G , і мінімальну продуктивність у FN_C (через випадкову варіацію, або можливі проблеми з лізисом лейкоцитів у панелі з реагентами тощо). У цьому випадку «занадто висока» чутливість може не відповідати дійсності, а відображати затримку підрахунку та пошкодження лейкоцитів у розведеній сечі, на додаток до випадкової варіації вимірювання. При проведенні багатьох порівнянь, наприклад, при виявленні лейкоцитів та еритроцитів, слід звернути увагу на різні принципи процедури вимірювання (ферментна активність проти камерного підрахунку), що потрібно враховувати для правильної інтерпретації. Те ж саме стосується порівнянь бактеріальної культури з хімічними тест-смужками або підрахунком складових сечі.

5.2.3.3 Аналіз відповідності

Узгодженість даних за порядковою шкалою слід візуалізувати за допомогою перехресних таблиць. Під час статистичного аналізу слід відняти випадково очікувану узгодженість. Одним з можливих інструментів є розрахунок каппа-коефіцієнта Коена [57, 58]. Це простий і зрозумілий спосіб показати узгодженість між двома або більше категоріями порядкової шкали, наприклад, результатами тест-смужок, отриманими за допомогою двох різних процедур вимірювання. Значення κ (каппа) слід розраховувати, оцінюючи узгодженість перехресних таблиць з чотирма або більше порядковими шкалами із результатами виміряними за допомогою процедури кількісного порівняння.

Якщо необхідна формальна перевірка значущості, можна обчислити значення p за критерієм Мак-Немара. Модулі для розрахунку простих та вагомих κ (каппа) коефіцієнтів можна знайти у багатьох існуючих статистичних програмних пакетах. Опис нижче призначений для спрощеного пояснення для спеціалістів лабораторій.

$$\kappa(\text{каппа}) = (P_o - P_e) / (1 - P_e) = 1 - Q_o / Q_e$$

де P_o - виявлена ймовірність узгодженості,

P_e - очікувана ймовірність випадкової узгодженості,

Q_o = виявлена розбіжність/невідповідність = $1 - P_o$, і

Q_e = очікувана випадкова розбіжність/невідповідність = $1 - P_e$.

У таблиці 2×2 аналітична чутливість 90% і специфічність 90% дають κ (каппа) = 0,8.

$\kappa=0.8$ означає, що не випадкова узгодженість = $P_o - P_e$ була отримана за допомогою досліджуваного методу у 80% випадків з усіх

очікувана випадкова розбіжність = $Q_e = 1 - P_e$.

Чутливість 80% і специфічність 80% дають $\kappa=0,6$. Нульове значення означає відсутність відхилення від випадкового розподілу (еквівалентно чутливості 50% і специфічності 50%). Каппа коефіцієнт змінюється від -1 (повна розбіжність) до +1 (повна відповідність).

Для кількох (4-5) категорій узгодженість повинна розраховуватися на основі зважених коефіцієнтів Каппа. Оскільки сума очікуваних розбіжностей перевищує 100% через вагомі фактори у квадраті, необхідно зробити мету більш жорсткою (Таблиця 17).

Таблиця 17

**Цільові показники узгодженості порядкової шкали
з використанням коефіцієнтів Каппа**

Тип рекомендованого коефіцієнта	Оптимальний	Мінімальний
κ коефіцієнт (простий), 2-3 категорії	>0.8	>0.6
κ коефіцієнт (вагомий), 4-5 категорії	>0.9	>0.7

5.2.3.4 Точність та внутрішній контроль якості

Низький діапазон позитивних результатів (1+) є більш важливим, ніж високий діапазон позитивних результатів (3+) у швидких тестах для скринінгу на позитивність. Рекомендується, щоб внутрішній контроль якості здійснювався за допомогою безперервних значень відбиття від рефлектометрів, організованих у вигляді діаграм контролю якості Леві-Дженнінгса. Це дозволяє перевірити відтворюваність і проводити регулярний контроль вимірювань [41, 46].

Розведення контрольних розчинів (з буфером або об'єднаною негативною сечею людини) допомагають у виконанні тесту при низьких концентраціях, якщо стабільний низький позитивний контрольний розчин недоступний. Однак, оскільки прокладка на тест-смужці має вплив на вимірювану відбивну здатність, комерційний низько позитивний контрольний розчин для відповідного рефлектометра є кращим, оскільки розведення високопозитивного контрольного розчину водними буферами може призвести до неочікуваної похибки.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 34: Результати вимірювань тест-смужок рекомендується звіряти з кількісними методиками вимірювань, а також контролювати внутрішньо, використовуючи безперервні значення відбиття від рефлектометрів і контрольних розчинів, близьких до межі позитивності кожного вимірювання. (1, B)

5.3 Вимірювання протеїнурії

Основна класифікація протеїнурії описана в Розділі 5.2.1.3. Для багатьох компонентів сечі кількісний результат необхідний для діагностики та спостереження за пацієнтами. Раніше це включало 24-годинні або інші збори сечі за певний час з розрахунком рівня екскреції аналітів. В якості практичної альтернативи рекомендується референсне вимірювання для коригування екскреції води (креатиніну), а також розрахунок співвідношення вимірюваного показника до креатиніну, в якості рутинного вимірювання екскреції білка. Детальніше див. розділ 3.1.5.

5.3.1 Діагностичне значення протеїнурії

У 2017 році, за оцінками, у всьому світі близько 700 мільйонів людей страждають на хронічну хворобу нирок (ХХН), що відповідає стандартизованій за віком поширеності близько 8,7%, з діапазоном від 5% у Західній Європі до 12% у Східній Європі та Океанії, що є причиною близько 1,2 мільйонів смертей щорічно [59]. Раннє виявлення захворювань нирок та їх диференціація є викликом для лабораторної діагностики та міждисциплінарної допомоги, оскільки [60]:

- Захворювання нирок зазвичай на початковому етапі протікають безсимптомно, та діагностуються пізно
- Пацієнти із захворюваннями нирок мають підвищену захворюваність і смертність вже на ранніх стадіях хвороби
- Захворювання нирок, діагностовані пізно, мають підвищену швидкість прогресування
- Високі витрати на лікування термінальної стадії ниркової недостатності (ТСНН) можна уникнути або відтермінувати за умови раннього втручання.

Робоча група KDIGO з хронічної хвороби нирок пропонує виявлення ХХН за допомогою вимірювань (1) концентрації креатиніну в плазмі (сироватці) крові або іншого гломерулярного маркера для оцінки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та (2) рівня альбуміну/білка в сечі з наступним пріоритетом [24]:

- (1) співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі (ACR),
- (2) співвідношення білка до креатиніну в сечі (CPK),
- (3) аналіз сечі на загальний білок за допомогою тест-смужок з автоматичним зчитуванням
- (4) аналіз сечі на загальний білок за допомогою тест-смужок з ручним зчитуванням.

5.3.1.1 Загальний білок, альбумін та інші гломерулярні білки

Недавній огляд узагальнює клінічне використання оцінки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та вимірювання альбумінурії в оцінюванні **гострих та хронічних захворювань нирок** [61]. Вимірювання загальної екскреції білка традиційно використовувалося для виявлення захворювань нирок. Вимірювання загального білка не може забезпечити як точний, так і високочутливий скринінг на ХХН [62]. Однак він корисний для скринінгу протеїнурії у ситуаціях, коли екскреція альбуміну перевищує норму. Гломерулярні нефропатії характеризуються підвищеною екскрецією альбуміну, трансферину, а на пізній стадії з неселективним виведенням додатково високомолекулярних білків, таких як імуноглобулін G (IgG) [63].

Виявлення раннього захворювання нирок, такого як початкова нефропатія потребує вимірювання альбумінурії що є більш чутливим методом, ніж традиційний загальний білок чи вимірювання загального білка або використання тест-смужок. Швидкість екскреції альбуміну підвищується за кілька років до зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що підкреслює важливість її прогностичної цінності [64].

Стосовно серцево-судинних захворювань (ССЗ) відомо, що альбумінурія є потужним предиктором ураження серцево-судинної системи при цукровому діабеті 2 типу [65]. Виявлення альбумінурії є фактором ризику розвитку недіабетичного гіпертонічного нефросклерозу [66] та судинних захворювань [67]. Таким чином, вимірювання альбумінурії є важливим (1) для дослідження можливого ураження нирок у всіх пацієнтів з артеріальною гіпертензією та (2) у стратифікації серцево-судинного ризику у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) [68].

Класифікація альбумінурії за KDIGO виглядає наступним чином [24]:

- Нормальна або помірно підвищена альбумінурія (A1): < 30 мг/24 год (відповідає < 3 мг/ммоль креатиніну; або < 30 мг/г креатиніну)
- Помірно підвищена альбумінурія (A2): 30-300 мг/24 год (відповідає 3-30 мг/ммоль креатиніну; або 30-300 мг/г креатиніну)
- Сильно підвищена альбумінурія (A3): > 300 мг/24 год (відповідає > 30 мг/ммоль креатиніну або > 300 мг/г креатиніну)

5.3.1.2 Діагностичне значення тубулярних білків додатково до гломерулярних білків

Частота тубулярних захворювань при термінальній стадії ниркової недостатності (ESRD): Захворюваність на нові хвороби нирок в термінальній стадії, що потребують замісної ниркової терапії (ЗНТ), у 2021 році в Європі становила 145 пацієнтів/мільйон населення/рік (діапазон 53-283/мільйонів населення/рік у різних країнах) [69]. З них 5-20 % можуть бути спричинені тубуло-інтерстиціальними нефропатіями. Невизначеність стосується 30% випадків нирково-замісної терапії (KRT) де первинне захворювання нирок залишається невідомим, а також комбінованого ураження різних відділів нирок. Ниркова тубулопатія може бути наслідком прийому нефротоксичних ліків (нестероїдні протизапальні препарати, аміноглікозиди або цитостатичні препарати), гострої ниркової недостатності, пієлонефриту або специфічні тубулопатії, наприклад, внаслідок мієломи або епідемічної нефропатії (інфекція вірусу Ханта). Врешті-решт, тубулопатія з'являється при всіх прогресуючих захворюваннях нирок.

Виявлення захворювань нирок за допомогою маркерів протеїнурії.

Кількісні вимірювання як клубочкових, так і канальцевих маркерних білків необхідні для точного виявлення всіх ниркових розладів [70]. Підвищена екскреція альбуміну та IgG з сечею, що спостерігається при цукровому діабеті, нефросклерозі або гломерулонефриті, відображає дефект проникності гломерулярної мембрани клубочків. Низькомолекулярні білки, такі як α 1-мікроглобулін, β 2-мікроглобулін, ретинолзв'язуючий білок та легкі ланцюги імуноглобулінів виводяться в кінцеву сечу, коли абсорбційна здатність канальцевого епітелію знижується через перевантаження або пошкодження канальців, що є ознакою канальцевої дисфункції. Це відбувається при запаленні тубуло-інтерстиціального простору, тобто при інтерстиціальному нефриті та гострому пієлонефриті, при пошкодженні судин або при екскреції легких ланцюгів імуноглобулінів, зокрема протеїнурія Бенса-Джонса при мієломній хворобі. Іноді токсичне ураження нирок, спричинене прийомом анальгетиків, цитостатичних препаратів чи аміноглікозидів, або пригнічення метаболізму, наприклад, пригнічення канальцевого преніювання статинами, може спричинити підвищену екскрецію канальцевих маркерів із сечею [71].

Клінічні рекомендації

Патофізіологічні механізми пояснюють комбіновану екскрецію як високомолекулярних, так і низькомолекулярних маркерних білків з сечею, але більшість основних білків дозволяють диференціювати ниркові та постренальні захворювання за допомогою специфічних вимірювань в одному зразку сечі [60, 72, 73] (таблиця 18 та графічно на рисунку 4).

Таблиця 18

Патофізіологічні явища, що лежать в основі різних типів протеїнурії

Тип протеїнурії	Патофізіологічні явища
Нормальний (здоровий стан)	Незначна кількість високомолекулярних білків плазми (наприклад, альбумін, IgG) просочується через базальну мембрану клубочків, більшість з них реабсорбується в проксимальних канальцях. Незважаючи на значне виділення низькомолекулярних білків (α 1-мікроглобулін та інші) через базальну мембрану гломерулярних клубочків, більшість з них реабсорбується в канальцях.
Преренальна протеїнурія	Підвищена секреція імуноглобулінів та їх фрагментів місловними клітинами призводить до рясної секреції легких ланцюгів імуноглобулінів (Ig) з сечею (протеїнурія Бенс-Джонса). Вторинна альбумінурія та α 1-мікроглобулінурія виникають внаслідок насичення та пошкодження ниркового тубулоінтестицію, спричиненого надлишком різних фрагментів Ig.
Гломерулярна нефропатія	Значна екскреція високомолекулярних білків (альбумін, IgG) зумовлена дефектною гломерулярною проникністю.
Гломерулярно-тубулярна нефропатія	Поєднання гломерулярної та тубулярної нефропатії може спостерігатися при деяких типах захворювань нирок. Помірна вторинна α 1-мікроглобулінурія зазвичай є наслідком насичення та пошкодження ниркового тубулоінтерстицію, спричиненого надмірним надходженням альбуміну та IgG.
Тубулоінтерстиціальна нефропатія	Значна екскреція низькомолекулярних білків (α 1-мікроглобулінів та інших) внаслідок зниженої реабсорбції, що зумовлено канальцевим насиченням і пошкодженням. Крім того, спостерігається екскреція білків ушкодження канальців (KIM-1 та інші). Реабсорбція високомолекулярних білків також знижена, але екскреція альбуміну та IgG залишається нижчою, ніж при гломерулопатіях.
Постренальна протеїнурія	Всі білки плазми просочуються в сечу через пошкоджену слизову оболонку нижніх сечовивідних шляхів, наприклад, при ІСШ. Співвідношення концентрацій найбільших білків плазми (α 2-макроглобуліну до альбуміну та IgG до альбуміну), відповідають тим, що спостерігаються в плазмі крові.

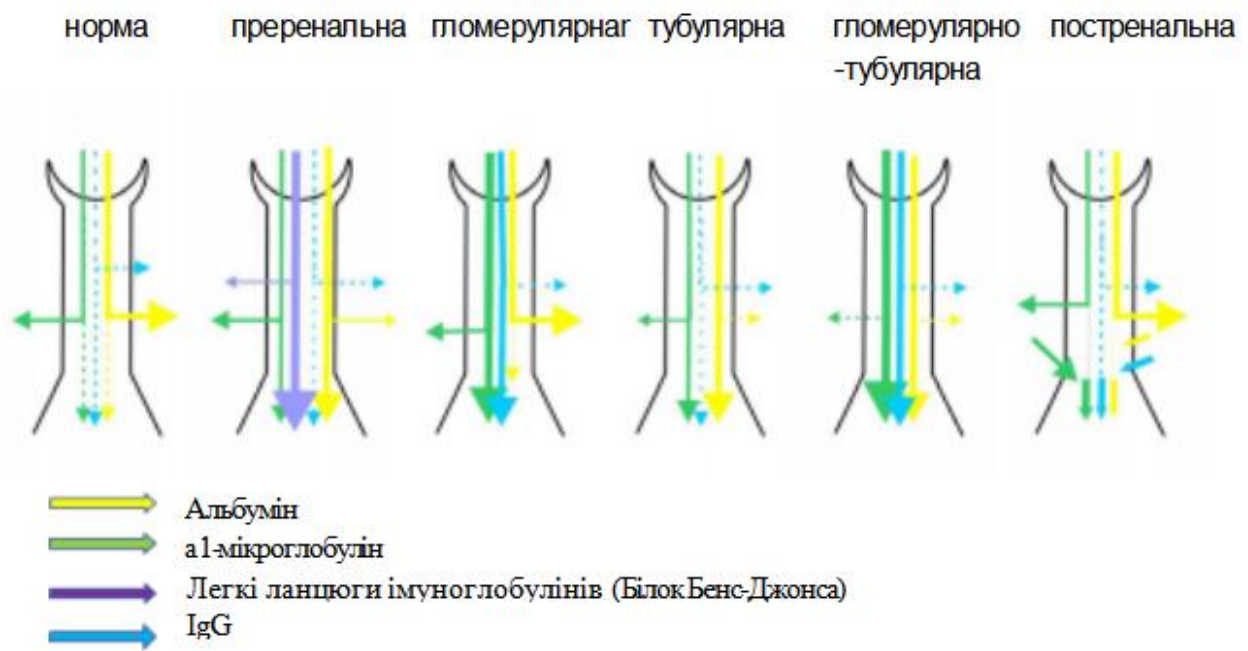


Рисунок 4. Графічне представлення типів протеїнурії.

Схематична екскреція прикладів білків у вказаних патофізіологічних категоріях: Нормальна, преренальна, гломерулярна, канальцева, змішана (гломерулярна + канальцева) та постренальна протеїнурія. Кольоровими стрілками показано екскрецію наведених білків.

Кореляція білкової картини сечі з точним діагнозом при біопсії нирок може відрізнятися у пацієнтів з ускладненими захворюваннями нирок, але високе негативне прогностичне значення було підтверджено в дослідженні понад 500 пацієнтів з біопсією нирок [74]. У дослідженні 65 пацієнтів з нирковою патологією чутливість вивчення складових сечі становила 41-50% по відношенню до біопсії нирок, в той час як всі пацієнти були виявлені за допомогою специфічних вимірювань білка сечі [75]. На додаток до протеїнурії, необхідним є дослідження кількості еритроцитів (RBC), лейкоцитів (WBC) і бактерій у сечі для виявлення або виключення гематурії чи ІСШ.

У рутинній лабораторній практиці маркер тубулярної дисфункції $\alpha 1$ -мікроглобулін доступний для автоматизованих інструментальних платформ з комп'ютерною інтерпретацією (рис. 5) [73, 76-78]. Підвищена екскреція ниркових маркерних білків можлива навіть тоді, коли загальна концентрація білка в сечі є нормальною [79]. Завдяки запропонованому алгоритму, інформація, отримана зі зразка сечі, суттєво збільшилася, що дозволяє виявляти та диференціювати протеїнурію, а також надавати рекомендації щодо клінічної оцінки стану пацієнтів [80].

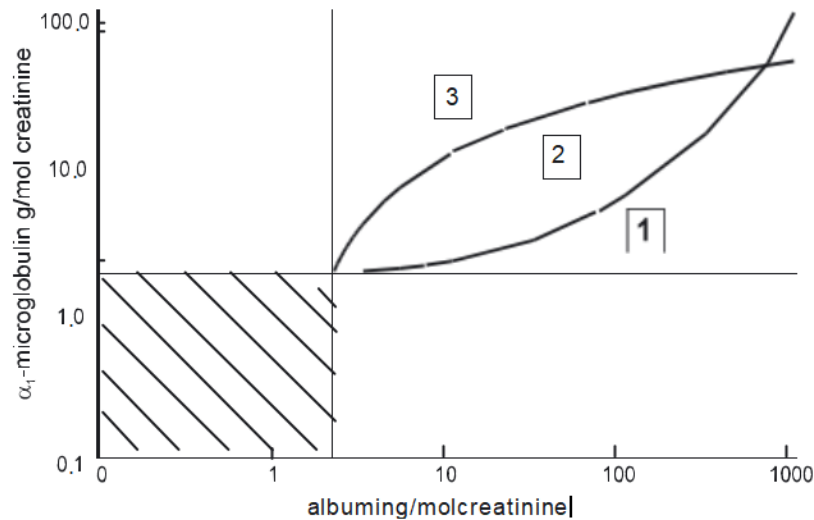


Рисунок 5. Диференціація протеїнури.

Специфічні вимірювання альбуміну та α_1 -мікроглобуліну до креатиніну можуть диференціювати (1) первинні гломерулопатії, (2) вторинні гломерулопатії та (3) тубуло-інтерстиціальні нефропатії. Заштрихована область представляє асоційовані зі здоров'ям співвідношення концентрацій.

Диференціація протеїнурії рекомендується для певних груп пацієнтів при первинній діагностиці захворювань нирок, тоді як оцінка ШКФ (eGFR) має першочергове значення при подальшому спостереженні. Диференціація повинна включати вимірювання різних специфічних білків, що характеризують певні відділи нирок (клубочки, тубуло-інтерстицій) або постренальну кровотечу, а також вимірювання рівня креатиніну в сечі [73, 79] (Таблиця 19).

Таблиця 19

Окремі маркерні білки для диференціації протеїнурії

Маркерні білки	Молекулярна маса (M_r)	Види протеїнурії: фізіологія, діагностичне значення
α_1 -Мікроглобулін	33 кДа	Тубулярна протеїнурія: Обмежена канальцева реабсорбція, тубулоінтерстиціальне ушкодження (нефрит, нефропатія)
Альбумін	67 кДа	Селективна або неселективна (+IgG) клубочкова протеїнурія: підвищення тиску клубочкової фільтрації, клубочкова гіперфільтрація, гломерулопатія
Імуноглобулін G (IgG)	150 кДа	Неселективна гломерулярна протеїнурія: Порушення фільтрації; коефіцієнт IgG/альбумін > 0.03, гломерулопатія
α_2 -Макроглобулін	725 кДа	Постренальна протеїнурія: кровотеча/ексудація; α_2 -макроглобулін/альбуміновий коефіцієнт > 0.02

5.3.1.3 Прогностична оцінка хронічних захворювань нирок

Встановленими прогностичними маркерами ХХН є ШКФ та альбумінурія пацієнтів. Через неодноразові похибки в прогнозі прогресування до термінальної стадії ниркової недостатності (ТСН), серцево-судинних захворювань і смертності після врахування ШКФ і альбумінурії, досліджуються маркери ушкодження та дисфункції каналців для з'ясування

їхньої прогностичної ролі при ХХН та прогнозування несприятливих наслідків при гострих ураженнях нирок (ГУН). Кінцева стадія ниркового фіброзу відбувається, так чи інакше, в тубулоінтерстиціальному просторі [81, 82]. Пошкодження каналців оцінювали як за допомогою маркерів дисфункції, таких як α 1-мікроглобулін, β 2-мікроглобулін [83] або ретинол-зв'язуючий білок (RBP) [84-86], так і за допомогою маркерів ушкодження, таких як молекула пошкодження нирок-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) або нейтрофільний желатиназа-асоційований ліпокалін (NGAL) у сечі [87].

Підвищена екскреція α 1-мікроглобуліну з сечею корелює з інтерстиціальним фіброзом та тубулярною атрофією в біоптатах нирок після трансплантації, що свідчить про хронічне ураження нирок. [88]. Підвищена екскреція тубулярних маркерів також прогнозує несприятливі наслідки після кардіохірургічного втручання [89]. Тубулярні маркери KIM-1 і NGAL в сечі відображають прогресування діабетичної нефропатії, але не незалежно від ШКФ або альбумінурії [87]. При IgA-нефропатії сечовий KIM-1 був незалежним від ШКФ прогностичним фактором для прогнозу розвитку термінальної стадії ниркової хвороби, тоді як екскреція α 1-мікроглобуліну корелювала з протеїнурією [90]. При мінімальних змінах нефротичного синдрому низький рівень каналцевої протеїнурії передбачає добрий прогноз [91].

Не було встановлено самостійної ролі в прогнозуванні розвитку ХХН для сечових каналцевих маркерів KIM-1, NGAL, N-ацетил- β D-глюкозамінідази (NAG) та печінкового білка, що зв'язує жирні кислоти (L-FABP) у проспективній когорті хронічної ниркової недостатності (CRIC) за участю 2 512 пацієнтів із встановленим діагнозом ХХН [92]. З маркерів ушкодження каналців KIM-1, NGAL та NAG, оцінених у мета-аналізі за участю 29 366 осіб, тільки сечовий NGAL мав прогностичне значення для термінальної стадії ниркової недостатності серед пацієнтів з ХХН (відносний ризик 1,40) [93]. Існує ймовірність того, що тубулярні маркери мають прогностичне значення при певних захворюваннях або клінічних ситуаціях, що спричиняють ХХН, у пацієнтів з початковою стадією ниркової недостатності або у випадках ХХН без альбумінурії [94].

РЕКОМЕНДАЦІЯ 35: Точне виявлення захворювань нирок у групах високого ризику вимагає вимірювання як альбуміну сечі, так і тубулярного маркера в сечі, такого як α 1-мікроглобулін. Вимірювання загального білка сечі залишається важливим для валідації специфічних вимірювань білка. Оцінка швидкості клубочкової фільтрації ШКФ (eGFR) має першочергове значення у подальшому спостереженні при виявлених захворюваннях нирок. (1, B)

5.3.2 Кількісні процедури вимірювання протеїнурії

5.3.2.1 Детальні процедури вимірювання

Загальний білок

Принципи вимірювання: Хлорид бензетонію [95] та осадження трихлороцтовою кислотою [96], зв'язування барвника з бромфеноловим синім [97], брильянтовим синім Кумасі [98], червоним Понсо [99] та пірогаллоловим червоним [100], нефелометрія та турбідиметрія були застосовані для вимірювання загального білка в сечі. Всі ці методи можуть бути автоматизованими, за винятком біуретового дослідження [101]. Визначення загального білка є компромісним рішенням, оскільки жодна процедура не виявляє всі білки в сечі.

Калібрування: Калібрування концентрації загального білка може бути виконано за допомогою калібратора людського білка, призначеного для концентрацій, виявлених в сечі

людини, отриманих від Національного інституту стандартів і технологій (NIST), Standard Reference Material® (SRM) 927f для кількісного визначення білка [102].

Інтерпретація, верхні референтні межі (ВРМ) в охороні здоров'я: Через залежність від процедури вимірювання, наведено декілька ВРМ. Як практичний консенсус щодо ВРМ рекомендовано 150 мг/добу [103].

Вимірювання загального білка в сечі традиційно використовується як дешевий метод скринінгу або спостереження за захворюваннями нирок. Підвищена екскреція легких ланцюгів імуноглобулінів з сечею (протеїнурія Бенс-Джонса) також виявляється за допомогою вимірювання загального білка сечі. Для перевірки достовірності, виміряна сума екскреції специфічних білків, тобто альбуміну та $\alpha 1$ -мікроглобуліну може бути порівняна з екскрецією загального білка, щоб виявити можливу білкову невідповідність, що має бути підтверджено специфічними вимірюваннями вільних легких ланцюгів імуноглобулінів (у сироватці) та можливим типуванням моноклональних компонентів за допомогою імунофіксації.

Альбумін

Принципи вимірювання: Застосовуються нефелометрія, турбідиметрія, радіоімунний аналіз (PIA), імуноферментний аналіз (ELISA) або інші імунометричні процедури. Хроматографічні процедури використовуються лише з дослідницькою метою.

Калібрування: Оскільки загальний білок сечі є нечітко визначеним параметром, який не піддається задовільній стандартизації, з роками склався консенсус, що загальний білок сечі слід замінити на сечовий альбумін. Окремий стандартний референсний матеріал NIST Standard Reference Material® 3666 для альбуміну та креатиніну сечі доступний для цієї мети [104].

Інтерпретація: Вимірювання однократно випорожненої сечі рекомендується проводити з урахуванням концентрації вимірюваної речовини до концентрації креатиніну в сечі (див. розділ 2.2.1). Класифікація альбумінурії за KDIGO [24] наведена в розділі 5.3.1.1. Гранична межа помірно підвищеної екскреції альбуміну в одноразовому випорожненні та в добовій сечі приблизно співвідноситься з межею відсікання у формальному хронометражі швидкості екскреції альбуміну наступним чином:

Швидкість виведення альбуміну > 20 мкг/хв (формальна одиниця) відповідає співвідношенню альбуміну до креатиніну > 3 мг/ммоль (30 мг/г в умовних одиницях), або масі альбуміну > 30 мг у добовому зразку.

Співвідношення альбуміну до креатиніну дещо знижується з віком [105]. Співвідношення альбуміну до креатиніну також дещо вище у жінок, ніж у чоловіків, через нижчу екскрецію креатиніну у жінок. Середній біологічний внутрішньоіндивідуальний коефіцієнт варіації екскреції альбуміну з дня на день становить приблизно 20-30%, і виявляється вищим при діабетичній нефропатії та інших захворюваннях нирок [106, 107]. Діагностичні рішення не повинні ґрунтуватися на єдиному вимірюванні через таку варіабельність, особливо на межі діагностичних категорій.

$\alpha 1$ -Мікроглобулін (також відомий як протеїн НС)

Принципи вимірювання: Нефелометрія, турбідиметрія, PIA та ELISA з поліклональними антитілами зазвичай використовуються.

Калібрування: Вимірювання концентрації $\alpha 1$ -мікроглобуліну або білка НС ще не стандартизовано. Дуже бажано використовувати міжнародний калібратор.

Інтерпретація: Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації у здорових людей в середньому становить 20% у різні дні [106]. $\alpha 1$ -мікроглобулін (30-33 кДа) виробляється в печінці та лімфоцитах. Цей глікопротеїн з'являється в сироватці крові у вільній (50%), зв'язаній з альбуміном ($< 10\%$) та зв'язаній з IgA (40%) формах. Тільки вільна форма

Клінічні рекомендації

фільтрується і реабсорбується в проксимальних каналцях на рівні > 99%. Підвищені концентрації в сечі виявляються при тубуло-інтерстиціальній дисфункції або при нефропатіях (Рисунок 4).

5.3.2.2 Верхні референтні межі вмісту білків в сечі у здорових

Асоційовані зі здоров'ям верхні референтні межі (BPM) (eng. URL) екскреції білків сечі наведені за джерелами [106] та [108] (табл. 20). Ці точкові розрахунки мають широкі довірчі інтервали через асиметричний розподіл значень.

Таблиця 20

Верхні 95% референтні межі (URL) співвідношення білка та креатиніну в сечі здорових осіб

Білок	Тип зразка	Верхня 95% референтна межа (мг/ммоль креатиніну; одиниця виміру CI)	Верхня 95% референтна межа (мг/г креатинін; умовні одиниці)
Загальний білок	Другий ранковий	8 ^a	70 ^a
Альбумін	Перший ранковий	3.0	27
IgG	Перший ранковий	0.7	6
α1-мікроглобулін	Перший ранковий	0.5	4

^aТурбідометричний метод осадження трихлороцтової кислоти

Як практична оцінка, 95% BPM співвідношення білка до креатиніну становить 10 мг/ммоль або 100 мг/г креатиніну, незалежно від принципу вимірювання, як розраховано на основі консенсусної межі 150 мг білка/добу (див. розділ 5.3.2.1).

Варіабельність фізіологічної нічної та денної екскреції ниркових маркерних білків, важливо враховувати при оцінці ортостатичної протеїнурії або протеїнурії, пов'язаної з фізичним навантаженням. Відмінності у верхніх 95% референтних межах, пов'язаних зі станом здоров'я, між нічним і денним співвідношенням альбуміну до креатиніну показано в Таблиці 21. Подібні оцінки нічної та денної екскреції α1-мікроглобуліну та IgG для жінок і чоловіків також опубліковані [109].

Таблиця 21

Співвідношення альбуміну до креатиніну в зразках нічної та денної сечі у здорових осіб. Верхні 95% межі референтних значень, з 90% довірчими інтервалами (ДІ)

Нічна сеча	Жінки	1.3 мг/ммоль	(0.9-2.4 мг/ммоль, 90% ДІ)
	Чоловіки	0.6 мг/ммоль	(0.5-1.8 мг/ммоль; 90% ДІ)
Денна сеча	Жінки	2.7 мг/ммоль	(1.6-9.0 мг/ммоль, 90 % ДІ)
	Чоловіки	1.2 мг/ммоль	(0.8-2.1 мг/ммоль, 90% ДІ)

5.3.3 Характеристики ефективності кількісного вимірювання протеїнурії

Для хімічного аналізу сечі пропозицію щодо специфікації аналітичної продуктивності слід скоригувати, щоб відобразити зміни при патологічних станах, які здаються експоненціальними порівняно з низькими або майже негативними концентраціями, що спостерігаються в нормі. Оскільки те саме вимірювання часто використовують як для моніторингу, так і діагностичного тестування, критерії якості повинні задовольняти обидві потреби.

Аналітичні специфікації продуктивності (APS)

Аналітичні специфікації продуктивності повинні враховувати внутрішньосуб'єктну біологічну варіабельність складових сечі, а також клінічні потреби. Діагностична класифікація альбумінурії має межі 30 і 300 мг/л альбуміну (що умовно відповідає співвідношенню альбуміну до креатиніну 3 і 30 мг/ммоль). Вважається, що клінічною потребою є принаймні диференціація між 30 і 100 мг/л альбуміну ($70/30 = +230\%$ різниця) [110]. При моніторингу пацієнтів сумарна діагностична невизначеність результатів двох лабораторних досліджень повинна дозволяти виявляти дво- та трикратну зміну (від +100% до +200%).

Попередні клінічно прийнятні APS для кількісного визначення альбуміну в сечі при помірній альбумінурії наведено в таблиці 22.

Таблиця 22

Аналітична специфікація продуктивності для визначення альбуміну в сечі

	Оптимальна	Мінімальна
Альбумін, аналітична невизначеність 20-100 мг/л	<20%	<40%

5.4 Кількісні вимірювання об'єму сечі (діурезу)

5.4.1 Діагностичне значення вимірювання об'єму

Концентрацію сечі важливо враховувати при захворюваннях як нирок, так і нижніх сечових шляхів, оскільки виміряні концентрації як утворених елементів, так і розчинених хімічних компонентів у сечі залежать від діурезу (об'єму виділеної води). Показники маси екскреції діагностичних вимірюваних речовин традиційно коригуються протягом певного періоду збору, але зараз більш практично, використовуючи співвідношення вимірюваної величини до еталонної з одноразово випорожнених зразків (див. розділ 2.2.1).

Смужкові тести на визначення густини сечі описані в розділі 5.2.2. При оцінці концентрації сечі в специфічній діагностиці порушень водно-електролітного балансу, функції гіпоталамуса або функції нирок, необхідні кількісні вимірювання.

5.4.1.1 Осмоляльність

Концентраційна здатність нирок є ключовою функцією ниркових каналців та інтерстицію, що регулюється гормоном аргінін-вазопресин [111]. Рекомендованою величиною, пов'язаною з об'ємом (діурезом) є осмоляльність сечі, що представляє собою сукупність розчинених речовин у сечі. Осмоляльність сечі залежить від дієти та споживання солей.

Осмоляльність особливо важлива для базової діагностики порушень водно-електролітного балансу [112] та нецукрового діабету [113]. Осмоляльність також слід вимірювати коли інші вимірювані показники в сечі повинні бути пов'язані з екскрецією води, але інші аналіти об'єму є менш точними. Оскільки для вимірювання осмоляльності потрібен окремий прилад, співвідношення вимірюваної речовини до осмоляльності не стало рутинним. В окремих випадках, наприклад, при парентеральному харчуванні, покращена точність визначення концентрації сечі досягається шляхом вимірювання осмоляльності (див. також розділ 5.2.2.1).

5.4.1.2 Відносна густина (офіційний термін: Відносна об'ємна маса) (стара назва: Питома вага)

Відносна густина офіційно названа IFCC-IUPAC Комітетом з номенклатури властивостей та одиниць, C-NPU, як Відносна об'ємна маса, NPU03694, з наступним описом: Pt-сеча; Відносна об'ємна маса, відношення сечі пацієнта при 20 °C до води при 20 °C; одиниці визначені процедурою, наприклад, будь-яка власна одиниця, що не простежується до міжнародного сертифікованого стандартного зразка. C-NPU оприлюднив їхні коди у відкритому доступі [114-116]. Через його рідкісне використання в клінічних лабораторіях, традиційний термін «відносна щільність» продовжує використовуватися в цій настанові. Старий термін питома вага більше не рекомендується. Оскільки референсна густина (референсна об'ємна маса) - це густина води при температурі +20 °C, то в клінічній медицині не існує ніякої практичної різниці між густиною та відносною густиною сечі.

Відносна густина сечі тісно пов'язана з осмоляльністю [117]. Однак, кореляція між відносною густиною (відносною об'ємною масою) та осмоляльністю зменшується при захворюваннях, тому що відносна густина залежить від концентрації електролітів, глюкози, фосфатів, карбонатів та іноді виведених йодовмісних рентгеноконтрастних речовин (після радіологічних досліджень), тоді як, осмоляльність залежить від сечовини, аміаку та електролітів [49, 118]. Відносна густина може працювати краще, ніж залежний від м'язової маси креатинін, у регулюванні екскреції виробничих токсичних речовин серед здорових людей [119].

5.4.1.3 Креатинін

Креатинін секретується каналцями максимально до 10%. Канальцева секреція збільшується паралельно з порушенням функції нирок, як компенсаторна реакція. Креатинін сироватки або плазми визначається як хибно високий, якщо його канальцева секреція пригнічена, наприклад, внаслідок вживання лікарських засобів (включаючи триметоприм, циметидин, фенотібу, ритонавір, гідроксикарбамід).

Корекція діурезу з використанням концентрації креатиніну в сечі для розрахунку співвідношення вимірюваної речовини до креатиніну набула загального визнання, незважаючи на наявність теоретичних проблем [24]. Екскреція креатиніну має похибки, пов'язані з масою тіла, віком, статтю та канальцевою секрецією при уремії [120]. Хронічні захворювання, такі як гіпо- та гіпертиреоз, також можуть впливати на неї. Крім того, високобілкова їжа, фізичні вправи [24] та великі дози добавок креатину (у легкій атлетиці) збільшують екскрецію креатиніну з сечею [121].

Точність співвідношення вимірюваного показника до креатиніну є, однак, клінічно достатня для використання в рамках рутинних кількісних вимірювань однократновипущених зразків сечі від клінічних груп пацієнтів до великих епідеміологічних досліджень [24, 122], замість приурочених до певного часу зборів зразків сечі протягом ночі або 24-годинних зразків сечі (див. Розділ 2.2.1).

5.4.1.4 Провідність

Провідність - це новий аналіт, який з'явився в клінічних лабораторіях з новітніми приладами. Вона пов'язана з осмоляльністю оскільки обидва показники залежать від концентрації солей у сечі. Схоже, що провідність корелює з осмоляльністю навіть краще, ніж креатинін [49, 123]. Вона слугує оцінкою осмоляльності сечі разом з концентрацією частинок сечі.

5.4.2 Процедури вимірювання об'єму (або концентрації сечі)

5.4.2.1 Креатинін

Принципи вимірювання

Методи, засновані на реакції Яффе, рекомендується замінити більш специфічними ферментативними методами для покращення стандартизації результатів [124]. Газова хроматографія-мас-спектрометрія (ГХ-МС) або рідинна хроматографія з наступною мас-спектрометриєю (РХ-МС) використовують у процедурах референтних вимірювань [125].

Калібрування. Калібрування вимірювання креатиніну рекомендується виконувати за допомогою специфічного калібратора сечі для визначення альбуміну та креатиніну сечі Standard Reference Material® 3666 [104].

Інтерпретація

Креатинін добової сечі, 95% референтних інтервалів, пов'язаних зі здоров'ям [126]:

Дорослі	(n=241):	7-20 ммоль (одиниця СІ), з медіаною 12 ммоль або 0.8-2.2 г (умовна одиниця), з медіаною 1.3 г
Чоловіки	(n=121):	7-21 ммоль, з медіаною 15 ммоль
Жінки	(n=116):	7-14 ммоль, з медіаною 10 ммоль

Рівень екскреції креатиніну залежить від м'язової маси. Креатинін майже повністю фільтрується клубочками і лише сліди секретуються канальцями. Частка канальцевої секреції збільшується, однак, при зниженні швидкості клубочкової фільтрації. Для клінічної інтерпретації див. розділ 5.4.1.3.

5.4.2.2 Осмоляльність

Принципи вимірювання

Осмометрія безпосередньо впливає з визначення осмоляльності: це базується або на зниженні температури замерзання, або на підвищенні температури випаровування розчинів.

Інтерпретація

Осмоляльність добової сечі, процедура замерзання, 95% центрального референтного інтервалу, пов'язаного зі здоров'ям [126].

Дорослі	(n=241):	163-990, з медіаною 388 mOsm/kg H ₂ O
Чоловіки	(n=121):	165-1011, з медіаною 463 mOsm/kg H ₂ O
Жінки	(n=117):	146-743, з медіаною 327 mOsm/kg H ₂ O

Сечовина, аміак та одновалентні іони в основному відповідають за осмоляльність сечі. При максимальному антидіурезі сеча досягає осмоляльності близько 1200 mOsm/kg H₂O. Максимальний діурез може призвести до зниження осмоляльності до 50 mOsm/kg H₂O [117]. Концентрована ранкова сеча після нічного обмеження споживання рідини сягає

осмоляльності щонайменше 700 mOsm/kg H₂O у здорових людей. При хронічній нирковій недостатності сеча залишається ізотонічною в межах 300-350 mOsm/kg H₂O.

5.4.2.3 Відносна густина (офіційний термін: Відносна об'ємна маса)

Калібрування

Вимірювання відносної густини можна відкалібрувати на практиці шляхом вимірювання густини об'єднаної сечі людини, тобто шляхом зважування точно відомих об'ємів об'єднаної сечі людини. Таким чином, рефрактометри та пов'язані з ними інструменти можуть бути налаштовані за допомогою відкаліброваних ваг.

Принципи вимірювання

Принципи вимірювання включають уринометрію, рефрактометрію, осцилометрію та тест-смужки. Слід зазначити, що існують суттєві відмінності в точності цих методів [117].

Інтерпретація

Відносна густина - це насамперед функція глюкози, фосфатів і карбонатів.

Для людської сечі значення знаходяться в інтервалі 1.003-1.035. Ранкова сеча здорових людей має відносну щільність 1,020 і вище після нічного обмеження споживання рідини. Ізотонічний діапазон при хронічній нирковій недостатності відповідає відносній щільності 1,010-1,012 [117].

5.4.2.4 Провідність

Кондуктометрія сечі (вимірюється як потік струму між двома електродами) стала легкодоступною завдяки проточних цитофлуориметрів [127, 128]. Оскільки кількість зарядів в сечі (іонна сила) пов'язана з концентрацією сечі, провідність також пов'язана з екскрецією води. Перевагою електропровідності сечі є те, що вона нечутлива до вкладу незаряджених частинок і присутності рентгеноконтрастних речовин у концентрацію сечі. Дієтозалежне споживання впливає на виведення солі як у здорових людей, так й у пацієнтів.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 36: Фізіологічні та біохімічні межі кожного вимірюваного показника концентрації сечі (рівня об'єму) необхідно враховувати при їх клінічній інтерпретації. (1, B)

5.5 Діагностика нирковокам'яної хвороби

5.5.1 Діагностична стратегія

Первинна діагностика нирковокам'яної хвороби повинна бути на основі рентгенівської дифракції або інфрачервоної спектроскопії каменів [129]. До різних типів каменів відносяться:

- кальцію оксалат, моногідрат і дигідрат, кальцію фосфат
- сечова кислота, урат амонію
- магній-амоній-фосфат (струвіт) та інфекційні камені
- цистеїн, ксантин і 2,8-дигідроксиаденін
- медикаментозні камені
- камені невідомого складу

У невідкладних випадках важливими є наступні результати дослідження сечі: виявлення гематурії, можливої ІСШ та частинок сечі. Візуальне дослідження пацієнта забезпечує первинну діагностику каменю, а також можливе розташування та розмір для проведення початкового лікування.

Тільки ті камені, що відносять до групи високого ризику, потребують спеціальної метаболічної оцінки. Всі діти з каменями в нирках належать до групи високого ризику.

Клінічні рекомендації

Комплаєнс і мотивація пацієнта або його/її опікуна необхідно обговорити для досягнення оптимальних результатів лікування. Настанова Європейської асоціації урологів (ЕАУ) містить детальні рекомендації з діагностики та лікування сечокам'яної хвороби для різних груп пацієнтів [130]. Існує також паралельна канадська урологічна настанова [131].

РЕКОМЕНДАЦІЯ 37: Європейська настанова EFLM щодо аналізу сечі, схвалює стратегію діагностики нирковокам'яної хвороби, запропоновану Європейською асоціацією урологів. (1, B)

5.5.2 Деталі вимірювань зразків ниркових каменів

Мають значення первинні вимірювання сироваткових (або плазмових) концентрацій інтактного паратгормону, кальцію, сечовини, неорганічного фосфату та креатиніну або цистатину С (для оцінки ШКФ), а також дослідження кислотно-лужного гомеостазу, для загальної оцінки та індивідуальної діагностики гіперпаратиреозу, ниркового каналцевого ацидозу або інших захворювань.

До важливих показників 24-годинних зразків сечі пацієнтів зі специфічною оцінкою метаболізму рекомендується включати щонайменше добовий об'єм сечі, відносну густину, рН, креатинін, кальцій, оксалат, урат/сечову кислоту, цитрат, магній, неорганічний фосфор, амоній та цистин (або дослідження амінокислот), а також, можливо, натрій і калій, якщо це спеціально зазначено [130].

Два послідовних дослідження 24-годинних зразків сечі зменшують внутрішньоіндивідуальну біологічну варіацію результатів, якщо це практично можливо.[131, 132]. Вікові співвідношення вимірюваного показника до креатиніну дозволяють оцінити добову екскрецію в разі труднощів з проведенням своєчасного збору зразків [130]. Настанова ЕАУ також визначає обмеження для прийняття терапевтичних рішень на основі концентрації в сечі факторів ризику утворення каменів у нирках. Селективний цілеспрямований підхід, заснований на виявленому факторі ризику, ймовірно, є більш плідним, ніж неселективний підхід [133].

З наведених вище показників, аналіз аміаку важко передати на аутсорсинг спеціалізованим лабораторіям. Пряме вимірювання аміаку покращило б оцінку екскреції кислоти нирками та діагностику різних форм ниркового каналцевого ацидозу [134, 135].

Детальні інструкції щодо збору зразків описані в Додатку I, I.1, а консервації - в Додатку I, I.2. Підкислення 24-годинних зразків рекомендується проводити після збору тільки в лабораторіях, щоб уникнути хімічної небезпеки вдома у пацієнтів [136].

Дієтичний раціон повинен бути відомим і зрозумілим для інтерпретації кількісної екскреції метаболітів з сечею. Терапевтичні підходи залежать від наявності терапевтичних можливостей і мотивації пацієнта [137, 138].

РЕКОМЕНДАЦІЯ 38: Консервація вимірюваних речовин пов'язаних з нирковими каменями, більше не рекомендується для 24-годинного зразку сечі пацієнтами в домашніх умовах. Додавання консервантів може знадобитися після отримання зразка в лабораторії, залежно від локальних преаналітичних процесів. (1, A)

Мікроскопічний аналіз кристалів сечі є цінним у специфічних випадках нирковокам'яної хвороби, як описано в Розділі 6 про аналіз частинок.

5.6 Нові маркери неінфекційних захворювань нирок

5.6.1 Значення нових маркерів захворювань нирок

Прогностичні маркери хронічної хвороби нирок вже обговорювалися в розділі 5.3.1.3. Для діагностики гострого ураження нирок або прогностичної оцінки хронічного захворювання, описані численні нові «клітинні та гуморальні» компоненти сечі та сироватки крові. Визначення цих маркерів має допомогти виявити захворювання нирок на ранніх стадіях, специфічно і без особливих зусиль [139-142]. Прогностична оцінка та потенційний успіх лікування також повинні визначатися з динаміки відповідних маркерів під час клінічного спостереження [143, 144].

5.6.1.1 Досліджувані біомаркери

Нові маркери були запропоновані в рамках геноміки [145, 146], транскриптоміки [147-149], протеоміки [144, 150-52], метаболоміки, мікро-РНК та вільної/модифікованої ДНК [148].

Також повідомляється про деякі нові поліпептидні або білкові маркери. Жоден з цих маркерів ще не затверджений для клінічного використання. У наведеній таблиці запропоновані біомаркери поділяються на функціональні та структурні, з підвищеною екскрецією, що зазвичай відображає пошкодження нирок (Таблиця 23). На відміну від інших запропонованих маркерів ураження нирок, сечовий уромодулін може бути функціональним ренопротекторним маркером у різних клінічних ситуаціях, запобігаючи розвитку гострого ушкодження нирок після кардіохірургічних втручань або прогресуванню ХХН різної етіології [153].

Таблиця 23

Білкові або пептидні біомаркери сечі, рекомендовані для діагностики гострої або прогресуючої хронічної хвороби нирок
(Клінічні асоціації та інші примітки наведені в дужках)

Маркер	Джерело
Функціональні маркери	
α1-Мікроглобулін, інші мікропротеїни (пошкодження каналців, зниження каналцевої реабсорбції)	[140]
СКД273 класифікатор (селективна група маркерних пептидів для ураження нирок)	[154]
Уромодулін (підвищений ризик розвитку ГУН або ХХН при зниженій екскреції)	[153]
Структурні маркери	
Білки мікроворсинок мембран/екзосом (проксимальні каналці); білки ниркової тканини/епітопи дистальних каналців або збірних проток (пошкодження каналців, підвищена елімінація)	[155, 156]
Розчинний CD80 в клубочках (мінімальна зміна GN, рецидиви)	[141, 157]
DKK3=Dickkopf-споріднений білок 3, (тубулоінтерстицій; збільшення фіброзу)	[158, 159]
IL-18=інтерлейкін 18, включаючи цитокіни/хемокіни (запалення нирок, інфільтрати)	[148]
L-FABP=печінковий білок, що зв'язує жирні кислоти-1 (тубулярне пошкодження)	[143]
KIM-1=молекула пошкодження нирок-1 (пошкодження каналців)	[139]

Клінічні рекомендації

Маркер	Джерело
NGAL, желатиназа-асоційований ліпокалін нейтрофілів, плазма і сечі (пошкодження каналців)	[160]
NEP, неприлизин (діабетична нефропатія)	[161]
TIMP-2 × IGFBP-7=продукт тканинного інгібітора металопротеїнази-2 × інсуліноподібний фактор росту, що зв'язує білок-7 (пошкодження каналців)	[162, 163]
TNF-α та IL-9 (інтерстиціальне запалення)	[164]
Мітохондріальна ДНК (метаболічне, окислювальне пошкодження клітин)	[165]
EGF (епідермальний фактор росту) зниження концентрації (пошкодження каналців, атрофія каналців)	[154]
Розчинні CD163 (sCD163) підвищена концентрація (ГУН, гострий ГН, LE нефрит, ANCA асоційований ГН)	[142, 144]
Активний ANCA GN; підвищений рівень	[165]

ГУН – гостре ураження нирок; ANCA – антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла; ГН, гломерулонефрит.

5.6.1.2 Виявлення гострого ураження нирок під час операцій, інтенсивної терапії та медикаментозного лікування

Виявлення ГУН під час великих операцій чи інтенсивної терапії, або після медикаментозного лікування має особливе значення, оскільки помітно впливає на прогноз пацієнта. У цьому розділі розглянуто деякі існуючі клінічні дослідження.

Нейтрофільний желатиназа-асоційований ліпокалін сечі, NGAL, є прогностичним біомаркером для розвитку ГУН після дитячої кардіохірургії. Це може сприяти більш ранньому втручанню та покращити результати лікування ГУН. Співвідношення NGAL до креатиніну в сечі сприяє поліпшенню прогнозування тяжкості перебігу ГУН, але не дає переваг в діагностиці ГУН [166]. У мета-аналізі пацієнтів, які пройшли кардіохірургічне втручання, об'єднана чутливість NGAL для діагностики ГУН становила 0,68, а специфічність - 0,79 [167]. Слід зазначити, що лейкоцити також містять NGAL, саме тому інфекції сечовивідних шляхів слід враховувати при інтерпретації підвищених концентрацій NGAL в сечі [168].

У перехресному дослідженні декількох клінічних станів, показано, що сечовий NGAL та печінковий білок, що зв'язує жирні кислоти, L-FABP, виявляють пошкодження каналцевої системи нирок. L-FABP мав кращу діагностичну ефективність і меншу інтерференцію з лейкоцитурією і гематурією ніж NGAL [169].

Сечова молекула пошкодження нирок-1, KIM-1, цистатин С та NGAL можуть прогнозувати платиново-індуковані ГУН на більш ранніх стадіях, ніж креатинін сироватки крові. KIM-1 є найбільш чутливим біомаркером для раннього виявлення ГУН у пацієнтів, які лікувалися від бронхолегеневої дисплазії [139].

Недавнім маркером сечі для прогнозування прогресування до термінальної стадії ниркової недостатності може бути Dickkopf-споріднений білок 3 (DKK3), який виявляється в нирковому тубулоінтерстиції [158]. Для з'ясування його клінічної цінності все ще необхідні подальші дослідження.

Рівень інсуліноподібного фактору росту, що зв'язує білок 7, IGFBP7, у сечі, виміряні при госпіталізації та під час подальшого спостереження за пацієнтами у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), може бути використаний як біомаркер для ранньої діагностики розвитку септичного ГУН ще до розвитку сепсису (з AUC=0,79) [170].

Комбінація (продукт) двох біомаркерів сечі, тканинного інгібітора металопротеїнази-2, TIMP-2, та IGFBP7, що розраховується як $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$, використовується для ідентифікації пацієнтів з високим ризиком розвитку ГУН у відділенні інтенсивної терапії. Численні клінічні дослідження оцінили користь кількох біомаркерів, наприклад, NGAL, L-

FABP, інтерлейкіну-18, KIM-1 та цистатину C, у ранній діагностики та стратифікації ризику розвитку ГУН. Серед цих біомаркерів було показано, що [TIMP-2] * [IGFBP7] є важливими для ранньої діагностики ГУН, до того, як зниження функції нирок стане очевидним. Кілька клінічних досліджень оцінюють їх застосування, інтерпретацію та вимірювання в різних клінічних ситуаціях [163, 171].

На сьогоднішній день існує обмежена кількість систематичних оглядів або метааналізів клінічних досліджень, і лише за деякими з перелічених маркерів. Нові біомаркери сечі NGAL, KIM-1, L-FABP та [TIMP-2] * [IGFBP2] не досягли діагностичних критеріїв ефективності (чутливість, специфічність) для рутинного клінічного використання [172-176]. Необхідні подальші дослідження для визначення їхніх медичних переваг.

Діагностичні тести для діагностики ГУН у відділенні інтенсивної терапії можуть мати потенціал для покращення догляду за пацієнтами, але економічна ефективність залишається дуже невизначеною. Подальші дослідження повинні бути зосереджені також на механізмах, за допомогою яких новий тест може змінити існуючі процеси надання медичної допомоги у відділенні інтенсивної терапії, а також подальші фінансові витрати та наслідки, пов'язані з якістю років життя (QALY), для обґрунтування застосування в клінічній практиці [177].

5.6.2 Застосування матричної лазерної десорбційно-іонізаційної мас-спектрометрії з часопротитним аналізом (MALDI-TOF MS)

В останні роки диференціація поліпептидів у сечі відкрила нові діагностичні можливості. За допомогою капілярного електрофорезу та подальшої мас-спектрометрії, наприклад, MALDI-TOF MS, у сечі було диференційовано понад 2 000 різних поліпептидів. Типові патерни характеризують різні захворювання нирок. Окрім IgA-нефропатії, також описана рання діагностика діабетичної нефропатії. Одним з фокусів є профіль 273 пептидів (так званий класифікатор протеому CKD273), який змінюється залежно від основного захворювання [178].

Певні білкові або пептидні патерни, або білкові фрагменти в загальному профілі (так звані «мультимаркерні патерни») асоціюються з прогресуванням захворювання нирок, або можуть також вказувати на більш сприятливий перебіг захворювання. «Протеоміка» зразків сечі плавно зливається з аспектами “метаболоміки”, “геноміки” та інших “омік”. Аналіз протеоміки в сечі ще не є загальноприйнятим для рутинного використання.

5.7 Рекомендації щодо хімічного дослідження сечі

№	Рекомендації	Сила рекомендацій (1–2) та Рівень доказовості (A-D) ^a	Розділ, в якому обговорено
24	Багатофункціональні тест-смужки все ще рекомендуються як інструменти скринінгу для планових обстежень пацієнтів через їхню економічну ефективність. Звичайні тест-смужки НЕ є достатньо чутливі для діагностики пацієнтів з високим ризиком захворювання нирок (пацієнти з діабетом або серцево-судинними захворюваннями), або пацієнтів з ускладненими ІСШ	1, A	5.2.1
25	Не рекомендується проводити лабораторні дослідження у здорових невагітних	1, A	5.2.1.1

Клінічні рекомендації

№	Рекомендації	Сила рекомендацій (1–2) та Рівень доказовості (A-D) ^a	Розділ, в якому обговорено
	пацієток з поодинокими симптомами неускладненої ІСШ нижніх відділів сечовивідних шляхів		
26	Експрес-тести для діагностики ІСШ повинні включати тести для виявлення як лейкоцитів, так і бактерій	1, A	5.2.1.1
27	Експрес-тести рекомендується призначати пацієнтам похилого віку після клінічного наміру проводити лікування лише через високу поширеність безсимптомної бактеріурії.	1, A	5.2.1.1
28	Концентрація сечі є цінним показником при інтерпретації зразків сечі пацієнтів дитячого віку, для запобігання розбавлених зразків.	2, B	5.2.1.1
29	Чутливий скринінг альбумінурії для виявлення початкової хронічної нефропатії не рекомендується на епідеміологічному рівні через витрати на подальші дослідження. Для пацієнтів з групи високого ризику (наприклад, пацієнти з діабетом і серцево-судинними захворюваннями) рекомендується проводити цілеспрямований скринінг.	1, B	5.2.1.3
30	Концентрацію сечі рекомендується надавати разом з усіма хімічними та дослідженнями складових у зразках сечі, отриманих шляхом однократного сечовипускання.	1, B	5.2.1.4
31	Вимірювання гідроксибутирату плазми рекомендується для спостереження за пацієнтами з коматозним кетоацидозом замість аналізу сечі з використанням тест-смужок	1, B	5.2.1.5
32	Із зразків, відібраних у відділеннях інтенсивної терапії та пацієнтів стаціонарних відділень, які потребують підвищеної точності, концентрацію сечі рекомендується вимірювати за допомогою рефрактометрії або осмоляльності.	2, B	5.2.2.1
33	Аналізи сечі з використанням тест-смужок рекомендується зчитувати за допомогою приладів, як у лабораторіях, так і в пунктах надання медичної допомоги, використовуючи кваліфіковані процедури,	1, A	5.2.2.2

Клінічні рекомендації

№	Рекомендації	Сила рекомендацій (1–2) та Рівень доказовості (A-D) ^a	Розділ, в якому обговорено
	щоб уникнути людських помилок при вимірюванні або інтерпретації результатів.		
34	Результати вимірювань тест-смужок рекомендується звіряти з кількісними методиками вимірювань, а також контролювати внутрішньо, використовуючи постійні значення відбиття від рефлектметрів і контрольних розчинів, близьких до межі позитивності кожного вимірювання.	1, B	5.2.3
35	Точне виявлення захворювань нирок у групах високого ризику вимагає вимірювання як альбуміну сечі, так і тубулярного маркера в сечі, такого як α 1-мікроглобулін. Вимірювання загального білка сечі залишається важливим для валідації специфічних вимірювань білка. Оцінка швидкості клубочкової фільтрації ШКФ (eGFR) має першочергове значення у подальшому спостереженні при виявлених захворюваннях нирок.	1, B	5.3.1.2
36	Фізіологічні та біохімічні межі кожного вимірюваного показника концентрації сечі (рівня об'єму) необхідно враховувати при їх клінічній інтерпретації.	1, B	5.4.2
37	Європейська настанова EFLM щодо аналізу сечі, схвалює стратегію діагностики нирковокам'яної хвороби, запропоновану Європейською асоціацією урологів.	1, B	5.5.1
38	Консервація вимірюваних речовин, пов'язаних з нирковими каменями, більше не рекомендується для 24-годинного зразку сечі пацієнтами в домашніх умовах. Додавання консервантів може знадобитися після отримання зразка в лабораторії, залежно від локальних преаналітичних процесів.	1, A	5.5.2

^aСила рекомендацій (СР) - 1=сильна, 2=слабка рекомендація. Рівні доказовості (РД): А=висока, В=помірна, С=низька якість доказовості, D = консенсус експертів. Лабораторна модифікація рейтингу GRADE описана у Вступі.

Подяки: щодо подяк, етичних застережень та фінансування досліджень див. Резюме Настанови.

5.8 Список літератури до розділу «Хімічне дослідження сечі»

1. Bradley M, Schumann GB. Examination of urine. In: Henry JB, editor. Clinical diagnosis and management by laboratory methods, 17th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1984:380-458 pp.
2. Kutter D. Schnelltests in der Klinischen Diagnostik, 2. Auflage. München- Wien-Baltimore: Urban und Schwarzenberg; 1983 [German].
3. Fogazzi GB, Garigali G. Collection, preparation and examination of the samples, and report of the urinary findings. In: Fogazzi GB, editor. The urinary sediment. An integrated view, 3rd ed. Milan: Elsevier; 2010: 19-40 pp.
4. MedlinePlus Website. Urine - abnormal color. <https://medlineplus.gov/ency/article/003139.htm> [Accessed 23 Oct 2023].
5. Mayo Clinic. Symptoms. Urine odor. <https://www.mayoclinic.org/symptoms/urine-odor/basics/causes/sym-20050704> [Accessed 23 Oct 2023].
6. National Health Service (NHS). Health A-Z. Smelly urine. <https://www.nhs.uk/conditions/smelly-urine/> [Accessed 23 Oct 2023].
7. BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, and OIML. International vocabulary of metrology - basic and general concepts and associated terms (VIM). Joint Committee for Guides in Metrology, JCGM200:2012, 3rd ed. <https://www.bipm.org/en/committees/jc/jcgm/publications> [Accessed 8 Nov 2023].
8. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU guidelines: urological infections [The Full Text Online]. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2023. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections> [Accessed 1 Aug 2023].
9. Leitlinienprogramm DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie). Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1-2, 2017 [German] Chair: Wagenlehner F. AWMF Registernummer: 043/044. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-044.html> [Accessed 7 Nov 2023].
10. Subcommittee on Urinary Tract Infection for American Academy of Pediatrics. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics 2011;128:595-610.
11. Pfaller M, Ringenberg B, Rames L, Hegeman J, Koontz F. The usefulness of screening tests for pyuria in combination with culture in the diagnosis of urinary tract infection. Diagn Microbiol Infect Dis 1987;6:207-15.
12. Foudraine DE, Bauer MP, Russcher A, Kusters E, Cobbaert CM, van der Beek MT, et al. Use of automated urine microscopy analysis in clinical diagnosis of urinary tract infection: defining an optimal diagnostic score in an academic medical center population. J Clin Microbiol 2018;56:e02030-17.
13. Devillé WLJM, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DAWM, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. BMC Urol 2004;4:4.
14. Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs [Review]. BMC Fam Pract 2010;11:78.
15. Hofmann W, AUFENANGER J, Hofmann G. Laboratory diagnostic pathways. Berlin: De Gruyter; 2016.
16. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. for the Infectious Diseases Society of America. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the infectious diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50:625-63.
17. Rowe T, Towle V, Van Ness PH, Juthani-Mehta M. Lack of positive association between falls and bacteriuria plus pyuria in older nursing home residents. J Am Geriatr Soc 2013;61:653-4.
18. Chaudhari PP, Monuteaux MC, Bachur RG. Urine concentration and pyuria for identifying UTI in infants. Pediatrics 2016;138:e20162370.
19. Manoni F, Gessoni G, Fogazzi GB, Alessio MG, Caleffi A, Gambaro G, et al. Esame fisico, chimico e morfologico dell'urina: proposta di linee guida per la fase analitica del Gruppo Intersocietario Analisi delle Urine (GIAU). [Physical, chemical and morphological urine examination: proposed guidelines for the analytical phase by the Intersociety Urinalysis Group GIAU] [Italian]. Biochim Clin 2016;40: 353-82.
20. Yamagata K, Iseki K, Nitta K, Imai H, Iino Y, Matsuo S, et al. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. Clin Exp Nephrol 2008;12:1-8.
21. Jafar TH, Chaturvedi N, Hatcher J, Levey AS. Use of albumin creatinine ratio and urine albumin concentration as a screening test for albuminuria in an Indo-Asian population. Nephrol Dial Transplant 2007;22:2194-200.
22. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. J Am Med Assoc 2003;290:3101-14.
23. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:3021-104.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1-150.
25. Zender R, Koehli HP. Proteine im Urin. In: Colombo JP, editor. Klinisch-chemische Urindiagnostik [German]. Rotkreuz: LABOLIFE; 1994:197-222 pp.

26. Burkhardt AE, Johnston KG, Waszak CE, Jackson CE, Shafer SR. A reagent strip for measuring the specific gravity of urine. *Clin Chem* 1981;28:2068–72.
27. Ginsberg MJ, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309:1543–6.
28. Bjorgaas M, Sagen E, Johnson H, Vik T, Sager G. Urinary excretion of catecholamines in hospitalised and non-hospitalised healthy children and adolescents. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:339–46.
29. WHO Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
30. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. on behalf of the American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Standards of care in diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023;46:S19–40.
31. Storey HL, van Pelt MH, Bun S, Daily F, Neogi T, Thompson M, et al. Diagnostic accuracy of self-administered urine glucose test strips as a diabetes screening tool in a low-resource setting in Cambodia. *BMJ Open* 2018;8:e019924.
32. Triger DR, Smith JW. Survival of urinary leukocytes. *J Clin Pathol (Lond)* 1966;19:443–7.
33. Kierkegaard H, Feldt-Rasmussen U, Hoerder M, Andersen HJ, Joergensen PJ. Falsely negative urinary leukocyte counts due to delayed examination. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:259–61.
34. Burton JR, Rowe JW, Hill RN. Quantitation of casts in urine sediment. *Ann Intern Med* 1975;83:518–9.
35. Sheele JM, Libertin CR, Fink I, Jensen T, Dasalla N, Lyon TD. Alkaline urine in the emergency department predicts nitrofurantoin resistance. *J Emerg Med* 2022;62:368–77.
36. Foley KF, Wasserman J. Are unexpected positive dipstick urine bilirubin results clinically significant? A retrospective review. *Lab Med* 2014;45: 59–61.
37. Lee W, Kim Y, Chang S, Lee A, Jeon CH. The influence of vitamin C on the urine dipstick tests in the clinical specimens: a multicenter study. *J Clin Lab Anal* 2017;31:e22080.
38. Brunzel NA. Fundamentals of urine and body fluid analysis. Philadelphia: WB Saunders; 1994.
39. Puglia MJ, Lott JA, Clark LW, Parker DR, Wallace JF, Willis TW. Comparison of urine dipsticks with quantitative methods for microalbuminuria. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:693–700.
40. Delanghe JR, Himpe J, De Cock N, Delanghe S, De Herde K, Stove V, et al. Sensitive albuminuria analysis using dye-binding based test strips. *Clin Chim Acta* 2017;471:107–12.
41. Oyaert MN, Delanghe JR. Semiquantitative, fully automated urine test strip analysis. *J Clin Lab Anal* 2019;33:e22870.
42. Boreland PC, Stoker M. Dipstick analysis for screening of paediatric urine. *J Clin Pathol* 1986;39:1360–2.
43. Evans PJ, Leaker BR, McNabb WR, Lewis RR. Accuracy of reagent strip testing for urinary tract infection in the elderly. *J Roy Soc Med* 1991;84: 598–9.
44. Puglia MJ, Lott TJA, Kajima J, Saambe T, Sasaki M, Kuromoto K, et al. Screening school children for albuminuria, proteinuria and occult blood with dipsticks. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:149–57.
45. Kutter D, Kremer A, Bousser F, Kambris Z. A simple and inexpensive screening test for low protein levels in urine. *Clin Chim Acta* 1997;258: 231–9.
46. Kouri T, Nokelainen P, Pelkonen V, Kosaka H, Saeger B. Evaluation of the ARKRAY AUTION Eleven® reflectometer in detecting microalbuminuria with AUTION Screen® test strips and proteinuria with AUTION Sticks 10PA® strips. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:52–64.
47. DeBuys Roessingh AS, Drukker A, Guignard JP. Dipstick measurements of urine specific gravity are unreliable. *Arch Dis Child* 2001;85:155–7.
48. Shaikh N, Shope MF, Kurs-Lasky M. Urine specific gravity and the accuracy of urinalysis. *Pediatrics* 2019;144:e20190467.
49. Hofmann W, Miller B, Guder WG. Specific gravity, conductivity, density and osmolality in urine, Comparison in healthy persons, inhouse patients and intensive care patients. [German]. *J Lab Med* 1996;20: 697–703.
50. ISO 15189:2022. Medical laboratories – requirements for quality and competence. International Organization for Standardisation (ISO). <https://www.iso.org/standards.html> [Accessed 9 Nov 2023]. In Europe, a national source of EN ISO standards is recommended.
51. Oyaert MN, Himpe J, Speckaert MM, Stove VV, Delanghe JR. Quantitative urine test strip reading for leukocyte esterase and hemoglobin peroxidase. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:1126–32.
52. Currin SD, Gondwe MS, Mayindi NB, Chipungu S, Khoza BL, Tollman S, et al. On behalf of the ARK Consortium. *BMC Nephrol* 2021;22:103.
53. Penders J, Fiers T, Delanghe JR. Quantitative evaluation of urinalysis test strips. *Clin Chem* 2002;48:2236–41.
54. Kouri T, Laippala P, Kutter D, Gant V, Hallander H, Guder WG. Quality specifications for ordinal scale measurements with multiproperty (multiple) urine test strips. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:523–6.
55. Houston IB. Measurement of pyuria in urinary tract infections. *Arch Dis Child* 1969;44:480–2.
56. Pylkkänen J, Vilskä J, Koskimies O. Diagnostic value of symptoms and clean-voided urine specimen in childhood urinary tract infection. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:341–4.

57. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. New York: Wiley & Sons; 1981.
58. Winkens RAG, Leffers P, Degenaar CP, Houben AW. The reproducibility of urinalysis using multiple reagent test strips. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991;29:813–8.
59. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;395: 709–33.
60. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN). Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL). Interdisziplinäre S2k-Leitlinie – Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung Akuter Nierenschädigungen und Progredienter Nierenerkrankungen – Langfassung. 1. Auflage. Chair: Frank H; 2021. AWMF Register No115/001. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/115-001.html> [Accessed 7 Nov 2023].
61. Levey AS, Grams ME, Inker LA. Uses of GFR and albuminuria level in acute and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2022;386:2120–8.
62. Martin H. Laboratory measurement of urine albumin and urine total protein in screening for proteinuria in chronic kidney disease. *Clin Biochem Rev* 2011;32:97–102.
63. Reichert LJM, Koene RAP, Wetzels JFM. Urinary IgG excretion as a prognostic factor in idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1997;48:79–84.
64. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310: 356–60.
65. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32:319–23.
66. Guthrie RM, Lott JA. Screening for proteinuria in patients with hypertension or diabetes mellitus. *J Fam Pract* 1993;37:253–6.
67. Yudkin JS, Forrester RD, Jackson C. Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1988;ii:530–3.
68. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–337.
69. ERA-EDTA Registry. ERA Registry annual Report 2021. Amsterdam, the Netherlands: Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics; 2023. Chair of the ERA Registry Committee: Ortiz A, Spain. <https://www.era-online.org/wp-content/uploads/2023/08/ERA-Registry-Annual-Report-2021.pdf> [Accessed 19 Sep 2023].
70. Hofmann W, Rossmueller B, Guder WG, Edel H. A new strategy for characterizing proteinuria and hematuria from single pattern of defined proteins in urine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:707–12.
71. Wehlou C, Speeckaert M, Fiers T, De Buyzere M, Delanghe J. Alpha-1-microglobulin: albumin ratio may improve interpretation of albuminuria in statin-treated patients. *Clin Chem Lab Med* 2013;51: 1529–34.
72. Guder WG, Ivandic M, Hofmann W. Physiopathology of proteinuria and laboratory diagnostic strategy based on single protein analysis. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:935–9.
73. Hofmann W, Ehrlich JHH, Guder WG, Keller F, Scherberich JE. Diagnostic pathways for exclusion and diagnosis of kidney diseases. *Clin Lab* 2012;58:871–89.
74. Flahault A, Chasse JF, Thervet E, Karras A, Pallet N. Relevance of urinary specific protein assay in the diagnosis of kidney diseases. *Ann Biol Clin (Paris)* 2018;76:259–69.
75. Ottiger C, Savoca R, Yurtsever H, Huber AR. Increased sensitivity in detecting renal impairments by quantitative measurement of marker protein excretion compared to detection of pathological particles in urine sediment analysis. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:1347–54.
76. Hofmann W, Sedlmeir-Hofmann C, Ivandic M, Schmidt D, Guder WG, Edel HH. Assessment of urinary protein patterns on the basis of clinically characterized patients. Typical examples with reports. *Lab Med* 1993;17:502–12.
77. Hofmann W, Edel H, Guder WG. A mathematical equation to differentiate overload proteinuria from tubulo-interstitial involvement in glomerular diseases. *Clin Nephrol* 1995;44:28–31.
78. Ivandic M, Hofmann W, Guder WG. The use of knowledge-based systems to improve medical knowledge about urine analysis. *Clin Chim Acta* 2000;297:251–60.
79. Regeniter A, Siede WH, Scholer A, Huber P, Frischmuth N, Ju S. Interpreting complex urinary patterns with MDI LABLINK: a statistical evaluation. *Clin Chim Acta* 2000;297:261–73.
80. Albaladejo Oton MD, Gonzalez Cueva MM, Alvarez Lopez R, Martinez Hernandez P. The use of a simple algorithm to improve proteinuria diagnosis in clinical laboratories [Spanish]. *An Med Interna* 2005;22:461–4.
81. Lee S-Y, Choi ME. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy: beyond albuminuria. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1063–75.
82. Ix JH, Shlipak MG. The promise of tubule biomarkers in kidney disease. A Review. *Am J Kidney Dis* 2021;78:719–27.
83. Kudo K, Konda T, Mashima Y, Ichikawa K, Takasaki S, Ikeda A, et al. The association between renal tubular damage and rapid renal deterioration in the Japanese population: the Takahata study. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:235–41.
84. Bernard AM, Vyskocil AA, Mahieu P, Lauwerys RR. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury. *Clin Chem* 1987;33:775–9.

85. Beetham R, Newman D. Urinary albumin and low molecular weight protein excretion in the nephrotic syndrome – sequential studies during corticosteroid treatment. *Ann Clin Biochem* 1992;29: 450–3.
86. Yaqoob M, McClelland P, Patrick AW, Stevenson A, Mason H, Bell GM. Tubulopathy with microalbuminuria due to diabetic nephropathy and primary glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994;46:S101–4.
87. Nielsen SE, Reinhard H, Zdunek D, Hess G, Gutierrez OM, Wolf M, et al. Tubular markers are associated with decline in kidney function in roteinuric type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97: 71–6.
88. Amer H, Lieske JC, Rule AD, Kremers WK, Larson TS, Franco Palacios CR, et al. Urine high and low molecular weight proteins one year post-kidney transplant: relationship to histology and graft survival. *Am J Transplant* 2013;13:676–84.
89. Amatruda JG, Estrella MM, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, McArthur E, Coca SG, et al. Urine alpha-1-microglobulin and adverse outcomes after cardiac surgery. *Am J Nephrol* 2021;52:673–83.
90. Peters HP, Waanders F, Meijer E, van den Brand J, Steenbergen EJ, van Goor H, et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3581–8.
91. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, D'Amico G. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000;58:1732–41.
92. Hsu CY, Xie D, Waikar SS, Bonventre JV, Zhang X, Sabbisetti V, et al. CRIC Study Investigators, CKD Biomarkers Consortium. Urine biomarkers of tubular injury do not improve on the clinical model predicting chronic kidney disease progression. *Kidney Int* 2017;91:196–203.
93. Zhou LT, Lv LL, Pan MM, Cao YH, Liu H, Feng Y, et al. Are urinary tubular injury markers useful in chronic kidney disease? A systematic review and meta analysis. *PLoS One* 2016;11:e0167334.
94. Caplin B, Nitsch D. Urinary biomarkers of tubular injury in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2017;91:21–3.
95. Iwata H, Nishikaze D. New micro-turbidimetric method for determination of protein in cerebrospinal fluid and urine. *Clin Chem* 1979;25:1317–9.
96. Henry RJ, Sobel C, Seglove M. Turbidimetric determination of proteins with sulphosalicylic and trichloroacetic acids. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956;92:748–51.
97. Hemmingsen L. A simple and rapid method for quantitative determination of protein in urine. *Clin Chim Acta* 1972;32:185–8.
98. Bradford MM. A rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248–54.
99. Pesce MA, Strande CS. A new micromethod for determination of protein in cerebrospinal fluid and urine. *Clin Chem* 1973;19:1265–7.
100. Watanabe N, Kamei S, Ohkubo A, Yamanaka M, Ohsawa S, Makino K, et al. Urinary protein as measured with a pyrogallol red-molybdate complex, manually and in a Hitachi 726 automated analyzer. *Clin Chem* 1986;32:1551–4.
101. Weichselbaum TE. An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *Am J Clin Pathol* 1946;13:40–9.
102. SRM 927f; Bovine serum albumin. National Institute of Standards and Technology; U.S. Department of Commerce: Gaithersburg, MD, USA; 2021. <https://www.nist.gov/mml/biomolecular-measurement/reference-materials> [Accessed 10 Jun 2023].
103. Waheed S. Evaluation of proteinuria. BMJ Best practice. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/875> [Accessed 10 Jun 2023].
104. Beasley Green A, Camara J, Heckert NA. Certification of Standard Reference Material® 3666 albumin and creatinine in frozen human urine, Special Publication (NIST SP). Gaithersburg, MD, U.S.: National Institute of Standards and Technology; 2023 [online].
105. Metcalf P, Baker J, Scott A, Wild C, Scragg R, Dryson E. Albuminuria in people at least 40 years old: effect of obesity, hypertension, and hyperlipidemia. *Clin Chem* 1992;38:1802–8.
106. Hofmann W, Guder WG. A diagnostic programme for quantitative analysis of proteinuria. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989;27:589–600.
107. Waikar SS, Rebholz CM, Zheng Z, Hurwitz S, Hsu C, Feldman HI, et al. Biological variability of estimated GFR and albuminuria in CKD. *Am J Kidney Dis* 2018;72:538–46.
108. Tencer J, Thysell H, Grubb A. Analysis of proteinuria: reference limits for urine excretion of albumin, protein HC, immunoglobulin G, kappa- and lambda-immunoreactivity, orosomucoid and alpha-1 antitrypsin. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:691–700.
109. Kouri T, Harmoinen A, Laurila K, Ala-Houhala I, Koivula T, Pasternack A. Reference intervals for the markers of proteinuria with a standardised bed-rest collection of urine. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:418–25.
110. Rotgers E, Linko S, Theodorsson E, Kouri TT. Clinical decision limits as criteria for setting analytical performance specifications for laboratory tests. *Clin Chim Acta* 2023;540:117233.
111. Feraille E, Sassi A, Olivier V, Arnoux G, Martin PY. Renal water transport in health and disease. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 2022;474:841–52.

112. Kamel KS, Halperin ML. Use of urine electrolytes and urine osmolality in the clinical diagnosis of fluid, electrolytes, and acid-base disorders. *Kidney Int Rep* 2021;6:1211–24.
113. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Diabetes insipidus. An update. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2020;49:517–31.
114. Ferard G, Dybkaer R, Fuentes-Arderiu X. Compendium of terminology and nomenclature of properties in clinical laboratory sciences: Recommendations 2016, 2nd ed. Philadelphia: Royal Society of Chemistry; 2017:182 p. “Silver book”.
115. Hansen YBL, Toska K, Lund A, Flatman R, Ceder R. Properties and units in the clinical laboratory sciences. Part XXVII: Online dynamic NPU manual (IUPAC Technical Report). *Pure Appl Chem* 2023;95:125–31.
116. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) and International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), Joint Committee of Nomenclature of Properties and Units (C-NPU). Database on NPU terms. <https://ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-committees/c-npu/> [Accessed 27 Oct 2023].
117. Pradella M, Dorizzi RM, Rigolin F, Statland BE. Relative density of urine: methods and clinical significance. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1988;26: 195–242.
118. Voinescu GC, Shoemaker M, Moore H, Khanna R, Nolph KD. The relationship between urine osmolality and specific gravity. *Am J Med Sci* 2002;323:39–42.
119. Sauve JF, Levesque M, Huard M, Drolet D, Lavoue J, Tardif R, et al. Creatinine and specific gravity normalization in biological monitoring of occupational exposures. *J Occup Environ Hyg* 2015;12:123–9.
120. Herrera J, Rodriguez-Iterbe B. Stimulation of tubular secretion of creatinine in health and in conditions associated with reduced nephron mass. Evidence for a tubular functional reserve. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:623–9.
121. Franz S, Skopp G, Musshoff F. The effect of creatine ingestion on urinary creatinine concentration: does supplementation mask a heavy dilution? *Drug Test Anal* 2022;14:162–8.
122. Inoue K, Streja E, Tsujimoto T, Kobayashi H. Urinary albumin-to-creatinine ratio within normal range and all-cause or cardiovascular mortality among U.S. adults enrolled in the NHANES during 1999–2015. *Ann Epidemiol* 2021;55:15–23.
123. Kouri T, Kähkönen U, Malminiemi K, Vuento R, Rowan RM. Evaluation of Sysmex UF-100 urine flow cytometer vs chamber counting of supravitaly stained specimens and conventional bacterial cultures. *Am J Clin Pathol* 1999;112:25–35.
124. Delanghe JR, Cobbaert C, Harmoinen A, Jansen R, Laitinen P, Panteghini M. Focusing on the clinical impact of standardization of creatinine measurements: a report by the EFCC working group on creatinine standardization. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:77–82.
125. Dodder NG, Tai SS, Sniegowski LT, Zhang NF, Welch MJ. Certification of creatinine in a human serum reference material by GC-MS and LC-MS. *Clin Chem* 2007;53:1694–9.
126. Curcio R, Stettler H, Suter PM, Aksözen JB, Saleh L, Spanaus K, et al. Reference intervals for 24 laboratory parameters determined in 24-hour urine collections. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:105–16.
127. Fenili D, Pirovano B. The automation of sediment urinalysis using a new urine flow cytometer (UF-100TM). *Clin Chem Lab Med* 1998;36: 909–17.
128. Oyaert M, Speeckaert MM, Delanghe JR. Estimated urinary osmolality based on combined urinalysis parameters: a critical evaluation. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:1169–76.
129. Arbeitskreis Harnsteine der Akademie der Deutschen Urologen, Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU). S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis (AWMF Registernummer 043-025). Aktualisierung. Coordinator: Seitz C; 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-025.html>. [Accessed 7 Nov 2023].
130. Skolarikos A, Neisius A, Petřík A, Somani B, Thomas K, Gambaro G, et al. EAU guideline on urolithiasis. Edition presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022. Arnhem, the Netherlands: EAU Guidelines Office. <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/> [Accessed 30 Sep 2022].
131. Bhojani N, Bjazevic J, Wallace B, Lee L, Kaler KS, Dion M, et al. UPDATE – Canadian Urological Association guideline: evaluation and medical management of kidney stones. *Can Urol Assoc J* 2022;16:175–88.
132. Healy KA, Hubosky SG, Bagley DH. 24-hour urine collection in the metabolic evaluation of stone formers: is one study adequate? *J Endourol* 2013;27:374–8.
133. Tiselius HG. Metabolic risk-evaluation and prevention of recurrence in stone disease: does it make sense? *Urolithiasis* 2016;44:91–100.
134. Uribarri J, Goldfarb DS, Raphael KL, Rein JL, Asplin JR. Beyond the urine anion gap: in support of the direct measurement of urinary ammonium. *Am J Kidney Dis* 2022;80:667–76.
135. Soleimani M, Rastegar A. Pathophysiology of renal tubular acidosis: Core curriculum 2016. *Am J Kidney Dis* 2016;68:488–98.
136. Cadamuro J, Decho C, Frans G, Auer S, von Meyer A, Kniewallner KM, et al. on behalf of the Working Group “Preanalytical Phase” (WG-PRE), European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). Acidification of 24-hour urine in urolithiasis risk testing: an obsolete relic? *Clin Chim Acta* 2022;532:1–9.

137. Tiselius HG, Daudon M, Thomas K, Seitz C. Metabolic work-up of patients with urolithiasis: indications and diagnostic algorithm. *Eur Urol Focus* 2017;3:62–71.
138. Šálek T. Extreme diet without calcium may lead to hyperoxaluria and kidney stone recurrence-A case study. *J Clin Lab Anal* 2020;34:e23512.
139. Abdelsalam M, Elmorsy E, Abdelwahab H, Algohary O, Naguib M, Abd El Wahab A, et al. Urinary biomarkers for early detection of platinum based drugs induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol* 2018;19: 219.
140. Bullen AL, Katz R, Lee AK, Anderson CAM, Cheung AK, Garimella PS, et al. The SPRINT trial suggests that markers of tubule cell function in the urine associate with risk of subsequent acute kidney injury while injury markers elevate after the injury. *Kidney Int* 2019;96:470–9.
141. Garin EH, Diaz LN, MuW, Wasserfall C, Araya C, Segal M, et al. Urinary CD80 excretion increases in idiopathic minimal-change disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:260–6.
142. Moran SM, Monach PA, Zgaga L, Cuthbertson D, Carette S, Khalidi NA, et al. Urinary soluble CD163 and monocyte chemoattractant protein-1 in the identification of subtle renal flare in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:283–91.
143. Naruse H, Ishii J, Takahashi H, Kitagawa F, Nishimura H, Kawai H, et al. Predicting acute kidney injury using urinary liver-type fatty-acid binding protein and serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients treated at medical cardiac intensive care units. *Crit Care* 2018;22:197.
144. O'Reilly VP, Wong L, Kennedy C, Elliot LA, O'Meachair S, Coughlan AM, et al. Urinary soluble CD163 inactive renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2906–16.
145. Bullich G, Domingo-Gallego A, Vargas I, Ruiz P, Lorente-Grandoso L, Furlano M, et al. A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. *Kidney Int* 2018;94:363–71.
146. Reddy MA, Natarajan R. Recent developments in epigenetics of acute and chronic kidney diseases. *Kidney Int* 2015;88:250–61.
147. Sigdel TK, Archila FA, Constantin T, Prins SA, Liberto J, Damm I, et al. Optimizing detection of kidney transplant injury by assessment of donor-derived cell-free DNA via massively multiplex PCR. *J Clin Med* 2018;8:19.
148. Pulitano C, Ho P, Verran D, Sandroussi C, Joseph D, Bowen DG, et al. Molecular profiling of postreperfusion milieu determines acute kidney injury after liver transplantation: a prospective study. *Liver Transplant* 2018;24:922–31.
149. Wei PZ, Kwan BCH, Chow KM, Cheng PMS, Luk CCW, Li PKT, et al. Urinary mitochondrial DNA level is an indicator of intra-renal mitochondrial depletion and renal scarring in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:784–8.
150. Pontillo C, Jacobs L, Staessen JA, Schanstra JP, Rossing P, Heerspink HJL, et al. A urinary proteome-based classifier for the early detection of decline in glomerular filtration. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1510–6.
151. Mossanen JC, Pracht J, Jansen TU, Buendgens L, Stoppe C, Goetzenich A, et al. Elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor and proenkephalin serum levels predict the development of acute kidney injury after cardiac surgery. *Int J Mol Sci* 2017;18:1662.
152. Carlsson AC, Ingelsson E, Sundström J, Carrero JJ, Gustafsson S, Feldreich T, et al. Use of proteomics to investigate kidney function decline over 5 years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1226–35.
153. Thielemans R, Speeckaert R, Delrue C, De Bruyne S, Oyaert M, Speeckaert MM. Unveiling the hidden power of uromodulin: a promising potential biomarker for kidney diseases. *Diagnostics* 2023; 13:3077.
154. Rodríguez-Ortiz ME, Pontillo C, Rodríguez M, Züribig P, Mischak H, Ortiz A. Novel urinary biomarkers for improved prediction of progressive eGFR loss in early chronic kidney disease stages and in high risk individuals without chronic kidney disease. *Sci Rep* 2018;8:15940.
155. Scherberich JE, Mondorf AW, Falkenberg Pierard FWD, Schoeppe W. Monitoring tubular damage under clinical conditions: use of poly- and monoclonal anti-kidney antibodies as a tool. In: Lubec G, Campese V, editors. *Advances in non-invasive nephrology*. London: Libbey; 1985:278–85 pp.
156. Sachse HJ, Falkenberg FW, Scherberich JE, Stefanescu T, Fassbinder W, Mondorf AW, et al. Development of a radioimmunoassay for a high molecular mass tubular antigen in urine – its application for early detection of tubular damage. *Clin Chim Acta* 1981;110:91–104.
157. Garin EH, Mu W, Arthur JM, Rivard CJ, Araya CE, Shimada M, et al. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2010;78:296–302.
158. Zewinger S, Rauen T, Rudnicki M, Federico G, Wagner M, Triem S, et al. Dickkopf-3 (DKK3) in urine identifies patients with short-term risk of eGFR loss. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2722–33.
159. Schunk SJ, Zarbock A, Meersch M, Küllmar M, Kellum JA, Schmit D, et al. Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. *Lancet* 2019;394:488–96.
160. Lee DH, Lee BK, Cho YS, Jung YH, Lee SM, Park JS, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured immediately after restoration of spontaneous circulation predicts acute kidney injury in cardiac arrest survivors who underwent therapeutic hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2018;8:99–107.

161. Pajenda S, Mechtler K, Wagner L. Urinary neprilysin in the critically ill patient. *BMC Nephrol* 2017;18:172.
162. Kimmel M, Schanz M, Alscher MD. Risk prediction of acute kidney injury by TIMP-2·IGFBP7. *Drugs Today (Barc)* 2017;53:349–56.
163. Xie Y, Ankawi G, Yang B, Garzotto F, Passannante A, Breglia A, et al. Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2)·IGF-binding protein-7 (IGFBP7) levels are associated with adverse outcomes in patients in the intensive care unit with acute kidney injury. *Kidney Int* 2019;95: 1486–93.
164. Moledina DG, Wilson FP, Pober JS, Perazella MA, Singh N, Luciano RL, et al. Urine TNF- α and IL-9 for clinical diagnosis of acute interstitial nephritis. *JCI Insight* 2019;4:390.
165. Westenfelder C. Earlier diagnosis of acute kidney injury awaits effective therapy. *Kidney Int* 2011;79:1159–61.
166. Alcaraz AJ, Gil Ruiz MA, Castillo A, López J, Romero C, Nicolás Fernandez S, et al. Postoperative neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:121–30.
167. Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. [Review]. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2016;49:746–55.
168. Decavele ASC, Dhondt L, De Buyzere ML, Delanghe JR. Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin in urinary tract infections and leukocyturia. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:999–1003.
169. Holzschneider L, Beck C, Rutz S, Manuilova E, Domke I, Guder WG, et al. NGAL, L-FABP, and KIM-1 in comparison to established markers of renal dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:537–46.
170. Aydogdu M, Boyaci N, Yuksel S, Gürsel G, Civri ABÇ. A promising marker in early diagnosis of septic acute kidney injury of critically ill patients: urine insulin-like growth factor binding protein-7. *Scand J Clin Lab Invest* 2016;76:402–10.
171. Fan W, Ankawi G, Zhang J, Digvijay K, Giavarina D, Yin Y, et al. Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:567–76.
172. Bellos I, Fitrou G, Daskalakis G, Perrea DN, Pergialiotis V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictor of acute kidney injury in neonates with perinatal asphyxia: a systematic review and meta-analysis [Review]. *Eur J Pediatr* 2018;177:1425–34.
173. Su LJ, Li YM, Kellum JA, Peng ZY. Predictive value of cell cycle arrest biomarkers for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis [Review]. *Br J Anaesth* 2018;121:350–7.
174. Liu C, Lu X, Mao Z, Kang H, Liu H, Pan L, et al. The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2]·[IGFBP7] for acute kidney injury in adults: a PRISMA-compliant meta-analysis [Review]. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7484.
175. Kuo J, Akison LK, Chatfield MD, Trnka P, Moritz KM. Serum and urinary biomarkers to predict acute kidney injury in premature infants: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy [Review]. *J Nephrol* 2022;35:2001–14.
176. Geng J, Qiu Y, Qin Z, Su B. The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: a systematic review and Bayesian meta-analysis [Review]. *J Transl Med* 2021;19:105.
177. Hall PS, Mitchell ED, Smith AF, Cairns DA, Messenger M, Hutchinson M, et al. The future for diagnostic tests of acute kidney injury in critical care: evidence synthesis, care pathway analysis and research prioritisation. *Health Technol Assess* 2018;22. <https://doi.org/10.3310/hta22320>.
178. Hebotareva N, Vinogradov A, McDonnell V, Zakharova NV, Indeykina MI, Moiseev S, et al. Urinary protein and peptide markers in chronic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2021;22:12123.

Timo T. Kouri*, Rosanna Falbo and Matthijs Oyaert

6. МОРФОЛОГІЧНІ ЕЛЕМЕНТИ ОСАДУ СЕЧІ

Список скорочень, морфологічні елементи

ГУН, гостре ураження нирок;
ICVШ, інфекції сечовивідних шляхів;
КУОБ, колонійутворююча одиниця бактерій;
КУО, колонійутворювальна одиниця;
співвідношення між спостережуваною та теоретичною варіацією;
APS, аналітична специфікація продуктивності;
CAAPS, clinically acceptable analytical performance specification, специфікація клінічно прийнятної аналітичної ефективності;
CLSI, Clinical Laboratory Standards Institute, Інститут клінічних лабораторних стандартів;
CV, коефіцієнт варіації;
CV_A, коефіцієнт аналітичної варіації;
CV_D, коефіцієнт діагностичної варіації;
CV_I, коефіцієнт інтраіндивідуальної біологічної варіації;
CV_{PRE}, коефіцієнт переданалітичної (технічної) варіації;
DNA, дигідроксиаденін (кристали);
EFLM, European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Європейська федерація клінічної хімії та лабораторної медицини;
ICSH, International Committee for Standardization in Hematology, Міжнародний комітет стандартизації в гематології;
ISO, International Organisation for Standardization, Міжнародна організація стандартизації;
IVDR, In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation, Регулювання медичних виробів для діагностики in vitro;
JCGM, Joint Committee for Guides in Metrology, Об'єднаний комітет керівництв з метрології;
MSU, Mid-stream urine, середня порція сечі;
NGAL, асоційований з нейтрофільною желатиназою ліпокалін;
R(CV), відносний коефіцієнт варіації;
RBC, еритроцити;
RTC, епітеліальні клітини ниркових каналців/нирковий епітелій;
s(n), стандартне відхилення (n спостережень);
SEC, клітини плоского епітелію;
SI, International System of Units, Міжнародна система одиниць;
TEC, клітини перехідного епітелію;
URL, upper reference limits, верхні референтні межі;
UFC, urine flow cytometry, проточна цитометрія сечі;
VIM, International Vocabulary of Metrological Terms, Міжнародний словник метрологічних термінів;
WBC, лейкоцити.

*Автор, який відповідає за листування: **Timo T. Kouri**, Department of Clinical Chemistry, University of Helsinki, Helsinki, Finland; and **HUSLAB**, HUS Diagnostic Center, Hospital District of Helsinki and Uusimaa, 00014 Helsinki, Finland, E-mail: timo.kouri@helsinki.fi <https://orcid.org/0000-0002-3282-232X>

Rosanna Falbo, University Department of Laboratory Medicine, ASST Brianza, Pio XI Hospital, 20832 Desio (MB), Italy. <https://orcid.org/0000-0001-9797-1070>

Matthijs Oyaert, Department of Laboratory Medicine, University Hospital Ghent, 9000 Ghent, Belgium. <https://orcid.org/0000-0002-0240-0679>

6.1. Морфологічні елементи сечі

6.1.1. Діагностичне значення морфологічних елементів сечі

Дослідження морфологічних елементів осаду сечі дозволяє виявити інфекційні захворювання сечовивідних шляхів (піурія і бактерійурія) [1] та гематурію [2]. Мікроскопічне дослідження сечі є специфічним методом виявлення або спостереження за розвитком захворювань нирок та сечовивідних шляхів [3, 4]. Розвиток автоматизованого аналізу морфологічних елементів сечі вивів це дослідження на новий рівень точності його виконання [5]. Окрім визначення морфологічних елементів сечі, які вказують на захворювання нирок, дослідження забезпечує швидку діагностику інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) і гематурії та є доступним в усіх медичних закладах.

Морфологічні особливості елементів сечі з використанням фазово-контрастної мікроскопії, яка рекомендується даною Настановою, описані у Додатку II, таблиці 41 [6]. Додаткова диференціація морфологічних елементів за допомогою суправітального фарбування за методом Штернхеймера [7] наведена у Додатку II, таблиці 42.

6.1.1.1 Піурія та бактеріурія

Лейкоцити (WBC)

Найчастіше в сечі зустрічаються сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити (нейтрофіли). Вони з'являються у сечі пацієнтів з ІСШ разом з бактеріями [8]. Нейтрофільні гранулоцити разом з іншими форменими елементами крові присутні у сечі й при інших запальних станах, таких як гломерулонефрит, гострий інтерстиціальний нефрит, при якому вони є найчастішими елементами сечового осаду, та при урологічних захворюваннях [9].

Лейкоцити легко піддаються дегенеративним змінам або лізису в сечі з низькою щільністю, зразках сечі при запаленні або після тривалого стояння зразку перед дослідженням [8].

Мікроорганізми

Бактерії можна побачити за допомогою світлопольної мікроскопії. Вони особливо гарно візуалізуються при використанні фазово-контрастної мікроскопії. Палички, як правило, ідентифікуються добре, але коки, якщо вони не рухливі, можна сплутати з елементами сольового осаду. Автоматизовані аналізатори сечі покращили здатність виявляти бактерії, що дозволило виключити бактерійурію із загальної групи пацієнтів (див. розділ 6.3.3.1). Для вирішення проблеми виявлення уропатогенних бактерій нижче за 10^4 колонійутворювальних одиниць (КУО)/мл, що еквівалентне 10^7 колонійутворювальних одиниць бактерій (КУОБ)/л в культурі – запропоновані конкретні аналітичні робочі процеси для дослідження зразків з рівнем бактерій 10^2 – 10^3 КУО/мл, що відповідає 10^5 – 10^6 КУОБ/л [11].

Фарбування зразків сечі за Грамом, як метод скринінгу для діагностики ІСВШ, є трудомістким і вимагає досвіду. Тому його більше не рекомендують для рутинного виявлення бактерій в сечі [12]. У розділі 7.3.1.1 описані специфічні бактеріологічні методи.

Інші мікроорганізми, які можуть бути виявлені в сечі:

- **Гриби.** У більшості випадків вони викликані гінекологічними захворюваннями (кандидозом), забрудненням зразку сечі, а також можуть вказувати на справжню хронічну грибкуву інфекцію нирок або як прояв зниження імунітету пацієнта.
- **Найпростіші.** *Trichomonas vaginalis* виявляється у сечі як прояв інфекційного захворювання (трихомоніазу) статевих органів.

- **Гельмінти.** Діагностика паразитарної інвазії *Schistosoma haematobium* передбачає виявлення яєць паразиту в сечі. Іноді у зразках дитячої сечі можна виявити яйця *Enterobius vermicularis* [9].

Макрофаги (гістіоцити): Макрофаги (одноядерні фагоцити, гістіоцити) досить часто з'являються в сечі пацієнтів з інфекцією сечовивідних шляхів. Припускають, що вони відображають активність запального процесу нирок та сечовивідних шляхів, ідентифікуються за допомогою специфічного імунофарбування [13, 14]. При важкій протеїнурії макрофаги та клітини ниркового епітелію можуть бути з ознаками жирової дистрофії, тоді їх називають «овальними жировими тільцями».

Лімфоцити: Поява лімфоцитів у сечі пов'язана з хронічними запальними процесами, вірусними захворюваннями та відторгнення трансплантованої нирки [15].

Еозинофіли: Раніше наявність еозинофільних гранулоцитів в сечі вважалося діагностичним маркером гострого ураження нирок або інтерстиціального нефриту. На сьогоднішній день вони не вважаються специфічними для цих патологічних станів [16, 17].

6.1.1.2 Гематурія

Еритроцити (RBC)

Поява еритроцитів у сечі в цілому відображає походження кровотечі: змінені (дисморфні) еритроцити свідчать про захворювання клубочків, тоді як незмінені еритроцити вказують на кровотечу із нижніх сечовивідних шляхів [2, 18, 19]. Описана підгрупа дисморфних еритроцитів – це акантоцити або G1-клітини (кільцеподібні клітини з виступами цитоплазми) [20–22]. Так, при фазово-контрастній мікроскопії чітко візуалізуються акантоцити, які є важливими показниками ренальної гематурії [20, 23, 24].

Гематурія залишається основною ознакою захворювань сечовивідних шляхів та нирок. А також може відображати загальну схильність до кровотечі. Фізіологічну гематурію (напружена фізична активність) або вагінальне забруднення сечі еритроцитами (менструація) можна уникнути за умови ретельної підготовки пацієнта до дослідження.

Клінічне значення зміни морфології еритроцитів у сечі пов'язане зі стійкою ізольованою гематурією, оскільки дисморфізм еритроцитів потребує подальшого діагностичного пошуку нефрологічних або урологічних захворювань [25, 26].

6.1.1.3 Епітеліальні клітини

В залежності від типу епітеліальних клітин в сечі можна вказати на локалізацію патологічного процесу нирок та сечовивідних шляхів.

Клітини багатошарового плоского епітелію (SEC)

Клітини багатошарового плоского епітелію потрапляють у сечу із уретри та піхви. Протягом вагітності їх відшарування значно посилене. Наявність клітини плоского епітелію традиційно асоціюють з порушенням правил збору сечі, що передбачає ріст мікроорганізмів у культурі [27]. Але останні дослідження показують, що кореляційна залежність між наявністю клітин багатошарового плоского епітелію та ростом мікроорганізмів не достовірна, та не дає права пов'язувати наявність клітин багатошарового плоского епітелію із забрудненням зразків сечі [28–31].

Клітини перехідного епітелію (TEC)

Сечовивідні шляхи (починаючи від чашечок ниркової миски і закінчуючи сечовим міхуром у жінок та проксимальним відділом уретри у чоловіків) вислані перехідним епітелієм.

Перехідний епітелій (уроепітелій або уротелій) складається з поверхневих, проміжних та глибоких клітини [32]. Наявність у сечі клітин глибокого шару перехідного епітелію зазвичай асоціюють з сечокам'яною хворобою, пухлинами сечовивідних шляхів або гідронефрозом.

Цитологія сечі при перехідноклітинному раку

Дослідження зразків сечі на наявність атипичних (пухлинних) клітин має високу чутливість при злоякісних пухлинах та низьку чутливість при доброякісних. Чутливість виявлення карциноми *in situ* може становити менше 50 %. Цитологічне дослідження сечі є важливим діагностичним методом як доповнення до цистоскопії, але не є інформативним при пухлинах низького ступеня злоякісності. Негативний результат на наявність пухлинних клітин при цитологічному дослідженні не має виключити наявність перехідноклітинного (уротеліального) раку [33].

Атипичні форми клітин перехідного епітелію можуть бути випадковою знахідкою при фазово-контрастній мікроскопії або швидкій суправітальній методиці виконання загального аналізу сечі [34, 35]. Автоматизоване дослідження сечі також може допомогти виявити помітно атипичні уротеліальні клітини [36–38]. Загальноклінічне дослідження сечі дає можливість запідозрити атипичні або злоякісні клітини осаду сечі [39] та потребує подальшого цитологічного та гістологічного підтвердження.

Онкомаркери для клінічної діагностики уротеліальних пухлин все ще розробляються [40]. Діагностику та спостереження за пацієнтами з уротеліальними пухлинними захворюваннями повинні здійснювати досвідчені цитопатологи у спеціально зібраних зразках сечі (зазвичай, це друга ранішня порція сечі після 2-годинної інкубації в сечовому міхурі, з використанням специфічних фіксаторів). Лабораторії, які спеціалізуються на онкопатології, виявляють пухлинні клітини в сечі та встановлюють їх профілі експресії, або кластери маркерів молекулярної диференціації [41].

6.1.1.4 Виявлення захворювань нирок за морфологічними елементами сечі

Чутливість і специфічність виявлення захворювань нирок за морфологічними елементами осаду сечі залежить від стадії та клінічних проявів кожного захворювання. Є дослідження співвідношення морфологічних елементів сечі з новими біомаркерами гострого ураження нирок (ГУН) [42]. Чутливість методу дослідження морфологічних елементів сечі для виявлення захворювання нирок, як правило, нижча, але специфічність вища, ніж у методу дослідження білкових маркерів [4, 43]. Пацієнти з хронічним проліферативним гломерулонефритом мають більш об'ємний осад сечі за клітинним складом, ніж пацієнти з непроліферативною формою гломерулонефриту [44]. Наростання ниркової недостатності у хворих з ГУН можна передбачити, як за наявністю в сечі епітеліальних клітин ниркових каналців або циліндрів, так і за загальною продукцією нових сучасних біомаркерів, таких як асоційований з нейтрофільною желатиназою ліпокалін (NGAL) [45].

Епітеліальні клітини ниркових каналців (RTC), нирковий епітелій

Різні види клітин циліндричного епітелію вистилають сегменти каналців нирок. Як наслідок, при пошкодженні нирок можна побачити в сечі кілька типів клітин ниркового епітелію. Нирковий епітелій виявляються у пацієнтів з гломерулонефритом, при нефротичних синдромах [44] і при деяких хворобах накопичення, таких як хвороба Фабрі [46]. У пацієнтів із тяжкою протеїнурією вони можуть виглядати як «овальні жирові тільця», якщо вони мають ознаки жирової дистрофії [9]. Вони також виявляються у сечі пацієнтів з гострим тубулярним некрозом, гострим інтерстиціальним нефритом та гострим відторгненням при алотрансплантації нирок [47]. За допомогою ниркового епітелію (його наявність або відсутність на фоні елементів запалення) можна розрізнити інфекційні процеси верхніх і нижніх сечовивідних шляхів [48].

Циліндри

Циліндри формуються у дистальних каналцях та збірних трубочках в результаті агрегації та гелътрансформації фібрил уромодуліну, так званого глікопротеїду Тамма-Хорсфолла [49]. Цей уропротеїн виробляється клітинами висхідної частини петлі Генле і формує гіаліновий матрикс циліндрів. Циліндр формується шляхом преципітації, коли концентрації екскретованих розчинних фібрил уромодуліну, білків плазми або молекулярних компонентів перевищують точку насичення колоїдних розчинів [50]. Вони являють собою подовжені елементи сечі циліндричної форми варіабельних розмірів, зморшкуваті та з нерівними краями. В ідентичних умовах утворюються частково сформовані фігури, які називаються «циліндроїдами». Циліндри вказують на наявність захворювання нирок, але гіалінові циліндри також можуть відображати деякі фізіологічні стани [50].

У складі циліндрів можуть бути білки плазми, ліпіди, різні типи клітин, мікроорганізми (бактерії або дріжджі), пігменти (гемоглобін, міоглобін, білірубін) і кристали. Види циліндрів вказують на різні патогенетичні стани, які описані нижче.

Гіалінові циліндри: вказують на захворювання паренхіми нирок, а також можуть виявлятися у сечі і при різних фізіологічних станах у здорових людей, таких як концентрована вранішня порція сечі, під час зневоднення або після інтенсивного фізичного навантаження.

Зернисті циліндри: вказують на наявність захворювання нирок або застій сечі.

Воскоподібні циліндри: виявляють у сечі пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю.

Жирові циліндри: Типові для пацієнтів із важкою протеїнурією, пов'язаною з екскрецією ліпопротеїдів із сечею. Дивитися *Ліпіди (жири)*.

Псевдоциліндри (артефакти) волосся, синтетичні волокна або волокна туалетного паперу, а також технічні артефакти, які можуть потрапити до зразка сечі під час підготовки його до мікроскопії можуть нагадувати циліндри. Наявність артефактів не описується в результаті дослідження осаду сечі.

Клітинні циліндри: За видами клітин, які містяться на гіаліновому циліндрі, клітинні циліндри класифікуються:

- **Еритроцитарні циліндри**, завжди вказують на ниркову паренхіматозну кровотечу.
- **Лейкоцитарні циліндри**, зазвичай містять нейтрофільні гранулоцити та свідчать про гострий пієлонефрит, інтерстиціальний нефрит або проліферативний гломерулонефрит.
- **Епітеліальні циліндри**, містять на поверхні клітини ниркового епітелію та вказують на гострий тубулярний некроз, гострий інтерстиціальний нефрит, гостре відторгнення трансплантованої нирки або гломерулярні розлади.

Гемоглобінові та міоглобінові циліндри (буропігментовані циліндри). Часто ці циліндри походять з еритроцитарних циліндрів. Тому вони також свідчать про ниркову паренхіматозну кровотечу. Проте гемоглобінові циліндри також можуть бути наслідком гемоглобінурії, викликані внутрішньосудинним гемолізом. Міоглобінові циліндри можна побачити у сечі пацієнтів з нирковою недостатністю, спричиненою рабдоміолізом при міоглобінурії.

Білірубінові циліндри. Дослідження білірубіну в сечі використовувалося для диференційної діагностики типів жовтяниці пацієнтів при неможливому вимірюванні концентрації загального білірубіну та його фракцій у сироватці крові. В даний час вимірюють концентрацію кон'югованого білірубіну в сироватці крові.

Бактеріальні та дріжджові циліндри. Вони вказують на інфекцію верхніх сечовивідних шляхів.

Ліпіди (жири). Ліпіди виявляються в сечі при фільтрації ліпопротеїдів плазми через пошкоджену базальну мембрану клубочків. Оскільки частинки ліпопротеїдів більші за

молекули білка, ліпідурія характерна для хворих із тяжкою протеїнурією. Ліпіди в осаді сечі виглядають як заломлюючі краплі, але значно краще вони візуалізуються за допомогою поляризованого світла (виглядають як «Мальтійські хрести»). Ліпіди також виглядають як кристали холестерину або ліпідовмісні циліндри (жирові циліндри).

6.1.1.5 Інші морфологічні елементи осаду сечі та їх клінічне значення

Солі

У більшості випадків кристали солей в сечі свідчать про надмірне споживання багатої уратами або оксалатами їжі; *in vitro* – випадають через зміни в температурі (охолодження) або рН сечі під час зберігання зразка. Детальний опис кристалів у всіх зразках є необґрунтованим.

Виявлення кристалів має клінічне значення при рецидиві ниркової недостатності, що потребує урологічного лікування [51, 52] (див. також Розділ 5.5). Вони також можуть мати значення для деяких пацієнтів з гострою нирковою недостатністю. У таких випадках кристалурія є маркером серйозного розладу і є діагностично важливою. Типовим прикладом є гостра сечокисла нефропатія або отруєння етиленгліколем, яке пов'язане з появою в сечі солей оксалату кальцію моногідрату. При всіх вищеописаних станах спостерігається масивна або атипова кристалурія, включаючи наявність соляних циліндрів. Якщо є серйозна клінічна підозра, то до лабораторії слід надати окремий запит на дослідження кристалів солей у зразку сечі, вказавши відповідну клінічну інформацію.

Зазвичай кристали сечі описують за їх формою [9]. Були описані звичайні та рідкісні форми кристалів в залежності від рН сечі [53]. Тривимірну морфологію кристалів найкраще видно за допомогою світлопольної мікроскопії на відміну від фазово-контрастної мікроскопії [6].

Найпоширеніші кристали солей.

Найпоширенішими солями у пацієнтів є кристали сечової кислоти, оксалату кальцію дигідрату, оксалату кальцію моногідрату, фосфату кальцію та трипельфосфатів (кристали фосфату магнію амонію). Аморфні осадки в сечі зазвичай містять урати або фосфати.

Рідкісні кристали солей.

Цистин: Цистинурію можна спостерігати з поширеністю від 1:2500 у лівійських євреїв до 1:100000 у шведів [54]. Цистинурія підтверджується аналізом сечі на наявність цієї амінокислоти.

2,8-дигідроксіаденін (ДНА): Рідкісні 2,8-дигідроксіаденін-кристали виникають при генетичному дефіциті ферменту аденінфосфорибозилтрансферази (APRT). Їх морфологія нагадує інші кристали ксантину (наприклад, сечової кислоти). Захворювання іноді діагностується лише після повторних трансплантацій нирки [55]. Принаймні один такий генетичний випадок у європейських країнах описано в Ісландії [56].

Ксантин: Дуже рідкісна ксантинова кристалурія зустрічається при дефіциті ксантиноксидази [57].

Тирозин і лейцин: Наявність кристалів тирозину та лейцину в сечі пов'язана з важким захворюванням печінки та може вказувати на вроджене порушення метаболізму, таке як тирозинемія (хвороба кленового сиропу). Вимірювання концентрації амінокислот і органічних кислот у сечі (і плазмі) та проведення відповідних генетичних тестів рекомендуються для підтвердження цієї вродженої патології.

Холестерин: Кристали холестерину асоціюються з важкою протеїнурією без особливого клінічного значення.

Кристали лікарських препаратів: До появи в сечі кристалів можуть призвести такі лікарські препарати, як сульфадіазин (кристали у вигляді «пучків пшениці»), тріамтерен,

Клінічні рекомендації

ацикловір (двопроменезаломлюючі та голчасті кристали), індинавір (пластинчасті або зіркоподібні кристали) [58], ципрофлоксацин [59]; амоксицилін [60] і фенілтолоксамін [61] і вітамін С [62].

РЕКОМЕНДАЦІЯ 39: Аналіз морфологічних елементів осаду сечі має важливу роль у діагностиці інфекційних захворювань сечовивідних шляхів, гематурії та хвороб нирок (SoR 1, LoE A)^a.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 40: Кристали солей в сечі НЕ рекомендується прицільно шукати та описувати у всіх зразках сечі. У певних ситуаціях можуть з'явитися кристали в сечі, які вказують на спадкову або метаболічну хворобу, або на вживання певних лікарських препаратів, що спричиняють утворення каменів в нирках або призводять до ниркової недостатності. Часто кристали солей або аморфний осад заважають ідентифікувати інші морфологічні елементи осаду сечі (SoR 1, LoE A)^a.

^a Лабораторна модифікація рангів описана у Введенні цієї Настанови. Сильні сторони Рекомендації (SoR) оцінюються як: 1-сильні, 2-слабкі рекомендації. Рівні доказовості (LoE): А-високий, В-помірний, С-низький, D-консенсус експерта.

6.1.2. Рівні диференціації морфологічних елементів осаду сечі

Диференціацію вищеописаних морфологічних елементів сечі за допомогою мікроскопії можна розділити на **базовий і розширений рівні** (Таблиця 24). Базовим рівнем рутинної мікроскопії сечі є специфічна ідентифікація звичайних формених елементів та групування еритроцитів, неплоскоклітинних або малих епітеліальних клітин і циліндрів у скринінг-групи елементів сечі, які пов'язані із захворюванням нирок (ліва колонка). Розширений рівень мікроскопії сечі надає детальні характеристики ураження нирок (права колонка, необхідний при нефрологічній необхідності). Базовий рівень використовується для скринінгових або екстрених досліджень сечі у медичних закладах, тоді як розширений рівень потребує поглибленої професійної мікроскопії.

В обох випадках рекомендується кількісний підрахунок клітин сечі та циліндрів; тоді як кількість мікроорганізмів (бактерії, дріжджі) та кристалів візуально важко визначити при мікроскопії, тому піддаються оцінці тільки категоріями порядкової шкали (табл. 24). Дивіться Розділ 6.2.4, де викладена детальна інформація про процедуру кількісного підрахунку елементів сечі (*Рівень 2*).

Використання автоматизованого дослідження сечі дозволяє диференціювати морфологічні елементи сечі та видавати стандартизовані результати. Тому клінічні лабораторії повинні обговорити та вирішити практику диференціації морфологічних елементів сечі з лікарями-клініцистами, враховуючи продуктивність автоматизованих приладів. Узгодження рівня диференціації морфологічних елементів також дозволяє систематизувати основи підготовки персоналу лабораторій та узгоджену інтерпретацію отриманих результатів.

Рівні диференціації морфологічних елементів у клінічному аналізі сечі

Базовий рівень	Розширений рівень
Еритроцити (RBC)	Деталізація підкласів: Змінені (дисморфні) еритроцити (G1-клітини), незмінені (ізоморфні) еритроцити.
Лейкоцити (WBC)	Диференціація лейкоцитів.
Епітелій Клітини плоского епітелію Неплоскоклітинні (малі) епітеліальні клітини	Деталізація епітеліальних клітин: Епітеліальні клітини ниркових каналців (клітини ниркового епітелію), Клітини перехідного епітелію (поверхневі і глибокі), Інтерстиціальні клітини (зазвичай не мають клінічного значення, можуть з'являтися після операції на сечовому міхурі), Атипові клітини (досліджуються досвідченим лікарем-лаборантом).
Циліндри Гіалінові циліндри Негіалінові (патологічні) циліндри	Диференціація негіалінових циліндрів: Еритроцитарні, лейкоцитарні циліндри, Епітеліальні циліндри, Гіалінові, зернисті, воскопібні, жирові циліндри, Циліндри, що містять бактерії та дріжджі Буропігментовані циліндри.
Бактерії ^a	Бактерії ^a
Гриби ^{a,b}	Гриби ^{a,b}
Найпростіші ^b	Трихомонади
Гельмінти	<i>Schistosoma haematobium</i> (з урахуванням географічного розташування)
Сперматозоїди ^b	Сперматозоїди ^b
Ліпіди	Ліпіди, крім крапель: «Овальні жирові тільця» (клітини з ознаками жирової дистрофії та фагоцитозу ліпідів), кристали холестерину
Кристали солей ^{a,b}	Кристали солей: урати, оксалати (моно- і дигідрат), фосфати.
Артефакти (якщо є) іслиз	Деталізація артефактів: їх слід відрізнити від циліндрів, інші домішки (такі, як волосся, папір і текстильні волокна, крохмаль, скло та пластмаса).

Примітки:

^a – Концентрацію морфологічних елементів необхідно вказувати кількісно. Порядкова шкала є прийнятною для підрахунку мікроорганізмів або кристалів при мікроскопії, наприклад, негативний (–), позитивний: мало (+), помірна кількість (++) або значна кількість (рясно) (+++). Кількісний підрахунок бактерій можливий за допомогою автоматизованих приладів, щоб уникнути помилок використовується бактеріальний посів сечі.

^b – Елементи *Candida albicans* необхідно диференціювати з еритроцитами. Трихомонади і гельмінти необхідно вказати, якщо вони наявні у зразках сечі.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 41: Лабораторіям рекомендується обговорити та чітко визначити базові та розширені рівні диференціації морфологічних елементів осаду сечі з їх клініцистами та узгодити клінічну інтерпретацію їх результатів. (1, B)

6.2 Процедури підрахунку морфологічних елементів сечі

6.2.1 Рівні точності процедури підрахунку морфологічних елементів

Загальні терміни, що описують рівні точності процедури (методу) вимірювання, наведені в Міжнародному словнику метрологічних термінів VIM [63], див. Розділ 4. Референс-процедури для мікроскопії сечі не існує. Рівні точності у підрахунку морфологічних елементів сечі можна описати таким чином:

Рівень 3: Розширений порівняльний метод при рутинному кількісному підрахунку;

Рівень 2: Кількісний візуальний або автоматизований підрахунок (стандартизовані рутинні процедури);

Рівень 1: Методи порядкової шкали (нестандартизований підрахунок морфологічних елементів).

Стандартизація методу необхідна для підвищення точності та межі виявлення. В аналізі елементів сечі слід звернути особливу увагу на різні джерела помилок та навчання персоналу [64, 65]. При оцінці елементів сечі етап центрифугування з видаленням супернатанту є звичайною процедурою виявлення рідкісних елементів, але також є основним джерелом помилки дослідження. Стандартизація включає також точний об'єм сечі, в якому були виявлені елементи осаду.

6.2.2 Одиниці вимірювання концентрацій елементів осаду сечі

Підрахунок морфологічних елементів сечі повинен бути пов'язаний з вихідним об'ємом сечі, щоб досягти порівняльних концентрацій між різними процедурами, наприклад, між звичайною методикою і референс-процедурою або між звичайними процедурами різних клінічних лабораторій [66]. Стандартизована одиниця виміру концентрації елементів осаду сечі в СІ - це кількість певного елемента в одиниці об'єму сечі (літр - велика буква «L» краще, ніж маленька «l») [67]. В структурі IUPAC (Міжнародний союз теоретичної та прикладної хімії) та IFCC (Міжнародна федерація клінічної хімії та лабораторної медицини) є Комітет з номенклатури, властивостей і одиниць (NPU) [68–71].

Таблиця 25

**Одиниці виміру еритроцитів і лейкоцитів у рідинах організму людини
(IUPAC-IFCC Nomenclature, Properties and Units (NPU))**

Рідина організму та тип клітин	Стандартизована одиниця виміру	NPU-код (шкала співвідношення)
Кров – еритроцити ^a	$n \times 10^{12}/L$	NPU 01960
Кров – лейкоцити ^a	$n \times 10^9/L$	NPU 02593
Сеча – еритроцити	$n \times 10^6/L$	NPU 03842
Сеча – лейкоцити	$n \times 10^6/L$	NPU 10505
Ліквор – еритроцити	$n \times 10^6/L$	NPU 01962
Ліквор – лейкоцити	$n \times 10^6/L$	NPU 02594

Примітка:

^a - Зверніть увагу, що формат коду NPU в базі даних містить довгий дефіс.

Рекомендовані NPU одиниці вимірювання концентрації морфологічних елементів у рідинах організму людини показані на прикладі еритроцитів і лейкоцитів у Таблиці 25, використовуючи експоненти з об'ємом в літрі (L). Наприклад, концентрація лейкоцитів у сечі становить 15/мкл, що відповідає $15 \times 10^6/L$ або $15 \times E6/L$. Нестандартні одиниці, такі як кількість

морфологічних елементів в полі зору при великому чи малому збільшенні мікроскопа, рекомендується (1) переводити в стандартизовані одиниці і (2) гармонізувати їх на Національному рівні, щоб уникнути плутанини в клінічній інтерпретації.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 42: Стандартна одиниця концентрації елементів осаду сечі в СІ – їх *кількість/Л*. Одиниці виміру рутинних підрахунків рекомендується гармонізувати на Національному рівні, щоб уникнути клінічної плутанини. (1, С)

6.2.3 Розширений порівняльний метод підрахунку морфологічних елементів сечі (Рівень 3)

Описана розширена порівняльна процедура підрахунку елементів сечі [72]. Деякі принципи цього документу наводяться нижче.

Ідентифікація: Ідентифікація елементів сечі потребує оптичного методу розпізнавання морфологічних елементів і методу диференціації для розподілу цих елементів по категоріям (табл. 24). Світлопольної мікроскопії нативних препаратів недостатньо для виявлення бактерій, еритроцитів і гіалінових циліндрів, і тому не застосовується для розширеної диференціації. З цієї причини, саме фазово-контрастна мікроскопія необхідна для виявлення і розпізнавання морфологічних елементів [6]. Суправітальне фарбування (необов'язкове) може бути додатково використано для диференціації ядерних клітини.

Виявлення бактерій за допомогою фарбування за Грамом використовується в мікробіологічній лабораторії лише для спеціальних потреб (див. Розділ 7.3.1.1).

Будь-який аналіз морфологічних елементів сечі зосереджений на швидкій диференціації основних, пов'язаних з хворобами нирок, елементів. Ідентифікація конкретних типів клітин може вимагати складних методів дослідження, таких як використання імунохімічних маркерів специфічних білків або маркерів *in situ* специфічних генів. Ці методи виходять за межі рутинної діагностики.

Підрахунок за допомогою візуальної референс-мікроскопії: Підрахунок морфологічних елементів необхідно проводити в нативній нецентрифугованій сечі, щоб уникнути помилок, спричиненої центрифугуванням. Тоді, для виявлення рідкісних елементів сечі, пов'язаних з ураженням нирок, необхідна достатня їх концентрація в об'ємі. Концентрації, близькі до низького позитивного діапазону, морфологічних елементів сечі можуть значно змінюватися через складові переданалітичного етапу дослідження, такі як величина діурезу, особливості збору та збереження зразка.

Референс-процедура відповідає вимогі статистично достовірних підрахунків, отриманих за розподілом Пуассона: загалом 200 клітин для підрахунку лейкоцитів і еритроцитів при високому їх рівні концентрації та не менше 50 клітин для підрахунку рідкісних елементів. Деталі статистики Пуассона для підрахунку морфологічних елементів сечі надаються, як додатковий матеріал, у новому верифікованому дослідженні [73].

РЕКОМЕНДАЦІЯ 43: Фазово-контрастна мікроскопія рекомендується для виявлення та розпізнавання морфологічних елементів сечі як у рутинній, так і в референс-мікроскопії. (1, А)

6.2.4 Рутинна ідентифікація та кількісне визначення морфологічних елементів сечі (Рівень 2)

Рутинні висновки про кількість та диференціацію морфологічних елементів сечі повинні дотримуватися узгоджених на місцевому рівні стандартизованих процедур і форматів звітності для підтримки клінічно необхідної точності та відтворюваної інтерпретації результатів у клінічних відділеннях. Лабораторії повинні вибрати одну із звичайних процедур мікроскопії як основну операційну процедуру для свого робочого процесу зі зразками або як інструмент підтвердження результатів автоматизованого дослідження (див. Розділ 6.3.3).

6.2.4.1 Стандартизований осад сечі під покривним склом

Стандартизований об'єм сечі необхідно відцентрифугувати, видалити точний об'єм супернатанту, а осад ресуспендувати до точного кінцевого об'єму, щоб визначити точний коефіцієнт концентрації. З фарбуванням або без, ресуспендований осад сечі досліджується під покривним склом певного розміру, що забезпечує певну висоту шару рідини. Потім, знаючи об'єм вихідного зразка, відбувається перерахунок в залежності від відомого розміру поля зору мікроскопу (розмір поля позначений на окулярі). Ці кроки необхідні для отримання концентрації морфологічних елементів сечі при їх підрахунку на предметному склі під покривним склом з подальшою можливістю переведення результатів в одиниці СІ – *кількість елементів/Л*. Детальний перелік аудиту стандартизованого осаду сечі наведено в *Таблиці 26*. Без цих кроків підрахунок морфологічних елементів сечі залишається неточними, що відповідає лише *Рівню 1*.

Таблиця 26

Деталі стандартизованого дослідження осаду сечі

Пункт	Стандарт	Спосіб перевірки
Затримка дослідження	Використання консерванту описане у Додатку I.2, I-2	Задokumentовані терміни збору
Вихідний об'єм сечі	5-12 мл (1 мл для педіатричної практики)	Позначка на пробірці
Центрифугування	400g протягом 5 хв, бажано при $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, якщо виникають затримки дослідження	Зверніться до постачальника центрифуги
Видалення супернатанту	Відбирання до визначеного фактору кінцевої концентрації, наприклад, концентрація $\times 20$	Відкалібруйте кінцевий об'єм шляхом зважування зібраної сечі (буферні розчини мають різний поверхневий натяг)
Фарбування та мікроскопія	Фазово-контрастна мікроскопія або фарбування + світлопольна мікроскопія; поляризована оптика при необхідності; збільшення $\times 100$ та $\times 400$	Зверніться до постачальника
Визначення об'єму вихідної сечі в мікроскопічному полі	Визначити та обчислити	Мікроскопічне скло з метричною шкалою

Клінічні рекомендації

Пункт	Стандарт	Спосіб перевірки
Список заявлених компонентів	Визначте формат звіту	Ця Настанова
Одиниці виміру	Кількість елементів/L (одиниця CI) або гармонізовані	Обчислити еквівалентність
Відтворення процесів	Письмові робочі процедури (СОПи)	Навчання персоналу, сліпі експертні оцінки
Внутрішній контроль якості	Навчальні курси та експертні оцінки, організовані на робочому місці	Два незалежних дослідження одного зразка
Зовнішній контроль якості	Участь у схемі EQA	Документи наявних результатів
Калібрування	Простежуваність вимірюваних величин	Порівняльна оцінка з нецентрифугованими зразками

Концентрований стандартизований осад є традиційною візуальною процедурою дослідження морфологічних елементів сечі при захворюваннях нирок, оскільки виявлення ниркових елементів (циліндрів та епітеліальних клітин ниркових каналців) ускладнене через їх низьку концентрацію в сечі. При використанні нецентрифугованих зразків виконавець дослідження може пропустити рідкісні морфологічні елементи, якщо їх кількість невелика у досліджуваному об'ємі сечі. Це долається шляхом концентрації (центрифугування) зразка при низькій швидкості 400g протягом 5 хв. Для підтвердження розподілу та візуалізації наявних морфологічних елементів в препараті під покривним склом використовується спочатку мале збільшення (зазвичай, $\times 100$), а для подальшого підрахунку наявних морфологічних елементів - велике збільшення (зазвичай, $\times 400$). Переведення в одиниці CI – кількість елементів/L здійснюється як затверджено на Національному рівні. Стандартизована операційна процедура може застосовуватися для огляду зазначених зразків або для всіх зразків сечі в залежності від характеру робочого процесу та щоденної кількості зразків. Концентрація елементів сечі в препараті під покривним склом залишається неточною, незважаючи на спроби стандартизації через етап центрифугування, через малий або занадто великий об'єм вихідної сечі.

6.2.4.2 Підрахунок елементів осаду сечі у камері після центрифугування

Деякі дослідники для підвищення точності підрахунку морфологічних елементів сечі пропонують підрахунок концентрованих центрифугованих осадів у камері [74, 75], тому що підрахунок концентрованої проби в точному об'ємі камери, наприклад в 3,2 мкл камери Фукса-Розенталя є більш точним, ніж підрахунок в полі зору препарату під покривним склом. Стандартизовані процедури такі, як центрифугування і підрахунок в камері потребують ретельного навчання, щоб досягти очікуваного результату [76]. В іншому випадку, при підрахунку в камері концентрованих зразків отримуємо результати, які вищі за середні значення нецентрифугованих зразків, а похибка така, як при підрахунку елементів в препараті під покривним склом.

6.2.4.3 Підрахунок у камері нецентрифугованих зразків

Кількісний підрахунок морфологічних елементів сечі шляхом прямого підрахунку у камері нецентрифугованих зразків більш надійний, ніж після центрифугування зразку. Процедура центрифугування призводить до невизначеності кількості елементів, тому що через центрифужні сили, видалення неосаджених часток із супернатанту і ресуспендування осаду спостерігається втрата 20–80 % еритроцитів і лейкоцитів [64] та навіть фрагментація циліндрів. Дослідження сечі у хворих з підозрою на гострі ІСВІІІ потребує точного

підрахунку лейкоцитів [77]. Бактерії під час центрифугування при 400g не концентруються, але їх добре видно за допомогою фазово-контрастної мікроскопії в камері. Підрахунок у камері елементів нецентрифугованих зразків – це найпростіший метод для підрахунку лейкоцитів, еритроцитів і бактерій сечі, але також можна ідентифікувати з високою ймовірністю й різні епітеліальні клітини та циліндри після відповідної підготовки.

Як частина процесу автоматизованої робочої станції, перетворення результатів підрахунку в візуальній камері в ті самі метричні одиниці, які використовуються в автоматизованому підрахунку, рекомендується при застосуванні до первинного огляду зразків, позначених автоматичним пристроєм, через його точність і швидкість [73]. Окрім цього, центрифугування, суправітальне фарбування або підрахунок декількох об'ємів камери зазначеного зразка необхідні для підтвердження або ідентифікації елементів малої кількості; застосування цих методик вирішується на місцевому рівні.

Зазвичай підрахунок виконується в камері об'ємом 1 мкл, такий як камера Бюркера або еквівалентній комерційній одноразовій камері висотою 100 мкм та з сітками квадратів 0,10 мкл (А) і 0,00625 мкл (В), де квадрат 1А розділений на 16 В-квадратів. Інші камери, такі як камери Фукса-Розенталя або Горяєва, об'ємом 3,2 мкл і висотою 200 мкм, можна використовувати навіть у звичайному режимі для підвищення точності підрахунку.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 44: Лабораторії повинні верифікувати одиниці із (Рівень 2) методів візуальної мікроскопії для забезпечення точності результатів дослідження. (1, В)

6.2.4.4 Порядок підрахунку дисморфних еритроцитів у сечі

Дисморфні (змінені) еритроцити свідчать про гломерулярну кровотечу (захворювання нирок), при цьому ізоморфні еритроцити (незмінені еритроцити, еритроцити звичайного розміру або форми) вказують на кровотечу із каналців або нижньої ділянки сечовивідних шляхів, схильність до загальної кровотечі або забруднення внаслідок вагінальної кровотечі (див. Розділ 6.1.1.2).

Зразок: Середня порція (MSU) другої ранкова сечі (після 2 годин від попереднього сечовипускання) є найкращим зразком. Вранці рекомендується мінімальне пиття, щоб збільшити густину сечі. Випадковий одноразовий збір MSU – другий найкращий варіант. Аналіз сечі слід проводити із свіжого зразку, бажано протягом 2 годин після збору матеріалу.

Визначення фону: Дослідження сечі без центрифугування є найкращим, щоб уникнути втрат еритроцитів у зразку, оскільки відсоток дисморфних еритроцитів може змінитись під час центрифугування. Для оцінки фону необхідно провести підрахунок основних морфологічних елементів у зразку та провести аналіз за допомогою тест-смужки.

Перевірка дійсності/валідності: Показник $RBC < 20 \times 10^6/L$ у зразках нецентрифугованої сечі не є діагностичним, оскільки це може бути фізіологічна гематурія [2]. Підвищення концентрації $WBC (> 30 \times 10^6/L)$, наявність бактерій або дріжджів, кристалів солей та аморфний осад можуть заважати диференціації еритроцитів. Повторне дослідження зразку сечі необхідно провести після лікування ІСВШ або, у разі випадіння осаду, відразу після сечовипускання доставити у лабораторію. Результати дослідження тест-смужками доповнюють оцінку наявності еритроцитів, зокрема це густини сечі, рН, RBC (псевдопероксидазна реакція) або наявність альбумінурії (пов'язаної із захворюванням нирок).

Процедура підрахунку: Кращим методом є прямий підрахунок формених елементів у камері без центрифугування зразка з подальшою фазово-контрастною мікроскопією. Рекомендується не фарбувати для уникнення додаткового фону. Під час центрифугування еритроцити можуть бути втраченими із супернатантом (дисморфні еритроцити легші за ізоморфні еритроцити) тому, що їх питома вага може бути рівна питомій вазі сечі. (Лабораторії можуть центрифугувати зразки сечі для підвищення концентрацій елементів; у цьому випадку

Клінічні рекомендації

їм потрібно буде перерахувати отриману кількість еритроцитів після центрифугування у загальну кількість еритроцитів у зразку.)

Для класифікації еритроцитів за морфологією з 10 % похибкою необхідно підрахувати як мінімум 100 еритроцитів: якщо 50 % еритроцитів у зразку є дисморфними, то 95 % біноміальний довірчий інтервал становить 40–60 %.

Біноміальне стандартне відхилення розраховують за формулою:

$$s(n)=\sqrt{(n \cdot p \cdot q)}, \text{ де}$$

n – кількість підрахованих еритроцитів,

p – ймовірність дисморфних еритроцитів,

q – 1–p, ймовірність ізоморфних еритроцитів.

Коефіцієнт варіації розраховується за формулою: $CV=s/n$.

Необхідно вказати загальний об'єм (1–10 мкл), у якому відбувався підрахунок, та перерахуйте результат у загальну концентрацією еритроцитів. Вказати необхідно також додаткові елементи зразка, якщо вони можуть впливати на інтерпретацію результату.

Виявлення та класифікація дисморфних еритроцитів практикується при використанні експертної оцінки для зменшення варіабельності між виконавцями дослідження. Дисморфні форми еритроцитів включають, зокрема, акантоцити – клітини-G1: бубликоподібні або кільцеподібні еритроцити з помітними виступами цитоплазми або бульбашками [9, 20], про які слід повідомити як про окрему підкатегорію еритроцитів. Описано загалом дев'ять форм змінених еритроцитів у сечі [20]. Кільцеподібні клітини з просвітленням у середині або «клітини-мішені» з темною центральною частиною, але без зовнішніх виступів цитоплазми (так звані, кодоцити) досить легко відрізнити від акантоцитів. Крім того, можна навчитися ідентифікувати уламки або фрагменти еритроцитів (шизоцити). Клітини-привиди та ехіноцити точно не є дисморфними еритроцитами. Інші форми, як правило, створюють варіабельність через легку аномалію або реверсивність осмотичних змін при стоянні сечі, таким чином зменшуючи специфічність знахідок.

Формат звіту/висновку дослідження: У висновку дослідження необхідно вказати загальну концентрацію еритроцитів ($\times 10^6/L$, рекомендована одиниця, або погоджена на національному рівні одиниця), форми змінених еритроцитів (включаючи акантоцити як підгрупу змінених еритроцитів) та їх % від загальної кількості еритроцитів, акантоцити та їх % від загальної кількості еритроцитів, а також наявність і концентрацію еритроцитарних циліндрів, якщо були виявлені.

Інтерпретація: Про наявність дисморфної гематурії свідчать виявлені дисморфні еритроцити у кількості $\geq 40\%$ або акантоцити у кількості $\geq 2\%$ від загальної кількості еритроцитів у сечі, або наявність еритроцитарних циліндрів. Ймовірність дисморфної гематурії збільшується за наявності дисморфних еритроцитів у кількості $\geq 80\%$ або акантоцитів у кількості $\geq 5\%$ від загальної кількості еритроцитів у сечі. Таблиця 27 показує довільну продуктивність при різних порогових значеннях.

Таблиця 27

Діагностичні межі дисморфних еритроцитів у сечі

Категорія	Порогові межі	Чутливість, %	Специфічність, %	Ймовірність гломерулярних захворювань
Дисморфні еритроцити	40 %	40-80	50	Можливо
	80%	20-60	70	Ймовірно
Акантоцити	2 %	40-80	80	Можливо
	5 %	20-60	90	Ймовірно

Частота виникнення гломерулярної кровотечі серед різних груп пацієнтів варіює від початку захворювання нирок та протягом динамічного спостереження, а також із-за відмінностей лабораторних досліджень. Таким чином, наведені оцінки ефективності діагностики (чутливість і специфічність) мають широку невизначеність [18, 23, 78]. Дослідження є цінним для дітей з ізольованою гематурією [79], а також для урологічних консультацій для виключення нефрологічних захворювань [26]. Діагностичні показники повинні бути підтверджені клініцистами у групах пацієнтів після експертизи на місцевому рівні.

6.3 Автоматизований аналіз морфологічних елементів сечі

Автоматизація зробила аналіз сечі більш стандартизованим, швидшим і менш залежним від виконавця дослідження. Мета полягає в тому, щоб забезпечити другий рівень кількісного підрахунку клінічно значущих елементів сечі. Автоматизовані прилади мають підвищену точність завдяки збільшенню кількості елементів під час підрахунку порівняно з візуальною мікроскопією [80].

Спрощення диференціації елементів сечі покращує ефективність лабораторного процесу, якщо неспецифічні категорії або неоднозначні знахідки можуть бути позначені та підтверджені правильною візуальною мікроскопією на основі місцевих клінічних потреб [5]. З технічним розвитком стали доступними нові вимірювані величини [81].

6.3.1 Проточна цитометрія

Автоматизовані аналізатори проточної цитометрії сечі (UFC) використовують проточну цитометрію разом із фарбуванням для підрахунку та класифікації елементів сечі. Перші аналізатори UFC, представлені в 1990-х роках, використовували аргонний лазер (при 488 нм) і могли кількісно визначити еритроцити, лейкоцити, клітини плоского епітелію, а також частково циліндри та бактерії [82–85]. З 2005 року класичні аргонні лазери в UFC були замінені на напівпровідникові лазери (працюють на 630 нм) з довшим терміном служби і, отже, кращою економічністю [86]. Крім того, був доступний спеціальний канал для специфічного фарбування бактерій, що дозволило виявити чутливі бактерії. Останнє покоління UFC використовує флуоресцентну технологію за допомогою нового синього напівпровідникового лазера на 488 нм.

Перед тим, як елементи сечі пройдуть через лазерний промінь, вони забарвлюються спеціальними флуорохромами для нуклеїнових кислот і поверхневих структур. Потім для покращення виявлення та кількісного визначення використовується гідродинамічне фокусування. Розпізнавання, підрахунок і класифікація елементів сечі базується на сигналах прямого та бічного розсіювання, бічного флуоресцентного та деполяризованого бічного розсіяного світла. Оцінки аналітичної та діагностичної ефективності наступних поколінь UFC були опубліковані після первинних досліджень, включаючи підрахунок різних типів циліндрів і малих епітеліальних клітин [87, 48]. Незважаючи на постійні зусилля, ефективність автоматизованої UFC недостатня для заміни візуальної мікроскопії у виявленні дисморфних еритроцитів [88–90].

6.3.2 Технології автоматизованого формування зображень

6.3.2.1 Будова проточної кювети

Автоматичні аналізатори зображень оснащені мікроскопічною камерою разом із системою програмного забезпечення для класифікації різних частинок сечі. Перший принцип

цифрової мікроскопії сечі робить зображення частинок сечі в проточній кюветі («Цифрова морфологія потоку»). Пробна лампа та відеокамера фіксують зображення елементів, а також програмне забезпечення для автоматичного розпізнавання. Це було опублікований 40 років тому [91]. Пізніші покоління приладу використовують камери із зарядженими зв'язаними пристроями [92].

Програмне забезпечення для ідентифікації класифікує та кількісно визначає клітини та елементи в нативній, нецентрифугованій сечі, використовуючи єдиний ламінарний потік зразка через об'єктив камери із зарядним зв'язком (CCD). Сотні знімків цифрової камери оцінюються програмним забезпеченням ідентифікації, і кожний елемент класифікується на основі таких характеристик, як форма, контраст і текстура. Після класифікації приладом оператор має можливість перекласифікувати або виправити отримані зображення в правильні категорії, якщо це необхідно. Деякі дослідження також існують щодо підрахунку подібним аналізатором FUS-2000 проти візуального підрахунку еритроцитів, лейкоцитів та епітеліальних клітин [93, 94].

6.3.2.2 Цифровий підрахунок у кюветі

У цифрових кюветних інструментах цифрові зображення всього поля беруться з підготовлених моношарів у певній кюветі. Збільшення та зображення частинок на екрані комп'ютера нагадують ті, що спостерігаються за допомогою візуальної мікроскопії, що дозволяє змінити класифікацію, якщо це необхідно [95]. Зображення всього поля дозволяють користувачеві бачити багато елементів одночасно, що полегшує класифікацію елементів сечі та формує комбіновані клінічні профілі. Автоматизована класифікація елементів виконується штучним інтелектом на основі нейронної мережі та підтверджується на екрані оператором, якщо це необхідно.

Оптика світлого поля була доповнена оптикою фазового контрасту в останніх версіях цих автоматизованих зображень аналізаторів. Фазово-контрастна оптика дозволяє краще ідентифікувати елементи з низьким показником заломлення, особливо гіалінові циліндри, еритроцити, які втратили свій гемоглобін, так званий «примарний еритроцит», і бактерії. Фазовий контраст також дозволяє візуалізувати внутрішньоклітинні деталі, покращуючи оцінку морфології еритроцитів [73, 96].

6.3.3 Застосування автоматизованого підрахунку елементів сечі для конкретних клінічних цілей

Нові технології тепер здатні проводити більше, ніж базовий рівень аналізу елементів сечі, будучи адаптованими у великих лабораторіях. Конкретні клінічні потреби були зосереджені на виявленні знахідок, пов'язаних із інфекції сечовивідних шляхів (ІСВШ) (бактеріурія та піурія), або захворювання нирок за допомогою автоматизованих інструментів.

6.3.3.1 Виявлення бактеріурії

Виявлення бактеріурії (з чутливістю понад 90–95 %) стає можливим завдяки автоматизованим методам підрахунку, що дозволяє виключити зразки сечі, які, ймовірно, залишаються негативними в бактеріальному посіві [97–101]. Специфічність виявлення уропатогенів може залишатися низькою (приблизно 40–50 %) із поточними інструментами, якщо чутливість підтримується високою (>95 %), а значне зростання включає меншу кількість колоній 10^3 – 10^4 КУО/мл у культурі, що відповідає 10^6 – 10^7 КУБ/л. Автоматичний підрахунок елементів є найбільш оптимальним для середньої порції сечі та інших звичайних зборів сечі, які складають більшість зразків сечі, що надсилаються на бактеріальний посів. Чутливість 99% зі специфічністю 80% була досягнута з UFC проти бактеріальної культури при $>10^8$ КУБ/л ($>10^5$ КУО/мл) у змішаній групі пацієнтів [102]. Чутливість 99% зі специфічністю 51% проти $>10^8$ КУБ/л ($>10^5$ КУО/мл) у бактеріальній культурі або чутливість 97 % зі

специфічністю 47% при $>10^7$ КУБ/л ($>10^4$ КУО/мл) було визначено серед літніх пацієнтів у відділенні невідкладної допомоги [103]. Було запропоновано початкове виявлення грамнегативних бактерій за допомогою UF-5000, що все ще потребує подальшого розвитку та досліджень [104, 105].

Чутливість 98% і специфічність 48% були описані для $>10^8$ КУБ/л ($>10^5$ КУО/мл) ідентифікованих видів у культурі бактерій або чутливість 87% і специфічність 54% проти $>10^7$ КУБ/л ($>10^4$ КУО/мл) у культурі – включаючи змішаний ріст – за допомогою автоматизованого цифрового підрахунку в кюветі з фазово-контрастною оптикою та зразках зі змішаної групи пацієнтів [31].

Нові технології покращують швидку діагностику ІСВШ у відділенні невідкладної допомоги та можуть допомогти в організації робочого процесу у великих клінічних лабораторіях, якщо процес можна розробити так, щоб підвищити ефективність аналітики та створити економічні вигоди. Специфікації продуктивності для швидкої діагностики ІСВШ проти бактеріального посіву сечі запропоновано в розділі 7.8.3.

6.3.3.2 Хвороби нирок

Пошкодження нирок виявляють шляхом виявлення в сечі різних типів патологічних циліндрів, епітеліальних клітин ниркових каналців або дисморфних (часто малих) еритроцитів. Виявлення пошкоджень нирок розвивається разом із удосконаленням виявлення та класифікації елементів сечі, пов'язаних із пошкодженням нирок, наприклад, циліндрів і епітеліальних клітин ниркових каналців, за допомогою автоматизованих приладів (див. Розділи 6.3.1 та 6.3.2 для деталей). Чутливість для виявлення та класифікації дисморфних еритроцитів наразі є недостатньою за допомогою автоматизованих інструментів.

6.4 Референтні та діагностичні межі кількості морфологічних елементів у сечі

6.4.1 Верхні референтні межі кількості морфологічних елементів сечі у здорових людей

Референтні інтервали, пов'язані з нормою, значною мірою залежать від попередніх аналітичних процедур, а також аналітичної стандартизації та затримки дослідження. Деякі 98% або 95% верхні референтні межі (URL) на основі візуальної мікроскопії були опубліковані раніше [64, 106–108]. У цих дослідженнях не повідомлялося про коригування діурезу. Оскільки, виявлення та підрахунок лейкоцитів і еритроцитів у сечі стало надійним за допомогою декількох автоматизованих інструментів, експериментально отримані оцінки URL для **лейкоцитів і еритроцитів** у сечі є аналітично надійними [109]. Переданалітична стандартизація має ключове значення при підготовці контрольних осіб до ранкового збору сечі середньої порції [85, 110]. Збір зразків може створити проблему для новонароджених і дітей старшого віку, що призводить до більш високих показників, ніж у людей похилого віку без захворювань нирок або сечовивідних шляхів [111].

РЕКОМЕНДАЦІЯ 45: Приблизна оцінка пов'язаної з нормою 95% верхньої референтної межі як для лейкоцитів, так і для еритроцитів становить 10 (до 20) $\times 10^6/L$ із зібраної середньої порції нецентрифугованої ранкової сечі. Невизначеність містить як переданалітичні, так і аналітичні фактори. (1, A)

Оцінка URL клітин **плоского епітелію (SEC)** була опублікована з використанням стандартних підходів [109]. Підрахунок бактерій також можна відтворити через велику кількість, але результати залежать від методу через різні принципи та специфічність

виявлення. Проблема неточності підрахунку очевидна, коли концентрація елементів сечі у здорових істотно нижча за $10 \times 10^6/L$, наприклад, для **циліндрів, або малих епітеліальних клітин (RTC і TEC)** у сечі.

Як під час візуальної мікроскопії (з об'ємом вихідної сечі 1–3 мкл), так і під час автоматизованого підрахунку (з об'ємом 2–10 мкл) невизначеність низьких показників потребує додаткових зусиль, щоб отримати оцінку для URL нижче межі кількісного визначення (LoQ). Якщо URL залишається статистично невизначеним у стандартній (візуальній або автоматизованій) процедурі, URL слід виразити за допомогою виразу «нижче LoQ» (див. Розділ 6.5.1.1).

Фактичний 95% URL при низьких кількостях може бути отриманий шляхом збільшення об'єму підрахунку за допомогою повторних вимірювань, доки не буде підраховано щонайменше 50 елементів у кожному із зразків у межах від 90-го до 100-го перцентилу (найвищі концентрації) вимірюного типу елементів. Отримана медіана концентрації зразків відповідає 95% URL [72].

6.4.2 Діагностичні межі між здоров'ям і хворобою

Розподіл концентрацій морфологічних елементів у сечі як в нормі, так і при патології необхідний для визначення дискримінаційних порогів для діагностики захворювань. Для немовлят граничні концентрації лейкоцитів у сечі досліджували для діагностики гострих ІСВШ, отриманих із катетеризованих зразків [77]. Кількість $WBC > 10 \times 10^6/L$ мала чутливість 91% зі специфічністю 97% у виявленні бактеріурії при 5×10^4 КУО/мл або вище у симптоматичних, з гострими проявами захворювання немовлят. У регіональному дослідженні медіана WBC приблизно $200 \times 10^6/L$ була пов'язана з позитивною бактеріальною культурою $\geq 10^3$ КУО/мл, враховуючи також симптоми ІСШ [97]. Діагностична сіра зона при лейкоцитурії становить приблизно 10-кратний діапазон від концентрацій, пов'язаних з нормою, до концентрацій, пов'язаних із захворюванням (табл. 28).

Ізольована мікроскопічна гематурія була виявлена у 4–13% населення, здебільшого через ІСШ або конкременти сечовивідних шляхів, і часто при концентраціях нижче $30 \times 10^6/L$ у нецентрифугованій сечі [25]. Стратифікацію 15779 пацієнтів із гематурією вивчали з використанням рекомендацій Американської урологічної асоціації з пороговим значенням 3 RBC/HPF при мікроскопії осаду (RBC приблизно $30 \times 10^6/L$, припускаючи, що 1 HPF дорівнює 0,1 мкл об'єму центрифугованих елементів), в результаті чого із загальним ризиком перехідноклітинного раку 5,4% [112]. Багатофакторна стратифікація ризику розділила пацієнтів на групи ризику 0,4 % у групі низького, 1,0 % у групі середнього та 6,3 % у групі високого ризику цього раку. Одним із факторів ризику групи високого ризику були $RBC > 25/HPF$ (приблизно $200 - 250 \times 10^6/L$) або макрогематурія [112]. Діагностична диференціація еритроцитів може бути наближена до 10-кратного діапазону концентрацій еритроцитів між 20 і $200 \times 10^6/L$ при ізольованій гематурії в асоціації з перехідноклітинним раком.

При встановленому захворюванні нирок гематурія була присутня у 98% пацієнтів з проліферативним гломерулонефритом і у 67% пацієнтів з непроліферативним гломерулонефритом приблизно $10 \times 10^6/L$ або більше (>1 RBC/HPF), з медіаною приблизно $400 \times 10^6/L$ (38 RBC/HPF) при проліферативному гломерулонефриті та медіаною приблизно $50 \times 10^6/L$ (5 RBC/HPF) при непроліферативному гломерулонефриті [44]. Клітини ниркового епітелію, зернисті циліндри та еритроцитарні циліндри були присутні в концентраціях $\geq 1 \times 10^6/L$ ($>1/20$ HPF) у 83%, 52% та 85% при проліферативному гломерулонефриті та у 65%, 50% та 40% при непроліферативному гломерулонефриті відповідно. Для елементів сечі, пов'язаних з нирками, тобто циліндрів і RTC, відсутні докази діагностичного чи прогностичного значення між низькими або високими позитивними концентраціями.

Клінічні рекомендації

Концентрація, збільшена порівняно з нормою приблизно в 5 разів, вказує на значну присутність у сечі елементів, пов'язаних із ушкодженням нирок, з невизначеністю як на етапі попереднього аналізу, так і на етапі аналізу (табл. 28).

Таблиця 28

Приклади клінічних граничних концентрацій ($\times 10^6/L$) частинок сечі

Тип елементів	URL ^a	LoC ^a	Примітки
Лейкоцити, WBC	10–20	100–200	Переданалітичний ^b
Еритроцити, RBC	20	200	Переданалітичний, аналітичний ^c
Клітини плоского епітелію, SEC	10	50	Переданалітичний, діагностичний ^d
Клітини перехідного епітелію, TEC	2	10	Діагностичний
Циліндри	1–2	5–10	Переданалітичний, аналітичний, діагностичний
Клітини ниркового епітелію, RTC	1–2	5–10	Переданалітичний, аналітичний, діагностичний

^a Використані скорочення: URL, 95% верхня контрольна межа здоров'я; LoC, межа підтвердження, оцінена як значна чи відтворювана присутність елементу ($5\text{--}10 \times \text{URL}$).

^b Переданалітична невизначеність: Збільшення: концентрація лейкоцитів збільшується при безсимптомній бактеріурії, еритроцитів під час менструації або інтенсивних фізичних вправ. Концентрації цих речовин і SEC також збільшуються при недостатньому зборі в середньої порції. Зниження: концентрація лейкоцитів і еритроцитів зменшується після тривалого зберігання в розведеній сечі. Концентрація елементів, пов'язаних із нирками (циліндрів і RTC), може зменшуватися під час переміщення зразка з контейнера первинного збору до вторинних пробірок за допомогою вакуумної аспірації.

^c Аналітична невизначеність: втрата елементів може бути результатом видалення супернатанту після центрифугування або сильного ресуспендування зразка перед дослідженням. Елементи, пов'язані з нирками, схильні до недостатнього виявлення та надмірної неточності при низьких концентраціях, що представляють URL.

^d Діагностична невизначеність: відсутність доказів діагностичної чи прогностичної значущості між низькими або високими концентраціями елементів, пов'язаних із нирками. Діагностичне значення кількісних концентрацій для SEC або TEC відсутнє.

Наявність клітин плоского епітелію у сечі може бути пов'язана з неправильним збором середньої порції, а клітин перехідного епітелію – із будь-яким захворюванням сечовивідних шляхів без даних щодо значних концентрацій у рутинному підрахунку елементів. Припускають, що п'ятикратне підвищення концентрації означає значну присутність цих елементів, схожих на елементи ураження нирок. Для кристалів або мікроорганізмів, окрім бактерій, якщо вони присутні в звичайному аналізі елементів сечі, не можливо визначити кількісне обмеження значної концентрації.

6.5 Верифікація процедур підрахунку морфологічних елементів

6.5.1 Оцінка ефективності інструментального підрахунку морфологічних елементів

Розширена порівняльна процедура підрахунку морфологічних елементів сечі для валідації виробника та для перевірки первинного (індексного) приладу в лабораторії кінцевого користувача є процедурою *Рівня 3* (див. Розділ 6.2.3). Окрім порівняння кількісних підрахунків із діаграмами розсіювання, важливим є правильне виявлення та диференціація морфологічних елементів, що виражається як чутливість і специфічність порівняно з референс-процедурою. Порівняння з використанням кривих робочих характеристик приймача може бути інформативним.

Для стандартної оцінки аналітичних характеристик, таких як неточність, лінійність і межі холостого аналізу, виявлення та кількісне визначення за допомогою автоматизованих інструментів для вимірювання елементів сечі, слід ознайомитися з міжнародними настановами, які доступні в Інституті клінічних лабораторних стандартів (CLSI) [113-115], Міжнародному комітеті стандартизації в гематології (ICSH) [66], Об'єднаному комітеті керівництв з метрології (JCGM) [116] та подібних організації.

Порівняння методу повинно проводитися за допомогою лінійного регресійного аналізу з використанням непараметричної процедури Пасінга-Баблока [117] та коефіцієнта кореляції Спірмена за порядковою шкалою. Порівняльні графіки Бланда-Альтмана [118] також застосовуються і для оцінки дослідження елементів сечі. Логарифмічне перетворення допомагає оцінювати експоненціальні зміни.

У разі порівняння у категоріях порядкової шкали для порівнянь можна застосувати узгодження між оцінювачами з каппа-статистикою (див. Розділ 5.2.3 для прикладів специфікацій продуктивності для сечових тест-смужок). Рекомендації щодо оцінки переносу доступні в рекомендаціях ICSH щодо верифікації інструментів для підрахунку рідин організму [66].

6.5.1.1 Похибка підрахунку

Низькі концентрації морфологічних елементів (менше $200 \times 10^6/L$) у клінічних зразках сечі потребують додаткового розгляду статистичної похибки на основі розподілу Пуассона зі стандартним відхиленням $s(n) = \sqrt{n}$, де n – загальна кількість підрахованих елементів [72]. Відповідно, мінімальний коефіцієнт варіації, CV, дорівнює $s(n)/n = \sqrt{n}/n$. Крім того, технологія приладів і змінна морфологія елементів сечі збільшують похибку підрахунків.

Похибку CV_A отримують шляхом 20 повторних підрахунків низькопозитивних зразків (у діапазоні кількості морфологічних елементів від $1 \times 10^6/L$ до $15 \times 10^6/L$) відповідно до стандартного протоколу [115]. Після підтвердження нульового рівня (Межа холостого дослідження, LoB) шляхом вимірювання супернатантного розчину центрифугованої сечі межа виявлення (LoD) визначається повторним підрахунком після розведення стабільних елементів сечі, таких як у контрольних зразках, у підготовленому супернатанті сечі, $LoD = LoB + 2s$ (два стандартних відхилення спостережуваної неточності) [96]. Завдяки розподілу Пуассона межа низьких показників кількісного визначення (LoQ), отримана з природними елементами, є більш критичною. Це можна оцінити за допомогою позитивних зразків щодо досліджуваного морфологічного елементу у пацієнтів. LoQ – це концентрація, де досліджуваний CV становить 30%, щоб отримати $3 \times LoQ$, що перевищує LoB (відмінне від нуля). Може здатися, що 95% верхня референтна межа (URL) є нижчою за LoQ, отриману в результаті повторного підрахунку (рис. 6). У такому випадку в клінічних висновках слід наводити LoQ замість точної URL, наприклад, 95 % URL $< n \times 10^6/L$, де $n = LoQ$.

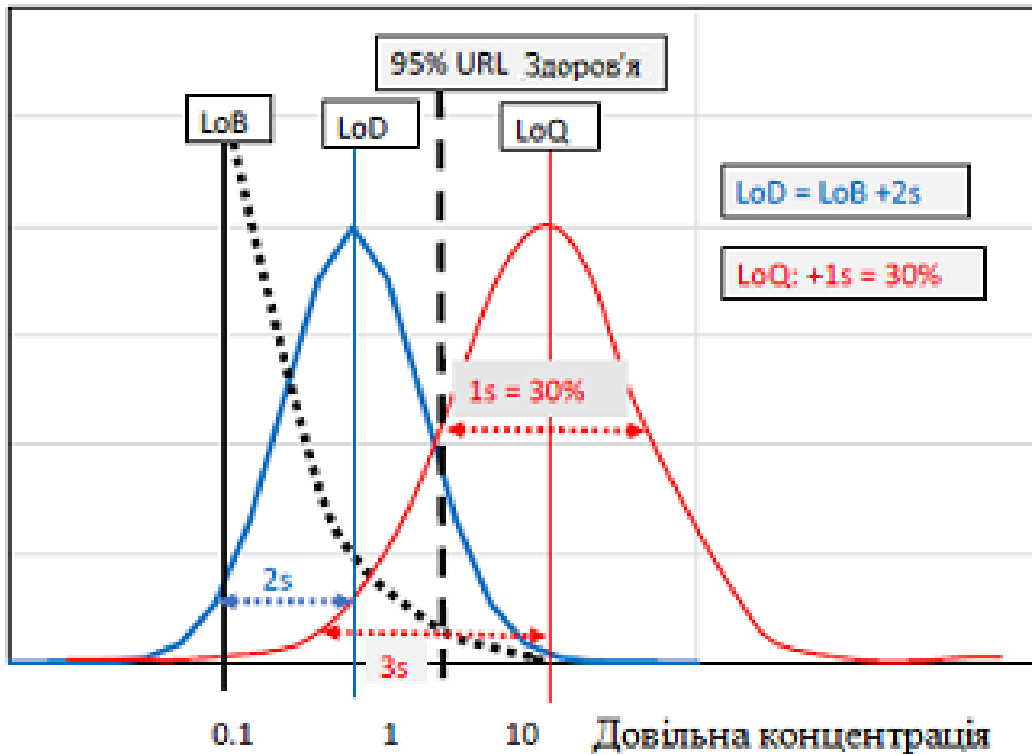


Рисунок 6. Схематичний порядок аналітичних меж у підрахунку морфологічних елементів сечі.

Типовий розподіл концентрацій елементів сечі у здорових людей показаний пунктирною лінією з 95 % верхньою контрольною межею, URL (Здоров'я). У методі потрібно підтвердити базову лінію = межу пустого (LoB). Межа виявлення (LoD) становить 2 стандартних відхилення від LoB. Межа кількісного визначення (LoQ) – це концентрація, де CV аналітичної похибки становить 30 %.

Оскільки визначення безпосередньо залежить від концентрації морфологічних елементів, то пропонується оцінити LoQ шляхом повторного підрахунку ряду позитивних зразків (наприклад, кількість елементів $1-100 \times 10^6/\text{л}$ залежно від типу морфологічних елементів, про які йде мова), в яких оцінку фактичної неточності отримують із визначених підгруп концентрацій за допомогою рівняння Дальберга [119]:

$$s = \sqrt{[\sum (x_{i1} - x_{i2})^2 / (2n)]},$$

де x_{i1} і x_{i2} — дублікати зразка $i=1..n$.

Похибка підрахунку $CV_{\text{спостереження}}$ також повинна бути пов'язана з математичною похибкою Пуассона $CV_{\text{Пуассон}}$. Відносна похибка $R(CV)$ дорівнює $CV_{\text{спостереження}}/CV_{\text{Пуассон}}$. Збільшення $R(CV)$ вище 1 викликано як технологією, так і біологією морфологічних елементів сечі та може становити до 1,5-2 за допомогою доступних інструментів, тоді як $CV_{\text{Пуассон}}$ може бути зменшено лише шляхом збільшення об'ємів підрахунку [73].

Окрім кількісних результатів, при оцінці елементів сечі рекомендується переглянути деякі якісні параметри аналізаторів (табл. 29).

Якісні особливості аналізатор в оцінці морфологічних елементів сечі

- Достатня кількість патологічних зразків пацієнтів як якісно, так і кількісно
- Простота використання та міцність
- Можливість самоперевірки та розпізнавання несправностей, позначення
- Пропускна здатність приладу
- Передача даних за допомогою лабораторних комп'ютерів, бажано двонаправлена
- Оцінка витрат/вигод, включаючи всі витрати (реагенти, робоча сила, обслуговування та непрямі витрати)
- Вплив на догляд за пацієнтом (вплив на результати у разі зміни зразка або процесів пацієнта)

6.5.1.2 Регулювання

Будь-який медичний пристрій, призначений для діагностики *in vitro*, має бути сумісним із Регламентом ЄС 2017/746 щодо медичних виробів для діагностики *in vitro* [120].

РЕКОМЕНДАЦІЯ 46: Автоматизовані аналізатори морфологічних елементів сечі необхідно перевірити перед впровадженням у роботу лабораторії на основі опублікованих специфікацій продуктивності (відповідно до процедури Рівня 3), які повторюється в цій Настанові. Особливої уваги потребують показники виявлення інфекцій сечовивідних шляхів або захворювань нирок. (1, А)

6.5.2 Запропоновані специфікації аналітичних характеристик

6.5.2.1 Кількісний підрахунок

Неточність

Похибка кількості морфологічних елементів теоретично відповідає розподілу Пуассона (див. розділ 6.5.1.1).

Рекомендованою оптимальною специфікацією для відносної похибки є $R(CV) < 1,5$, а для бажаної специфікації $R(CV) < 2$.

$$R(CV) = CV_{\text{дослідження}} / CV_{\text{теоретична}}$$

де $R(CV)$ – відносна похибка, $CV_{\text{дослідження}}$ – дослідна (спостережна) похибка та $CV_{\text{теоретична}}$ – статистична Пуассонова похибка підрахунків.

Мінімальні межі виявлення

$5 \times 10^6/\text{L}$	для лейкоцитів, еритроцитів і клітин плоского епітелію (SEC)
$1 - 3 \times 10^6/\text{L}$	для циліндрів та інших епітеліальних клітин (RTC і TEC)
$> 90 \%$	Чутливість до виявлення уропатогенних бактерій у визначеній популяції пацієнтів порівняно з кількістю колоній у культурі 10^4 КУО/мл (10^7 КУОБ/л) або 10^3 КУО/мл (10^6 КУОБ/л), якщо застосовується)

Достовірність, кореляція з розширеним порівняльним підрахунком Коефіцієнт кореляції Спірмена $r_s > 0,9$ (для лейкоцитів та еритроцитів), $r_s > 0,8$ для інших морфологічних елементів сечі.

Прийнятна аналітична варіація

Специфікації для підрахунку елементів сечі (включаючи зміщення та похибку) ще не гармонізовані. Це може бути отримано клінічно з диференціації між концентраціями здорової людини та хворої. Специфікація клінічно прийнятної аналітичної ефективності (СААПС) для підрахунку елементів сечі виражена як максимально прийнятна аналітична варіація (CV_A), або похибка вимірювання, розраховується з рівняння еталонного значення зміни RCV, враховуючи також інтраіндивідуальну біологічну варіативність (CVI) підрахунків [121, 122].

Специфікації аналітичної ефективності, отримані з клінічно значущої різниці, CD, базуються на наступних двох рівняннях:

$$(1) \quad CD = z * \sqrt{2} * CVD, \text{ перетворено на } CVD = CD / (z * \sqrt{2}),$$

де z є статистикою Гауса, використовуючи $z=3$ для досягнення 85% чутливості виявлення, CV_D = коефіцієнт діагностичної варіації, а $\sqrt{2}$ моделює два ідентичних розподілу в порівнюваних вимірюваннях.

$$(2) \quad CV_D^2 = CV_I^2 + CV_{PRE}^2 + CV_A^2,$$

де CV_I = внутрішньоіндивідуальна біологічна варіація, CV_{PRE} = переданалітична технічна варіація та CV_A = максимально допустима аналітична варіація або допустима невизначеність вимірювання.

Специфікація аналітичної продуктивності (APS)

Рекомендується, щоб максимальна допустима аналітична варіація (розрахована як СААПС) становила 30 % (оптимальна) або 50 % (бажана) для виявлення 3-10-кратних відмінностей, пов'язаних з піурією або гематурією, припускаючи інтраіндивідуальну біологічну варіацію (CVI) в межах 30-200 % (табл. 30) [122].

6.5.2.2 Візуальна мікроскопія та специфікації порядкової шкали морфологічних елементів сечі малої кількості

Стандартизована візуальна мікроскопія (*Рівень 2*) повинна бути повторно представлена з кількісними підрахунками, які можна порівняти з референс-процедурою ISLH (*Рівень 3*). Як автоматизовані дослідження, так і візуальна мікроскопія страждають від неточності концентрації морфологічних елементів сечі низької кількості та їх рідкісних варіантів. Центрифугування покращує виявлення рідкісних морфологічних елементів, але знижує точність через втрати елементів під час центрифугування. Лабораторіям рекомендовано вибирати відповідні процедури з тих, що описані в Розділі 6.2.4 для їхньої рутинної візуальної мікроскопії. Вони також повинні перевірити, чи їх процедура задовольняє клінічні потреби щодо виявлення та кількісного визначення елементів сечі, застосовуючи деталі з Розділу 6.2.3, якщо це необхідно.

В оціночних дослідженнях слід намагатися відібрати зразки з рідкісними морфологічними елементами, щоб максимізувати частку зразків, позитивних для кожного елемента сечі, що порівнюється, і уникати порівняння зразків з негативними показниками. Якщо досліджуваний матеріал пацієнта не дозволяє порівняти точні підрахунки, перехресна шкала допомагає оцінити узгодженість, тобто чутливість і специфічність порівняно з порівняльною процедурою. Статистика за порядковою шкалою все ще потребує достатньої кількості позитивних випадків, щоб забезпечити збалансований розподіл результатів за категоріями порядкової шкали. Рекомендується логарифмічне групування кількості морфологічних елементів сечі.

Специфікація категорій порядкової шкали

Приклад статистики порядкової шкали наведено в Розділі 5.2.3. При використанні коефіцієнта каппа Коена для усунення випадкового узгодження рекомендується наступна специфікація: зважений коефіцієнт каппа $\geq 0,9$ як оптимальний, і $\geq 0,7$ (як мінімальний показник для 4 або більше порядкових категорій).

Якісна оцінка, виявлення та диференціація

Ідентифікація та диференціація клінічно значущих морфологічних елементів сечі повинні бути предметом внутрішньої перевірки (експертна оцінка співробітниками) та зовнішньої оцінки (схеми EQA), як додаток до первинної перевірки рутинної процедури. Кожна лабораторія повинна задокументувати навчання своїх лаборантів.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 47: Рекомендовано застосовувати відповідні статистичні процедури при представленні даних перевірки морфологічних елементів сечі. (1, B)

6.5.3 Мікроскопічний перегляд після автоматизованого аналізу елементів сечі

Комбінація автоматизованого стандартного аналізу морфологічних елементів сечі та мікроскопічного повторного аналізу використовується для скринінгу зразків сечі, які інакше не виявляються, або є сумнівними [123]. Через відмінності в аналітичних характеристиках, кожен аналізатор повинен мати власні прапорці перевірки [124-126], засновані на перехресних перевірках між автоматизованими тест-смужками для сечі та результатами візуальної мікроскопії або на недостовірному підрахунку морфологічних елементів. Ці критерії повинні бути валідовані та підтверджені, щоб відповідали місцевим клінічним та лабораторним потребам.

Таблиця 30

Специфікації аналітичних характеристик на основі клінічних відмінностей у концентраціях морфологічних елементів сечі

Розрахункова різниця від нижньої межі (LL)	Приклад різниці в підрахунках (LL -> UL)	Інтервал прийняття рішень (UL-LL)/LL, %	Максимально допустима варіація для діагностики, $z=3$	Біологічна внутрішньо індивідуальна варіація, оцінка, %	Перед аналітична технічна варіація, оцінка, %	CAAPS на основі, обмеження рішення, %
$3 \times LL$	10 - $>30 \times 10^6/L$	200 %	47 %	30 %	20 %	30 %
$5 \times LL$	2 - $>10 \times 10^6/L$	400 %	94 %	60 %	50 %	53 %
$10 \times LL$	10 - $>100 \times 10^6/L$	900 %	212 %	200 %	50 %	50 %

CAAPS, клінічно прийнятна специфікація аналітичної ефективності; LL, нижня межа; UL, верхня межа.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 48: На основі верифікації необхідно визначити та впровадити відповідні правила перегляду для підтримки надійності всіх результатів. (1, B)

6.6. Рекомендації до дослідження морфологічних елементів сечі

№	Рекомендації	Сила рекомендацій (1–2) та Рівень доказовості (A-D)^a	Розділ, в якому обговорено
39.	Аналіз морфологічних елементів осаду сечі має важливу роль у діагностиці інфекційних захворювань сечовивідних шляхів, гематурії та хвороб нирок.	1, A	6.1.1
40.	Кристали солей в сечі НЕ рекомендується прицільно шукати та описувати у всіх зразках сечі. У певних ситуаціях можуть з'явитися кристали в сечі, які вказують на спадкову або метаболічну хворобу, або на вживання певних лікарських препаратів, що спричиняють утворення каменів в нирках або призводять до ниркової недостатності. Часто кристали солей або аморфний осад заважають ідентифікувати інші морфологічні елементи осаду сечі.	1, A	6.1.1
41.	Лабораторіям рекомендується обговорити та чітко визначити базові та розширені рівні диференціації морфологічних елементів осаду сечі з їх клініцистами та узгодити клінічну інтерпретацію їх результатів.	1, B	6.1.2
42.	Стандартна одиниця концентрації елементів осаду сечі в СІ – їх <i>кількість/L</i> . Одиниці виміру рутинних підрахунків рекомендується гармонізувати на Національному рівні, щоб уникнути клінічної плутанини.	1, C	6.2.2
43.	Фазово-контрастна мікроскопія рекомендується для виявлення та розпізнавання морфологічних елементів сечі як у рутинній, так і в референс-мікроскопії.	1, A	6.2.3
44.	Лабораторії повинні верифікувати один із (<i>Рівень 2</i>) методів візуальної мікроскопії для забезпечення точності результатів дослідження.	1, B	6.2.4
45.	Приблизна оцінка пов'язаної з нормою 95% верхньої референтної межі як для лейкоцитів, так і для еритроцитів становить $10 \text{ (до } 20) \times 10^6/L$ із зібраної середньої порції нецентрифугованої ранкової сечі. Невизначеність містить як переданалітичні, так і аналітичні фактори.	1, A	6.4.1
46.	Автоматизовані аналізатори морфологічних елементів сечі необхідно перевірити перед впровадженням у роботу лабораторії на основі опублікованих специфікацій продуктивності (відповідно до процедури	1, A	6.5.1

Клінічні рекомендації

	Рівня 3), які повторюються в цій Настанові. Особливої уваги потребують показники виявлення інфекцій сечовивідних шляхів або захворювань нирок.		
47.	Рекомендовано застосовувати відповідні статистичні процедури при представленні даних перевірки морфологічних елементів сечі.	1, В	6.5.2
48.	На основі верифікації необхідно визначити та впровадити відповідні правила перегляду для підтримки надійності всіх результатів.	1, В	6.5.3

^a Сильні сторони Рекомендації (SoR): 1-сильні, 2-слабкі рекомендації.

Рівні доказовості (LoE): А-високий, В-помірний, С-низький, D-консенсус експерта.

Лабораторна модифікація рангів GRADE описана у Вступі цієї Настанови.

6.7 Список літератури до розділу «Морфологічні елементи осаду сечі»

1. Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. Am J Med 1983;75(Suppl(1B)):53–8.
2. Fairley KF, Birch DF. Haematuria: a simple method for identification of glomerular bleeding. Kidney Int 1982;21:105–8.
3. Fogazzi GB. Urinary sediment: still an important diagnostic tool. Clin Chem Lab Med 2015;53(Suppl):S1451.
4. Perazella MA. The urine sediment as a biomarker of kidney disease. Am J Kidney Dis 2015;66:748–55.
5. Oyaert M, Delanghe J. Progress in automated urinalysis. Ann Lab Med 2019;39:15–22.
6. Fogazzi GB, Delanghe J. Microscopic examination of urine sediment: phase contrast versus bright field. Clin Chim Acta 2018;487:168–73.
7. Sternheimer R. A supravital cytodagnostic stain for urinary sediments. J Am Med Assoc 1975;231:826–32.
8. Vickers D, Ahmad T, Couthard MG. Diagnosis of urinary tract infection in children: fresh urine microscopy or culture? Lancet 1991;338: 767–70.
9. Fogazzi GB, Garigali G, Croci MD, Verdesca S. The formed elements of the urinary sediment. In: Fogazzi GB, editor. The urinary sediment. An integrated view, 3 ed. Milan: Elsevier; 2010:41–158 pp.
10. Kierkegaard H, Feldt-Rasmussen U, Hoerder M, Andersen HJ, Jørgensen PJ. Falsely negative urinary leukocyte counts due to delayed examination. Scand J Clin Lab Invest 1980;40:259–61.
11. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. N Engl J Med 2013;369:1883–91.
12. Oyaert M, Van Meensel B, Cartuyvels R, Frans J, Laffut W, Vandecandelaere P, et al. On behalf of the BILULU Study Group. Laboratory diagnosis of urinary tract infections: towards a BILULU Consensus Guideline. J Microbiol Methods 2018;146:92–9.
13. Hotta O, Yusa N, Kitamura H, Taguma Y. Urinary macrophages as activity markers of renal injury. Clin Chim Acta 2000;297:123–33.
14. Sun PP, Zhou XJ, Su JQ, Wang C, Yu XJ, Su T, et al. Urine macrophages reflect kidney macrophage content during acute tubular interstitial and glomerular injury. Clin Immunol 2019;205:65–74.
15. Schumann GB, Bursleson RL, Henry JB, Jones DB. Urinary cytodagnosis of acute renal allograft rejection using the cytocentrifuge. Am J Clin Pathol 1977;67:134–40.
16. Muriithi AK, Nasr SH, Leung N. Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8: 1857–62.
17. Lusica M, Rondon-Berrios H, Feldman L. Urine eosinophils for acute interstitial nephritis. J Hosp Med 2017;12:343–5.
18. Fassett RG, Horgan BA, Mathew TH. Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. Lancet 1982;i:1432–4.
19. Fogazzi G, Ponticelli C. Microscopic haematuria diagnosis and management. Nephron 1996;72:125–34.
20. Köhler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia. A characteristic marker for glomerular bleeding. Kidney Int 1991;40:115–20.
21. Kitamoto Y, Tomita M, Akamine M, Inoue T, Itoh J, Takamori H, et al. Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell. Nephron 1993;64:32–6.

22. Dinda AK, Saxena S, Guleria S, Tiwari SC, Dash SC, Srivastava RN, et al. Diagnosis of glomerular hematuria: role of dysmorphic red cell, G1 cell and bright-field microscopy. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:203–8.
23. Zaman Z, Proesmans W. Dysmorphic erythrocytes and G1 cells as markers of glomerular hematuria. *Pediatr Nephrol* 2000;14:980–4.
24. Fogazzi GB, Garigali G. The Urinary Sediment by sediMAX conTRUST PRO. A whole new way of examining urinary sediment. Milan: Springer Healthcare Communications; 2020:29 p.
25. Schramek P, Schuster FX, Georgopoulos M, Porpaczy P, Maier M. Value of urinary erythrocyte morphology in assessment of symptomless microhematuria. *Lancet* 1989;ii:1316–9.
26. Huussen J, Koene RAP, Meuleman EJH, Hilbrands LB. Diagnostic approach in patients with asymptomatic haematuria: efficient or not? *Int J Clin Pract* 2006;60:557–61.
27. Wright RA, Euwer R, Scholes EN, Miles SR. Accuracy of standard urinalysis in predicting culture results. *J Natl Med Assoc* 1986;78: 43–8.
28. Walter FG, Gibly RL, Knopp RK, Roe DJ. Squamous cells as predictors of bacterial contamination in urine samples. *Ann Emerg Med* 1998;31: 455–8.
29. Smith P, Morris A, Reller LB. Predicting urine culture results by dipstick testing and phase contrast microscopy. *Pathology* 2003;35: 161–5.
30. Mohr NM, Harland KK, Crabb V, Mutnick R, Baumgartner D, Spinosi S, et al. Urinary squamous epithelial cells do not accurately predict urine culture contamination, but may predict urinalysis performance in predicting bacteriuria. *Acad Emerg Med* 2016;23:323–30.
31. Kouri T, Holma T, Kirjavainen V, Lempiäinen A, Alagund K, Tohmola N, et al. UriSed 3 PRO automated microscope in screening bacteriuria at region-wide laboratory organization. *Clin Chim Acta* 2021;516:149–56.
32. Fogazzi GB, Carboni N, Pruneri G, Ponticelli C. The cells of the deep layers of the urothelium in the urine sediment: an overlooked marker of severe disease of the excretory urinary system. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1918–9.
33. Gontero P, Compérat E, Dominguez Escrig JL, Liedberg F, Mariappan P, Masson-Lecomte A, et al. EAU Guidelines: non-muscle invasive Bladder Cancer (NMIBC), TaT1 and carcinoma in situ (CIS). [Full text online]. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2023. <https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer> [Accessed 19 Sep 2023].
34. Fernández-Aceñero MJ, Lorence D, Criado L, Aguieregoicoa E. Atypical cells in the urinary sediment: a protocol for cytological analysis of the urinary sediment. *Cytopathology* 2008;19:381–4.
35. Caglar D, Gagnon F, Kassouf W. Tadpole cells in an unstained urine sediment. *Kidney Int* 2013;83:763–4.
36. Anderlini R, Manieri G, Lucchi C, Raisi O, Soliera AR, Torricelli F, et al. Automated urinalysis with expert review for incidental identification of atypical urothelial cells: an anticipated bladder carcinoma diagnosis. *Clin Chim Acta* 2015;451:252–6.
37. Ren C, Wang X, Yang C, Li S, Liu S, Cao H. Investigation of Atyp.C using UF-5000 flow cytometer in patients with a suspected diagnosis of urothelial carcinoma: a single center study. *Diagn Pathol* 2020;15:77.
38. Aydin O. Atypical cells parameter in Sysmex UN automated urine analyzer: feedback from the field. *Diagn Pathol* 2021;16:9.
39. Fogazzi GB, Pallotti F, Garigali G. Atypical malignant urothelial cells in routine urinary sediment: worth knowing and reporting. *Clin Chim Acta* 2015;439:107–11.
40. Schmitz-Drager BJ, Droller M, Lokeshwar VB, Lotan Y, Hudson MLA, van Rhijn BW, et al. Molecular markers for bladder cancer screening, early diagnosis and surveillance: the WHO/ICUD consensus. *Urol Int* 2015;94:1–24.
41. Virk RK, Abro S, Martinez de Ubago JM, Pambuccian SE, Quek ML, Wojcik EM, et al. The value of the UroVysion® FISH assay in the riskstratification of patient with ‘atypical urothelial cells’ in urinary cytology specimens. *Diagn Cytopathol* 2017;45:481–500.
42. Claire-Del Granado R, Macedo E, Mehta RL. Urine microscopy in acute kidney injury: time for a change. *Am J Kidney Dis* 2011;57: 657–60.
43. Ottiger C, Savoca R, Yurtsever H, Huber AR. Increased sensitivity in detecting renal impairments by quantitative measurement of marker protein excretion compared to detection of pathological particles in urine sediment analysis. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:1347–54.
44. Fogazzi GB, Saglimbeni L, Banfi G, Cantù M, Moroni G, Garigali G, et al. Urinary sediment features in proliferative and non-proliferative glomerular diseases. *J Nephrol* 2005;18:703–10.
45. Hall IE, Coca SG, Perazella MA, Eko UU, Luciano RL, Peter PR, et al. Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2740–9.
46. Chatterjee S, Gupta P, Pyeritz RE, Kwiterovich PO Jr. Immunohistochemical localization of glycosphingolipid in urinary renal tubular cells in Fabry’s disease. *Am J Clin Pathol* 1984;82:24–8.
47. Schumann GB. Utility of urinary cytology in renal diseases. *Semin Nephrol* 1985;5:158–78.
48. Oyaert M, Speeckaert M, Boelens J, Delanghe JR. Renal tubular epithelial cells add value in the diagnosis of upper urinary tract infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:597–604.
49. Thielemans R, Speeckaert R, Delrue C, De Bruyne S, Oyaert M, Speeckaert MM. Unveiling the hidden power of uromodulin: a promising potential biomarker for kidney diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:3077.
50. Caleffi A, Lippi G. Cylindruria. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(Suppl 2): S1471–7.

51. Daudon M, Hennequin C, Boujelben G, Lacour B, Jungers P. Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. *Kidney Int* 2005;67:1934–43.
52. Frochot V, Daudon M. Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi. *Int J Surg* 2016;36: 624–32.
53. Daudon M, Frochot V. Crystalluria. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(Suppl): S1479–87.
54. Cystinuria. In: Orphanet database. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> [Accessed 8 Nov 2023].
55. Kaartinen K, Hemmilä U, Salmela K, Räisänen-Sokolowski A, Kouri T, Mäkelä S. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency as a rare cause of renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2014;25: 671–4.
56. Arnadottir M, Laxdal T, Hardarson S, Asmundsson P. Acute renal failure in a middle-aged woman with 2,8-dihydroxyadeninuria. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1985–7.
57. Hesse A, Tiselius HG, Jahn A. Urinary stones. Diagnosis, treatment, and prevention of recurrence. Basel: Karger; 1997.
58. Kopp JB, Miller KD, Mican JA, Feuerstein IM, Vaughan E, Baker C, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med* 1997;127:119–25.
59. Fogazzi GB, Garigali G, Brambilla C, Daudon M. Ciprofloxacin crystalluria. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2982–3.
60. Fogazzi GB, Cantù M, Saglimbeni L, Daudon M. Amoxycillin, a rare but possible cause of crystalluria. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 212–4.
61. Verdesca S, Fogazzi GB, Garigali G, Messa P, Daudon M. Crystalluria: prevalence, different types of crystals and the role of infrared spectroscopy. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:515–20.
62. Fogazzi G. Crystalluria: a neglected aspect of urinary sediment analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:379–87.
63. BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, and OIML. International vocabulary of metrology – basic and general concepts and associated terms (VIM). Joint Committee for Guides in Metrology, JCGM 200:2012, 3rd ed. <https://www.bipm.org/en/committees/jc/jcgm/publications> [Accessed 8 Nov 2023].
64. Gadeholt H. Quantitative estimation of urinary sediment, with special regard to sources of error. *Br Med J* 1964;1:1547–9.
65. Fadel R, Taliere JJ, Daou R, Layoun H, Bassil E, Fawaz A, et al. Urine sediment examination: comparison between laboratory-performed versus nephrologist-performed microscopy and accuracy in predicting pathologic diagnosis in patients with acute kidney injury. *Kidney360* 2023;4:918–23.
66. Bournier G, de la Salle B, George T, Tabe Y, Baum H, Culp N, et al. On behalf of the International Committee for standardisation in hematology (ICSH). ICSH guidelines for the verification and performance of automated cell counters for body fluids. *Int J Lab Hem* 2014;36:598–612.
67. Bureau International des Poids et Mesures (BIPM). SI brochure: the international system of Units (SI), 9th ed.; 2019:218 p. Pavillon de Breteuil: BIPM (online version V02-01, Dec 2022). <https://www.bipm.org/en/> [Accessed 8 Nov 2023].
68. Olesen H, Ibsen I, Bruunshuus I, Kenny D, Dybkaer R, Fuentes-Arderiu X, et al. On behalf of the Committee on Nomenclature, Properties and Units (C-NPU) of the IFCC and IUPAC 1999. Properties and units in the clinical laboratory sciences. Part X. Properties and units in general clinical chemistry. Technical report. *Pure Appl Chem* 2000;72:747–972.
69. Ferard G, Dybkaer R, Fuentes-Arderiu X. Compendium of terminology and nomenclature of Properties in clinical laboratory sciences: Recommendations 2016. 2nd ed. “Silver book”. Philadelphia: Royal Society of Chemistry; 2017:182 pp.
70. Hansen YBL. Recommendations on measurement units – why and how. *EJIFCC* 2019;30:250–75.
71. IFCC-IUPAC Committee on Nomenclature. Properties and Units (C-NPU). IFCC database on NPU terms (online). <https://ifcc.org/ifccscientific-division/sd-committees/c-npu/npusearch/> [Accessed 27 Oct 2023].
72. Kouri T, Gyory A, Rowan RM, the ISLH Urinalysis Task Force. ISLH recommended reference procedure for the enumeration of particles in urine. *Lab Hematol* 2003;9:58–63.
73. Kouri T, Alagund K, Lehtonen M, Tohmola N, Pihlajamaa T, Kouri VP, et al. Verification of UriSed 3 PRO automated urine microscopy in regional laboratory environment. *Clin Chim Acta* 2021;515:96–103.
74. Gyory AZ, Hawkins T, Ross M, McLennan J, Ibels L. Clinical value of urine microscopy by manual and automated methods. *Lab Hematol* 1998;4:211–6.
75. Ko DH, Ji M, Kim S, Cho EJ, Lee W, Yun YM, et al. An approach to standardization of urine sediment analysis via suggestion of a common manual protocol. *Scand J Clin Lab Invest* 2016;76:256–63.
76. Cwiklinska A, Kakol J, Kuchta A, Kortas-Stempak B, Pacanis A, Rogulski J, et al. The standardization of urine particle counting in medical laboratories – a Polish experience with the EQA programme. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72:52–8.
77. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Penchansky L, Charron M. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr* 1994;124:513–9.
78. Saha MK, Massicotte-Azarniouch D, Reynolds ML, Motti AK, Falk RJ, Jennette JC, et al. Glomerular hematuria and the utility of urine microscopy: a review. *Am J Kidney Dis* 2022;80:383–92.

79. Fogazzi GB, Edefonti A, Garigali G, Giani M, Zolin A, Raimondi S, et al. Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1093–100.
80. Hannemann-Pohl K, Kampf SC. Automation of urine sediment examination: a comparison of the Sysmex UF-100 automated flowcytometer with routine manual diagnosis (microscopy, test strips, and bacterial culture). *Clin Chem Lab Med* 1999;37:753–64.
81. Oyaert M, Speeckaert MM, Delanghe JR. Estimated urinary osmolality based on combined urinalysis parameters: a critical evaluation. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:1169–76.
82. Ben-Ezra J, Bork L, McPherson RA. Evaluation of the Sysmex UF-100 automated urinalysis analyzer. *Clin Chem* 1998;44:92–5.
83. Fenili D, Pirovano B. The Automation of sediment urinalysis using a new Urine Flow Cytometer (UF-100). *Clin Chem Lab Med* 1998;36:909–17.
84. Kouri T, Kähkönen U, Malminiemi K, Vuento R, Rowan RM. Evaluation of Sysmex UF-100 urine flow cytometer vs chamber counting of supravitaly stained specimens and conventional bacterial cultures. *Am J Clin Pathol* 1999;112:25–35.
85. Delanghe J, Kouri TT, Huber AR, Hannemann-Pohl K, Guder WG, Lun A, et al. The role of automated urine particle flow cytometry in clinical practice. *Clin Chim Acta* 2000;301:1–8.
86. Manoni F, Tinello A, Fornasiero L, Hoffer P, Temporin V, Valverde S, et al. Urine particle evaluation: a comparison between the UF-1000i and quantitative microscopy. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1107–11.
87. Previtali G, Ravasio R, Seghezzi M, Buoro S, Alessio MG. Performance evaluation of the new fully automated urine particle analyser UF-5000 compared to the reference method of the Fuchs Rosenthal chamber. *Clin Chim Acta* 2017;472:123–30.
88. Hyodo T, Kumano K, Sakai T. Differential diagnosis between glomerular and nonglomerular haematuria by automated urinary flow cytometer. *Nephron* 1999;82:312–23.
89. Kim H, Kim YO, Kim Y, Suh JS, Cho EJ, Lee HK. Small red blood cell fraction on the UF-1000i urine analyser as a screening tool to detect dysmorphic red blood cells for diagnosing glomerulonephritis. *Ann Lab Med* 2019;39:271–7.
90. Mizuno G, Hoshi M, Nakamoto K, Sakurai M, Nagashima K, Fujita T, et al. Evaluation of red blood cell parameters provided by the UF-5000 urine auto analyser in patients with glomerulonephritis. *Clin Chem Lab Med* 2021;59:1547–53.
91. Deindoerfer FH, Gangwer JR, Laird CW, Ringold RR. The “Yellow IRIS” urinalysis workstation – the first commercial application of “automated intelligent microscopy”. *Clin Chem* 1985;31:1491–9.
92. Linko S, Kouri TT, Toivonen E, Ranta PH, Chapoulaud E, Lalla M. Analytical performance of the Iris iQ200 automated urine microscopy analyzer. *Clin Chim Acta* 2006;372:54–64.
93. Benovska M, Wiewiorka O, Pinkavova J. Evaluation of FUS-2000 urine analyzer: analytical properties and particle recognition. *Scand J Clin Lab Invest* 2018;78:143–8.
94. Kucukgergin C, Ademoglu E, Omer B, Genc S. Performance of automated urine analyzers using flow cytometric and digital imagebased technology in routine urinalysis. *Scand J Clin Lab Invest* 2019;79: 468–74.
95. Zaman Z, Fogazzi GB, Garigali G, Croci MD, Bayer G, Kránicz T. Urine sediment analysis: analytical and diagnostic performance of sediMAX – a new automated microscopy image-based urine sediment analyser. *Clin Chim Acta* 2010;411:147–54.
96. Falbo R, Sala MR, Bussetti M, Cappellini F, Giacobone C, Fania C, et al. Performance evaluation of a new and improved cuvette-based automated urinalysis analyser with phase contrast microscopy. *Clin Chim Acta* 2019;491:126–31.
97. Jolkkonen S, Paattiniemi EL, Kärpänoja P, Sarkkinen H. Screening of urine samples by flow cytometry reduces the need for culture. *J Clin Microbiol* 2010;48:3117–21.
98. Inigo M, Coello A, Fernandez-Rivas G, Carrasco M, Marco C, Fernandez A, et al. Evaluation of the SediMax automated microscopy sediment analyzer and the Sysmex UF-1000i flow cytometer as screening tools to rule out negative urinary tract infections. *Clin Chim Acta* 2016;456:31–5.
99. Monsen T, Rydén P. A new concept and a comprehensive evaluation of Sysmex UF-1000i flow cytometer to identify culture-negative urine specimens in patients with UTI. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36: 1691–703.
100. Foudraine DE, Bauer MP, Russcher A, Kusters E, Cobbaert CM, van der Beek MT, et al. Use of automated urine microscopy analysis in clinical diagnosis of urinary tract infection: defining an optimal diagnostic score in an academic medical center population. *J Clin Microbiol* 2018;56:e02030–17.
101. Broeren M, Nowacki R, Halbertsma F, Arents N, Zegers S. Urine flow cytometry is an adequate screening tool for urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr* 2019;178:363–8.
102. De Rosa R, Grosso S, Lorenzi G, Bruschetta G, Camporese A. Evaluation of the new Sysmex UF-5000 fluorescence flow cytometry analyser for ruling out bacterial urinary tract infection and for prediction of Gram negative bacteria in urine cultures. *Clin Chim Acta* 2018;484:171–8.
103. Krogh Alenkaer L, Pedersen L, Bela Szecsi P, Jannik Bjerrum P. Evaluation of the Sysmex UF-5000 fluorescence flow cytometer as a screening platform for ruling out urinary tract infections in elderly patients presenting at the emergency department. *Scand J Clin Lab Invest* 2021;81:379–84.

104. Kim SY, Park Y, Kim H, Kim J, Koo SH, Kwon GC. Rapid screening of urinary tract infection and discrimination of Gram-positive and Gram-negative bacteria by automated flow cytometric analysis using Sysmex UF-5000. *J Clin Microbiol* 2018;56:e02004–17.
105. Gilboe HM, Reiakvam OM, Aasen L, Tjade T, Bjerner J, Ranheim TE, et al. Rapid diagnosis and reduced workload for urinary tract infection using flowcytometry combined with direct antibiotic susceptibility testing. *PLoS One* 2021;16:e0254064.
106. Pollock C, Liu PL, Györy AZ, Grigg R, Gallery ED, Caterson R, et al. Dysmorphism of urinary red blood cells – value in diagnosis. *Kidney Int* 1989;36:1045–9.
107. Loh EH, Keng VW, Ward PB. Blood cells and red cell morphology in the urine of healthy children. *Clin Nephrol* 1990;34:185–7.
108. Fairley KF, Birch DF. Microscopic urinalysis in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993;44(Suppl 42):S9–12.
109. Manoni F, Gessoni G, Alessio MG, Caleffi A, Saccani G, Epifani MG, et al. Gender's equality in evaluation of urine particles: results of a multicenter study of the Italian Urinalysis Group. *Clin Chim Acta* 2014; 427:1–5.
110. Manoni F, Gessoni G, Alessio MG, Caleffi A, Saccani G, Silvestri MG, et al. Mid-stream vs. first-voided urine collection by using automated analyzers for particle examination in healthy subjects: an Italian multicenter study. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:679–84.
111. Lun A, Ziebig R, Hammer H, Otting U, Filler G, Sinha P. Reference values for neonates and children for the UF-100 urine flow cytometer. *Clin Chem* 1999;45:1879–80.
112. Woldu SL, Ng CK, Loo RK, Slezak JM, Jacobsen SJ, Tan WS, et al. Evaluation of the new American Urological Association guidelines risk classification for hematuria. *J Urol* 2021;205:1387–93.
113. CLSI. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples, 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018. CLSI guideline EP09c.
114. CLSI. Evaluation of precision of quantitative measurement procedures, Approved guideline – 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. CLSI document EP05-A3.
115. CLSI. Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures, Approved guideline – 2nd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012. CLSI document EP17-A2.
116. BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, and OIML. Evaluation of measurement data - guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM). Joint Committee for Guides in Metrology, JCGM 100:2008. <https://www.bipm.org/en/committees/jc/jcgm/publications>, or from the JCGM website (HTML): <https://www.iso.org/sites/JCGM/GUM-introduction.htm> [Accessed 8 Nov 2023].
117. Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part I. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21: 709–20.
118. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307–10.
119. Dahlberg G. Statistical methods for medical and biological students. London: G. Allen & Unwin Ltd; 1940.
120. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU (Text with EEA relevance). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0746-20230320>. [Accessed 6 Nov 2023].
121. Fraser GG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989;27: 409–37.
122. Rotgers E, Linko S, Theodorsson E, Kouri TT. Clinical decision limits as criteria for setting analytical performance specifications for laboratory tests. *Clin Chim Acta* 2023;540:117233.
123. Du J, Xu J, Wang F, Guo Y, Zhang F, Wu W, et al. Establishment and development of the personalized criteria for microscopic review following multiple automated routine urinalysis systems. *Clin Chim Acta* 2015;444:221–8.
124. Wang L, Guo Y, Han J, Jin J, Zheng C, Yang J, et al. Establishment of the intelligent verification criteria for a routine urinalysis analyser in a multi-center study. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:1923–32.
125. Palmieri R, Falbo R, Cappellini F, Soldi C, Limonta G, Brambilla P. The development of autoverification rules applied to urinalysis performed on the AutionMAX-SediMAX platform. *Clin Chim Acta* 2018;485: 275–81.
126. Oyaert M, Maghari S, Speeckaert M, Delanghe J. Improving clinical performance of urine sediment analysis by implementation of intelligent verification criteria. *Clin Chem Lab Med* 2022;60:1772–9.

Martine Pestel-Caron, Sören Schubert, Audrey Merens, Jan Berg Gertsen and Timo T. Kouri*

7 БАКТЕРІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Список скорочень, бактеріологія

ACSS, acute cystitis symptoms score – оцінка симптомів гострого циститу
AST, antimicrobial susceptibility testing – тест на антимікробну чутливість
ATCC, American Type Culture Collection – Американська колекція культур
BIPM, Bureau International des Poids et Mesures – Міжнародне бюро мір і ваг
CFB, colony-forming bacteria – КУБ, колонієутворювальні бактерії
CFU, colony-forming unit – КУО, колонієутворювальна одиниця
CV, coefficient of variation (relative standard deviation) – коефіцієнт варіації (відносне стандартне відхилення)
dAST, direct AST – прямий тест на антибіотикочутливість
EAU, European Association of Urology – Європейська асоціація урологів
EFLM, European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – Європейська федерація клінічної хімії та лабораторної медицини
EQA, External Quality Assessment – зовнішня оцінка якості
ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – Європейське товариство клінічної мікробіології та інфекційних захворювань
EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – Європейський комітет з визначення чутливості до антимікробних препаратів
ICSH, International Committee for Standardization in Hematology – Міжнародний комітет зі стандартизації в гематології
ID, identification (of species) – ідентифікація (виду)
IDSA, Infectious Diseases Society of America – Американське товариство інфекційних захворювань
ISO, International Organisation for Standardization – Міжнародна організація зі стандартизації
IVD, in vitro diagnostic medical device – медичні вироби для діагностики in vitro
IVDR, In vitro Diagnostic Medical Device Regulation – Регламент щодо медичних виробів для діагностики in vitro
JCGM, Joint Committee for Guides in Metrology – Об'єднаний комітет з керівництв з метрології

*Автор, який відповідає за листування: **Timo T. Kouri**, Department of Clinical Chemistry, University of Helsinki, Helsinki, Finland; and HUSLAB, HUS Diagnostic Center, Hospital District of Helsinki and Uusimaa, 00014 Helsinki, Finland, E-mail: timo.kouri@helsinki.fi. <https://orcid.org/0000-0002-3282-232X>

Martine Pestel-Caron, Department of Microbiology, CHU Rouen, University of Rouen Normandie, INSERM, DYNAMICURE UMR 1311, 76000 Rouen, France. <https://orcid.org/0000-0002-9888-7601>

Sören Schubert, Max von Pettenkofer Institute of Hygiene and Medical Microbiology, Faculty of Medicine, LMU Munich, 81377 Munich, Germany. <https://orcid.org/0000-0002-5687-8977>

Audrey Merens, Service de Biologie Médicale, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, 94160 Saint-Mandé, France

Jan Berg Gertsen, Department of Clinical Microbiology, Aarhus University Hospital, Skejby, 8200 Aarhus N, Denmark. <https://orcid.org/0000-0001-8103-6790>

MALDI-TOF, matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight (mass spectrometry) – матричний лазерний десорбційно-іонізаційний хромато-мас-спектрометр (мас-спектрометрія)

MDR, Medical Device Regulation – Регламент медичних виробів

MIC, Minimum Inhibitory Concentration – мінімальна інгібуюча концентрація

MS, mass spectrometry – мас-спектрометрія

MSU, mid-stream urine – середня порція сечі

SI, International System of Units – Міжнародна система одиниць

SPA, suprapubic aspiration (specimen) – надлобкова аспірація (зразка)

TAT, turn-around time – час виконання

TLA, total laboratory automation – повна автоматизація лабораторії

UTI, urinary tract infection – інфекція сечовивідних шляхів

VIM, International Vocabulary of Metrological Terms – Міжнародний словник метрологічних термінів

1.2 Медичні показання для бактеріологічного дослідження сечі

Цілі бактеріологічного дослідження сечі:

- Виявлення етіологічних агентів інфекції сечовивідних шляхів, тобто значущих патогенів, а також змішаної флори (>2 види) як ознаки контамінації;
- Оцінка концентрації бактерій;
- Пропонування тестування на чутливість до антимікробних препаратів;
- Пошук рецидиву або реінфекції у пацієнтів, які не реагують на антимікробне лікування.

У клінічній практиці не завжди необхідно проводити всі обстеження для кожного пацієнта з підозрою на інфекцію сечовивідних шляхів (ІСШ) (див. розділ 1.2). Простий поділ пацієнтів на звичайні випадки з підозрою на нижню неускладнену ІСШ та інші, більш складні випадки, покращує ефективність роботи клінічної лабораторії.

1.2.2 Показання для швидких аналізів сечі у діагностиці інфекцій сечовивідних шляхів

Клінічні опитувальники, такі як ACSS (Оцінка симптомів гострого циститу), можуть бути використані для підтримки діагностики неускладненої нижньої ІСШ у невагітних жінок, як це було вже перевірено на декількох мовах [1, 2] (див. розділ 1.2.1). Швидкі дослідження рекомендуються у ситуаціях, описаних у таблиці 31. У контексті діагностики ІСШ, тест-смужки та аналіз частинок є як швидкими, так і екстремними тестами порівняно з бактеріологічними культурами. Зазвичай, швидкі тести означають тестування біля ліжка хворого з використанням надійних методів і пристроїв (див. розділ 4).

У разі спорадичної неускладненої нижньої інфекції сечовивідних шляхів у здорових невагітних жінок (пункт 1) зазвичай не потрібні лабораторні дослідження, якщо симптоми чіткі [1, 3–8]. Якщо симптоми залишаються нечіткими, швидкі методи виявлення бактеріурії та лейкоцитурії допомагають у диференціальній діагностиці пацієнтів з медичними невідкладними станами (рисунки 2). Перед тим, як класифікувати здорових жінок до цієї групи, слід враховувати анатомічні аномалії сечовивідних шляхів та вагітність (таблиця 32).

Тема рецидивуючої ІСШ охоплюється в розділі 7.1.2.

Запропоновані показання до використання швидких тестів у діагностиці ІСШ

- | |
|--|
| (1) Класичний синдром частого сечовипускання/дизурії у молодих жінок з низьким ризиком, якщо це клінічно необхідно
(2) Екстрена медична допомога як перше швидке діагностичне обстеження
(3) Скринінг для окремих безсимптомних осіб (розділ 1.2.2)
(4) Вибір зразків для розширеного дослідження в лабораторії (розділи 1.2 та 7.1). |
|--|

Медичні показання до посіву сечі

- | |
|---|
| (1) Підозра на гострий пієлонефрит або фебрильну інфекцію сечовивідних шляхів
(2) Підозра на внутрішньолікарняну інфекцію сечовивідних шляхів (можливість зниженої чутливості до антибіотиків)
(3) Підозра на інфекцію сечовивідних шляхів у пацієнтів з супутніми захворюваннями, такими як діабет [11], аномалія сечовивідних шляхів, рецидивуючі камені або імунodefіцитний стан
(4) Пацієнти, у яких не вдалося провести лікування першої лінії антибіотиками
(5) Клінічна підозра на інфекцію сечовивідних шляхів у пацієнтів з постійними катетерами
(6) Клінічна підозра на інфекцію сечовивідних шляхів у чоловіків (симптоматичні) [12]
(7) Клінічна підозра на інфекцію сечовивідних шляхів у вагітних жінок (симптоматичні)
(8) Підозра на інфекцію сечовивідних шляхів у дітей та підлітків (симптоматичні)
(9) Рецидивуюча ІСШ |
|---|

Детальне підґрунтя пунктів (3) та (6) наведено у відповідних посиланнях [11] та [12].

Зазвичай, асимптомна бактеріурія є ознакою колонізації з або без лейкоцитурії і не повинна піддаватися обстеженню або лікуванню, щоб уникнути збагачення мультирезистентних бактеріальних штамів, особливо у пацієнтів з постійними катетерами [4, 9, 10]. Однак, скринінг окремих клінічних груп, таких як вагітні жінки та пацієнти перед урологічними операціями, які проникають через слизову оболонку, є доцільним (див. розділ 1.2.2), відповідно до міжнародних рекомендацій [4–6, 9].

РЕКОМЕНДАЦІЯ 49: Не рекомендується шукати або лікувати умовно-патогенну мікрофлору урогенітального тракту у безсимптомних осіб (Асимптоматична Бактеріурія). (РС 1, РД А) ^a

РЕКОМЕНДАЦІЯ 50: Рекомендується проводити скринінг на наявність інфекції за допомогою перевіреного опитувальника у разі підозри на спорадичну неускладнену нижню інфекцію сечовивідних шляхів у здорових жінок, щоб зменшити рутинний потік роботи в бактеріологічній лабораторії. Рекомендується використання швидких тестів на лейкоцити та бактерії в діагностиці неясних та інших випадків (1, А). ^a
--

Лабораторна модифікація градацій описана у Вступі до цього посібника. Сила Рекомендацій (РС) оцінюється як: 1 = сильна, 2 = слабка рекомендація. Рівні Доказовості (РД) оцінюються як: А = високий, В = помірний, С = низький рівень доказів, D = консенсус експертів.

1.2.3 Показання до бактеріологічного посіву сечі та ідентифікації видів

Стратегії щодо зменшення кількості незначущих бактеріальних посівів настійно рекомендуються для покращення якості тих посівів, які чітко вказані. Дорадчий алгоритм для замовлення тестів при підозрі на ІСШ наведено на рисунку 2. Зразки сечі від інших симптоматичних пацієнтів, крім здорових невагітних жінок, які страждають на спорадичну неускладнену нижню ІСШ, слід відправляти до бактеріологічної лабораторії для кількісного посіву та тестування на чутливість (розділ 1.2). Представницький список таких пацієнтів із симптомами ІСШ наведено в таблиці 32. Особливі випадки та зразки, які потребують спеціальних посівів сечі, зазначені в розділі 1.2.1.2 та на рисунку 2.

Також слід враховувати національні рекомендації з діагностики та лікування інфекцій сечовивідних шляхів або інші огляди щодо управління посівами сечі, як показано на наведених прикладах:

- Керівництво Європейської асоціації урології [9]
- Короткий довідник з охорони здоров'я Англії [8]
- Іспанські рекомендації з діагностики та лікування ІСШ [4]
- Керівництво Американської урологічної асоціації щодо рецидивуючої ІСШ [13]
- Керівництво IDSA щодо ІСШ, пов'язаної з катетерами, у дорослих [14]
- Бельгійський консенсус BILULU [15]
- Німецьке міждисциплінарне клінічне керівництво з амбулаторної ІСШ у дорослих [10, 16]
- Оновлені рекомендації EAU/ESPU щодо інфекцій сечовивідних шляхів у дітей [17]
- Огляди з управління посівами сечі [5, 18]

РЕКОМЕНДАЦІЯ 51: Зразки сечі від більшості рутинних пацієнтів з підозрою на ІСШ рекомендується надсилати для кількісного посіву сечі та можливого тестування на чутливість до антимікробних препаратів. Заохочуються чутливі процедури скринінгу для зменшення кількості зразків у рутинному потоці роботи. Спеціальні посіви зразків для спеціальних груп пацієнтів рекомендується організовувати відповідно до національних або місцевих визначень. (1, A)

1.2.4 Показання для бактеріологічного посіву сечі після завершення лікування

Коли пацієнт стає безсимптомним після лікування гострого циститу, контрольний посів сечі не потрібен [4, 9, 19]. Існує недостатньо доказів для керування лікуванням після гострого циститу під час вагітності. Комітет клінічного консенсусу з акушерства Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG) написав рекомендацію, що дозволяє клініцистам розглянути можливість повторного посіву сечі через 1-2 тижні після лікування гострого циститу у вагітних або призначити посів сечі лише у разі рецидиву симптомів [20]. Жодної рекомендації щодо контрольних посівів для вагітних жінок після антимікробного лікування не надано.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 52: Контрольні посіви не потрібні у пацієнтів з нижньою ІСШ, якщо вони стають безсимптомними після антимікробного лікування. (1, A)

1.3 Мікроорганізми сечовивідних шляхів

Певні бактерії, зокрема збудники туберкульозу, лептоспірозу, сальмонельозу, а також інфекцій, що передаються статевим шляхом, таких як *Neisseria gonorrhoeae* або *Chlamydia trachomatis*, та грибкові інфекції, потребують спеціальних методів дослідження, які не розглядаються детально в цих настановах.

7.2.1 Мікроорганізми сечовивідних шляхів у здорових та хворих осіб

7.2.1.1 Уробіом у здорових людей

Наявність організмів у сечі саме по собі не є діагностичним показником інфекції, оскільки сечостатевий тракт безсимптомних осіб містить численну та різноманітну мікрофлору, якщо її вивчати за допомогою розширених методів культивування та секвенування генів [21–25]. Незважаючи на те, що сеча історично вважалася стерильною у здорових людей, багато недавніх досліджень з використанням геномних технологій та розширених культур сечі описують змінне бактеріальне співтовариство в сечовому міхурі здорових людей.

Термін «уробіом» у цьому посібнику стосується мікробіому сечовивідних шляхів (групи мікробних геномів у певному середовищі), що охоплює життєздатну мікрофлору сечі. Він змінюється між індивідами та змінюється з часом і за різних фізіологічних умов [25–27].

Мікробіом, отриманий із сечового міхура (зібраний методами, що уникають контамінації іншою мікрофлорою, анатомічно розташованою близько), оцінюється у 10^2 – 10^5 КУО/мл (10^5 до 10^8 КУО/л). Його розмір менший, ніж у інших мікробіомів людини, він складається з як культивованих, так і некультивованих бактерій. У обох статей *Firmicutes* є основним типом, за яким слідує *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* та *Proteobacteria* (8 % у чоловіків, 3 % у жінок для цього останнього типу). Багато родів часто ідентифікуються: у здорових жінок виявляються *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Staphylococcus*, тоді як у чоловіків частіше зустрічаються *Corynebacterium* та *Streptococcus*. Роди *Escherichia* та *Enterococcus* також описані як члени мікрофлори сечовивідних шляхів у здорових людей [28].

Склад мікрофлори сечового міхура відрізняється від мікрофлори периуретрального та генітального трактів і мікрофлори кишечника, але має багато спільних видів з обома ними. З огляду на велику схожість між штамами, виділеними з вагінальної та міхурової мікрофлори, деякі автори навіть пропонують існування єдиної урогенітальної мікрофлори в обох нішах. Більшість авторів віддають перевагу розгляду взаємозв'язку [27, 29, 30].

Мікрофлора сечовивідних шляхів може відігравати важливу роль у підтримці гомеостазу та запобіганні ІСШ. Різноманітність і пропорція бактеріальних видів, ідентифікованих в уробіомі, змінюються при багатьох захворюваннях або розладах сечовивідних шляхів, включаючи нетримання сечі. Взаємозв'язок між певними уротипами та специфічними симптомами сечовивідних шляхів досі недостатньо вивчений [31, 32]. Взаємодії в мікрофлорі, ймовірно, відіграють вирішальну роль, впливаючи на здатність потенційних патогенів успішно заселятися та витіснити інші мікроорганізми [33].

7.2.1.2 Уропатогени та інфекція сечовивідних шляхів

Виявлення основних патогенів у сечі не завжди означає діагноз інфекції. Симптоми ІСШ залежать від поєднання вірулентного вторгнення уропатогенів, недостатнього захисту організму та інших сприяючих факторів. Деякі лінії *Escherichia coli* (UPEC, уропатогенні *E. coli*) і *Staphylococcus saprophyticus* частіше асоціюються з інфекціями сечовивідних шляхів, ніж інші види, через їхній набір генів вірулентності. Тому їх вважають основними патогенами [34–38] (див. таблицю 33). Навіть основні патогени можуть бути виявлені в сечі у жінок без будь-яких симптомів. Наприклад, *E. coli* була виявлена за допомогою розширених кількісних культур і секвенування гена 16S РНК у сечі, зібраній через трансуретральний катетер у деяких континентних дорослих жінок без ІСШ.

Патогенність і частота прикладів мікроорганізмів у сечі.
Патогенність у сечовивідних шляхах

Патогенність в сечовивідних шляхах			Частота (відсоток ізолятів)			
			uUTI ^a	cUTI	HA-UTI	CA-UTI
I	Первинні патогени	<i>E.coli</i>	70-75	55-65	45	30
		<i>S.saprophyticus</i> ^b	3-6	-	-	-
II	Вторинні патогени	<i>Enterobacter spp.</i>	2	4	6	3
		<i>Enterococcus spp.</i> ^e	4-5	6-11	10	10
		<i>Klebsiella spp.</i>	5-6	8-9	12	5
		<i>Proteus spp.</i>	2-4	2-5	6	11
		<i>P. aeruginosa</i>	1-3	2-7	9	11
		<i>S. aureus</i>	1-2	2-3	3	4
		<i>Citrobacter spp.</i>	2	3	1.5	5
		<i>M. morganii</i>	<1	5	<1	4
		<i>Serratia spp.</i>	<1	7	<1	<1
		<i>Aerococcus spp.</i> ^e	1	1	-	-
		<i>Actinotignum schaalii</i> ^e	<0.1	<0.1	-	-
		<i>C. urealyticum</i>	-	-	-	-
III	Сумнівні патогени	<i>Streptococcus agalactiae</i> ^c	3-4	2-3	<1	<1
		Yeast ^d	1	3-7	2	7
		<i>Acinetobacter spp.</i>	<1	2	2	2
IV	Контамінанти	Коагулазонегативні стафілококи, CNS ^d (крім <i>S. saprophyticus</i>)				
		<i>Corynebacterium spp.</i> (крім <i>C. urealyticum</i>)				
		<i>Gardnerella vaginalis</i>				
		<i>Lactobacillus spp.</i>				

Список використаних аббревіатур:

uUTI: неускладнена інфекція сечовивідних шляхів; cUTI: ускладнена інфекція сечовивідних шляхів; HA-UTI: внутрішньолікарняна інфекція сечовивідних шляхів; CA-UTI: інфекція сечовивідних шляхів, пов'язана з катетером; -: дані недоступні.

^b Більш важливо для статевозрілих молодих жінок [45]; ^c *Streptococcus agalactiae* (стрептококи групи В) [46]. GBS є патогенними для дітей вагітних жінок під час пологів і за кілька тижнів до них, тому завжди повинні повідомлятися [44]; ^d Дріжджі [47] і коагулазонегативні стафілококи (КНС) [48] є членами уробиому. Імовірність того, що вони спричиняють справжню інфекцію, повинна оцінюватися в кожному випадку окремо, щоб уникнути непотрібного антимікробного лікування; ^e Класифікація як патогена класу II тільки у випадку монокультури, інакше розглядається як патоген класу III з проведенням тестування на чутливість до антимікробних препаратів на основі місцевого рішення.

7.2.1.3 Контамінація зразків сечі під час збору

Однією з основних змінних, яку неможливо точно контролювати, є техніка збору сечі середньої порції (MS). Незважаючи на інструкції пацієнта, частина зразків містить умовно-патогенну урогенітальну контамінуючу флору у кількості, достатній для ускладнення інтерпретації. Рекомендовані заходи наведені в розділі 3.2. Діагностичні правила залежать від того, чи є бактеріальний ріст чистим або полімікробним. Це підкреслює важливість клінічних і преаналітичних деталей для кожного лабораторного зразка, а також результатів тестів, пов'язаних з інфекцією, таких як лейкоцитурія. Для ефективного ведення пацієнтів необхідно включати ці супутні дані в інтерпретацію результатів бактеріальних посівів сечі.

7.2.2 Класифікація на основі уропатогенності

Уропатогени були класифіковані в 16 категорій на основі чотирьох ступенів патогенності (I–IV) та чотирьох частот зустрічальності в різних клінічних популяціях [3, 7, 15, 35, 39–44]. Приклади, наведені в таблиці 33 для кожної категорії, повинні бути адаптовані на місцевому рівні для охоплення найбільш актуальних клінічних уропатогенів.

Патогенність класифікована таким чином:

I. Первинні патогенні види: Види, які можуть викликати інфекцію сечовивідних шляхів у осіб із нормальною будовою сечовивідних шляхів.

II. Вторинні патогенні види: Види, які рідко викликають первинну інфекцію у пацієнтів з нормальною будовою сечовивідних шляхів.

III. Сумнівні патогенні види: Ці мікроорганізми іноді колонізують сечовивідні шляхи та зрідка викликають переважно внутрішньолікарняні інфекції сечовивідних шляхів.

IV. Контамінанти: Мікроорганізми, які виявляються в посівах сечі через забруднення зразка мікрофлорою шкіри, уретри або статевих органів. Їх можна розглядати як причину ІСШ лише після оцінки деталей зразка та конкретного клінічного запиту. Рекомендується провести контроль із новим зразком.

Дані про зразки та клінічний фон впливають на патогенну роль перелічених груп патогенів. Якщо зразок НЕ отримано шляхом надлобкової аспірації (SPA) або пункції ниркової миски, слід враховувати наступне:

- якість фактичного способу збору зразка;
- результати аналізу частинок сечі або мікроскопії;
- кількість і типи видів, вирощених у культурі;
- стан пацієнта (вагітність, імуносупресія, інші передумови для ІСШ).

Запропоновані зміни в класифікації.

Клас II тепер доповнений *Aerococcus spp* (*Aerococcus urinae*, *A. sanguinocola*) і *Actinotignum schaalii*, які можна вважати вторинними патогенами при виділенні в монокультурі. Ці мікроорганізми були недостатньо описані та недооцінені. Раніше вважалися контамінуючими мікробами та ігнорувалися в рутинній діагностиці, але накопичені дані свідчать про те, що ці бактерії є рідкісною, але реальною причиною ІСШ (див. розділ 7.2.3). Їхня роль при виявленні разом з іншим уропатогеном потребує додаткового дослідження.

Corynebacterium urealyticum також належить до уропатогенів класу II. Завдяки своєму уреазному ферменту він асоціюється з лужним інкрустованим циститом і пієлітом, особливо у пацієнтів з урологічними захворюваннями, такими як пацієнти після трансплантації нирки [49]. Коагулазонегативні стафілококи (КНС) були переведені до контамінантів, оскільки вони є частиною уробіому [48].

РЕКОМЕНДАЦІЯ 53: Класифікація уропатогенів була дещо оновлена. Крім уропатогенності, на діагностичне значення виявленої бактеріурії впливають передумови зі сторони пацієнта, якість збору зразків, результати аналізу частинок (лейкоцити та бактерії), а також кількість і типи видів, вирощених у культурі. (1, A)

7.2.3 Нові патогени

Покращення традиційних методів культивування, впровадження мас-спектрометрії матрично-активованої лазерної десорбції/іонізації з часом прольоту (MALDI-TOF MS) (див. розділ 7.6.2) і молекулярних методів, а також розвиток автоматизації лабораторій (див. розділ 7.4.3) значно підвищили ефективність і точність виявлення та ідентифікації мікроорганізмів у зразках сечі. Дійсно, впровадження MALDI-TOF MS, пролонговане інкубування до 48 годин, використання анаеробної атмосфери або 5–10% CO₂ дозволили ідентифікувати більше бактерій із зразків сечі. Прикладами організмів з вимогливими умовами росту є *Aerococcus* spp., *A. schaalii* і *Alloscardovia omnicolens* [50–55].

Роль *Aerococcus* spp. (особливо *A. urinae*) і *A. schaalii* в інфекціях сечовивідних шляхів нині добре встановлена, і їх вважають вторинними патогенами класу II (див. таблицю 33). Ці види частіше виділяються у літніх пацієнтів з урологічними захворюваннями, такими як нетримання сечі, гіперактивний сечовий міхур, рак простати або сечового міхура, або доброякісна гіперплазія передміхурової залози [56–58]. Однак, якщо *A. urinae* було ізольовано як у жінок, так і у чоловіків похилого віку [55], то *A. schaalii* частіше виділяється у чоловіків і може бути ізольованим у маленьких дітей [52].

Впровадження автоматизованих систем у мікробіологічних лабораторіях збільшило виділення мікроорганізмів, включаючи вибагливі (наприклад, грампозитивні бактерії), завдяки закритим системам, які забезпечують стабільні умови інкубації та високоякісні зображення пластинок (див. розділ 7.4.3) [59, 60]. Однак клінічне значення деяких із цих нових видів, таких як *Actinomyces* spp., *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis* та *A. omnicolens*, потребує підтвердження, оскільки вони також описані як члени бактеріальних спільнот, що колонізують сечовивідні шляхи [61–63], і часто зустрічаються у низьких кількостях (10²–10³ КУО/мл; що відповідає 10⁵–10⁶ КУБ/л) [59].

Зразки сечі середньої порції також схильні до контамінації коменсальними видами під час збору, окрім представників уробіому сечового міхура. Детальний обговорення цієї проблеми див. у розділі 7.2.1.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 54: Нові види *Aerococcus* spp., *Actinotignum schaalii* та *Corynebacterium urealyticum* пропонується включити до списку уропатогенів класу II у випадку їх виявлення в монокультурі. (2, B)

7.3 Виявлення бактерій некультуральними методами

Існує потреба у високопродуктивних швидких методах для виявлення бактерій у сечі. Це стосується рутинної обробки великої кількості зразків у лабораторії, екстреної діагностики та виявлення асимптоматичної бактеріурії у вибраних групах пацієнтів, таких як вагітні жінки. Заохочується розроблення аналітично чутливих і специфічних швидких методів для виявлення бактерій як у дорослих, так і у дітей (див. розділ 6.3.3.1).

З точки зору чутливості

Високопродуктивна скринінгова процедура з низьким рівнем хибнонегативних результатів дозволила б ідентифікувати справжні негативні зразки (зазвичай із виявленням лейкоцитів і бактерій) і значно зменшити кількість непотрібних посівів сечі. Крім чутливості, економія в системі охорони здоров'я залежить від досягнутої специфічності або рівня хибнопозитивних результатів. Дуже важливою стає валідація продуктивності методу для виявлення бактерій у низьких концентраціях, тобто менше ніж 10⁵ КУО/мл (менше ніж 10⁸ КУБ/л).

З точки зору специфічності

Пацієнтам у відділеннях невідкладної допомоги потрібне швидке обстеження з високою специфічністю, щоб вказати на наявність уропатогенних бактерій, особливо коли джерело інфекції не є очевидним. За високих діагностичних порогових значень часток сечі, пов'язаних з ІСШ (висока концентрація лейкоцитів і бактерій), швидкий тест підтримує негайне прийняття рішення щодо лікування, тоді як у випадках з граничною кількістю часток необхідно дочекатися результатів бактеріальних посівів сечі.

7.3.1 Методи мікроскопії в бактеріології: фарбування за Грамом (Рівень 2)

Пофарбування за Грамом сечі є традиційним методом, але воно має досить низьку чутливість ($\geq 10^4$ бактерій/мл) і низьку роздільну здатність, оскільки може виявити лише грампозитивні або грамнегативні бактерії, а також кокові або паличкові форми. Ця процедура більше не є обов'язковою для зразків сечі, оскільки вона трудомістка, займає багато часу і сильно залежить від факторів, що можуть впливати на результат (див. нижче) [41]. Однак, забарвлення за Грамом залишається важливим для виконання на спеціальні запити або для певних груп пацієнтів, наприклад, у маленьких дітей, при тяжких інфекціях або атипичних клінічних формах [64–68]. Забарвлення за Грамом іноді може бути використане для попереднього етіологічного діагнозу – наприклад, для додавання додаткових живильних середовищ для культури, щоб спрямувати емпіричну антимікробну терапію [69], або для виявлення полімікробного забруднення зразка [70]. Попередні результати забарвлення бактерій сечі за Грамом із підрахунком частинок методом проточної цитометрії розглянуто у розділі 6.3.3.1. Коли забарвлення за Грамом виконується на свіжій нецентрифугованій сечі, чутливість мікроскопії складає 10^5 бактерій/мл (10^4 бактерій/мл при центрифугуванні) [41, 70, 71]. Порівняно з результатами культури, основні помилки при забарвленні за Грамом пов'язані з невідповідною обробкою, оглядом обмеженої кількості полів або характеристиками деяких організмів, наприклад, грампозитивних видів, які природно фарбуються як грамнегативні або через антимікробну терапію. Це може бути покращено шляхом навчання і підтримання навичок у мікробіології [70]. Розбіжності з результатами культури (помилкові результати забарвлення за Грамом) також можуть бути викликані важкорослими або неживими мікроорганізмами (наприклад, анаеробними бактеріями), які не виростили за умов культури, що використовувалися, або через присутність антибіотиків у зразку [41, 70]. Тому для точного і корисного результату необхідно ретельно дотримуватись технічних процедур і критеріїв інтерпретації [41]. Чутливість забарвлення за Грамом може варіювати від 82 до 98%, а специфічність від 66 до 95% порівняно з $>10^4$ КУО/мл у культурі [72].

7.3.2 Процедури скринінгу для виявлення бактерій у сечі

Різні тест-смужки детально розглядаються у розділі 5.2, включаючи діагностичну ефективність (розділ 5.2.1). Аналітична ефективність тест-смужок обговорюється в розділі 5.2.2, включаючи можливості для хибнонегативних і хибнопозитивних результатів. Аналіз частинок у сечі (як живих, так і неживих бактерій) за допомогою візуальної мікроскопії або автоматизованих приладів детально розглянуто в розділі 6, включаючи ефективність підрахунку лейкоцитів і бактерій за допомогою автоматизованих приладів у порівнянні з бактеріальною культурою (розділ 6.3.3.1). Виявлення лейкоцитурії та бактеріурії може бути використане у кілька способів для діагностики ІМП:

Діагностична специфічність $>90\%$ щодо клінічної ІМП, що використовується для підтримки рішень щодо невідкладних пацієнтів, хоча чутливість може залишатися менш оптимальною.

Аналітична чутливість >95% щодо культури при $\geq 10^5$ КУО/мл (10^8 КУБ/л) або >80% при $\geq 10^3$ КУО/мл (10^6 КУБ/л), що використовується для виключення непотрібних зразків із культур при специфічності щонайменше 50% (див. також розділ 7.8.3).

Наявність підвищеної концентрації лейкоцитів у зразках сечі для спрямування робочого процесу рутинних культур у бактеріологічних лабораторіях (див. розділ 7.5.2).

Бактеріальні культури були модифіковані для невідкладної діагностики за допомогою автоматизованих приладів для швидкого культивування з використанням специфічних технологій та середовищ [73, 74]. Незважаючи на клінічну потребу, ці прилади не були широко застосовані в рутинній практиці.

7.3.3 Матрично-активована лазерна десорбційна іонізація з часовим прольотом (MALDI-TOF MS)

Матрично-активована лазерна десорбційна іонізація з часовим прольотом мас-спектрометрії (MALDI-TOF MS) впроваджена у багатьох клінічних мікробіологічних лабораторіях понад десятиліття тому [75]. Ця техніка змінила спосіб ідентифікації бактерій, а також дріжджів і навіть деяких грибів. Виявлення видоспецифічних MALDI-TOF спектрів з переважно рибосомних поліпептидів забезпечує надійну ідентифікацію бактерій і грибів. Для цього мікроорганізми або їх відповідні білкові екстракти розміщують разом з органічним матричним розчином (наприклад, альфа-ціано-4-гідроксикоричної кислоти) на металевій мішені. Після вставки мішені у пристрій MALDI лазерний промінь передає енергію суміші бактерій і матриці. Енергія спричиняє руйнування бактерій і, як наслідок, вивільнення та іонізацію рибосомних білків з бактерій, що розтріскуються. Застосовуючи високу напругу, іонізовані поліпептиди та їх фрагменти прискорюються і передаються до польотної трубки у високому вакуумі. На її кінці детектор вимірює вплив іонів. Час до детектора залежить від заряду і маси іонізованих поліпептидів. Результатом є специфічний мас-спектр, який порівнюється з базою даних референсних мас-спектрів протягом декількох секунд. Це порівняння забезпечує надійну ідентифікацію відповідної бактерії або грибів в моно-мікробному зразку за кілька хвилин. Для прямої ідентифікації бактерій у клінічних зразках сечі за допомогою MALDI-TOF MS необхідно провести різні підготовчі кроки перед застосуванням методу. Необхідно видалити людські клітини, слиз та солі [72, 76, 77]. Якщо присутній більше одного виду, пряма ідентифікація зазвичай не дає значущих результатів. Більше того, точність результатів, отриманих за допомогою прямої ідентифікації бактерій зразка сечі за допомогою MALDI-TOF MS, значно поступається точності, отриманій з бактерій, вирощених на агарі: концентрації бактерій 10^4 КУО/мл (10^7 КУБ/л) або більше є необхідними для отримання надійних результатів безпосередньо зі зразка. Це призводить до хибнонегативних результатів у зразках з низькою кількістю уропатогенів [78, 79]. Застосування MALDI-TOF MS до зразків сечі без попередньої культури НЕ ПОВИННО використовуватись для рутинного виявлення бактерій у клінічних лабораторіях.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 55: Ідентифікація бактерій за допомогою MALDI-TOF MS настійно рекомендується у середніх і великих лабораторіях (>100 зразків/день), щоб поліпшити прогноз пацієнта з точністю і надійністю ідентифікації на рівні виду та скороченням часу отримання результатів. (1, A)

РЕКОМЕНДАЦІЯ 56: Необхідно розуміти обмеження MALDI-TOF MS у виявленні бактеріурії при низьких концентраціях колоній (менше 10^4 КУО/мл, або 10^7 КУБ/л) при організації лабораторних процесів для зразків сечі з можливістю значно низької кількості бактерій. MALDI-TOF MS не слід застосовувати безпосередньо до зразків сечі у рутинних лабораторіях без попереднього культивування зразка. (1, A)

7.4 Бактеріальні культури

Процедури бактеріальних культур структуровані на три рівні продуктивності на основі ієрархії їхньої діагностичної ефективності (див. розділ 4 для загальних визначень на основі точності): кваліфіковані порівняльні методи (Рівень 3), кількісні польові методи (Рівень 2) та порядкові шкали або швидкі методи (Рівень 1). Окремі лабораторії та їхні клініцисти-клієнти повинні вирішити, на основі місцевого населення пацієнтів і ресурсів, як слід організовувати культури сечі на місцевому рівні. У клінічній бактеріологічній лабораторії потрібен здоровий глузд, щоб забезпечити як високу клінічну чутливість, так і високу специфічність рутинних звітів. Це може залежати від традицій мікробіології та вартості охорони здоров'я в різних країнах. Ідеальний аналітичний процес може бути недосяжним.

7.4.1 Вибір умов культивування

7.4.1.1 Культивуючі середовища

Жодне окреме середовище не забезпечує росту всіх уропатогенів. Хромогенне середовище настійно рекомендується як основний рутинний агар. Порівняно з іншими середовищами, такими як цистин-лактозний електроліт-дефіцитний (CLED) агар, він дозволяє швидко ідентифікацію найчастіших мікроорганізмів, що викликають інфекції сечовивідних шляхів (особливо *E. coli*). Він також підтримує виявлення полімікробного росту завдяки гідролізу різних хромогенних речовин ферментами, специфічними для видів [80–82]. Таким чином, використання хромогенного агару дозволяє зменшити навантаження на лабораторних техніків, необхідний матеріал для ідентифікації бактерій (немає потреби у великій кількості додаткових тестів для ідентифікації *E. coli*), а також покращити час отримання результатів для пацієнтів з меншими витратами [83–85].

7.4.1.2 Спеціальні культури сечі

Клінічні мікробіологи також повинні враховувати необхідність спеціальних процедур (Рисунок 2), таких як культивування зразків сечі на кров'яному агарі при 5% CO₂ атмосфері протягом 48 годин. Ці клінічні випадки можуть включати пацієнтів з визначеними урологічними захворюваннями [9] або випадки позитивної лейкоцитурії з негативними результатами культури [42], а також необхідність виявлення нових важкорослих грампозитивних патогенів [15, 50]. Для зразків сечі, зібраних під час урологічних процедур (наприклад, цистоскопія, нефростомія) або з простатичних виділень, рекомендується використовувати шоколадний агар як оптимальний підхід [41]. Колумбійський колістин-налідиксовий кислотний агар можна висівати і інкубувати в атмосфері з 5% CO₂ або навіть в анаеробній атмосфері у разі специфічних клінічних потреб. Зразки сечі, які демонструють присутність дріжджів при мікроскопії, можуть бути висіяні на хромогенне середовище для дріжджів. Це може дозволити пряму попередню ідентифікацію клінічно важливих *Candida albicans*, *C. tropicalis* і *C. krusei*.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 57: Хромогенний агар настійно рекомендується як основне агарове середовище для легкої, швидкої та недорогої ідентифікації *Escherichia coli* (найбільш частого уропатогену) (немає потреби у панелі тестів для визначення виду). Другий агар (такий як кров'яний агар) рекомендується у клінічно визначених випадках та для важкорослих організмів. (1, B)

7.4.2 Ручне рутинне культивування (Рівень 2)

7.4.2.1 Статистика підрахунку колоній у бактеріології

При інтерпретації бактеріальних підрахунків важливо розуміти невизначеність отриманих колоній на чашці Петрі. Колонії є статистично дискретними змінними, що слідує розподілу Пуассона, як і інші частинки. Розподіл Пуассона має наступні параметри:

Стандартне відхилення,	$\sigma = \sqrt{n}$, де n = кількість підрахунків
Коефіцієнт варіації,	$CV = \sigma/n = \sqrt{n}/n$

Межа в 10 колоній на чашці Петрі для відтворюваного виявлення росту виводиться з розподілу Пуассона підрахунку, де стандартне відхилення $\sigma = \sqrt{n}$ (див. вище). Три стандартних відхилення зазвичай визначають аналітичну чутливість = межу виявлення (LoD). При загальній кількості $n = 10$, $1\sigma = \sqrt{10} = 3,1$, а $3\sigma = 9,3$. Межа виявлення тоді вище діапазону 0–9, тобто 10 – це перший підрахунок, який можна виявити понад негативний результат. Неточність підрахунку колоній у клінічних зразках більша, ніж теоретичного розподілу Пуассона, оскільки на неї впливає варіативність часу інкубації у сечовому міхурі (терміновість), діурез, однорідність суспензії сечі, технічний обсяг рідини, що потрапляє у інокулюм, та умови культивування. Через ці додаткові фактори, підрахунок колоній на рівні 10^3 КУО/мл (10^6 КУБ/л) залишається граничною кількістю, і перший 10^4 КУО/мл (10^7 КУБ/л) є діагностично відтворюваним навіть із 10-мікролітровим інокулятом.

7.4.2.2 Процедури

Обсяг інокуляту: Обсяг сечі, який інокулюється на культивує середовище, впливає на межу виявлення бактеріурії (див. розділ 7.5 для діагностичної значущості). Для статистично відтворюваного виявлення росту необхідно щонайменше 10 колоній на чашці Петрі. Мінімум 10 колоній на чашці Петрі відповідає 10^4 КУО/мл (10^7 КУБ/л) при використанні 1-мікролітрового інокуляту, але при 10^3 КУО/мл (10^6 КУБ/л) потрібен 10-мікролітровий інокулят для 10 колоній на чашці Петрі. Якщо необхідний відтворюваний підрахунок колоній на рівні 10^2 КУО/мл (10^5 КУБ/л), обсяг 100 мкл повинен бути інокульований [15, 16, 41, 42]. У місцях з мінімальними ресурсами для практичних обсягів інокуляції необхідна консультація з мікробіологами. Зовнішня оцінка якості показала, що існує велика варіація у методології виконання традиційних культур сечі, незважаючи на спроби стандартизації.

Процедура інокуляції: Після обережного змішування сечі кінець стерильної 10-мікролітрової каліброваної петлі занурюють у сечу трохи нижче поверхні і видаляють вертикально, не зачіпаючи сечу на стержні. Потім її інокулюють на агарове середовище і розподіляють одним із рекомендованих методів, описаних на Рисунку 7А, В. Для зразків сечі, зібраних за допомогою інвазивних процедур (наприклад, SPA), 100 мкл повинні бути інокульовані по всій поверхні чашки Петрі за допомогою стерильного розподільника, як показано на Рисунку 7С.

Культури: Кількісне культивування повинно бути виконане на відносно неселективній агаровій пластині як мінімальний процес (див. розділ 7.4.1). Інкубація протягом 16–24 годин достатня для первинних уропатогенів. Рекомендується аеробна інкубація при $35 \pm 2^\circ\text{C}$ [15, 41, 42]. Традиційна процедура культивування зазвичай менш надійна для пацієнтів, які знаходяться на стаціонарному лікуванні, із ширшим спектром уропатогенів у їхніх зразках, для інвазивно зібраних зразків та для інфекцій, викликаних тривалокультивуючими мікроорганізмами. Поживні середовища з цих зразків сечі, що не демонструють бактеріального росту після 24 годин, але з лейкоцитурією та клінічними ознаками, що вказують на ІСШ, можуть потребувати довшої інкубації. Додаткові 24 години можуть підтвердити або стерильність, або виявити можливого тривалокультивуючого

уропатогена [15, 41, 42]. Збільшення частоти ізоляцій на 8–10% було зафіксовано у 2-денних культурах порівняно з одnodенними культурами [86, 87].

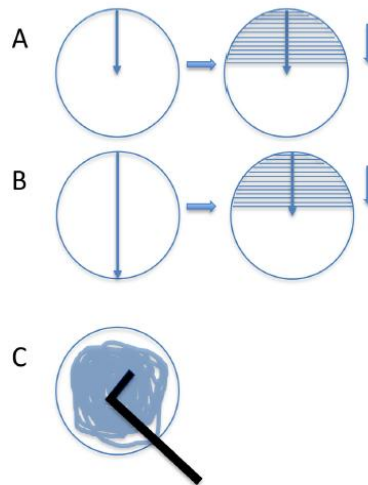


Рисунок 7. Інокуляція культуральної чашки.

Зображення були змінені з [41]. Рекомендуються обидва методи (А) або (В) нанесення штрихів на сечу для підрахунку колоній з використанням каліброваної петлі об'ємом 10 мкл. Вони включають протягування петлі по радіусу (А) або діаметру (В) чашки агару та нанесення штрихів перпендикулярно зверху донизу. Для інокуляції 100 мкл рекомендується метод спредера (С) через великий обсяг сечі. Розподіліть інокулят по всій поверхні середовища вперед і назад, обертаючи чашку Петрі.

Місцеву практику для спеціальних культур слід вирішувати разом з клінічними мікробіологами на основі специфічних випадків і зразків, що надходять до лабораторії. Для покращення росту тривалокультивуємих мікроорганізмів, наприклад, деяких грампозитивних видів, середовище з кров'яним агаром повинно бути інкубоване в атмосфері з 5% CO₂ протягом 48 годин, додатково до аеробних умов. Невизначеність рутинного процесу повинна контролюватись за допомогою розширеного порівняльного методу (див. розділ 7.4.4), коли процедура встановлена, а також регулярного внутрішнього порівняння, що фокусується на критичних етапах за необхідності (розділ 7.8.1). В залежності від успішності цих коригувань, рутинний процес вважається кількісною процедурою (Рівень 2) або лише порядковою процедурою (Рівень 1).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 58: Для відтворюваного виявлення низької кількості колоній на рівні 10³ КУО/мл (10⁶ КУБ/л) потрібен інокулят об'ємом щонайменше 10 мкл, з використанням одного з рекомендованих методів інокуляції. (1, А)

РЕКОМЕНДАЦІЯ 59: Аеробна інкубація при 35 ± 2°C протягом 16–24 годин достатня для первинних уропатогенів. Для спеціальних зразків сечі рекомендується інкубувати чашки з кров'яним агаром в атмосфері з 5% CO₂ протягом 48 годин додатково до аеробних умов, щоб виявити можливі тривалорослі мікроорганізми. (1, А)

7.4.3 Автоматизовані культури сечі

7.4.3.1 Повна автоматизація лабораторій в бактеріології

Автоматизовані системи були впроваджені для культивування клінічних зразків крові, ідентифікації патогенів та тестування антимікробної чутливості приблизно 30 років тому, але

повна лабораторна автоматизація (TLA) з'явилась лише нещодавно у мікробіологічних лабораторіях. Для великих мікробіологічних лабораторій тепер доступна опція автоматизованого культивування сечі. TLA в клінічних мікробіологічних лабораторіях визначається як інструмент, що механізує етапи від обробки зразків до утилізації пластин, коли результати готові, та доставки пластин до робочих місць [88, 89]. Наразі доступні дві автоматизовані системи: BD Kiestra Work Cell Automation (WCA) або TLA (Becton Dickinson, B.V., Drachten, Нідерланди) і Copan WASPLab (Copan Diagnostics Inc., Італія). Системи є модульними і налаштовуються під простір і потреби діагностичної лабораторії, наприклад, відповідно до типів зразків та їхньої кількості. Окрім преаналітичних етапів (відкриття контейнерів із зразками, підготовка зразків та мікробне поширення), система може включати автоматизовані аеробні та CO₂ інкубатори з рідерами чашок, а також конвесери для переміщення чашок між цими інструментами. Крім того, доступні автоматизовані піки колоній, з'єднані з автоматизованим тестуванням антимікробної чутливості (AST) та підготовкою для ідентифікації на основі MALDI-TOF MS (ID). Відповідно до кількості зразків, що надходять у конкретну лабораторію, пропонуються часткові або повні конфігурації. Переваги автоматизації та вплив на робочий процес лабораторії варіюються залежно від рівня автоматизації. У всіх випадках автоматизація сприяє усуненню повторюваних ручних завдань, знижує кількість помилок ідентифікації пацієнтів та покращує стандартизацію і відтворюваність культури [90, 91].

7.4.3.2 Покращення культивування бактерій сечі за допомогою автоматизованих процесів

Автоматизація культур сечі має кілька технічних переваг порівняно з ручним культивуванням [89]. Автоматизовані інструменти покращують ізоляцію колоній, навіть при змішаному рості, знижуючи потребу в субкультурах [92, 93]. Поживні середовища з культурою мікроорганізмів переглядаються через регулярні інтервали на моніторах високої роздільної здатності з різними технологіями освітлення та під різними кутами, щоб забезпечити раннє виявлення, ідентифікацію та, відповідно, більш раннє звітування про ріст [90, 94, 95]. Крім того, інкубація у стандартизованій температурі та атмосфері автоматизованих інкубаторів підвищує чутливість виявлення росту бактерій вже через 18 годин [59, 60]. Кілька досліджень описали значне скорочення часу виконання (ТАТ) до 5 годин від надходження зразків сечі до остаточного звіту про негативні культури сечі [90, 94, 96]. Однак, оскільки коротший час інкубації знижує виділення повільно зростаючих видів, необхідно знайти компроміс між зменшенням ТАТ і чутливістю раннього зчитування [96, 97]. Скорочення ТАТ залежить від організації преаналітичних, аналітичних (скринінгових та підтверджувальних тестів) та постаналітичних етапів. Скорочення ТАТ не таке значне з позитивними зразками сечі, як у випадку негативних зразків у процесі автоматизованого культивування. Результат більше залежить від рівня автоматизації та організації робочого процесу, включаючи постаналітичні етапи, і, зрештою, адаптації робочих змін персоналу в лабораторії для підтримки 24/7 сервісу або принаймні сервісу у дві зміни [89, 98, 99]. Цифрове зображення з кількісними алгоритмами дозволяє як кількісне виявлення росту, так і ідентифікацію видів бактерій, вирощених на хромогенних агарових пластинах [100–102]. Скорочення ТАТ на 14 годин від надходження зразка до звіту було досягнуто шляхом використання спеціальних правил для виявлення росту *E. coli* [95, 97]. Ідентифікація та класифікація інших мікроорганізмів все ще потребує вдосконалення [100]. Програмні алгоритми можуть допомогти у розрізненні негативних і позитивних зразків сечі [95]. Ефективність цих алгоритмів залежить від мікробного навантаження, типу видів, контрасту зображення колоній та пов'язаних технічних факторів, а також критеріїв інтерпретації первинних культур [100]. Майбутнім очікуванням від автоматизованих систем є автоматичний випуск негативних рутинних та хромогенних результатів культур з повністю

автоматизованим потоком роботи з сечею між усіма з'єднаними інструментами, що створює виклики в організації додаткових культур для повільно зростаючих видів. При впровадженні автоматизації бактеріології необхідно оцінити кілька факторів, окрім очікуваного покращення ефективності, точності та зменшення ТАТ [89, 98, 99]. Деякі з них узагальнені в Таблиці 34. Скорочення ТАТ може позитивно вплинути на управління пацієнтом та його результат. Однак це потребує подальшої оцінки, оскільки ця вигода тісно пов'язана з місцевою програмою контролю за використанням антибіотиків.

Таблиця 34

Важливі фактори при адаптації автоматизації бактеріології сечі

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">✓ Кількість тестів (щорічно та щодня)✓ Поширеність позитивних зразків сечі✓ Очікуваний пропуск зразків та час виконання✓ Робочі процеси та години роботи персоналу |
|---|

7.4.4 Розширена референтна процедура для бактеріальної культури (Рівень 3)

7.4.4.1 Призначення та обсяг референтної вимірювальної процедури для бактеріальних культур

Рівні точності вимірювальних процедур, що використовуються у цій настанові, описані у розділі 4. Розширений порівняльний метод (Рівень 3), офіційно названий референтною вимірювальною процедурою, є добре охарактеризованою процедурою з невеликою невизначеністю вимірювань, щоб забезпечити результати вимірювань, що відповідають їх призначенню [103]. Ця настанова використовує термін "вимірювання" часом також для якісних (номінальних шкал) досліджень, таких як ідентифікація видів бактерій, разом із порівняльними вимірюваннями в хімії або підрахунку частинок. Термін VIM 2.26 "Невизначеність вимірювання" є ключовим поняттям кількісних вимірювань, що виражається як кількісний результат = кількісне значення вимірювання з його невизначеністю ($x + u$). Це застосовується як до фактичних кількісних значень (шкала відношення), так і до кількісних величин за порядковою шкалою. Чітко зазначено, що це не застосовується до якісних (номінальних шкал) досліджень, таких як номінація зростаючого виду, що включає якісну варіативність, тобто невизначеність номінації (=класифікації) без кількісної оцінки. У бактеріальних культурах кількісне визначення колоній є офіційним "вимірюванням". Розширена референтна процедура (Рівень 3) в основному потрібна для бактеріальної культури:

- (1) Щоб перевірити початкову продуктивність рутинної кількісної бактеріальної культури (на Рівні 2) в місцевій клінічній епідеміології (у наявному закладі та в різноманітності зразків) або щоб підтвердити прийнятну продуктивність після суттєвих змін у модифікованій процедурі, наприклад, за допомогою нових реагентів, матеріалів або обладнання.
- (2) Щоб оцінити будь-які (автоматизовані) інструменти в бактеріології, призначені для виявлення, кількісного визначення або ідентифікації видів бактерій для клінічної діагностики, при перевірці приладу(-ів) відповідно до інструкцій виробника. Порівняння бажано проводити в тристоронньому порядку, порівнюючи результати автоматизованих приладів із поточною процедурою культури (на Рівні 2). Див. Розділ 7.8.1 для детальних перспектив.

У обох випадках перевірка лабораторією-кінцевим користувачем потребує сфокусованого плану аналітичної верифікації, включаючи зразки, процедури, матеріали та обладнання, персонал і оцінку результатів, які забезпечують докази, необхідні для підтвердження надійності рутинних культур лабораторії. Швидкі дослідження (Рівень 1 або Рівень 2), що використовуються для скринінгу на наявність клінічно значущої бактеріурії, потрібно порівняти з рутинними бактеріальними культурами на Рівні 2. Процедура Рівня 3 може бути обрана для вивчення зразків окремих пацієнтів або груп пацієнтів на основі специфічних клінічних потреб, наприклад, для підтвердження виявлення або ідентифікації тривалорослих видів мікроорганізмів.

7.4.4.2 Нормативні посилання

BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP та OIML. Міжнародний словник метрології – Основні та загальні поняття та пов'язані з ними терміни (VIM, 3-є видання, 2012) [103].

Міжнародна організація зі стандартизації (ISO). Стандарт ISO 15189:2022 [104].

Європейський Союз. Регламент (ЄС) 2017/746 щодо медичних виробів для діагностики *in vitro* [105].

7.4.4.3 Принципи референтної процедури при бактеріальній культурі сечі

Зміст розділу 7.3 «Процеси обстеження» у стандарті ISO 15189:2022 був використаний для створення структури запропонованої референтної процедури для бактеріальної культури сечі.

Принаймні, наступні особливості є важливими для референтної процедури у бактеріології:

- a) **Принципи процедури:** Принцип розширеної процедури бактеріальної культури сечі базується на культуральному методі з максимальною чутливістю для виявлення клінічно значущих уропатогенних видів при достатній відтворюваності навіть при низькій кількості колоній та з максимальною специфічністю для їх правильного виділення та ідентифікації. MALDI-TOF MS є інструментом для ідентифікації видів вирощених колоній.
- b) **Зразки:**
 - (i) Необхідні стандартні штами Американської колекції типових культур (ATCC) або еквівалентні контрольні штами представницьких уропатогенів для підтвердження порівнянності отриманих результатів між лабораторіями та перевірки теоретичної ефективності процедури.
 - (ii) Необхідно досліджувати клінічні зразки сечі, отримані з рутинної діагностики від змішаних популяцій пацієнтів, враховуючи потреби обслуговуваних клінічних підрозділів та різні методи збору і збереження сечі. Загальна кількість клінічних зразків, достатня для валідації самої референтної процедури, залежить від кількості використовуваних порядкових шкал (категорій) росту та покриття достатньої різноманітності бактеріальних видів.
- c) **Преаналітика:** Збір і збереження зразків повинні адаптуватися до місцевої практики, враховуючи вимоги, викладені в Розділі 3 цієї настанови. Необхідно досліджувати як контейнери без консервантів, так і контейнери з консервантами, які використовуються в місцевій практиці, і підтвердити їх відповідність регламенту ЄС IVDR 2017/746 (контейнери для зразків і контейнери) та регламенту ЄС MDR 2017/745 (пристрої для інвазивного збору сечі). Верифікація преаналітичних процедур або пристроїв зазвичай відокремлюється від верифікації аналітичної процедури обстеження, але аналітична

Клінічні рекомендації

верифікація повинна зібрати репрезентативну вибірку клінічно релевантних зразків від своїх клієнтських підрозділів (див. розділ 7.3.2 стандарту ISO 15189:2022).

- d) **Необхідне обладнання та реагенти:** Калібровані піпетки (об'ємом 10 мкл і в основному 100 мкл) мінімізують неточності, пов'язані з інокуляцією. Інокуляція петлею не забезпечує точних обсягів. Культуральні середовища та використовуване обладнання повинні відповідати регламенту ЄС IVDR 2017/746. Високоякісні культуральні середовища та метод їх зберігання повинні бути перевірені, щоб гарантувати стерильність перед використанням, відновлення, виявлення та ізоляцію уропатогенних бактерій.
- e) **Процес інокуляції, інкубації та зчитування культур:** Окрім точної інокуляції, практика нанесення мазків повинна бути стандартизована в лабораторії. Стабільність температури та створена атмосфера інкубаторів повинні вимірюватися та контролюватися. Додатковий час інкубації 24 години потрібен після рутинної інкубації протягом 18–24 годин в аеробній атмосфері, а також інкубація в атмосфері 5% CO₂ протягом 48 годин для виявлення всіх клінічно релевантних організмів. Рекомендується стандартизоване зчитування кількісних показників для відтворюваності категорій. Необхідно враховувати як якість, так і кількість ізольованих колоній.
- f) **Специфікації продуктивності та аналіз помилок:** Підсумок продуктивності та аналізу помилок повинен надати оцінку невизначеності отриманої референтної процедури. Детальний опис наведено нижче.

7.4.4.4 Детальні характеристики референтної процедури

Особливості процедури були розроблені на основі [91, 93, 106] з використанням експертного консенсусу.

Таблиця 35

Контрольні штами для бактеріальної культури сечі

Середовище	Вид мікроорганізму	ATCC	Інкубація	Очікувана реакція ^a
Хромогенне	<i>E. coli</i>	25922	35°C±2C аеробні умови	Ріст і зміна кольору
Хромогенне	<i>E. faecalis</i>	29219	35°C±2C аеробні умови, і 5% CO ₂	Ріст і зміна кольору
Хромогенне	<i>P. aeruginosa</i>	27853	35°C±2C аеробні умови	Ріст
Кров'яний агар	<i>S. pneumoniae</i>	6305	35°C±2C аеробні умови, і 5% CO ₂	Ріст, α-гемоліз

^a Ріст оцінюють після інкубації протягом 18–24 год. Для вибагливих організмів, оцінити додатково після 48-годинної інкубації

Зразки

- (1) Щонайменше чотири стандартні контрольні штами ATCC або еквівалентні контрольні штами уропатогенів з інших джерел необхідні для перевірки кількісного підрахунку колоній (Таблиця 35). Вони можуть включати, наприклад, *E. coli*, *E. faecalis* і *P.*

aeruginosa, які представляють аеробний ріст, тоді як *S. pneumoniae* і *E. faecalis* ростуть в атмосфері 5% CO₂. *S. pneumoniae* також представляє вибагливі види мікроорганізмів, незважаючи на те, що не є уропатогеном. Крім того, *E. coli* і *E. faecalis* також використовуються для оцінки кольору колоній на хромогенному агарі.

Приготуйте суспензії штамів 0,5 McFarland і розведіть до 10⁶ КУО/мл (10⁹ КУБ/л) у фізіологічному розчині 0,9% NaCl (фізрозчин). Нарешті, слід приготувати мономікробні серії розведення 1:10 при 10²–10⁵ КУО/мл (що відповідає 10⁵–10⁸ КУБ/л в одиницях SI), а також щонайменше чотири представницькі полімікробні комбінації.

Референтна процедура повинна бути валідована з використанням контейнерів як без консервантів, так і з консервантами, якщо необхідно тестувати вибагливі види мікроорганізмів.

- (2) Слід відібрати 50–100 клінічних зразків сечі від змішаних популяцій пацієнтів після рутинної діагностики, що відображають різноманітність зразків, отриманих від клінічних клієнтів лабораторії. Вони повинні включати різні методи збору сечі, репрезентативну різноманітність ізолюваних груп видів і полімікробних зразків, а також місцево використовувані консерванти, залежно від типу фактичної верифікації.

Процедура інокуляції: Для референтної процедури використовується піпетований об'єм 100 мкл для виявлення 10–1000 бактеріальних колоній/чашка при 10²–10⁴ КУО/мл (що відповідає діапазону 10⁵–10⁷ КУБ/л) з найвищою точністю візуального підрахунку 100 колоній/пластину при 10³ КУО/мл (10⁶ КУБ/л). Інокуляція об'ємом 10 мкл забезпечує виявлення росту до 10⁵ КУО/мл (10⁸ КУБ/л) з найвищою точністю при 10⁴ КУО/мл у разі необхідності. Після інокуляції каліброваною піпеткою необхідно обрати і стандартизувати патерн нанесення мазків (А) або (В), як показано в Розділі 7.4.2.

Відтворюваність підрахунків колоній вимірюється шляхом подвійної інокуляції з серійних розведень 1:10 штамів АТСС або еквівалентних штамів, або подвійної інокуляції клінічних зразків сечі без розведення. Зразки слід перемішати догори дном принаймні 10 разів, щоб створити рівномірну суспензію перед інокуляцією.

Поживні середовища: Основним агаром референтної процедури рекомендується використовувати хромогенний агар. Французьке товариство мікробіології та ESCMID рекомендують кров'яний агар як друге поживне середовище [107, 108].

Дефектні поживного середовища можуть призвести до хибних результатів. Необхідно виключити принаймні такі дефекти:

- (i) Погіршення хромогенного компонента через неналежні умови зберігання до використання або всередині автоматизованого інкубатора. Цю можливість можна виявити шляхом порівняння кольору колоній стандартних штамів АТСС або еквівалентних штамів, вирощених на хромогенному агарі, з очікуваними кольорами цих колоній.
- (ii) Втрата здатності до стимуляції росту: здатність використовуваного агару стимулювати ріст усіх основних уропатогенних видів підтверджується частотою ізолюваних видів з часом, щоб забезпечити виявлення повної епідеміології уропатогенів, запитуваних лабораторією.
- (iii) Забруднення: випадкове забруднення певної партії рідкісне, але можливе. Візуально перевірте кожну партію середовища при отриманні та перед використанням.

Умови культивування: Інкубатори лабораторного класу повинні підтримуватися як в аеробній атмосфері, так і в атмосфері 5% CO₂ для вибагливих видів мікроорганізмів, що ростуть на кров'яному агарі.

Клінічні рекомендації

Зразки на основному хромогенному агарі повинні культивуватися в аеробних умовах. Зразки на другорядному агарі повинні культивуватися як в аеробних умовах, так і в атмосфері 5% CO₂. Виявлення росту проводиться після інкубації при 35 ± 2 °C протягом 18–24 годин. Крім того, вибагливі мікроорганізми повинні бути виявлені після 48-годинної інкубації.

Зчитування росту: Бактеріальний ріст класифікується на негативні та 3 або 4 позитивні порядкові шкали (ранги) з приблизним підрахунком колоній відповідно до Таблиці 36. Оскільки підрахунок щільних колоній є неточним через їх злиття, для відтворюваності рекомендується використовувати локально розроблені сітки для підрахунку [106]. Як полімікробний, так і мономікробний ріст повинні повідомлятися як підрахунок колоній у референтній процедурі.

Для додаткових робочих кроків, таких як визначення виду за допомогою MALDI-TOF або тест AST, необхідно мати принаймні три подібні дискретні колонії (щоб уникнути виняткових варіантів), що є визначенням успішної ізоляції виду [109].

Ідентифікація видів: Деякі види, такі як *E. coli*, можуть бути ідентифіковані безпосередньо на хромогенному агарі за допомогою швидкого тесту. Аналіз MALDI-TOF MS необхідний для референтної ідентифікації видів.

Підготовка оператора: Лабораторні спеціалісти, які виконують референтну процедуру на практиці, повинні заздалегідь ознайомитися та пройти підготовку, щоб опанувати ключові принципи надійної та стандартизованої процедури роботи. Варіабельність між спостерігачами повинна бути порівняна заздалегідь, щоб оцінити рівні людської невизначеності при ручній роботі та інтерпретації.

Таблиця 36

Кількісна інтерпретація росту

Обсяг інокуляту	Кількість колоній на чашці	Колонійутворюючі одиниці КУО/мл	Колонійутворюючі бактерії КУБ/л
10μL	10	10 ³	10 ⁶
	100	10 ⁴	10 ⁷
	1000	10 ⁵	10 ⁸
100μL	10	10 ²	10 ⁵
	100	10 ³	10 ⁶
	1000	10 ⁴	10 ⁷
	10000	10 ⁵	10 ⁸

7.4.4.5 Специфікації продуктивності для референтної бактеріальної культури

Точність ідентифікації (номінація): Референтна процедура рекомендується для ідентифікації всіх інокульованих колоній у змішаних суспензіях контрольних штамів ATCC або еквівалентних штамів. Вона також повинна ідентифікувати принаймні 95% уропатогенних видів із клінічних зразків при 10³ КУО/мл (10⁶ КУБ/л) і принаймні 90% з них при 10² КУО/мл (10⁵ КУБ/л).

Якість ізоляції: Щонайменше три подібні дискретні колонії повинні вирости на пластині, щоб дозволити проведення додаткових тестів, таких як MALDI-TOF або AST.

Точність кількісної оцінки (підрахунку): Збіг кількісних підрахунків колоній між двома паралельними інокуляціями з 100 мкл (та додатково 10 мкл) клінічних зразків з використанням референтної процедури повинен бути порівняний у крос-таблиці,

використовуючи негативні та зазвичай три або чотири позитивні порядкові шкали, тобто 10^2 – 10^5 КУО/мл (що відповідає 10^5 – 10^8 КУБ/л відповідно). Менше 30% зразків повинні давати негативний результат у культурі. Застосовуються відповідні статистичні методи додатково до клінічного судження результатів. Можливість використання статистики Каппи Коена описана в розділі 5.2.3.3 для результатів порядкової шкали з тест-смужками для сечі [110, 111].

Точність кількісної оцінки: Коефіцієнт варіації відтворюваності (CV) підрахунків колоній отримується з 10 повторних культур стандартних штамів АТСС або еквівалентних контрольних штамів, використовуючи середнє значення та стандартне відхилення результатів. Зверніть увагу, що підрахунок колоній має притаманну варіативність, зазвичай змодельовану розподілом Пуассона (Розділ 7.4.2). Приклад для інтерпретації:

Коефіцієнт варіації відтворюваності (CV) повинен наближатися до теоретичної неточності, що випливає з розподілу Пуассона, теоретичного CV. Оскільки стандартне відхилення розподілу Пуассона $1\sigma = \sqrt{n}$, де n = кількість колоній на пластині, 95% довірчий інтервал може бути наближений до меж $\pm 2\sigma$. Для підрахунку колоній 10/пластину $1\sigma = \sqrt{10} = 3,1$. Тоді 95% довірчий інтервал дорівнює ± 6 колоній/пластину (4–16 колоній/пластину). Спостережуваний коефіцієнт варіації (CV) із зразками пацієнтів бажано $< 2 \times$ теоретичний CV Пуассона.

Аналіз джерел варіації: Підрахунок колоній у культурі слідує неточності статистики Пуассона. І систематичні помилки (зміщення), і додаткова випадкова варіація (збільшена неточність) підвищують варіативність отриманих підрахунків колоній у культурі, що збільшує невизначеність вимірювання (MU).

Спостережувана невизначеність повинна бути переглянута в підсумку валідації отриманої референтної процедури для бактеріальної культури. Термін VIM 2.33 "Бюджет невизначеності" є "заявою про невизначеність вимірювання", що застосовується лише до кількісних величин. Для номінальних досліджень, таких як ідентифікація видів у бактеріальній культурі, слід спробувати оцінити сукупний рівень неправильної класифікації виділених видів мікроорганізмів із клінічних зразків, включаючи принаймні такі можливі джерела невизначеності:

- зразки (такі як типи референтних штамів або бактеріальних видів у клінічних зразках,
- спосіб збору з полімікробним фоном і умови зберігання),
- інструменти та методи інокуляції,
- властивості та збереження поживних середовищ,
- інструменти та умови, які використовуються для інкубації чашок з поживним середовищем,
- методи зчитування, ізоляції колоній та ідентифікації виділених видів мікроорганізмів, людські фактори (показані шляхом порівняння між спостерігачами після навчання).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 60: Кваліфікована референтна процедура (Рівень 3) рекомендується для використання в бактеріальних культурах (1) для перевірки необхідної ефективності рутинної бактеріальної культури (на Рівні 2) або (2) для оцінки будь-яких інструментів у бактеріології, призначених для виявлення, кількісного визначення або ідентифікації видів бактерій для клінічної діагностики відповідно до необхідних специфікацій продуктивності. (1, A)

7.5 Кількісне визначення бактеріурії

7.5.1 Основи щодо меж клінічно значущої бактеріурії

7.5.1.1 Одиниця, рекомендована для вираження концентрацій бактерій

Автоматизований підрахунок різних частинок у зразках сечі [112, 113] відновлює міжнародну стандартизацію кількостей і одиниць виміру [114]. Одиницею SI для об'єму в

концентраціях частинок є частинки/літр (л), наприклад, підрахунок лейкоцитів у сечі та інших рідинах тіла виражається як $WBC\ 80 \times 10^6/\text{л}$ [115, 116] (див. Розділ 6.2.2).

Концентрації бактерій, підраховані безпосередньо в рідинах організму, відрізняються від тих, що отримані як колонії після бактеріальної культури. Традиційною одиницею виміру концентрації бактерій після культивування була кількість колонієутворюючих одиниць на мілілітр (КУО/мл). Одиницею SI з об'ємом у літрах є КУО/л (кількість колонієутворюючих одиниць/літр), що було прийнято Стандартом Великобританії для мікробіологічних досліджень [42]. Основні Європейські рекомендації з аналізу сечі (ECLM) пропонували замінити U на V, запропонувавши одиницю на основі літрів, КУБ/л (колонієутворюючі бактерії/л), щоб уникнути плутанини між експонентами, якщо лише об'єми мл були замінені на об'єми л [39]. Термін "бактерії" також відноситься до видимих дискретних об'єктів. Використання одиниць SI залишилося необов'язковим для сечі, здебільшого в наукових статтях про концентрацію частинок.

Клінічні мікробіологічні лабораторії переважно виражають результати культур в одиницях КУО/мл, подібно до інших зразків рідини організму, наприклад, мокротиння, бронхоальвеолярного лаважу або зразків катетера за допомогою кількісної техніки Брун-Буїссона. Перехід на одиниці SI (на літр) для різних культур має бути вирішений і стандартизований на національному рівні охорони здоров'я, щоб уникнути плутанини для клініцистів і ризиків для безпеки пацієнтів. У цій настанові для ясності використовуються як традиційні одиниці (КУО/мл), так і раніше прийняті одиниці SI (КУБ/л).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 61: Жодна рекомендація не надається щодо одиниць виміру для звітності культур бактерій сечі. Рекомендується національна гармонізація для уникнення плутанини серед професіоналів та ризиків для пацієнтів.

7.5.1.2 Значення низьких концентрацій бактерій та лейкоцитурії

Класична концепція значущої бактеріурії базується на тому, що кількість уропатогенів $\geq 10^5$ КУО/мл ($\geq 10^8$ КУБ/л) асоціюється з наявністю інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) з набагато вищою ймовірністю, ніж нижча кількість бактерій [117, 118]. Однак цей "Касс-номер" був заснований на дослідженнях, проведених виключно серед жінок пременопаузального віку з пієлонефритом. Незважаючи на цей факт, "Касс-номер" широко використовувався навіть для діагностики симптоматичних інфекцій нижніх сечовивідних шляхів. Проте, зростаючі клінічні докази показали, що кількість колоній, набагато нижча за межу 10^5 КУО/мл (10^8 КУБ/л), до 10^2 КУО/мл (10^5 КУБ/л), також асоціюється з інфекціями сечовивідних шляхів. Це особливо стосується жінок пременопаузального віку з симптоматичними інфекціями нижніх сечовивідних шляхів [119–121].

Низькі пороги для значущої бактеріурії знижують специфічність діагностики ІСШ, якщо низькі показники бактерій вважаються ознакою ІСШ незалежно від симптомів сечовивідних шляхів. Насправді наявність бактерій у низькій кількості часто представляє собою контамінацію або колонізацію. Таким чином, неселективна додаткова обробка всіх зразків сечі з низькою концентрацією бактерій створює необґрунтоване навантаження для мікробіологічної лабораторії, що супроводжується великою кількістю непотрібних антимікробних терапій. Практичне рішення проблеми навантаження пояснюється в Розділі 7.5.2, де обговорюються лабораторні ліміти прийняття рішень щодо значущої бактеріурії (Рисунок 8).

Низькі бактеріальні показники також можуть бути значущими при ІСШ у дітей [17, 122–124]. Однак забруднення бактеріями фекальної мікробіоти часто зустрічається у немовлят. Тому інші лабораторні показники, такі як лейкоцитурія, та клінічна картина повинні враховуватися для мінімізації хибнопозитивних, виключно культуральних діагнозів інфекцій сечовивідних шляхів у дитячому віці.

Виявлення лейкоцитурії у зразках сечі, що отримані, направляє оцінку та подальші діагностичні процедури в лабораторії загалом, оскільки підвищена концентрація лейкоцитів свідчить про активну запальну реакцію. Таким чином, концентрації уропатогенів 10^3 – 10^4 КУО/мл (10^6 – 10^7 КУБ/л) мають тенденцію бути клінічно релевантними, коли вони асоціюються з відповідними клінічними симптомами АБО лейкоцитурією [125–128].

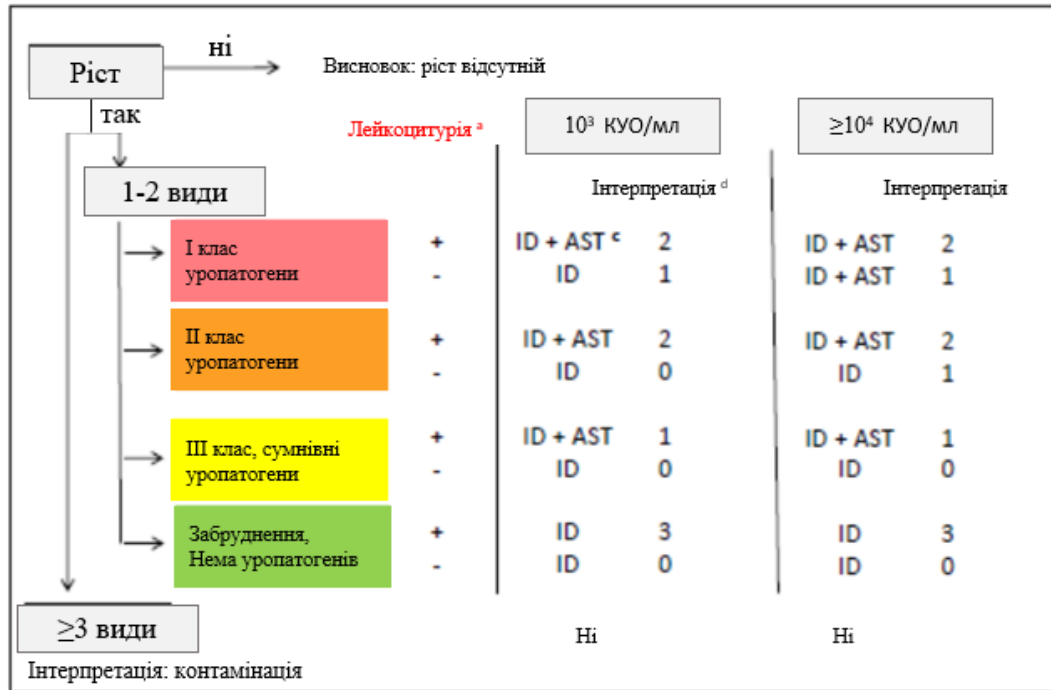


Рисунок 8. Загальний робочий процес первинних бактеріальних культур із рутинних зразків сечі.

Рисунок надає уявлення про те, як організувати рутинний робочий процес більшості культур сечі. Місцеві адаптації або додаткові деталі можуть бути враховані за необхідності. Пояснення до приміток:

^a) Наявність лейкоцитурії при $WBC > 30 \times 10^6/\text{л}$, з сірою зоною при 10 – $30 WBC \times 10^6/\text{л}$ (вимірюється підрахунком частинок або тест-смужкою, залежно від системи охорони здоров'я).

^b) Граничні показники колоній ділять процес, виражений за допомогою традиційної одиниці колонієутворюючих одиниць КУО/мл.

Альтернативні одиниці SI – це колонієутворюючі одиниці/л (рекомендація Великобританії) або колонієутворюючі бактерії, КУБ/л, які можуть бути прийняті після національних рішень. 10^3 КУО/мл (еквівалент 10^6 КУБ/л) представляє граничну кількість значущого росту в рутинних культурах.

^c) ID=ідентифікація до рівня виду; AST, тест на чутливість до антимікробних препаратів.

^d) Клінічні коди інтерпретації 0–3 докладніше пояснюються в тексті нижче.

7.5.1.3 Рівень значущої бактеріурії залежно від способу збору

Поріг для значущої бактеріурії залежить від способу збору сечі та детальної процедури збору (див. Розділ 3.2). Для сечових культур, отриманих шляхом надлобкової аспірації (SPA), будь-яка кількість уропатогенів вважається клінічно значущою. Тому сечові культури, отримані через SPA, слід готувати таким чином, щоб навіть дуже низькі концентрації патогенів, наприклад, 10^2 КУО/мл (10^5 КУБ/л), можна було виявити з упевненістю. Те ж саме стосується зразків сечі, отриманих через пункцію ниркової миски або пієлостоми, або тих, що

призначені для діагностики хронічного бактеріального простатиту і отримані після масажу простати (процедура Мірса і Стамея, див. Розділ 3.2.9).

У разі одноразової катетеризації значущими вважаються бактеріальні показники від 10^3 КУО/мл (10^6 КУБ/л), якщо симптоми вказують на інфекцію сечовивідних шляхів [14].

Не рекомендується брати зразки сечі для бактеріального аналізу з постійних катетерів через швидкий розвиток бактеріального біоплівки в катетерах, що ускладнює оцінку значущості виявлених видів (див. Розділ 3.2.4). Замість цього рекомендується збирати зразок після видалення старого катетера та взяття зразка через новий.

Щодо середньої порції сечі (СПС), поріг визначається відповідно до уропатогенної групи, мономікробного або полімікробного росту в культурі та клінічної картини. Клінічні дані часто важко отримати точно для мікробіологічних лабораторій. Значущим вважається поріг 10^3 КУО/мл (10^6 КУБ/л) з СПС у жінок, які мають відповідні симптоми інфекції сечовивідних шляхів та низьку бактеріурію з уропатогеном класу I, *E. coli* [121] або *S. saprophyticus*. Те ж саме стосується пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю або діалізним лікуванням, а також багатьох урологічних пацієнтів [9].

На додаток до клінічного діагнозу, низка інших причин може призвести до низької концентрації бактерій у культурі сечі (Таблиця 37).

Таблиця 37

Причини низької концентрації бактерій у середній порції сечі

- Рання стадія інфекції
- Високий об'ємний темп (діурез)
- Симптоми терміновості (короткий час інкубації сечового міхура)
- Наявність антибіотиків у сечі
- Низький рН сечі
- Забруднений зразок
- Наявність резидентних бактерій у сечовому міхурі (уробіом)

7.5.1.4 Полімікробний ріст

Склад виявлених бактерій є інформативним для оцінки значущості кількісного результату культури. Чисті культури одного типового уропатогену вказують на причинну роль. Виявлення більше ніж одного організму в зразку сечі слід інтерпретувати з урахуванням наявності одного домінуючого організму, способу збору та успішності збору зразка, наявності ознак, які вказують на справжню інфекцію (наявність лейкоцитів), клінічних ознак, симптомів і клінічної історії пацієнта.

Можуть траплятися справжні інфекції з двома видами. Коли ідентифікуються два уропатогени, для кожного виду слід зазначати кількість колоній. У більшості випадків наявність більше ніж двох видів у зразку сечі інтерпретується як забруднення, яке не має діагностичної цінності. Пацієнт повинен надати новий зразок після детальних рекомендацій, як мінімізувати ризик забруднення. Колонізація сечовивідних шляхів також часто виявляється, що може призвести до змішаного зростання навіть після успішного збору.

Якщо полімікробна культура домінована одним патогеном (тобто з кількістю колоній щонайменше на два порядки більше, ніж у інших видів), цей патоген вважається більш імовірним збудником інфекції, ніж інші види. У полімікробних культурах з меншими відмінностями в кількості вирощених видів жоден із виявлених видів не є ймовірним збудником. Концепція «провідного патогену» була підтверджена лише кількома молекулярно-біологічними дослідженнями [129]. Проте вона прагматично стала загальноприйнятою в багатьох лабораторіях. Обов'язковою умовою для концепції провідного патогену є суворе дотримання встановлених переданалітичних процедур: неналежні умови можуть призвести до

вторинного зростання різних бактерій у зразку, що підриває виявлення провідного патогену. Деталі щодо збору однопорожнинних зразків сечі дивіться в Розділі 3.2 та Додатку I.1.

7.5.2 Лабораторні межі прийняття рішень, пов'язані зі значущою бактеріурією

Бактеріологічна діагностика зразків сечі пацієнтів із підозрою на ІСШ включає виявлення уропатогенів, визначення їх кількості та проведення додаткових тестів, необхідних для точної ідентифікації патогена (зазвичай до рівня виду) та оцінки його чутливості до антибактеріальних засобів на основі місцево узгоджених критеріїв.

Лабораторна оцінка значущості бактеріурії включає такі фактори:

- (i) Вид: уропатогени (типові та потенційні) з кількістю колоній від 10^2 до 10^3 КУО/мл (10^5 до 10^6 КУБ/л), див. Таблицю 33.
- (ii) Лейкоцитурія
- (iii) Спосіб збору зразків
- (iv) Симптоми або ознаки локалізованої чи загальної інфекції або медична історія в окремих випадках, передані разом із (електронними) запитами
- (v) Безсимптомна бактеріурія, див. Розділ 1.2.2.

На основі зазначених факторів пропонується загальна схема для процесу бактеріології рутинних зразків сечі (Рисунок 8) [7, 15, 41]. Основна мета цієї схеми полягає в тому, щоб рекомендувати планування рутинного навантаження та дозволяти скорочувати час обробки зразків, переважно середньої порції сечі, залишаючи додатковий час для специфічних зразків і зразків від пацієнтів із високим ризиком (див. Розділ 1.2).

Навмисно, деталі щодо проміжних категорій, таких як зразки від одноразових катетеризацій (Розділ 3.2.3) або з постійних катетерів (Розділ 3.2.4), не включені в Рисунок 8 для збереження чіткості. Рекомендується адаптація до місцевих популяцій пацієнтів, всіх способів збору та переданалітичних і аналітичних процесів, що призводить до більш детальних операційних процедур. Для специфічних зразків, таких як зразки, отримані шляхом пункції сечового міхура (надлобкова аспірація), ниркової миски або сечі, що виводиться після масажу простати (процедура Мірса і Стамея, Розділ 3.2.9), доцільно повне оцінювання з ідентифікацією та тестуванням на антимікробну чутливість, починаючи з кількості колоній $\geq 10^2$ КУО/мл ($\geq 10^5$ КУБ/л) (див. також Розділ 7.4.1.2). Ідентифікація (ID) бактеріальних видів має бути виконана в усіх випадках, за винятком випадків, коли в культурі виявлено 3 або більше видів (забруднення). Пропозиція також включає критерії для тестування на антимікробну чутливість (AST) виділених видів.

Наявність лейкоцитурії слід оцінювати при пороговому значенні приблизно 30 лейкоцитів $\times 10^6$ /л із сірою зоною 10 – 30 лейкоцитів $\times 10^6$ /л [130], пам'ятаючи, що лейкоцитурія може бути відсутньою у пацієнтів із нейтропенією (див. Розділ 6.5.1 щодо аналітичних варіацій кількості лейкоцитів). Також можливо використовувати тест-смужку (за допомогою тесту на естеразу та нітриту, див. Розділ 5.2.2), залежно від перевіреної чутливості та специфічності серед обслуговуваних пацієнтів у місцевій практиці. Лабораторна схема, показана на Рисунку 8, підтримує інтерпретацію результатів первинних культур сечі та направляє подальші процедури обстеження.

Крок 1: Забруднення

Після інкубації протягом 16–24 годин робочий процес поділяється на випадки, коли на поживних середовищах немає росту, і випадки з ростом. У останніх він далі диференціюється на дві можливості:

Ріст трьох або більше різних бактеріальних ізолятів. На практиці ця ситуація зазвичай свідчить про забруднення під час процесу збору мікробіотою шкіри рук, периуретральної або

генітальної області, а іноді й мікробіотою кишечника. Відрізнити забруднення зразка периуретральною або генітальною мікробіотою від справжнього уробіому сечового міхура не є легко для мікробіолога, оскільки деякі види спільні для обох спільнот. Зазвичай потрібне повторне збирання. Повідомлення про «полімікробну культуру, яка потенційно відповідає забрудненню» призначене для підвищення обізнаності та надання можливості пацієнтам і клінічній команді покращити переданалітичний етап. Приклад звіту: *«Виявлено більше двох видів мікроорганізмів, що свідчить про забруднення зразка. Якщо підозрюється ІСШ, рекомендується ретельний збір нового зразка»*. Концепція провідного патогену обговорюється в Розділі 7.5.1.4. Наявність одного або двох різних ізолятів. Перейдіть до кроку 2.

Крок 2: Уропатогенна група

Ідентифікуйте бактеріальний ізолят до рівня виду. Віднесіть виявлені види до однієї з чотирьох груп у Таблиці 33. Рекомендується робочий процес у межах Класу III, за винятком дріжджів.

Крок 3: Лейкоцитурія

Після віднесення до уропатогенної групи враховується наявність лейкоцитурії (≥ 30 лейкоцитів $\times 10^6/\text{л}$), оскільки це підвищує ймовірність ІСШ. На межі $10\text{--}30$ лейкоцитів $\times 10^6/\text{л}$ можна зробити заяву «врахуйте щільність сечі та клінічну картину, пов'язану з дизурією».

Якщо в лабораторії немає можливості визначити лейкоцитурію, необхідно локально вирішити, чи слід припускати наявність лейкоцитурії та проводити подальші дослідження визначення чутливості до протимікробних препаратів відповідно. Тоді звіт слід доповнити заявою, наприклад: «Врахуйте клінічну картину та лейкоцитурію при інтерпретації результату культури сечі».

Крок 4: Кількість колоній

Наступний робочий процес поділяється на зразки з граничною кількістю колоній 10^3 КУО/мл (10^6 КУБ/л) і зразки з вищими кількостями колоній $\geq 10^4$ КУО/мл (10^7 КУБ/л).

Крок 5: Тест на антимікробну чутливість

Обстеження може включати продовження до AST, як показано на Рисунку 8. Інтерпретаційні тексти обстежень рекомендується гармонізувати в клінічних звітах за допомогою кодованих заяв.

Нижче наведено приклад списку заяв:

- 0=Виявлені мікроорганізми, ймовірно, не викликають ІСШ (навіть за наявності відповідних симптомів).
- 1=Виявлені мікроорганізми, можливо, викликають ІСШ при певних клінічних станах (імунокомпрометовані пацієнти, рання інфекція...) за наявності відповідної клінічної картини.
- 2=Виявлені мікроорганізми зі значною кількістю колоній. ІСШ є ймовірною при наявності відповідної клінічної картини.
- 3=Мікроорганізми не виявлені з використаною культурною процедурою. Антибіотикотерапія? За наявності відповідної клінічної картини розгляньте спеціальні тести для інших мікроорганізмів, наприклад, хламідій, мікоплазм, уреоплазм, *M. tuberculosis*, *N. gonorrhoeae*.

Необхідно локально розглянути питання щодо рутинного повідомлення заяви 3 у разі відсутності зростання.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 62: Рекомендується використовувати схему для рутинних зразків сечі як практичну рекомендацію для бактеріологічних лабораторій для організації їх робочих процесів, починаючи з середньої порції сечі. Вона відкрита для модифікацій на основі конкретних зразків або популяцій пацієнтів, а також місцевої епідеміології уропатогенних видів у лабораторії. (1, B)

7.6 Ідентифікація бактеріальних видів

Бактерії та дріжджі з зразків сечі пацієнтів, які страждають на ІСШ, необхідно ідентифікувати до рівня виду.

Точна ідентифікація виду важлива для віднесення ізолюваних бактерій до однієї з різних груп уропатогенності, і її потрібно включити у випущений мікробіологічний звіт (див. Розділ 7.5.2). Крім того, це особливо необхідно для коректного проведення AST, стандартизованого Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST). EUCAST надає контрольні точки та технічні аспекти фенотипового тестування антимікробної чутливості *in vitro* та виконує функції комітету з контрольних точок Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) та Європейського центру профілактики та контролю захворювань (ECDC). EUCAST також публікує широко використовувані мікробіологічні стандарти, які щорічно оновлюють клінічні контрольні точки для визначення чутливості до протимікробних препаратів [131].

Визначення чутливості до різних антибіотиків для ІСШ відповідно до вимог EUCAST потребує ідентифікації уропатогену до рівня виду, наприклад, у межах порядку *Enterobacterales*. Наприклад, деякі рекомендовані контрольні точки визначення чутливості до протимікробних препаратів застосовні лише до певних видів *Enterobacterales*, таких як *E. coli*, *Klebsiella spp.* (крім *Klebsiella aerogenes*), *Raoultella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* або *P. mirabilis*. Це стосується, наприклад, поширених антибіотиків, таких як пероральні цефуроксим і темоциклін, а також пероральні фосфоміцин, нітрофурантоїн і нітроксолін.

7.6.1 Біохімічна ідентифікація культур бактерій та дріжджів

Традиційний спосіб ідентифікації бактерій та дріжджів, виділених із зразків сечі, полягає у використанні біохімічних тестів, які ґрунтуються на здатності або нездатності ізолюваних видів метаболізувати кожний окремий тестований субстрат. Ці метаболічні реакції відбуваються в окремих реакційних камерах діагностичного пристрою. Кольорові індикатори дозволяють виявити результат кожного тесту. Послідовність відповідей "так-ні" дає біохімічний код, який ідентифікує кожен вид. Клінічні лабораторії зазвичай використовують напівавтоматичні або повністю автоматизовані прилади для ідентифікації бактерій і дріжджів із зразків сечі, порівнюючи отримані результати з базою даних біохімічних кодів, наданою приладом.

Якщо лабораторії вирішують використовувати ручні біохімічні тести, комерційні набори доступні. Крім того, окремі біохімічні тести, наприклад, у поєднанні з хромогенним агаром, можуть дозволити ідентифікацію деяких уропатогенних бактерій на пластині. Рекомендується міжнародний посібник для підтвердження поточної практики, наприклад, оновлений "Clinical Microbiology Procedures Handbook" Американського товариства мікробіології, на додаток до можливих національних рекомендацій. Лабораторії, які проводять виключно біохімічні тести, повинні забезпечити можливість ідентифікувати не лише загальні уропатогени до рівня бактерій виду, але й нові уропатогени, такі як *A. urinae*, *A. schaalii* і *C. urealyticum*, або забезпечити ідентифікацію нових уропатогенів в іншій лабораторії (див. Розділ 7.2.3).

7.6.2 MALDI-TOF MS для ідентифікації культур бактерій та дріжджів

Системи на основі MALDI-TOF MS замінили традиційні біохімічні методи ідентифікації мікроорганізмів у багатьох мікробіологічних лабораторіях. Вони мають кілька переваг перед традиційною біохімічною ідентифікацією: простота використання, надійність, точність, низька собівартість і – перш за все – швидкість, яка може допомогти покращити прогноз пацієнта.

Сучасний MALDI-TOF MS здатний ідентифікувати понад 2000 видів, включаючи клінічно значущі уропатогени, протягом кількох хвилин [75, 132]. На практиці лабораторії повинні підтримувати свої бібліотеки MS оновленими, щоб мати можливість ідентифікувати встановлені уропатогени.

Ідентифікація бактерій за допомогою MALDI-TOF MS потребує біомаси, яка менша за одну бактеріальну колонію на агарній пластині. Тому час інкубації на агарних пластинах може бути зменшений до кількох годин, зберігаючи при цьому надійну ідентифікацію [133]. Ідентифікація за допомогою MALDI-TOF MS обмежена лише наявністю відповідних референтних спектрів. Сучасні бази даних комерційних систем MALDI-TOF MS дозволяють ідентифікувати майже всі уропатогенні бактерії на рівні виду [132]. Навіть раніше неповні бази даних MALDI-TOF MS правильно ідентифікували 93 % і 82 % грамнегативних паличок до рівня роду та виду, тоді як біохімічна система правильно ідентифікувала 83 % і 75 % відповідно [134]. Наразі лише MALDI-TOF MS здатний надійно ідентифікувати нові уропатогени, такі як *Aerococcus spp.*, *A. schaalii* і *C. urealyticum* у клінічних лабораторіях за розумну вартість, оскільки наявні молекулярні методи не підходять для діагностичної лабораторії з високою пропускну здатністю. Щоб уникнути помилкової ідентифікації між *E. coli* та *Shigella spp.*, яка може трапитися з MALDI-TOF MS, *E. coli* легко відрізняється від *Shigella* за допомогою біохімічного тесту [132].

На якість спектрів у вимірюваннях MALDI-TOF MS впливають кілька факторів. Погані спектри призводять до недостатньої ідентифікації бактерій у зразку. Найважливішими факторами є неправильне вилучення білків перед аналізом MALDI-TOF MS та змішані мікроорганізми у зразку, який наноситься на MALDI-TOF MS [135]. У разі невизначеної ідентифікації на рівні виду, наприклад, низький рівень відповідності з бібліотекою посилянь, користувачам слід розглянути можливі фактори, що заважають, і забезпечити належне вилучення білків. Для деяких тісно пов'язаних видів певного роду специфічна ідентифікація відповідного виду може бути складною за допомогою MALDI-TOF. Це також стосується ідентифікації за допомогою біохімічних тестів або секвенування рибосомної ДНК. Таким чином, у таких випадках пропонується звітувати про групу видів або комплекс видів (наприклад, комплекс *Enterobacter cloacae*).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 63: Бактерії та дріжджі, виявлені в зразках сечі, необхідно ідентифікувати до рівня виду, щоб забезпечити належну клінічну діагностику та мати можливість оцінити їх чутливість до антимікробних препаратів. Рекомендується враховувати обмеження різних методів ідентифікації, щоб уникнути дефіцитної ідентифікації або помилкової класифікації. (1, A)

7.7 Тестування на антимікробну чутливість

Мета тестування на антимікробну чутливість (AST) полягає в тому, щоб дозволити клініцисту вибрати правильний антибіотик для лікування інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) і допомогти дослідити причини невдач лікування. Чутливість патогенних організмів до антибіотиків є важливою, якщо вони з високою ймовірністю викликають ІСШ. Щоб зменшити

навантаження на лабораторії та уникнути непотрібного або шкідливого антимікробного лікування, рекомендується обмежене продовження AST після ідентифікації зразка (ID) на основі уропатогенних груп і кількості колоній, як показано на Рисунку 8. Візерунки чутливості до антибіотиків окремих видів значно відрізняються залежно від географічного розташування, популяцій пацієнтів та попереднього використання антибіотиків.

Лабораторії повинні звертатися до щорічно переглянутих і оновлених документів Європейського комітету з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) для вибору своїх практик [136]. Заохочується національні рекомендації, включаючи мінімальний вибір антибіотиків на основі рекомендацій EUCAST, щоб підвищити клінічну ефективність AST і спрямовувати клініцистів до використання недорогих і ефективних антибіотиків, які найменше ймовірно викликають резистентність у регіональній системі охорони здоров'я.

7.7.1 Доступні процедури

Антибіотикочутливість можна оцінити за допомогою фенотипових або генотипових процедур. Фенотипові методи, наприклад метод диско-дифузії або бульйонні розведення, надають пряму інформацію про чутливість даного мікроорганізму до антимікробних агентів у визначених концентраціях. Одним із обмежень фенотипових методів на основі культур є швидкість, оскільки вони можуть вимагати до 48 годин для завершення, залежно від зростання та механізмів резистентності тестованих бактерій.

Генотипові методи, наприклад методи на основі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або секвенування генома, іноді використовуються для виявлення відомих геномних маркерів, які передбачають антимікробну резистентність.

Зі збільшенням бактеріальної резистентності до антибіотиків виникає потреба в надійних і своєчасних звітах AST. Ці звіти повинні бути доступні для антимікробного управління менш ніж за 8 годин, щоб оптимізувати лікування, зменшуючи емпіричні призначення антибіотиків. Це допоможе запобігти поширенню резистентних бактеріальних інфекцій, які пов'язані з високою захворюваністю, смертністю та витратами на охорону здоров'я.

7.7.2 Вибір процедури

Автоматизовані або напівавтоматизовані процедури розведення в бульйоні широко використовуються на додаток до стандартизованих процедур диско-дифузії [137]. Комерційні методи розведення та дифузії показали хорошу кореляцію з методами мікророзведення в бульйоні, які використовуються для визначення мінімальної інгібуючої концентрації (MIC) [138–141]. На всі результати AST можуть впливати багато факторів, таких як рН, і варіації якості дисків і агарового середовища [142, 143].

Переваги стандартизованого методу диско-дифузії включають наступні [144]:

- це дешево і не потребує спеціального обладнання,
- він підходить для більшості бактеріальних видів, навіть для повільно зростаючих або вимогливих,
- панель тестованих антибіотиків може бути легко адаптована до епідеміологічних потреб, можна розпізнати наявність полімікробних культур, і у разі полімікробної культури окремі патогени можуть бути ідентифіковані та ізольовані швидше, ніж за допомогою автоматизованих методів.

Однак основними недоліками процедури диско-дифузії є те, що вона триває 16–20 годин і не забезпечує значення мінімальної інгібуючої концентрації (MIC) [145]. Це дуже важливо під час призначення антибіотиків для лікування тяжких інфекцій або інфекцій, викликаних

мультирезистентними бактеріями. Для термінових цілей мікророзведення в бульйоні є еталонним методом для визначення MIC [146].

Автоматизовані процедури розведення мають переваги в спрощенні робочого процесу, скороченні часу виконання [147, 148] і забезпеченні кількісних результатів AST (MIC). Їхні обмеження включають обмежені панелі та неможливість тестування деяких вимогливих бактерій, наприклад, грампозитивних нових патогенів. Існують невизначеності, пов'язані як з визначенням MIC, так і з методами диско-дифузії [149]. Обидва методи AST мають недоліки для певних пар мікроорганізмів і антимікробних препаратів [150–153]. Деякі проблеми можна вирішити, використовуючи додаткові тести або альтернативні методи [151].

Швидке тестування на антимікробну чутливість

Нещодавно було розроблено швидке фенотипове AST (RAST) на основі диско-дифузії, яке забезпечує результати вже через 4–8 годин із використанням певних порогових значень [154, 155]. Однак RAST було встановлено лише для позитивних культур крові, і виконання тесту потребує дотримання суворого протоколу [156]. Наразі жодне швидке AST не рекомендується для рутинного робочого процесу з культурами бактерій із сечі. Текст нижче призначений для опису наявних обмежень, щоб обґрунтувати цю заяву.

Нестандартизований метод диско-дифузії, так званий «прямий AST» (dAST), був застосований до позитивних зразків сечі, поєднуючи бактеріальну інформацію з проточної цитометрії сечі [157, 158] або мікроскопічного дослідження [159–161], або прямий AST із первинного зразка сечі в поєднанні з ідентифікацією уропатогенів за допомогою MALDI-TOF MS [162]. Було продемонстровано позитивний вплив на вибір і використання вузькоспецифічних антимікробних засобів [159, 161]. Однак кілька основних недоліків dAST залишаються невирішеними: відсутність стандартизації та відтворюваності, а також відсутність кореляції зі встановленими еталонними методами. Чутливість виявлення поки що недостатня для значної частини зразків у клінічній діагностиці ІСШ, тип інокуляту не може бути належним чином контрольованим, змішане зростання призводить до марних результатів, характеристики сечі (наприклад, антимікробні засоби в сечі або змінний pH) можуть знизити надійність зон інгібування, і відсутність раннього виявлення резистентних мутантних ізолятів [163]. Крім того, зразки сечі з грампозитивними видами не підходили для dAST [157]. Також важливо підкреслити, що не існує порогових значень для визначення резистентності безпосередньо із сечі, оскільки порогові значення EUCAST (і CLSI) застосовні лише до визначених концентрацій патогенів, наприклад McFarland 0,5. Таким чином, поточний dAST не рекомендується в клінічній рутині.

Швидке імунохроматографічне (ICT) або хромогенне тестування

Комерційно доступні швидкі тести для виявлення специфічних антимікробних механізмів, таких як резистентність до метициліну через продукцію PLP2a у *Staphylococcus aureus*, резистентність до цефалоспоринов 3-го покоління у *Enterobacterales*, продукцію бета-лактамаз розширеного спектра та продукцію карбапенемаз. Деякі з них були оцінені на зразках сечі. Ці тести не можуть замінити AST. Щоб забезпечити продуктивність тесту, його медичну релевантність і ефективний лабораторний робочий процес, показання до цих тестів слід обмежити певними ситуаціями, коли ймовірність попереднього тесту висока і після консультації з клініцистом щодо впливу результату на антибіотикову стратегію.

Процедури генотипування

Процедури генотипування, наприклад методи на основі ПЛР або ізотермічної ампліфікації, забезпечують виявлення генів антимікробної резистентності. Вони є швидшими та специфічнішими, ніж фенотипові методи. Однак вони в основному залишаються допоміжними процедурами через такі основні недоліки, як відсутність повної кореляції

генотипу з фенотипом, виявлення неекспресованих генів, що призводить до хибнопозитивних результатів резистентності, відсутність звітування MIC, виключно виявлення генів, які вже відомі як пов'язані з резистентністю, але відсутність чутливості, коли генетичний механізм резистентності виду ще не визначено [147, 148, 164–166], комплексна розробка генотипових тестів є дуже дорогою – або неможливою – через велику кількість генів антимікробної резистентності, і поширені молекулярні тести, які ідентифікують виключно послідовність ДНК бактерій, взагалі не ідентифікують механізм резистентності, якщо він базується на рівні експресії загальнопоширеного гена, наприклад, підвищена експресія експортних насосів у мембрані клітини у разі резистентності до бета-лактамних антибіотиків.

Результати AST необхідно інтерпретувати в ширшій перспективі, оскільки знання основного механізму резистентності в кожному бактеріальному ізоляті може дозволити прогнозувати резистентність до інших антибіотиків, які ще не тестувалися. Важливо розуміти виявлені механізми резистентності, а також підтверджувати очікувані фенотипи, використовуючи експертні правила, опубліковані національними або міжнародними комітетами, такими як EUCAST [167], під час адаптації звітів AST до клінічних умов. Щоб запобігти зловживанню антибіотиками та сприяти призначенню вузькоспектральних антимікробних препаратів, європейським мікробіологічним лабораторіям рекомендується звітувати лише про вибіркові панелі антимікробної чутливості, враховуючи стать і вік пацієнта, а також резистентний профіль виділеного уропатогену [168, 169].

Який би метод не був обраний, процедура AST повинна бути стандартизована відповідно до процедури, рекомендованої EUCAST [145, 146, 167, 170–173], із застосуванням стандарту ISO 20776-1:2019 [174]. Критичні технічні моменти включають наступне: підготовка та зберігання середовищ, зберігання різних реагентів – особливо дисків і карток AST, підготовка чистого та стандартизованого інокуляту та умови інкубації [145, 146]. Ефективність AST залежить від тестованих штамів або видів, антимікробних засобів і фактичної процедури, що використовується. Її необхідно періодично оцінювати за допомогою різних методів і контрольних штамів якості, що використовуються в лабораторії, а також стежити за продуктивністю в програмах зовнішньої оцінки якості.

7.7.3 Нові технології для AST

Багато нових технологій вирішують обмеження поточних методів, такі як низька швидкість, необхідність у попередньому культивуванні або ідентифікації видів перед AST, низька чутливість, відсутність портативності, відсутність відмінності між живими та мертвими клітинами та труднощі у виявленні гетерогенних популяцій у межах одного ізоляту. Основною метою цих нових технологій є розробка платформ для швидкого та надійного виявлення антимікробної резистентності, щоб підтримати програми антимікробного управління у боротьбі проти резистентності.

Окрім секвенування генома та метагеноміки, нові методи для AST ґрунтуються на спектроскопії або мініатюризації, наприклад, мікрофлюїдиці. Платформи мікрофлюїдики здатні вимірювати швидкість росту окремих клітин бактерій, підданих дії антибіотиків, у мікрокамерах або каналах всередині чипа. Залежно від типу оптичного сенсора, поєднаного з мікрофлюїдним пристроєм, звіт про AST може бути отриманий від 5 годин до менш ніж 45 хвилин – навіть із зразків сечі з низькою кількістю колоній, якщо використовуються інтегровані етапи попередньої обробки [147, 148, 175–178].

Багатоцентрові оцінки або кілька окремих оцінок повинні вирішувати численні технічні деталі, такі як калібрування з референсними методами MIC, обробка некультурних патогенів, стандартизовані робочі процедури та програмні питання, перш ніж ці технології досягнуть рівня процедур, рекомендованих у рутинних лабораторних рекомендаціях.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 64: Цей посібник рекомендує документи Європейського комітету з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) щодо процедур тестування антимікробної чутливості (AST), включаючи нагадування про обмеження кожного методу. На даний момент жоден швидкий або прямий AST не може бути рекомендований для рутинного робочого процесу. Мікробіологічні лабораторії повинні дотримуватися національних програм антимікробного управління у своїх звітах про AST. (1, A)

7.8 Оцінка ефективності бактеріології сечі з визначенням характеристик ефективності

Покращення лабораторних технологій мають на меті врешті-решт покращити контроль захворювань. Пункти надання допомоги заохочуються консультуватися зі своїми лабораторними підрозділами під час перевірки своїх швидких тестів. Невеликі лабораторії потребують підтримки від більших національних лабораторій для перевірки нових інструментів, які вони планують використовувати. Оцінка ризиків клінічно неадекватних результатів є ключовим елементом при оцінці необхідного обсягу перевірки в кожному клінічному або лабораторному середовищі.

Акредитація згідно зі стандартом ISO 15189:2022 [104] надає широкі технічні та адміністративні рекомендації щодо перевірки та валідації методів вимірювання для медичних лабораторій. Впровадження нового обладнання та витратних матеріалів (пристроїв) регулюється Положенням ЄС про діагностичні медичні прилади для лабораторного використання IVDR 2017/746 (*in vitro* обладнання) [105] і Положенням ЄС про медичні прилади MDR 2017/745 (медичні прилади включають деякі інструменти та контейнери, які використовуються для збору зразків) [179].

7.8.1 Аналітична ефективність бактеріальних культур сечі

Будь-яка нова ручна або автоматизована процедура для бактеріальної культури сечі рекомендується бути валідованою відповідно до описаного референсного методу рівня 3 (Розділ 7.4.4). У конкретних адаптаціях або в перевірці лабораторіями кінцевих користувачів дослідники повинні детально описати свій фокус і обсяг їх перевірки або внутрішньої валідації, а також відповідний метод порівняння, включаючи розрахунки аналітичної ефективності та простежуваності відповідно до стандарту ISO 15189:2022. Існуючі національні стандарти або подібні вимоги необхідно дотримуватись під час впровадження нових ручних або автоматизованих процедур для бактеріальних культур сечі, наприклад, MiQ 30 Система управління якістю в Німеччині [180], Стандарти мікробіологічних досліджень у Великій Британії [181], *Qualité en microbiologie médicale* (QUAMIC) у Франції [182–184] або керівництво Американського товариства мікробіології щодо ISO 15189 [185].

Окрім зазначених стандартів та інструкцій, наведено кілька практичних зауважень до перевірки рутинних процедур для бактеріальної культури сечі.

Цілі: Заплановане клінічне використання або конкретні потреби керують застосуванням референсної процедури для бактеріальної культури сечі в лабораторіях кінцевих користувачів. Обсяг може включати інструментальний аналіз відповідно до описаної референсної процедури та оцінку клінічно необхідної різноманітності зразків пацієнтів і специфічних важливих видів, щоб підтвердити діагностичну ефективність у місцевому середовищі кінцевих користувачів. Також може знадобитися порівняння з референсною процедурою, щоб перевірити іншу суттєво відмінну ручну процедуру обстеження.

Референсна процедура для культури сечі також може застосовуватися для обмеженого обсягу, щоб оцінити окремі етапи процесу обстеження на переданалітичному, аналітичному або постаналітичному етапах. Це може включати оцінку ефективності з різних джерел зразків сечі, альтернативного обладнання, яке використовується для збору або зберігання сечі, альтернативних способів інокуляції гомогенізованих зразків, порівняння 2–3 поживних середовищ, обладнання для інкубації, атмосфери чи часу, або лише зчитування чашок Петрі з поживним середовищем. Обмежене застосування референсної процедури культури сечі може знадобитися, якщо рутинна бактеріальна культура не вважається достатньо точною для запланованого використання або якщо валідаційний матеріал, наданий виробником, не задовольняє місцеве використання.

Вибрані критичні етапи перевірки повинні мати чіткий вплив на лікування пацієнтів, щоб уникнути надмірного використання ресурсів. Регіональне співробітництво настійно рекомендується для розподілу завдань.

Референсна процедура потрібна для визначення та підтвердження ефективності спеціальних культур для виявлення вимогливих уропатогенів із клінічних зразків за допомогою тривалого часу інкубації (48 годин) та атмосфери з 5 % CO₂, як описано в Розділі 7.4.4. Оцінка верифікації може включати різні рівні ідентифікації видів у лабораторії або оцінку додаткових тестів, таких як підрахунок частинок у сечі (як бактерій, так і лейкоцитів), під час планування їх як частини рутинного робочого процесу (Розділ 7.8.3).

7.8.1.1 Протокол оцінки та планування

Докладний письмовий протокол (операційна процедура) та ресурси повинні бути створені як для аналітичного тестування, так і для навчання персоналу та зберігання експериментальних даних.

Оцінка аналітичної ефективності повинна враховувати всі ключові характеристики, описані для референсної процедури бактеріальної культури сечі в Розділі 7.4.4. У разі обмеженої адаптації слід зазначити вибір використаних характеристик референсної процедури. Якщо перевірка має на меті підтвердити діагностичну надійність передбачуваної процедури вимірювання, особливу увагу слід приділити достатній клінічній варіативності зразків з різних популяцій пацієнтів, способам збору сечі, а також клінічно важливим видам у догляді за пацієнтами. Відмінності між оптимізованою рутинною (передбачуваною) процедурою та референсною процедурою створюють систематичні помилки, які повинні бути враховані у кінцевій оцінці ефективності.

З іншого боку, основною метою не є переданалітична перевірка різних способів збору зразків, пристроїв, транспортування чи зберігання, що доцільно оцінювати окремо (див. також Розділ 7.4.4.3).

Аналітичну та діагностичну ефективність підтримують дані внутрішнього контролю якості, результати зовнішньої оцінки якості, навчання персоналу та опис локальних комп'ютеризованих інтерфейсів і передачі даних між лабораторними та лікарняними інформаційними системами.

Дослідження перевірки бактеріальної культури сечі можна порівняти з перевіркою, необхідною для клінічної культури крові, де практична порада полягає у тому, щоб почати з аналізу діагностичного процесу, зосереджуючись на критичному впливі різних етапів робочого процесу на результати пацієнта [186]. Різниця між культурами крові та сечі полягає у тому, що паралельні інокуляції можливі з одного зразка сечі, що дозволяє здійснювати пряме порівняння інструментів і процедур, використовуючи зразки пацієнтів, тоді як це не завжди можливо з зразками, зібраними для культури крові. На додаток до референсних досліджень із зразками пацієнтів, слід встановити ключові показники ефективності для подальшого аналізу критичних етапів у культурах сечі, подібно до тих, що використовуються для культур крові [186].

Потрібно описати загальний аналіз робочого процесу лабораторії, альтернативні процедури та етапи перевірки, час виконання та управління ризиками. Крім того, необхідно оцінити необхідні людські ресурси та навчання, як описано у стандарті ISO 15189:2022.

7.8.1.2 Зразки

Якщо рутинна (Рівень 2) ручна або автоматизована процедура порівнюється з референсною процедурою (Рівень 3), на практиці може знадобитися приблизно 100–1000 відібраних клінічних зразків, включаючи грампозитивні види. Насамперед важливо охопити клінічно суттєві критичні моменти з прийнятною невизначеністю в оцінці аналітичної ефективності, а не збирати визначену загальну кількість зразків.

Відібрані групи зразків повинні відображати місцеву поширеність видів (див. Таблицю 33), цілі запланованого аналітичного порівняння та необхідну точність результатів [90, 187]. Менше 30 % зразків повинні залишатися негативними в культурі, щоб >70 % зразків відповідали 3 (або за потреби 4) позитивним категоріям порядкової шкали полімікробного та мономікробного росту, які слід порівнювати між передбачуваною та референсною процедурами у перехресних таблицях 4×4 (або 5×5).

Види з різними вимогами до росту потребують різних порівнянь, коли це клінічно важливо.

Лабораторії повинні перевірити придатність своїх пристроїв до різних типів зразків сечі та процедур транспортування, за потреби. Штами контролю АТСС або еквівалентні слід відновити та протестувати, модифіковані з референсної процедури культури (Розділ 7.4.4), залежно від мети перевірки.

7.8.1.3 Обладнання, витратні матеріали та середовище

Використовувані продукти повинні відповідати вимогам MDR 2017/745 (збір зразків за допомогою інвазивних пристроїв) або IVDR 2017/746 (інструменти, інше обладнання та витратні матеріали, такі як первинні контейнери для збору та пробірки), як доведено або оцінено у окремих дослідженнях разом із виробником. Приклад цитування пов'язаний із пристроєм для зображення, який повинен бути валідованим виробником [188].

Калібрування та метрологічна простежуваність вимірювань мають відповідати принципам, викладеним у розділі 6.5 ISO 15189:2022 для обладнання, якщо це необхідно для забезпечення послідовності звітованих результатів. Щодо аналітичного середовища, тобто інкубаторів, простежуваність і моніторинг температур та специфічних атмосфер повинні бути задокументовані. У розділі 6.6 ISO 15189:2022 описані принципи приймальних випробувань реагентів і витратних матеріалів, включаючи піпетки.

Якість використовуваних середовищ для культур має перевірятися окремими інспекціями або експериментами, якщо це необхідно, незважаючи на сертифікат виробника. Спроможність середовищ сприяти росту, які використовуються для рутинних і референсних культур, можливо, потребує підтвердження шляхом порівняння здатності різних середовищ ізолювати один і той самий організм, використовуючи штами АТСС або еквівалентні контрольні штами, які є представниками уропатогенів. Стабільність середовищ в умовах навколишнього середовища також потребує оцінки.

Процесні дані повинні збиратися не лише з аналітичних результатів, але й із забезпечення достатньої кількості матеріалу для ідентифікації видів і антимікробного тестування (AST). Дані сервісу включають час виконання процедур у закладі, включаючи до- та постаналітичні етапи.

7.8.1.4 Практичні зауваження щодо верифікації рутинної процедури бактеріальної культури сечі

Інокуляція

Аналітична чутливість (межа виявлення кількості колоній) безпосередньо залежить від об'єму, який інокулюється на середовище (розділ 7.4.4.4). Лабораторія повинна визначити об'єми (1–100 мкл) і типи інокуляції в рутинних процедурах, залежно від використовуваного обладнання та клінічних зразків. Ручна процедура інокуляції менш схильна до перехресного забруднення, ніж автоматизована серійна інокуляція, оскільки зразки обробляються по одному (під безпековим шафою). Автоматизовані пристрої для інокуляції потребують оцінки щодо частоти перехресного забруднення, яке вони спричиняють. Шаблони розсіювання повинні бути експериментально визначені для забезпечення максимальної кількості та відтворюваності окремих колоній при інокуляції чистих і змішаних бактеріальних суспензій.

Невизначеність підрахунку колоній

Кілька змінних впливають на отримані підрахунки колоній, крім статистичної неточності (розділ 7.4.4.5), такі як спосіб збору зразків, підготовка зразків, час транспортування, культуральні середовища, процес інокуляції, температура інкубації та зчитування з пластин, а також відмінності між операторами. Важливо перевірити кандидату процедуру, використовуючи зразки з кількістю колоній, близькою до визначеного діагностичного діапазону кількісної оцінки (10^3 до 10^5 КУО/мл або 10^6 до 10^8 КУБ/л). Застосування сіток для підрахунку мінімізує варіативність при оцінці спостережуваних підрахунків. Відтворюваність підрахунків також може використовуватися для навчання технічного персоналу та підтвердження його компетенції. Отримані оцінки відтворюваності повинні бути обговорені в підсумку верифікаційного дослідження.

Правильність ідентифікації (номінація)

Кандидатна процедура повинна порівнюватися з референсною процедурою для отримання оцінки точності ідентифікації бактерій (рівень помилкової класифікації). Навчання технічного персоналу використанню мас-спектрометра повинно бути задокументоване. Ідентифікація до рівня роду або виду має оцінюватися за допомогою референсних штамів АТСС або еквівалентних штамів або клінічних штамів, ідентифікованих за допомогою референсних молекулярних процедур. Аналітична специфічність процедури ідентифікації визначається як здатність не відносити штам до таксона, до якого він не належить. Аналітична чутливість – це здатність відносити штам до таксона, до якого він належить. Ці визначення застосовуються як для ручних, так і для автоматизованих процедур у порівнянні з референсною процедурою.

Надійність виконання

Надійність виконання повинна перевірятися, якщо автоматизована ідентифікація застосовується в умовах, не рекомендованих виробником, зокрема щодо підготовки зразків, віку отриманих колоній, культуральних середовищ або стабільності реагентів.

Подальший контроль

Періодичні огляди результатів рутинної процедури культури необхідні для підтримки продуктивності в ізоляції та кількісній оцінці діагностичних результатів. Огляди також підтримують вирішення проблем у встановлених рутинних робочих процесах.

7.8.1.5 Характеристики продуктивності для рутинної бактеріальної культури (Рівень 2)

Характеристики продуктивності для рутинної бактеріальної культури сечі (Рівень 2) порівнюються з референсною процедурою (Рівень 3; розділ 7.4.4) за необхідності.

Правильність ідентифікації: Після інокуляції 10 мкл описана культура Рівня 2 бажано ідентифікує всі види в змішаних суспензіях референсних штамів АТСС або інших, і щонайменше 95 % уропатогенних видів з клінічних зразків у порівнянні з референсною процедурою Рівня 3 при 10^4 КУО/мл (10^7 КУБ/л). Чутливість $>90\%$ при 10^3 КУО/мл (10^6 КУБ/л) необхідна для рутинних зразків у порівнянні з референсною процедурою. Окрема оцінка потрібна для специфічних зразків, які потребують чутливості $>90\%$ при 10^2 КУО/мл (10^5 КУБ/л).

Причини помилкової класифікації на практиці: Частота помилкової класифікації ідентифікованих видів (помилково позитивних і негативних результатів або неправильних номінацій видів) повинна бути описана у порівнянні з референсною процедурою. Їх значущість повинна оцінюватися на основі щорічної поширеності зразків та різних ізолюваних видів у лабораторії.

Приклади помилкової класифікації проти референсної процедури

Нижченаведені приклади мають на меті надати деякі практичні причини помилково позитивних або помилково негативних результатів, які слід враховувати під час верифікації рутинної процедури культури:

- **Помилково позитивні результати** можуть виникати від забруднення мікробіотою промежини або зовнішніх статевих органів (транзиторна або резидентна мікробіота урогенітальної слизової оболонки) у звичайних зразках сечі, включаючи середню порцію сечі, постійний катетер і катетеризацію одноразовим катетером, дефектне збереження під час транспортування або в непрозорих аналітичних етапах з непідготовленим технічним персоналом.
- **Помилково негативні результати** можуть виникати через
 - (i) вимогливі патогени, які не ростуть на звичайних середовищах, наприклад, *Aerococcus spp.* або *A. schaalii*, або в рутинній аеробній атмосфері,
 - (ii) технічні проблеми у процесі збору, транспортування або культивування, такі як неправильне виготовлення або зберігання чашок з поживним середовищем,
 - (iii) занадто висока концентрація консерванту в невеликому об'ємі зразка,
 - (iv) заморожування зразка під час транспортування,
 - (v) нестандартні умови в атмосфері, температурі або часі інкубації,
 - (vi) антибактеріальні речовини (інгібітори росту) в сечі пацієнта, які можуть бути нелегко виявлені на агарному середовищі, або
 - (vii) неправильна класифікація виявлених ізолятів через технічні або людські помилки.

Якість ізоляції: На чашках повинно вирости щонайменше три окремі колонії для проведення додаткових тестів, таких як MALDI-TOF або AST. Частка ізоляцій низької якості у досліджуваних клінічних зразках повинна бути задокументована.

Точність кількісної оцінки (підрахунок): Повторюваність коефіцієнта варіації (CV) підрахунку колоній з 10 реплік може бути перевірена з вибраними стандартними штамми АТСС або еквівалентними референсними штамми, підраховуючи щонайменше близько 10 і 100 колоній/пластину, що відповідає 10^3 і 10^4 КУО/мл (10^6 і 10^7 КУБ/л), відповідно (після інокуляції 10 мкл), як за допомогою кандидатної процедури, так і референсної процедури.

Середні підрахунки обох процедур і їхні коефіцієнти варіації (CV) повинні бути задокументовані.

Якщо це необхідно в оцінці, є можливість для середньої неточності підрахунку колоній зі зразків пацієнтів, використовуючи дублікатні інокуляції 20–30 зразків і наступне рівняння для обчислення стандартного відхилення s :

$$s = \sqrt{[\sum(x_{i1} - x_{i2})^2/(2n)]},$$

де n = кількість дублікатних пар, а x_{i1} та x_{i2} є парними спостереженнями зразків $i = 1$ до n . Тоді $CV = s/x$ (середнє).

Теоретична неточність, $CV_{\text{theoretical}}$, виводиться з розподілу Пуассона (див. розділ 7.4.2).

Правильність кількісної оцінки: Узгодженість кількісних показників колоній у клінічних зразках між кандидатною та референсною процедурою слід порівняти за допомогою крос-таблиці, використовуючи інокуляцію 10 мкл або 100 мкл для досягнення 10^2 КУО/мл (що відповідає 10^5 КУБ/л). Неузгодженість між спостереженнями потребує оцінки з використанням відповідної статистики.

Невизначеність, пов'язана з оператором: Після первинного навчання та ознайомлення з верифікованою та референсною процедурами повинна бути задокументована узгодженість між операторами за допомогою крос-табуляції узгодженості або класифікації ідентифікованих/неправильно ідентифікованих видів, якщо це необхідно. Інтерпретація значної неузгодженості може проводитися статистично, але принаймні клінічно, на основі зібраних даних.

Індивідуальна продуктивність зазвичай відстежується в оглядах внутрішнього контролю якості (IQC) або в схемах зовнішнього контролю якості (EQA) лабораторії.

7.8.1.6 Аналіз джерел варіативності

Систематичні помилки (зміщення) та випадкова варіативність (підвищена неточність), що перевищують пуассонівську неточність, повинні бути описані як компоненти невизначеності вимірювань (MU) підрахунків. Розглянуті додаткові невизначеності включають ті, що вже описані для референтної процедури (розділ 7.4.4). Наведено кілька практичних прикладів:

- Варіативність між працівниками є більш важливою в клінічній практиці, ніж в обмежених технічних верифікаціях. Необхідно описати як внутрішні порівняння, так і результати зовнішніх схем оцінки якості.
- Причини підвищеної неточності в клінічних зразках сечі включають наявність лейкоцитів або інших частинок, якщо вони утворюють згустки, аморфний осад або слиз, що спричиняють нерівномірний розподіл бактерій у сечі.
- Аналітичне середовище включає варіативність принаймні щодо працівників, процесів збору і транспортування зразків, реагентів, матеріалів та аналітичних процесів.

7.8.2 Оцінка бактеріологічних робочих станцій, управління процесами та економіка

Впровадження автоматизації в бактеріологічне робоче середовище має кілька інших аспектів, окрім аналітичної продуктивності, які слід враховувати. Автоматизовані процеси загалом краще стандартизовані, простежувані та захищені, ніж ручні процеси, але деякі ризики ручних процесів зростають, і виникають нові ризики. Частота, тяжкість, виявлення і виправлення помилок в автоматизованих процедурах відрізняються від тих, що спостерігаються при ручних процедурах. Крім того, ризики при автоматизації залежать від

застосовуваних систем та рівня автоматизації. Тому обладнання, що претендує на впровадження, має бути ретельно оцінено, щоб підтвердити, що воно відповідає очікуваним характеристикам з мінімальним простом.

7.8.2.1 Специфічні цілі верифікації на бактеріологічних робочих станціях

Наведено наступні характеристики автоматизованої системи бактеріальної культури з кількома інструментами та конвеєрами як попередній контрольний список. Інші характеристики також можуть бути важливими на розсуд професіоналів лабораторії:

- (i) Якість відокремлення колоній на чашках із чистих культур і змішаних бактеріальних суспензій, що охоплює діапазон клінічно важливих кількостей колоній від 10^2 до 10^5 КУО/мл (10^5 до 10^8 КУБ/л).
- (ii) Повторюваність конкретних роботизованих процедур, якщо це застосовно.
- (iii) Точність цифрової обробки зображень пластин та їх зчитування, включаючи здатність виявляти полімікробний ріст.
- (iv) Запуск правил інтерпретації, наприклад, точність сортування чашок.
- (v) Правильність вибору колоній для ідентифікації та тестування антимікробної чутливості (AST).
- (vi) Невизначеність вимірювань навколо граничних значень для значущої бактеріурії та невизначеність, пов'язана з цифровими зображеннями та алгоритмами програмного забезпечення.
- (vii) Перехресне забруднення під час автоматизованої інокуляції зразків з високими бактеріальними концентраціями проти води (фізіологічний розчин).
- (viii) Відповідність стандартам роботи із невідповідними зразками, здатність обладнання їх ідентифікувати.
- (ix) Надійність, стабільність і стійкість реагентів та середовищ (умови зберігання поза та всередині приладу).
- (x) Продуктивність програмного забезпечення та проміжного програмного забезпечення в управлінні процесами, інтерфейс користувача та деталі взаємодії з лабораторними інформаційними системами, включаючи двосторонні з'єднання.
- (xi) Управління до- та постаналітикою: обладнання та процедури збору і доставки зразків до автоматизованої лабораторії, зберігання після аналізу та їх повторний виклик для подальшого аналізу.

7.8.2.2 Управління процесами

Управління ризиками в автоматизованій системі є критичнішим, ніж у ручних процедурах. Потрібно розглянути принаймні наступні аспекти:

- (i) Управління найбільш поширеними помилками та несправностями операторами лабораторії.
- (ii) Сервіс постачальника (цілодобово), процедури контактування, сервісна угода з можливістю та затримками втручання на місці та віддалено; доступність запасних частин.
- (iii) Визначення резервної процедури, включаючи альтернативні чашки або інші витратні матеріали у разі нестачі на складі постачальника.
- (iv) Підвищені ризики, пов'язані з рівнем автоматизації (основні ризики людських помилок, якщо лабораторія має інкубатори, але не має автоматизованої системи інокуляції).
- (v) Запуск сигналів тривоги для технічних помилок, включаючи робототехніку, результати автоматизованого зчитування чашок, сигнали про помилки інструментів і аналізуючого програмного забезпечення.
- (vi) Попереджувальні сигнали щодо хибних результатів через особливості бактеріальних видів і зразків пацієнтів.

- (vii) Умови навколишнього середовища, такі як температура в лабораторії, електропостачання та постачання пневматичного повітря, енергоживлення і тепло від комп'ютерів та кондиціонування повітря.
- (viii) Комп'ютерне обладнання та інтерфейси з аналітичними приладами та робототехнікою, з'єднання з автоматичним конвеєром, LIS та лікарняною інформаційною системою.
- (ix) Надійність, що вимірюється як відсоток простою (перерв у роботі) від загальної кількості робочих годин.

Планування людських ресурсів

Ретельне навчання персоналу є ключовим фактором для успішного впровадження автоматизації, включаючи планування нових робочих процесів та організації працівників, а також навчання нових навичок доступних професіоналів. Спільне планування з персоналом підтримує мотивацію та добробут під час змін. Підвищена доступність персоналу потрібна під час верифікації та періодів навчання, незважаючи на остаточну потребу в людських ресурсах.

7.8.2.3 Клінічний та економічний вплив нового робочого процесу в бактеріальній культурі сечі

Оцінка витрат/вигоди є необхідністю для керівництва лабораторії, включаючи всі витрати, вже описані в тендері на закупівлю обладнання та реагентів, обслуговування та сервіс, управління даними та оцінювані людські ресурси. Часто верифікація та повномасштабне впровадження нової системи створює перехідні витрати, незважаючи на зменшення витрат у новому процесі. Непрямі витрати, наприклад, пов'язані з обов'язковими змінами в робочому просторі, електропостачання або кондиціонування повітря, можуть стати несподіванкою. Співпраця з клієнтами також потребує часу відповідальних працівників.

Вплив зменшених строків виконання та нових лабораторних звітів може змінити результати в клінічних відділеннях, що може стати основним чинником до автоматизації. Зміни у запитах на бактеріальну культуру сечі необхідно обговорити з клінічними відділеннями та керівництвом лікарні, щоб максимізувати вигоди та мінімізувати витрати за рахунок оптимізованих робочих процесів.

7.8.3 Аналітичні характеристики для експрес-тестів у виявленні бактеріурії

Невизначальне визначення бактеріальної концентрації за допомогою експрес-тестів, наприклад, підрахунку частинок (методи рівня 2) і тест-смужок (методи рівня 1), використовується в діагностиці на місці догляду та інших методах діагностики симптоматичної бактеріурії шляхом виявлення лейкоцитів або бактерій до отримання результатів бактеріальних культур. Вони також можуть покращити робочі процеси в бактеріологічних лабораторіях.

Поєднання автоматизованого підрахунку частинок з бактеріальними культурами стало популярним у мікробіологічній діагностиці ІСШ. У цьому випадку важливо визначити необхідні специфікації продуктивності для такої швидкої діагностики.

Загалом, діагностична чутливість 80–90 % у вибраній популяції пацієнтів вважається достатньою, при цьому специфічність 90–95 % повинна підтримуватися в діагностичних звітах. Однак, коли експрес-дослідження використовується для діагностичного скринінгу (виключення негативних зразків) перед підтверджуючим тестом як частина робочого процесу лабораторії, слід досягати чутливості >95 % при специфічності щонайменше 50 % щодо $>10^3$ або $>10^4$ КУО/мл у культурі (відповідно $>10^6$ або $>10^7$ КУБ/л) залежно від місцевої практики, покращеної клінічною та преаналітичною інформацією. Крім того, застосування має бути

Клінічні рекомендації

економічно вигідним для діагностичного робочого процесу або для клінічного управління пацієнтом.

Бажані характеристики для швидкого виключення бактеріурії при $>10^5$ КУО/мл (10^8 КУБ/л) і $>10^3$ КУО/мл (10^6 КУБ/л) у лабораторному робочому процесі наведені для поширених зразків у таблиці 38. Специфічність понад 50 % забезпечує кращу швидку діагностику у невідкладних випадках, що вказує на те, що інші високоспецифічні межі з нижчою чутливістю слід додатково застосовувати для невідкладних служб.

Рекомендується організовувати порівняння у вигляді крос-таблиць, які порівнюють результати швидких процедур із результатами кількісної бактеріальної культури тих самих зразків, використовуючи статистику на порядковій шкалі. Оцінка діагностичної значущості повинна бути включена в інтерпретацію цих порівнянь.

Слід пам'ятати, що вибір популяції пацієнтів, симптоми пацієнтів, інтерпретація лейкоцитурії та критерії, що використовуються для визначення значного росту, значно впливають на характеристики продуктивності швидких тестів. Враховуючи цю варіативність, результати швидких тестів можна використовувати у всіх лабораторіях для орієнтації діагностичної роботи на клінічно більш значущі зразки на основі результатів швидких тестів, зокрема лейкоцитурії.

Таблиця 38

Аналітичні характеристики для лабораторного скринінгу уропатогенів з метою виключення негативних культур

Уропатогени в культурі	Чутливість	Специфічність при даній чутливості
$\geq 10^5$ КУО/мл ($\geq 10^8$ КУБ/л)	$>95\%$	$>50\%$
$\geq 10^3$ КУО/мл ($\geq 10^6$ КУБ/л)	$>80\%$	$>50\%$

РЕКОМЕНДАЦІЯ 65: Запропоновані практичні процедури або інструменти для верифікації рутинних бактеріологічних досліджень спрямовані на допомогу в оцінці різних змін у рутинних робочих процесах. Рівень задовільної оцінки залежить від конкретного випадку. Він має зосереджуватися на критичних діагностичних етапах і повинен оцінюватися на основі відповідних референцій, включаючи стандарт ISO 15189:2022.

7.9 Рекомендації з бактеріології

№	Рекомендації	Сила рекомендацій (1–2) та Рівень доказовості (A–D) ^a	Розділ, в якому обговорено
49	Не рекомендується виявляти та лікувати коменсальну урогенітальну мікробіоту у осіб, які не мають симптомів (безсимптомна бактеріурія).	1, A	7.1.1
50	Підозра на спорадичні неускладнені інфекції нижніх сечових шляхів у здорових жінок рекомендується	1, A	7.1.1

Клінічні рекомендації

№	Рекомендації	Сила рекомендацій (1–2) та Рівень доказовості (A–D) ^a	Розділ, в якому обговорено
	перевіряти на наявність інфекції за допомогою перевіреного опитувальника, щоб скоротити рутинний робочий процес у бактеріологічній лабораторії. Для діагностики неясних та інших випадків рекомендуються швидкі тести на лейкоцити та бактерії.		
51	Зразки сечі більшості звичайних пацієнтів із підозрою на ІСШ рекомендується відправляти на кількісну культуру сечі та можливе тестування на чутливість до антимікробних препаратів. Заохочуються чутливі процедури скринінгу скорочення кількості зразків зі звичайного робочого процесу. Спеціальні культури зразків від спеціальних груп пацієнтів рекомендується організовувати відповідно до національних чи місцевих норм.	1, A	7.1.2
52	Не рекомендується проводити контрольні посіви у пацієнтів із нижчими ІСШ, якщо вони стають безсимптомними після антимікробного лікування.	1, A	7.1.3
53	Дещо оновлено класифікацію уропатогенів. На додаток до уропатогенності, сприятливі умови господаря, рекомендується враховувати якість збору зразків, результати аналізу (лейкоцитів і бактерій), а також кількість і типи видів, вирощених у культурі, при оцінці діагностичної цінності виявленої бактеріурії	1, A	7.2.2
54	Пропонується додати нові види <i>Aerococcus spp</i> , <i>Actinotignum schaalii</i> та <i>Corynebacterium urealyticum</i> до списку уропатогенів класу II, якщо вони виявлені в монокультурі.	2, B	7.2.3
55	Ідентифікація бактерій за допомогою матрично-активованої лазерної десорбції/іонізації з часопролітною мас-спектрометрією (MALDI-TOF MS) наполегливо рекомендується для середніх і великих лабораторій (>100 зразків на день), щоб покращити прогноз пацієнтів завдяки точності та надійності ідентифікації на рівні виду, а також скороченню часу надання результатів.	1, A	7.3.3
56	Обмеження MALDI-TOF MS в виявленні бактеріурії при низькій кількості колоній (менше ніж 10 ⁴ КУО/мл або 10 ⁷ КУБ/л) повинні бути враховані при організації лабораторних процесів для аналізу зразків сечі з можливістю наявності значної	1, A	7.3.3

Клінічні рекомендації

№	Рекомендації	Сила рекомендацій (1–2) та Рівень доказовості (A–D) ^a	Розділ, в якому обговорено
	кількості бактерій у низькій концентрації. MALDI-TOF MS не слід застосовувати безпосередньо до зразків сечі в рутинних лабораторіях без попереднього культивування зразка.		
57	Хромогенне агарове середовище наполегливо рекомендується як основне середовище для легкого, швидкого та недорогого виявлення <i>Escherichia coli</i> (найбільш поширеного уропатогена), оскільки немає необхідності у використанні панелі тестів для визначення виду. Додаткове агарове середовище (наприклад, кров'яний агар) рекомендується використовувати в клінічно визначених випадках та для вибагливих мікроорганізмів.	1, B	7.4.1
58	Для відтворюваного виявлення низької кількості колоній на рівні 10 ³ КУО/мл (10 ⁶ КУБ/л) потрібен інокулят обсягом щонайменше 10 мкл з використанням одного з рекомендованих методів інокуляції.	1, A	7.4.2
59	Аеробне інкубування при 35 ± 2 °C протягом 16–24 годин є достатнім для первинних уропатогенів. Для спеціальних зразків сечі рекомендується додатково інкубувати чашки з кров'яним агаром в атмосфері з 5% CO ₂ протягом 48 годин, поряд з аеробними умовами, щоб виявити можливі вибагливі мікроорганізми.	1, A	7.4.2
60	Рекомендується використовувати кваліфіковане референсне дослідження (процедура 3-го рівня) для бактеріальних культур: 1) для перевірки необхідної ефективності рутинної бактеріальної культури (на 2-му рівні) або 2) для оцінки будь-яких інструментів у бактеріології, призначених для виявлення, кількісного визначення або ідентифікації бактеріальних видів для клінічної діагностики, відповідно до запропонованих специфікацій продуктивності за необхідності.	1, A	7.4.2
61	Рекомендації щодо одиниць вимірювання для звітності бактеріальних культур сечі відсутні. Рекомендується національна гармонізація, щоб уникнути плутанини серед фахівців і знизити ризики для пацієнтів.	Не дано	7.5.1
62	Блок-схема для звичайних зразків сечі рекомендується як практична порада	1, B	7.5.2

Клінічні рекомендації

№	Рекомендації	Сила рекомендацій (1–2) та Рівень доказовості (A–D) ^a	Розділ, в якому обговорено
	бактеріологічних лабораторій для організації їх робочих процесів, починаючи із зразків середньої порції сечі. Вона відкрита для модифікацій на основі конкретних зразків або груп пацієнтів, а також локальної епідеміології. уропатогенних видів у лабораторії.		
63	Бактерії та дріжджі, виявлені у зразках сечі, необхідно ідентифікувати до рівня виду, щоб забезпечити належну клінічну діагностику та мати можливість оцінити їхню антимікробну сприйнятливість. Обмеження різних методів ідентифікації рекомендується розглянути, щоб уникнути неправильних ідентифікацій чи помилкових класифікацій.	1, A	7.6
64	У цьому посібнику рекомендуються документи Європейського комітету з тестування чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST) для процедур тестування чутливості до антимікробних препаратів (AST), включаючи нагадування про обмеження кожного методу. В даний час не можна рекомендувати швидку або пряму AST для рутинного робочого процесу. Мікробіологічні лабораторії повинні дотримуватись національного антимікробного керівництва у своїх звітах тестування чутливості до антимікробних препаратів	1, A	7.7
65	Пропоновані практичні процедури або інструменти для перевірки рутинних бактеріальних досліджень спрямовані на допомогу в оцінці різних змін у рутинних робочих процесах. Рівень задовільної оцінки залежить від випадку. Він має бути зосереджений на критичних діагностичних етапах і має оцінюватися за відповідними посиланнями, включаючи стандарт ISO 15189:2022.	1, B	7.8

Сила рекомендацій (CP) оцінюється так: 1 = сильна рекомендація, 2 = слабка рекомендація. Рівні доказовості (PD) поділяються на: A = висока, B = середня, C = низька якість доказів, D = консенсус експертів. Лабораторні модифікації системи оцінки GRADE описані у Вступі.

Подяки: Європейська настанова з аналізу сечі 2023 року від EFLM була розроблена та написана Групою з аналізу сечі (TFG-U) під наглядом Комітету з науки Європейської федерації клінічної хімії та лабораторної медицини (EFLM). Зміст розділів 1, 3 та 7 цієї настанови був схвалений Європейським товариством клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID). Для інших подяк та етичних декларацій див. Виконавче резюме настанови.

Конфлікт інтересів: Жоден з учасників групи не заявляє про конфлікт інтересів, який би заважав науковому змісту цієї настанови. Ні організація EFLM, ні ESCMID, рецензенти, ані освітня підтримка з боку діагностичних компаній не мали комерційного впливу на цей документ.

Фінансування досліджень: Вісім компаній з виробництва діагностичних систем *in vitro* (IVD) надали фінансову підтримку для покриття витрат на подорожі та проживання членів Групи з аналізу сечі (TFG-U), що дозволило організувати очні зустрічі. Грошові перекази здійснювалися відповідно до правил EFLM, організованих офісом EFLM та скарбником. До цього списку увійшли наступні компанії IVD: 77 Elektronika Kft, A. Menarini Diagnostics, BD Life Sciences, Beckman Coulter, ROCHE Diagnostics GmbH, GREINER Bio-One, Sarstedt AG & Co, та Sysmex Europe SE. Члени TFG-U не отримували особистих гонорарів від спонсорів. Фінансування також зазначено у вступі до тексту настанови.

7.10 Список літератури до розділу «Бактеріологічні дослідження»

1. Alidjanov JF, Abdufattaev UA, Makhmudov SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG, et al. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int* 2014;92:230-6.
2. Acute Cystitis Symptom Score, ACSS 2017. Self-reporting questionnaire for self-diagnosis of acute cystitis by women. ACSS questionnaire is available from: <http://www.acss.world/downloads.html> [Accessed 10 Nov 2023].
3. Clarridge JE, Johnson JR, Pezzlo MT, Cumitech 2B, Laboratory diagnosis of urinary tract infections (Weissfeld AS, coordinating editor). Washington DC: American Society for Microbiology; 1998.
4. de Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: guidelines of the Spanish Society of clinical microbiology and infectious diseases (SEIMC) [English, Spanish]. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2017;35:314-20.
5. Garcia R, Spitzer ED. Promoting appropriate urine culture management to improve health care outcomes and the accuracy of catheter-associated urinary tract infections. *Am J Infect Control* 2017; 45:1143-53.
6. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019;68:1611-5.
7. Schubert S, Podschun R, Gatermann S, Fünfstück R, Naber KG, Schimanski S, et al. MiQ 02: Harnwegsinfektionen, 3rd ed. Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM): Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik (MiQ) [German]. Munich: Urban & Fischer, Elsevier; 2020:92 p.
8. Public Health England (PHE). Diagnosis of urinary tract infections: Quick reference guide for primary care for consultation and local adaptation; 2020. PHE publications gateway number: GW-1263. <https://www.gov.uk/government/publications/urinary-tract-infection-diagnosis> [Accessed 9 Nov 2023].
9. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU guidelines: urological infections [The Full Text Online]. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2023. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections> [Accessed 1 Aug 2023].
10. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Mandraka F, Kunze M, et al. The 2017 Update of the German clinical guideline on epidemiology, diagnostics, therapy, prevention, and management of uncomplicated urinary tract infections in adult patients. Part II: therapy and prevention. *Urol Int* 2018;100:271-8.
11. Hirji I, Guo Z, Andersson SW, Hammar N, Gomez-Camirero A. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). *J Diabet Complicat* 2012;26:513-6.
12. Bonkat G, Braissant O, Cai T, Köves B, Bjerklund Johansen TE, Pickard R, et al. Non-molecular methods to detect bacteriuria prior to urological interventions: a diagnostic accuracy systematic review. *Eur Urol Focus* 2017;3:535-7.
13. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol* 2019;202:282-9.
14. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625-63.

15. Oyaert M, Van Meensel B, Cartuyvels R, Frans J, Lafut W, Vandecandelaere P, et al., on behalf of the BILULU Study Group. Laboratory diagnosis of urinary tract infections: towards a BILULU Consensus Guideline. *J Microbiol Methods* 2018;146:92–9.
16. Leitlinienprogramm DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1-2; 2017. Chair: Wagenlehner F. AWMF Registernummer: 043/044 [German]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-044.html> [Accessed 7 Nov 2023].
17. Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RJM, Quaedackers J, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol* 2021;17:200–7. Comment in *J Pediatr Urol* 2021;17:596–7. Erratum in *J Pediatr Urol* 2021;17:598.
18. Gupta K, O'Brien W, Gallegos-Salazar J, Strymish J, Branch-Elliman W. How testing drives treatment in asymptomatic patients: level of pyuria directly predicts probability of antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020;71:614–21.
19. Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Maladies Infect* 2018;48:327–58.
20. American College of Obstetricians and Gynaecologists. Urinary tract infections in pregnant individuals. Clinical Consensus No. 4. *Obstet Gynaecol* 2023;142:435–45.
21. Mueller ER, Wolfe AJ, Brubaker L. Female urinary microbiota. *Curr Opin Urol* 2017;27:282–6.
22. Anderson M, Bollinger D, Hagler A, Hartwell H, Rivers B, Ward K, et al. Viable but nonculturable bacteria are present in mouse and human urine specimen. *J Clin Microbiol* 2004;42:753–8.
23. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract- a role beyond infection. *Nat Rev Urol* 2015;12:81–90.
24. Wolfe AJ, Brubaker L. Urobiome updates: advances in urinary microbiome research. *Nat Rev Urol* 2019;16:73–4.
25. Ugarcina Perovic S, Ksiezarek M, Rocha J, Alves Cappelli E, Sousa M, Gonçalves Ribeiro T, et al. Urinary microbiome of reproductive-age asymptomatic European women. *Microbiol Spectr* 2022;10:e0130822.
26. Price TK, Wolf B, Halverson T, Limeira R, Brubaker L, Dong Q, et al. Temporal dynamics of the adult female lower urinary tract microbiota. *mBio* 2020;11:e00475–20.
27. Biehl LM, Farowski F, Hilpert C, Nowag A, Kretzschmar A, Jazmati N, et al. Longitudinal variability in the urinary microbiota of healthy premenopausal women and the relation to neighboring microbial communities: a pilot study. *PLoS One* 2022;17:e0262095.
28. Price TK, Hilt EE, Thomas-White K, Mueller ER, Wolfe AJ, Brubaker L. The urobiome of continent adult women: a cross-sectional study. *BJOG* 2020;127:193–201.
29. Perez-Carrasco V, Soriano-Lerma A, Soriano M, Gutiérrez-Fernández J, Garcia-Salcedo JA. Urinary microbiome: Yin and Yang of the urinary tract. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:617002.
30. Neugent M, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *mBio* 2020;11:e00218–20.
31. Brubaker L, Wolfe AJ. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann Transl Med* 2017;5:34.
32. Shoemaker R, Kim J. Urobiome: an outlook on the metagenome of urological diseases. *Investig Clin Urol* 2021;62:611–22.
33. Čepnja M, Hadžit E, Oros D, Melvan E, Starčević A, Zucko J. Current viewpoint on female urogenital microbiome – the cause or the consequence? *Microorganisms* 2023;11:1207.
34. Raz R, Colodner R, Kunin CM. Who are you – *Staphylococcus saprophyticus*? *Clin Infect Dis* 2005;40:896–8.
35. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015;13:269–84.
36. Terlizzi ME, Griboudo G, Mafei ME. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front Microbiol* 2017;8:1566.
37. Behzadi P, Urbán E, Matuz M, Benkő R, Gajdács M. The role of Gram-negative bacteria in urinary tract infections: current concepts and therapeutic options. *Adv Exp Med Biol* 2021;1323:35–69.
38. Manges AR, Geum HM, Guo A, Edens TJ, Fibke CD, Pitout JDD. Global extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) lineages. *Clin Microbiol Rev* 2019;32:e00135–18.
39. Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T. European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:173–8.
40. Société Française de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Mise au point. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte [French]; 2015: 23–4 pp. www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf [Accessed 9 Nov 2023].

41. Chan WW. Chapter3.12. Urine cultures. And Chapter3.2.1. Gram stain. In: LeberAL, editor-in-chief. Clinical microbiology procedures handbook, 4th ed. Washington DC: ASM Press; 2016.
42. Public Health England (PHE). Investigation of urine. UK standards for Microbiology Investigations (SMI). B 41 Issue 8.7; 2019. PHE publications gateway number: 2015306. <https://www.gov.uk/government/publications/smi-b-41-investigation-of-urine> [Accessed9 Nov 2023].
43. Gaston JR, Johnson AO, Bair KL, White AN, Armbruster CE. Polymicrobial interactions in the urinary tract: is the enemy of my enemy my friend? *Infect Immun* 2021;11:00652–20.
44. Dhudasia MB, Flannery DD, Pfeifer MR, Puopolo KM. Updated guidance: prevention and management of perinatal Group B Streptococcus infection. *NeoReviews* 2021;22:e177–88.
45. Wallmark G, Arremark I, Telander B. Staphylococcus saprophyticus: a frequent cause of acute urinary tract infection among female outpatients. *J Infect Dis* 1978;138:791–7.
46. Kaplan EL, Johnson DR, Kuritsky JN. Rectal colonization by group B beta-hemolytic streptococci in a geriatric population. *J Infect Dis* 1983; 148:1120.
47. Alfouzan WA, Dhar R. Candiduria: evidence-based approach to management, are we there yet? *J Mycol Med* 2017;27:293–302.
48. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:870–926.
49. Van de Perre E, Reichman G, De Geyter D, Geers C, Wissing KM, Letavernier E. Encrusted uropathy: a comprehensive overview—to the bottom of the crust. *Front Med (Lausanne)* 2021;7:609024.
50. Le Brun C, Robert S, Bruyere F, Lanotte P. Mise au point: les uropathogènes émergents [Emerging uropathogens: point for urologists and biologists] [French]. *Prog Urol* 2015;25:363–9.
51. Brown MK, Forbes BA, Stitley K, Doern CD. Defining the clinical significance of *Alloscardovia omnincolens* in the urinary tract. *J Clin Microbiol* 2016;54:1552–6.
52. Lotte R, Lotte L, Ruimy R. *Actinotignum schaalii* (formerly *Actinobaculum schaalii*): a newly recognized pathogen—review of the literature. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:28–36.
53. Opota O, Prod'hom G, Andreutti-Zaugg C, Dessauges M, Merz L, Greub G, et al. Diagnosis of *Aerococcus urinae* infections: importance of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry and broad-range 16S rDNA PCR. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:e1–2.
54. Prigent G, Perillaud C, Amara M, Coutard A, Blanc C, Pangon B. *Actinobaculum schaalii*: a truly emerging pathogen? [Actinobaculum schaalii: un pathogène réellement émergent?] [English, French]. *New Microbes New Infect* 2016;11:8–16.
55. Rasmussen M. *Aerococcus*: an increasingly acknowledged human pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:22–7.
56. Cattoir V, Kobal A, Legrand P. *Aerococcus urinae* and *Aerococcus sanguinicola*, two frequently misidentified uropathogens. *Scand J Infect Dis* 2010;42:775–80.
57. Nielsen HL, Søby KM, Christensen JJ, Prag J. *Actinobaculum schaalii*: a common cause of urinary tract infection in the elderly population. Bacteriological and clinical characteristics. *Scand J Infect Dis* 2010;42: 43–7.
58. Kotásková I, Syrovátka V, Obručová H, Videňská P, Zwinšová B, Holá V. *Actinotignum schaalii*: relation to concomitants and connection to patients' conditions in polymicrobial biofilms of urinary tract catheters and urines. *Microorganisms* 2021;9:669.
59. Klein S, Nurjadi D, Horner S, Heeg K, Zimmermann S, Burckhardt I. Significant increase in cultivation of *Gardnerella vaginalis*, *Alloscardovia omnincolens*, *Actinotignum schaalii*, and *Actinomyces* spp. in urine samples with total laboratory automation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37:1305–11.
60. Lainhart W, Burnham CA. Enhanced recovery of fastidious organisms from urine culture in the setting of total laboratory automation. *J Clin Microbiol* 2018;56:e00546–18.
61. Dubourg G, Morand A, Mekhaliff, Godefroy R, Corthier A, Yacoub A, et al. Deciphering the urinary microbiota repertoire by culturomics reveals mostly anaerobic bacteria from the gut. *Front Microbiol* 2020; 11:513305.
62. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014;52:871–6.
63. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Thomas-White K, Fok C, et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *mBio* 2014;5:e01283–14.
64. Wiwanitkit V, Udomsantisuk N, Boonchalermvichian C. Diagnostic value and cost utility analysis for urine Gram stain and urine microscopic examination as screening tests for urinary tract infection. *Urol Res* 2005;33:220–2.
65. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:240–50.
66. Cantej JB, Gaviria-Agudelo C, McElvania TeKippe E, Doern CD. Lack of clinical utility of urine Gram stain for suspected urinary tract infection in pediatric patients. *J Clin Microbiol* 2015;53:1282–5.
67. Boon HA, Struyf T, Bullens D, Van den Bruel A, Verbakel JY. Diagnostic value of biomarkers for paediatric urinary tract infections in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2021;22: 193.

68. Fischer A, Azam N, Rasga L, Barras V, Tangomo M, Renzi G, et al. Performances of automated digital imaging of Gram-stained slides with on-screen reading against manual microscopy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:2171–6.
69. Kuijper EJ, van der Meer J, de Jong MD, Speelman P, Dankert J. Usefulness of Gram stain for diagnosis of lower respiratory tract infection or urinary tract infection and as an aid in guiding treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:228–34.
70. Samuel LP, Balada-Llasat JM, Harrington A, Cavagnolo R. Multicenter assessment of Gram stain error rates. *J Clin Microbiol* 2016;54:1442–7. Erratum in: 2016;54:2405.
71. Shanholtzer CJ, Schaper PJ, Peterson LR. Concentrated Gram stain smears prepared with a cytospin centrifuge. *J Clin Microbiol* 1982;16: 1052–6.
72. Burillo A, Rodriguez-Sanchez B, Ramiro A, Cercenado E, Rodriguez-Creixems M, Bouza E. Gram-stain plus MALDI-TOFMS (Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry) for a rapid diagnosis of urinary tract infection. *PLoS One* 2014;9:e86915.
73. Olsson C, Kapoor D, Howard G. A method for the rapid detection of urinary tract infections. *Urology* 2012;79:761–5.
74. Bongard E, Frimodt-Moller N, Gal M, Wootton M, Howe R, Francis N, et al. Analytic laboratory performance of a point of care urine culture kit for diagnosis and antibiotic susceptibility testing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:2111–9.
75. Wieser A, Schneider L, Jung J, Schubert S. MALDI-TOF MS in microbiological diagnostics – identification of microorganisms and beyond (mini review). *Appl Microbiol Biotechnol* 2012;93:965–74.
76. Choi JS, Kim J, Kim HS, Kwon CW, Kim MS, Choi SH. NaOH-HCl neutralized urine preparation for direct testing of uropathogens by Bruker MS. *J Clin Lab Anal* 2018;32. <https://doi.org/10.1002/jcla.22280>.
77. Cheng W, Shi H, Teng M, Yu M, Feng B, Ding C, et al. Rapid identification of bacterial mixtures in urine using MALDI-TOF MS-based algorithm profiling coupled with magnetic enrichment. *Analyst* 2022;147:443–9.
78. Ilki AA, Ozsoy S, Gelmez G, Aksu B, Soyletir G. An alternative for urine cultures: direct identification of uropathogens from urine by MALDI-TOF MS. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2020;67:193–7.
79. Chen XF, Hou X, Xiao M, Zhang L, Cheng JW, Zhou ML, et al. Matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). Analysis for the identification of pathogenic microorganisms: a review. *Microorganisms* 2021;9:1536.
80. Aspevall O, Osterman B, Dittmer R, Stén L, Lindbäck E, Forsum U. Performance of four chromogenic urine culture media after one or two days of incubation compared with reference media. *J Clin Microbiol* 2002;40:1500–3.
81. Meddeb M, Maurer M, Grillon A, Scheftel JM, Jaulhac B. Comparaison de l'utilisation en routine de deux milieux chromogènes ChromID CPS (bioMérieux) et UriSelect4 (Bio-Rad) pour la détection d'Escherichia coli et des principaux uropathogènes dans les urines [Comparison of routine use of two chromogenic media ChromID CPS (bioMérieux) and UriSelect4 (Bio-Rad) for the detection of Escherichia coli and major uropathogens in urine] [French]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2014;72: 224–30.
82. Perry JD. A decade of development of chromogenic culture media for clinical microbiology in an era of molecular diagnostics. *Clin Microbiol Rev* 2017;30:449–79. Erratum in: *Clin Microbiol Rev*. 2017; 30vii.
83. Ferjani A, Marzouk M, Idriss N, Sammoud S, Hannachi N, Boukadida J. Évaluation du milieu chromogène UriSelect4 au cours des urocultures [Evaluation of chromogenic medium UriSelect4 in urine culture] [French]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2011;69:541–4.
84. Manickam K, Karlowsky JA, Adam H, Lagacé-Wiens PR, Rendina A, Pang P, et al. CHROMagar Orientation medium reduces urine culture workload. *J Clin Microbiol* 2013;51:1179–83.
85. Yarbrough ML, Wallace MA, Marshall C, Mathias E, Burnham CA. Culture of urine specimens by use of chromID CPS Elite medium can expedite Escherichia coli identification and reduce hands-on time in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 2016;54:2767–73.
86. Murray P, Traynor P, Hopson D. Evaluation of microbiological processing of urine specimens: comparison of overnight versus two day incubation. *J Clin Microbiol* 1992;30:1600–1.
87. Joho KL, Soliman H, Weinstein MP. Comparison of one day versus two-day incubation of urine cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;21: 55–6.
88. Croxatto A, Prod'homme G, Faverjon F, Rochais Y, Greub G. Laboratory automation in clinical bacteriology: what system to choose? *Clin Microbiol Infect* 2016;22:217–35.
89. Thomson RB, Jr., McElvania E. Total Laboratory Automation: what is gained, what is lost, and who can afford it? *Clin Lab Med* 2019;39: 371–89.
90. Graham M, Tilson L, Streitberg R, Hamblin J, Korman TM. Improved standardization and potential for shortened time to results with BD KiestraTM total laboratory automation of early urine cultures: a prospective comparison with manual processing. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;86:1–4.

91. Iversen J, Stendal G, Gerdes CM, Meyer CH, Andersen CØ, Frimodt-Møller N. Comparative evaluation of inoculation of urine samples with the Copan WASP and BD Kiestra Inoqula instruments. *J Clin Microbiol* 2016;54:328–32.
92. Croxatto A, Dijkstra K, Prod'hom G, Greub G. Comparison of inoculation with the Inoqula and WASP automated systems with manual inoculation. *J Clin Microbiol* 2015;53:2298–307.
93. Froment P, Marchandin H, Vande Perre P, Lamy B. Automated versus manual sample inoculations in routine clinical microbiology: a performance evaluation of the fully automated Inoqula instrument. *J Clin Microbiol* 2014;52:796–802.
94. Cherkaoui A, Renzi G, Vuilleumier N, Schrenzel J. Copan WASPLab automation significantly reduces incubation times and allows earlier culture readings. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:1430:e5–e12.
95. Faron ML, Buchan BW, Relich RF, Clark J, Ledebor NA. Evaluation of the WASPLab segregation software to automatically analyze urine cultures using routine blood and MacConkey agars. *J Clin Microbiol* 2020;58:e01683–19.
96. Desjardins M, Sant N, Miron-Celis M, Gosal J, Jémus MF, Jémus-Gonzalez E. Impact of reduced incubation times on culture and susceptibility testing of urine cultures incubated in the BD Kiestra ReadA Compact incubators. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020;96: 114899.
97. Bailey AL, Burnham CD. Reducing the time between inoculation and first-read of urine cultures using total lab automation significantly reduces turn-around-time of positive culture results with minimal loss of first-read sensitivity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38:1135–41.
98. Cherkaoui A, Renzi G, Martischang R, Harbarth S, Vuilleumier N, Schrenzel J. Impact of total laboratory automation on turnaround times for urine cultures and screening specimens for MRSA, ESBL, and VRE carriage: retrospective comparison with manual workflow. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:552122.
99. Yarbrough ML, Lainhart W, McMullen AR, Anderson NW, Burnham CD. Impact of total laboratory automation on workflow and specimen processing time for culture of urine specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37:2405–11.
100. Croxatto A, Marcelloil R, Orny C, Morel D, Prod'hom G, Greub G. Towards automated detection, semi-quantification and identification of microbial growth in clinical bacteriology: a proof of concept. *Biomed J* 2017;40:317–28.
101. Dauwalder O, Michel A, Eymard C, Santos K, Chanel L, Luzzati A, et al. Use of artificial intelligence for tailored routine urine analyses. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:1168.e1–6.
102. Faron ML, Buchan BW, Samra H, Ledebor NA. Evaluation of WASPLab software to automatically read chromID CPS Elite agar for reporting of urine cultures. *J Clin Microbiol* 2019;58:e00540–19.
103. BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, and OIML. International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM). Joint Committee for Guides in Metrology, JCGM 200:2012, 3rd ed. <https://www.bipm.org/en/committees/jc/jcgm/publications> [Accessed 8 Nov 2023].
104. ISO 15189:2022. Medical laboratories – requirements for quality and competence. Geneva: International Organization for Standardization (ISO); 2022. <https://www.iso.org/standards.html> [Accessed 9 Nov 2023]. In Europe, a national source of EN ISO standards is recommended.
105. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU (Text with EEA relevance). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0746-20230320>. [Accessed 6 Nov 2023].
106. Fihman V, Bleunven SC, Le Glaunec JM, Maillebau F, De Rochebouet I, Nebbad-Lechani B, et al. Are bacterial culture quantifications reliable? Comparative performance of the WASP automated inoculation instrument in the era of ISO 15189 accreditation. *J Med Microbiol* 2018; 67:1581–8.
107. Cornaglia G, Courcol R, Herrmann JL, Kahlmeter G. European manual of clinical microbiology. Société Française de Microbiologie (SFM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); 2012. https://www.escmid.org/escmid_publications/manual_of_microbiology/ [Accessed 11 May 2022].
108. Canis F, Chatelain N, Guérin F, Imbert S, Pestel-Caron M. Infections urinaires. In: REMIC (Référentiel en Microbiologie Médicale), 7th ed. [French]. Paris: Société Française de Microbiologie; 2022:229–47 pp.
109. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Disk diffusion method for antimicrobial susceptibility testing (January 2022). https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/2022_manuals/Manual_v_10.0_EUCAST_Disk_Test_2022.pdf [Accessed 10 Nov 2023].
110. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. New York: Wiley & Sons; 1981.
111. Kouri T, Laippala P, Kutter D, Gant V, Hallander H, Guder WG. Quality specifications for ordinal scale measurements with multiproperty (multiple) urine test strips. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:523–6.
112. Delanghe J, Kouri TT, Huber AR, Hannemann-Pohl K, Guder WG, Lun A, et al. The role of automated urine particle flow cytometry in clinical practice. *Clin Chim Acta* 2000;301:1–8.
113. Oyaert M, Delanghe J. Progress in automated urinalysis. *Ann Lab Med* 2019;39:15–22.

114. Bureau International des Poids et Mesures (BIPM). SI brochure: the International System of Units (SI), 9th ed. 2019. Pavillon de Breteuil:
- BIPM (online version V02-01, Dec 2022). 218 p. [French, English]. <https://www.bipm.org/en/> [Accessed 8 Nov 2023].
115. Bournier G, de la Salle B, George T, TabeY, Baum H, Culp N, et al., on behalf of the International Committee for standardisation in hematology (ICSH). ICSH guidelines for the verification and performance of automated cell counters for body fluids. *Int J Lab Hem* 2014;36:598–612.
116. Ferard G, Dybkaer R, Fuentes-Arderiu X. Compendium of terminology and nomenclature of properties in clinical laboratory Sciences: recommendations 2016. 2nd ed. “Silver book”. Philadelphia: Royal Society of Chemistry; 2017:182 p.
117. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Phys* 1956;69:56–64.
118. Kwon JH, Fausone MK, Du H, Robicsek A, Peterson LR. Impact of laboratory-reported urine culture colony counts on the diagnosis and treatment of urinary tract infection for hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 2012;137:778–84.
119. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982;307:463–8.
120. Stamm WE. Protocol for diagnosis of urinary tract infection: reconsidering the criterion for significant bacteriuria. *Urology* 1988; 32:6–12.
121. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* 2013;369:1883–91.
122. Subcommittee on Urinary Tract Infection for American Academy of Pediatrics. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595–610.
123. Swerkersson S, Jodal U, Ahren C, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Urinary tract infection in infants: the significance of low bacterial count. *Pediatr Nephrol* 2016;31:239–45.
124. Tullus K. Low urinary bacterial counts: do they count? *Pediatr Nephrol* 2016;31:171–4.
125. Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *Am J Med* 1983;75(Suppl(1B)):53–8.
126. Vickers D, Ahmad T, Couthard MG. Diagnosis of urinary tract infection in children: fresh urine microscopy or culture? *Lancet* 1991;338:767–70.
127. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Penchansky L, Charron M. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr* 1994;124:513–9.
128. Foudraine DE, Bauer MP, Russcher A, Kusters E, Cobbaert CM, van der Beek MT, et al. Use of automated urine microscopy analysis in clinical diagnosis of urinary tract infection: defining an optimal diagnostic score in an academic medical center population. *J Clin Microbiol* 2018;56:e02030–17.
129. Willner D, Low S, Steen JA, George N, Nimmo GR, Schembri MA, et al. Single clinical isolates from acute uncomplicated urinary tract infections are representative of dominant in situ populations. *mBio* 2014;5:e01064–13.
130. Kouri T, Alagund K, Lehtonen M, Tohmola N, Pihlajamaa T, Kouri VP, et al. Verification of UriSed 3 PRO automated urine microscopy in regional laboratory environment. *Clin Chim Acta* 2021;515:96–103.
131. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical breakpoints and dosing of antibiotics (January 2, 2023). https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ [Accessed 9 Nov 2023].
132. Patel R. MALDI-TOF MS for the diagnosis of infectious diseases. *Clin Chem* 2015;61:100–11.
133. Haiko J, Savolainen LE, Hilla R, Patari-Sampo A. Identification of urinary tract pathogens after 3-hours urine culture by MALDI-TOF mass spectrometry. *J Microbiol Methods* 2016;129:81–4.
134. Saffert RT, Cunningham SA, Ihde SM, Jobe KE, Mandrekar J, Patel R. Comparison of Bruker Biotyper matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometer to BD Phoenix automated microbiology system for identification of Gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 2011;49:887–92.
135. Cuenod A, Foucault F, Pfluger V, Egli A. Factors associated with MALDI-TOF mass spectral quality of species identification in clinical routine diagnostics. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:646648.
136. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antimicrobial susceptibility testing of bacteria. https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/ [Accessed 10 Nov 2023].
137. Brown D, Canton R, Dubreuil L, Gatermann S, Giske C, MacGowan A, et al. Widespread implementation of EUCAST breakpoints for antibacterial susceptibility testing in Europe. *Euro Surveill* 2015;20: 21008.
138. Bengtsson S, Bjelkenbrant C, Kahlmeter G. Validation of EUCAST zone diameter breakpoints against reference broth microdilution. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O353–60.
139. Doern GV, Brueggemann AB, Perla R, Daly J, Halkias D, Jones RN, et al. Multicenter laboratory evaluation of the bioMérieux Vitek antimicrobial susceptibility testing system with 11 antimicrobial agents versus members of the family Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 1997;35:2115–9.
140. Menozzi MG, Eigner U, Covan S, Rossi S, Somenzi P, Dettori G, et al. Two-center collaborative evaluation of performance of the BD phoenix automated microbiology system for identification and antimicrobial susceptibility testing of Gram-negative bacteria. *J Clin Microbiol* 2006;44:4085–94.

141. Reller LB, Weinstein M, Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis* 2009;49:1749–55.
142. Åhman J, Matuschek E, Kahlmeter G. The quality of antimicrobial discs from nine manufacturers – EUCAST evaluations in 2014 and 2017. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:346–52.
143. Åhman J, Matuschek E, Kahlmeter G. EUCAST evaluation of 21 brands of Mueller-Hinton dehydrated media for disc diffusion testing. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1412.e1–5.
144. Nijs A, Cartuyvels R, Mewis A, Peeters V, Rummens JL, Magerman K. Comparison and evaluation of Osiris and Sirscan 2000 antimicrobial susceptibility systems in the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2003;41:3627–30.
145. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antimicrobial susceptibility testing of bacteria. EUCAST disk diffusion test methodology. https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/disk_diffusion_methodology/ [Accessed 10 Nov 2023].
146. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antimicrobial susceptibility testing of bacteria. MIC determination of non-fastidious and fastidious organisms. https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/mic_determination/ [Accessed 10 Nov 2023].
147. Kaprou GD, Bergšpica I, Alexa EA, Alvarez-Ordóñez A, Prieto M. Rapid methods for antimicrobial resistance diagnostics. *Antibiotics (Basel)* 2021;10:209.
148. Khan ZA, Siddiqui MF, Park S. Current and emerging methods of antibiotic susceptibility testing. *Diagnostics (Basel)* 2019;9:49.
149. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Guidance documents. ATU – The Area of Technical Uncertainty (15 Jan 2022). https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Area_of_Technical_Uncertainty_-_guidance_v3_2022.pdf [Accessed 10 Nov 2023].
150. Bobenchik AM, Hindler JA, Giltner CL, Saeki S, Humphries RM. Performance of Vitek 2 for antimicrobial susceptibility testing of *Staphylococcus* spp. and *Enterococcus* spp. *J Clin Microbiol* 2014;52: 392–7.
151. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST warnings concerning antimicrobial susceptibility testing products or procedures. <https://www.eucast.org/ast-of-bacteria/warnings> [Accessed 1 Nov 2023].
152. Hickey C, Nguyen S, Anes J, Hurley D, Donoghue O, Fanning S, et al. Differences in antimicrobial susceptibility testing complicating management of IMP carbapenemase-producing Enterobacterales infection. *J Glob Antimicrob Resist* 2021;27:284–8.
153. Zhang J, Jia P, Zhu Y, Zhang G, Xu Y, Yang Q. Performance evaluation of BD Phoenix NMIC-413 antimicrobial susceptibility testing panel for imipenem, meropenem, andertapenem against clinical carbapenem-resistant and carbapenem-susceptible Enterobacterales. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:643194.
154. Åkerlund A, Jonasson E, Matuschek E, Serrander L, Sundqvist M, Kahlmeter G, RAST Study Group. EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) in blood cultures: validation in 55 European laboratories. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:3230–8.
155. Jonasson E, Matuschek E, Kahlmeter G. The EUCAST rapid disc diffusion method for antimicrobial susceptibility testing directly from positive blood culture bottles. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:968–78.
156. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). RapidAST in blood cultures. https://www.eucast.org/rapid_ast_in_bloodcultures [Accessed 10 Nov 2023].
157. Gilboe HM, Reiakvam OM, Aasen L, Tjade T, Bjerner J, Ranheim TE, et al. Rapid diagnosis and reduced workload for urinary tract infection using flow cytometry combined with direct antibiotic susceptibility testing. *PLoS One* 2021;16:e0254064.
158. Zboromyrska Y, Rubio E, Alejo I, Vergara A, Mons A, Campo I, et al. Development of a new protocol for rapid bacterial identification and susceptibility testing directly from urine samples. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:561.e1–6.
159. Breteler KB, Rentenaar RJ, Verkaart G, Sturm PD. Performance and clinical significance of direct antimicrobial susceptibility testing on urine from hospitalized patients. *Scand J Infect Dis* 2011;43:771–6.
160. Périllaud-Dubois C, Pilmis B, Diep J, de Ponfily GP, Perreau S, Ruffier d'Epenoux L, et al. Performance of rapid antimicrobial susceptibility testing by disk diffusion on MHR-SIR agar directly on urine specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38:185–9.
161. Pilmis B, Jiang O, Thy M, Defarge S, Mizrahi A, Couzigou C, et al. Clinical impact of rapid susceptibility testing on Mueller-Hinton Rapid-SIR directly from urine specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39: 1373–7.
162. Li W, Sun E, Wang Y, Pan H, Zhang Y, Li Y, et al. Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing for urinary tract pathogens by direct analysis of urine samples using a MALDI-TOF MS-based combined protocol. *Front Microbiol* 2019;10:1182.
163. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Guidance documents. Direct susceptibility testing (February 2012). https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/Direct_testing_guidance_note_Feb2012.pdf [Accessed 10 Nov 2023].

164. Doyle RM, O'Sullivan DM, Aller SD, Bruchmann S, Clark T, Coello Pelegrin A, et al. Discordant bioinformatic predictions of antimicrobial resistance from whole-genome sequencing data of bacterial isolates: an inter-laboratory study. *Microb Genom* 2020;6: e000335.
165. Ellington MJ, Ekelund O, Aarestrup FM, Canton R, Doumith M, Giske C, et al. The role of whole genome sequencing in antimicrobial susceptibility testing of bacteria: report from the EUCAST Subcommittee. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:2–22.
166. Yee R, Dien Bard J, Simner PJ. The genotype-to-phenotype dilemma: how should laboratories approach discordant susceptibility results? *J Clin Microbiol* 2021;59:e00138–20.
167. Gatermann S, Das S, Dubreuil L, Giske CG, Kahlmeter G, Lina G, et al. Expected phenotypes and expert rules are important complements to antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:764–7.
168. Pulcini C, Tebano G, Mutters NT, Tacconelli E, Cambau E, Kahlmeter G, et al. EUCIC-ESGAP-EUCAST Selective Reporting Working Group. Selective reporting of antibiotic susceptibility test results in European countries: an ESCMID cross-sectional survey. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:162–6.
169. Tebano G, Mouelhi Y, Zanichelli V, Charmillon A, Fougnot S, Lozniewski A, et al. Selective reporting of antibiotic susceptibility testing results: a promising antibiotic stewardship tool. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020;18:251–62.
170. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Discussion Document E.Def 5.1. Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by broth microdilution. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:1–7.
171. Giske CG, Turnidge J, Cantón R, Kahlmeter G. On behalf of the EUCAST Steering committee. Update from the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *J Clin Microbiol* 2022;16: 60.
172. Matuschek E, Brown DF, Kahlmeter G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O255–66.
173. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antimicrobial susceptibility testing of bacteria. Media preparation. Preparation of MH plates and broth. https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/media_preparation/ [Accessed 10 Nov 2023].
174. ISO 20776-1:2019. Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices. Part 1: reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. Geneva: International Organization for Standardization; 2019. <https://www.iso.org/standards.html> [Accessed 9 Nov 2023]. In Europe, a national source of EN ISO standards is recommended.
175. Ö B, Boucharin A, Tano E, Andersson DI, Elf J. Antibiotic susceptibility testing in less than 30 min using direct single-cell imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:9170–5.
176. van Belkum A, Burnham CD, Rossen JWA, Mallard F, Rochas O, Dunne WM Jr. Innovative and rapid antimicrobial susceptibility testing systems. *Nat Rev Microbiol* 2020;18:299–311.
177. Vasala A, Hytönen VP, Laitinen OH. Modern tools for rapid diagnostics of antimicrobial resistance. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:308.
178. Wistrand-Yuen P, Malmberg C, Fatsis-Kavalopoulos N, Lubke M, Tangden T, Kreuger J. A multiplex fluidic chip for rapid phenotypic antibiotic susceptibility testing. *mBio* 2020;11:e03109–19.
179. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC (Text with EEA relevance). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0745-20230320>. [Accessed 6 Nov 2023].
180. Schoerner C, Abele-Horn M, Albert F, Haase G, Leitritz L, Rabenau HF. MiQ 30: Qualitätsmanagement im Medizinisch-mikrobiologischen Laboratorium. Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM): Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik (MiQ) [German]. Munich: Urban & Fischer, Elsevier; 2009: 86 p.
181. Public Health England (PHE). Evaluations, validations and verifications of diagnostic tests. UK Standards for Microbiology Investigations. Q 1 Issue 5; 2017. SMI Q 1 is available from: <https://www.gov.uk/government/collections/standards-for-microbiology-investigations-smi> [Accessed 9 Nov 2023].
182. Enseignement méthode manuelle, culture et reconnaissance de colonies. In: Quamic, 2nd ed. [French]. Paris: Société Française de Microbiologie; 2019:133–42 pp.
183. Particularités de l'ensemencement, culture et reconnaissance des colonies par méthode automatisée (méthode qualitative, portée A). In: Quamic, 2nd ed. [French]. Paris: Société Française de Microbiologie; 2019: 143–51 pp.

184. Identification des micro-organismes par spectrométrie de masse. In: Quamic, 2nd ed. [French]. Paris: Société Française de Microbiologie; 2019: 153–61 pp.
185. Carey RB, Bhattacharyya S, Kehl SC, Matukas LM, Pentella MA, Salfinger M, et al. Practical guidance for clinical microbiology medical microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 2018;31:e00062–17.
186. Lamy B, Ferroni A, Henning C, Cattoen C, Laudat P. How to: accreditation of blood cultures' proceedings. A clinical microbiology approach for adding value to patient care. Clin Microbiol Infect 2018;24:956–63.
187. Quiblier C, Jetter M, Rominski M, Mouttet F, Bottger EC, Keller PM, et al. Performance of Copan WASP for routine urine microbiology. J Clin Microbiol 2016;54:585–92.
188. Glasson J, Hill R, Summerford M, Olden D, Papadopoulos F, Young S, et al. Multicenter evaluation of an image analysis device (APAS): comparison between digital image and traditional plate reading using urine cultures. Ann Lab Med 2017;37:499–504.
189. Dahlberg G. Statistical methods for medical and biological students. London: G. Allen & Unwin Ltd; 1940.
190. Jolkkonen S, Paattiniemi EL, Kärpänoja P, Sarkkinen H. Screening of urine samples by flow cytometry reduces the need for culture. J Clin Microbiol 2010;48:3117–21.
191. Pieretti B, Brunati P, Pini B, Colzani C, Congedo P, Rocchi M, et al. Diagnosis of bacteriuria and leukocyturia by automated flow cytometry compared with urine culture. J Clin Microbiol 2010;48:3990–6.
192. Inigo M, Coello A, Fernandez-Rivas G, Carrasco M, Marco C, Fernandez A, et al. Evaluation of the SediMax automated microscopy sediment analyzer and the Sysmex UF-1000i flow cytometer as screening tools to rule out negative urinary tract infections. Clin Chim Acta 2016;456:31–5.
193. Monsen T, Rydén P. A new concept and a comprehensive evaluation of SYSMEX UF-1000i flow cytometer to identify culture-negative urine specimens in patients with UTI. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017;36:1691–703.
194. De Rosa R, Grosso S, Lorenzi G, Bruschetta G, Camporese A. Evaluation of the new Sysmex UF-5000 fluorescence flow cytometry analyser for ruling out bacterial urinary tract infection and for prediction of Gram-negative bacteria in urine cultures. Clin Chim Acta 2018;484:171–8.
195. Krogh Alenkaer L, Pedersen L, Bela Szecsi P, Jannik Bjerrum P. Evaluation of the Sysmex UF-5000 fluorescence flow cytometer as a screening platform for ruling out urinary tract infections in elderly patients presenting at the Emergency Department. Scand J Clin Lab Invest 2021;81:379–84.
196. Paattiniemi EL, Karumaa S, Viita AM, Kärpänoja P, Mäkelä M, Isojärvi J, et al. Analysis of the costs for the laboratory off-flow cytometry screening of urine samples before culture. Inf Disp 2017;49:217–22.

ДОДАТОК 1: ДЕТАЛЬНІ ІНСТРУКЦІЇ ЩОДО ЗБОРУ ТА ЗБЕРІГАННЯ ЗРАЗКІВ

I.1 Інструкції зі збору зразків сечі

Медичні сестри та працівники лабораторії зазвичай пояснюють пацієнтам як отримати належний зразок сечі. Медичний персонал повинен спочатку зрозуміти вимоги стандартизованого збору зразків, а потім надати пацієнтам можливість самостійно подбати про власну діагностику. Оскільки зазвичай необхідна згода пацієнта або його/її батьків, дуже важливо для отримання належного зразка надавати усні та письмові інструкції, часто з ілюстраціями чи відео. Кожній установі рекомендується модифікувати наведені нижче тексти, щоб зробити їх застосування у місцевій практиці якомога кращим. Потрібно використовувати малюнки, на яких зображено основні процедури для жінок, чоловіків та дітей. Ілюстрації, які додаються щодо збору зразків можна вільно копіювати. Вони можуть бути єдиним засобом розуміння для осіб, які не володіють місцевою мовою. Також заохочується використання навчальних відео. Часто професійна «практична» допомога потрібна маленьким дітям і людям похилого віку.

I.1.1 Збір середньої порції сечі (СПС)

Моделі для інструктажу пацієнтів

Ілюстрації цього розділу стосуються зразків середньої порції сечі (Мал. 9, 10, 11). Ці ілюстрації можна перекладати для місцевої клінічної практики з загальнодоступного інформаційного ресурсу некомерційної фінської системи охорони здоров'я (оригінал створено в Університетській лікарні Тампере (TAUH), Тампере, Фінляндія). Збирати зразки СПС рекомендується після гігієнічного туалету статевих органів для обох статей, див. Розділ 3.2.1.1.

Збір середньої порції сечі, жінки



Збір середньої порції сечі, жінки



(B)

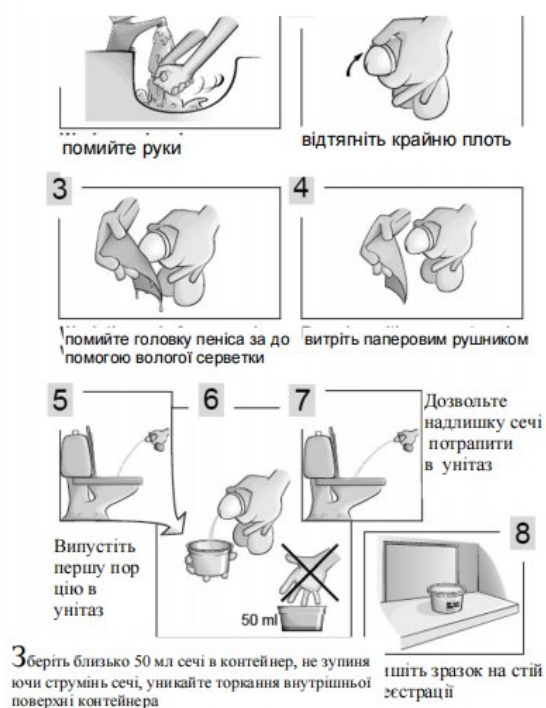
Рисунок 9: Збір середньої порції сечі, жінки. (A) Душ. (B) Туалет

Збір середньої порції сечі, чоловіки



(A)

Збір середньої порції сечі, чоловіки



(B)

Рисунок 10: Збір середньої порції сечі, чоловіки. (A) Душ. (B) Туалет

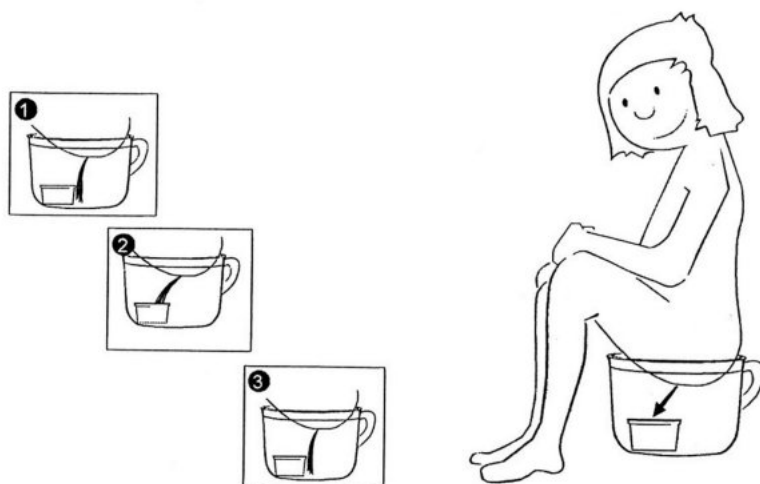


Рисунок 11: Збір середньої порції сечі, діти, які користуються горщиком

Жінки

Вимийте руки водою з милом або вологою серветкою. Витріть їх насухо. Візьміть з собою чистий контейнер для збору. Не торкайтеся внутрішньої поверхні контейнера пальцями. Сидячи на унітазі, помийте зовнішні статеві органи, включно з місцем, звідки виходить сеча, за допомогою ручного душу (**варіант А**) або теплою водою і вологими серветками (або стерильними серветками; **варіант В**) без використання будь-яких дезінфікуючих засобів, які б пригнічували ріст бактерій.

Витріть насухо. При сечовипусканні першу порцію випустіть в унітаз (судно). Середню порцію зберіть у контейнер. Надлишок сечі знову випустіть в унітаз.

Після сечовипускання насухо витріть зовнішню поверхню контейнера, закрийте кришку або перелийте сечу в пробірку (пробірки), на етикетці контейнера напишіть або перевірте своє ім'я, дату та час, коли ви здали зразок.

Далі дійте відповідно до рекомендацій (місцевих)...

У разі виникнення проблем, будь ласка, зверніться до місцевого медичного персоналу.

Чоловіки

Вимийте руки водою з милом або вологою серветкою. Витріть їх насухо. Візьміть з собою чистий контейнер для збору. Не торкайтеся внутрішньої поверхні контейнера пальцями. Розкрийте уретральний отвір, за потреби відтягнувши крайню плоть. Вимийте головку пеніса, включно з місцем, звідки виходить сеча, ручним душем (**варіант А**) або теплою водою і паперовими серветками (або стерильною серветкою; **варіант В**) без використання дезінфікуючих засобів.

Витріть насухо. Під час сечовипускання (стоячи або сидячи) першу порцію випустіть в унітаз (судно). Середню порцію зберіть у контейнер. Надлишок сечі знову випустіть в унітаз.

Після сечовипускання витріть насухо зовнішню поверхню контейнера, закрийте кришку або перелийте сечу в пробірку (пробірки), на етикетці контейнера напишіть або перевірте своє ім'я, дату та час, коли ви здали зразок.

Далі дійте відповідно до рекомендацій (місцевих)...

У разі виникнення проблем, будь ласка, зверніться до місцевого медичного персоналу.

Діти (які здатні контролювати сечовипускання)

З того віку, з якого малюки та діти молодшого віку можуть контролювати своє сечовипускання, контейнер, вставлений у горщик, допомагає отримати зразок середньої порції сечі. Див. Малюнок 11.

Після відповідного пояснення дітям, які достатньо дорослі, щоб сидіти на горщику, можна зібрати досить якісні зразки середньої порції сечі. Цього можна досягти, вставивши контейнер для збору в горщик.

Старші діти можуть дотримуватися тих самих порад, що і дорослі.

Після збору зразка насухо витріть зовнішню поверхню контейнера, закрийте кришку або перелийте сечу в пробірку (пробірки), на етикетці контейнера напишіть або перевірте ім'я дитини, а також дату і час збору зразка.

Далі дійте відповідно до рекомендацій (місцевих)...

У разі виникнення проблем, будь ласка, зверніться до місцевого медичного персоналу...

I.1.2 Збір послідовних порцій / зразків сечі (Процедура Міреса та Стеймі)

Для діагностики простатиту діагностичну цінність має послідовний збір першої та середньої порцій одномоментного сечовипускання, а також крапель, які виділяються при масажі простати та сечі після масажу простати. Також описана модифікована процедура з двома зразками (див. Розділ 3.2.9). Результати будуть кращими, якщо пацієнт не еякулював принаймні протягом 3 днів до збору зразка, оскільки мікроби еякуляту не є репрезентативними для діагностики простатиту. Наведені інструкції слід виконувати під контролем лікаря, який проводить обстеження.

Інструкція для пацієнта

- (1) За півгодини до збору зразка випийте 400 мл води (або соку). Дослідження розпочнеться тоді, коли ви захочете випорожнитися.
- (2) Промаркуйте чотири стерильні посудини для збору зразків (A-D) і зніміть з них кришки. Не торкайтеся внутрішньої поверхні посудин чи кришок.
- (3) Вимийте руки з милом і водою або вологою серветкою. Витріть їх насухо.
- (4) Заберіть чистий контейнер для збору з собою. Розкрийте отвір уретри, відтягнувши крайню плоть.
- (5) Вимийте головку пеніса, включно з місцем, звідки виходить сеча, за допомогою ручного душу або теплою водою і паперовими серветками (або стерильною серветкою) без використання дезінфікуючих засобів. Витріть насухо.
- (6) Помочіться 10-15 мл у перший контейнер (A) у положенні стоячи.
- (7) Помочіться 100-200 мл в унітаз (судно). Не перериваючи струмінь сечі, помочіться 10-15 мл у другий контейнер (B). Дозвольте надлишку сечі витекти знову в унітаз.
- (8) Нахиліться вперед і тримайте стерильний контейнер для зразка (C), щоб зібрати секрет простати, поки лікар масажує простату. Необхідно взяти кілька крапель.
- (9) Якщо під час масажу секрету не видно, лікар збирає зразок за допомогою петлі об'ємом 10 мкл з отвору уретри для проведення посіву.
- (10) Після масажу простати спробуйте додатково помочитися 10-15 мл у контейнер (D).
- (11) Контейнери A-D слід відправити на бактеріальний посів.

Діагностичну цінність має також аналіз клітин після посіву на чашки, якщо його можливо провести.

I.1.3 Забір зразка за допомогою супрапубічної аспірації (СПА)

Контейнер, вставлений в горщик, допомагає отримати середню порцію сечі від малюків і дітей молодшого віку, які здатні контролювати сечовипускання, Див. Малюнок 11.

У немовлят з нетриманням сечі слід спробувати надлонну аспірацію, якщо діагностика чи виключення інфекції сечовивідних шляхів має вирішальне значення, а спонтанне збирання сечі, сечозбірник або памперс не підходять (Малюнок 12).

Це пов'язано з тим, що зразки, отримані за допомогою СПА, дають значно меншу частоту контамінації, ніж зразки, отримані з сечозбірника, памперсів або спонтанних зразків, і навіть зразків, отриманих за допомогою катетеризації, див. Розділ 3.2.5.

Необхідно дотримуватися асептичних заходів, щоб уникнути забруднення шкіри. Слід заздалегідь підготувати інструменти для забору зразків та для дезінфекції, включаючи шприц об'ємом 5 (-10) мл, який використовується для аспірації. Можна почекати до 2 годин, доки сечовий міхур наповниться, можна використати ультразвукове дослідження. Однак невідкладні стани можуть призвести до втрати зразка через спонтанне випорожнення, якщо

не дотримуватися рекомендацій. Зневоднені діти з лихоманкою повинні вживати рідину в обсязі, необхідному для початку діурезу. Перед пункцією рекомендується нанести анестезуючий шкірний засіб, що містить лідокаїн або прилокаїн.

Пункція сечового міхура проводиться з одночасною аспірацією. Місце пункції вибирають так, щоб уникнути пошкодження надкисниці (на відстані 1 см від симфізарної ділянки) і кишкового забруднення. Аліквоти сечі для різних лабораторних досліджень потребують попереднього узгодження. Для бактеріального посіву зазвичай достатньо 0,5-2 мл і ще 1 мл для візуальної мікроскопії.

I.1.4 Збір сечі за певний проміжок часу

Найпоширенішим прикладом збору сечі за певний проміжок часу є добова сеча. Кожному пацієнту або опікуну потрібно надати інструкції щодо забезпечення правильного збору сечі, які адаптовані для місцевого використання. Приклад інструкції для пацієнта наведено нижче. Різні консерванти, які слід використовувати при хронометражному зборі сечі наведені в Таблиці 40 (у Додатку I.2). Таблиця була складена для аналізів, які проводяться в амбулаторних пацієнтів.

Інструкція для пацієнта: збір добової сечі

УВАЖНО ПРОЧИТАЙТЕ ЦЮ ІНСТРУКЦІЮ, ПЕРШ НІЖ РОЗПОЧАТИ ЗБІР СЕЧІ.

Вас попросили збирати сечу за певний проміжок часу, оскільки лікар хоче знати точну кількість (досліджуваної речовини), що виділяється з сечею в рамках медичного обстеження. Вас попросили збирати сечу протягом доби.

- (1) Підготовка: Якщо Ви не перебуваєте в лікарні, виберіть спокійний день, коли ви зможете користуватися туалетом, де ви будете тримати контейнер протягом усього періоду тривалості збору.
- (2) Консервант: Для надійного аналізу вашого зразка можуть знадобитися консерванти. Ваш місцевий консультант розповість Вам, як це зробити. Консерванти зазвичай додають у контейнер для збору перед початком або одразу після першої випорожненої порції.
- (3) Запишіть дату і час, коли ви почали збирати (ви можете вибрати, коли саме почати). Спорожніть сечовий міхур і вилийте цей зразок. Усю сечу, що виділилася після цього, потрібно зібрати в контейнер. Під час збору тримайте контейнер у холодильнику, якщо не рекомендовано використовувати консерванти, і у вас є така можливість.
- (4) Рівно через 24 години після початку збору знову випорожніть сечовий міхур і вилийте сечу в контейнер для збору.
- (5) Щільно закрийте контейнер, витріть його насухо і наклейте етикетку на контейнері. Напишіть або перевірте інформацію про час збору сечі та ваші особисті ідентифікаційні дані.
- (6) Зберігайте та транспортуйте контейнер до лабораторії відповідно до рекомендацій, АБО (замість пунктів 5-6).
- (7) Якщо для дослідження потрібна лише частина 24-годинного зразка, то щільно закрийте контейнер, ретельно перемішайте його вміст перед тим, як вилити частину зразка у невеликий контейнер, який Вам надали. Витріть контейнер насухо.
- (8) Позначте або напишіть своє ім'я, особистий ідентифікаційний номер, а також детальну дату та час збору на етикетці. Прикріпіть етикетку до невеликого контейнера. Зберігайте і транспортуйте в лабораторію тільки малий контейнер або обидва контейнери відповідно до рекомендацій.

У разі виникнення будь-яких питань, будь ласка, зверніться до медичного працівника....



Рисунок 12: Ілюстрації для надлонної аспірації зразка.

(А) **Утримування малюка руками.** Правильна фіксація дитини під час пункції сечового міхура, яка дозволяє тримати під контролем обидві руки та ноги.

(В) **Анатомія пункції сечового міхура.** Сечовий міхур проколюють на відстані 1 см від симфізарної ділянки під кутом 90° до черевної стінки.

I.2 Консерванти для зібраної сечі

Критерії зберігання обговорюються у Розділі 3.3. Результати проведених експериментів показують статистично значущі зміни деяких вимірних компонентів вже протягом перших 2 годин після випорожнення і зберігання сечі при кімнатній температурі. Деяку варіабельність щодо допустимих часових рамок можна отримати, використовуючи критерії з Розділу 3.3.1, враховуючи швидкість і тип діагностичних змін.

Існує об'єктивна потреба у збереженні зразків сечі, призначених для хімічних вимірювань та аналізу клітин, при кімнатній температурі протягом принаймні 1-3 днів. Для бактеріальних культур централізовані лабораторії можуть забезпечити зберігання сечі при кімнатній температурі протягом 1-2 днів після збору за допомогою консервантів (Таблиця 39). Обслуговування у вихідні та святкові дні має бути організовано відповідним чином.

Окрема таблиця була створена для збереження кількісних хімічних показників (Таблиця 40). У цих таблицях також наведені дані щодо консервації шляхом охолодження.

Консерванти для тест-смужок, аналізу клітин та бактеріального посіву сечі

(Цифри відображають максимальний задокументований стабільний час, якщо він відомий, з такими скороченнями: год=години, д=дні, т=тижні, міс=місяці, р=роки. У таблиці припускається, що сеча не інфікована (бактеріурія може суттєво впливати на збереження деяких показників). Зазвичай використовують 1% розчин борної кислоти)

Показники/ аналіти	Кімнатна температ. (+20°C±5°C)	Охолоджені (+5°C±3°C)	Борна кислота, окремо чи в суміші	Посилання ^a
Мультитестові смужки				
WBC, естераза/RBC, псевдо-пероксидаза	2-6 год (оптимальний, максимальний)	4 год - 1 д (хибнонегатив ні) ^c	6 год	[1-3] ^b
Нітрити	< 5 год	4-8 год (хибнонегатив ні) ^c	< 5 год	[1,3,4]
Альбумін (протеїн)	1 д	4 год - 1 д (хибнонегатив ні) ^c	1 д	[1,3]
Глюкоза і кетонів тіла	< 5 год	< 5 год/3 д	6 год	[1,4]
Відносна щільність (RD, SG)	1 д	3 д	3 д	[1]
Дослідження осаду				
RBC та WBC	2-6 год (оптимальний, максимальний)	5 год	1-2 д ^d	[1,3,5,7] ^b
Клітини плоского епітелію (SEC)	3 д	8 год - 1-3 д		[1,3]
Клітини ниркового та перехідного епітелію	1-3 дні (оптимальний, максимальний)	1-3 д		[7]
Циліндри		1-3 д		[7]
Кількість бактерій	2-6 год (оптимальний, максимальний)	1-3 д	1-2 д ^d	[1,7]
Бактеріальний посів				
Бактеріальні культури	Відсутні	1 д	1 д	[8-10]

^aДжерела наведені в Додатку I.3. ^bBD Life Sciences не підтвердила використання пробірки C&S (суміш борної кислоти) для підрахунку клітин, яку застосовували Kouri et al. у своїх лабораторних дослідженнях [1,7]. ^cУ дужках наведено тенденцію до змін (хибнопозитивні або хибнонегативні результати) при тривалому зберіганні. ^dНемає достовірних доказів збереження лейкоцитів лише за допомогою борної кислоти для підрахунку клітин, тому рекомендується використовувати буферні суміші з певною осмоляльністю. Для збереження бактерій виробники зазвичай рекомендують зберігати при кімнатній температурі максимум 2 дні з консервантами, які містять борну кислоту.

Консерванти при добовому зборі для кількісного визначення хімічних речовин
(Зразки сечі не повинні бути інфіковані або забруднені, оскільки бактеріурія може суттєво вплинути на збереження деяких аналітів)

Аналіт	Кімнатна температур. (+20°C±5°C)	Охолоджені (+5°C±3°C)	Заморожені (≤18°C)	HCl ^b 6 моль/л Вихідний розчин 5 мл до 1 л	Борна кислота 1-2%	Na ₂ CO ₃ 5 г/л	Посилання та література ^c
Альбумін	7 д ^a	1 міс	6 міс ^d	Ні ^a	7 д		Концентрація знижується при нефелометрії до 30%, при ВЕРХ (високо-ефективна рідинна хроматографія - до 50 % [11,12] ^d
Альфа-1 мікроглобулін (протеїн HC)	7 д	1 міс	6 міс ^d				Залежить від методу, подібно до альбуміну ^d
Альфа-2 макроглобулін	7 д	7 д					
Амінокислоти			Так ^a				
Кальцій	1-3 д ^e	4 д	3 т	^d		Ні	HCl зазвичай не потрібна [13-15] ^d Запобігання ут-воренню осаду в зразках пацієнта досягається додаванням HCl під час збору матеріалу ^d
Цитрат	3 д		4 т ^d	Так			Якщо pH<1,7 [15, 16] ^d
Креатинін	3 д	5 д	6 міс		Так		[12, 15]
Цистин		3 міс ^d	1 р ^d	7 д ^d			Додати HCl ^d
Глюкоза	< 2 год	2 год	8 год	Ні	Так		Азид [16] ^d
Хоріонічний гонадотропін людини (тест на вагітність)		Так					
Імуноглобулін, каппа і лямбда, кількісно	7 д	1 міс	6 міс				
Імуноглобуліни, інтактні, кількісно	7 д	1 міс	Ні ^d				Кріопротеїни повторно можуть не розчинятися ^d

Клінічні рекомендації

Аналіт	Кімнатна температур. (+20°C±5°C)	Охолоджені (+5°C±3°C)	Заморожені (≤18°C)	HCl ^б 6 моль/л Вихідний розчин 5 мл до 1 л	Борна кислота 1-2%	Na ₂ CO ₃ 5 г/л	Посилання та література ^с
Магній	3 д	3 д	1 р	^д			HCl не потрібна [14-16] ^д
Нові біомаркери нирок (IL-18, KIM-1, L-FABP, cysC)	IL-18 – не стійкий	2 д					Зберігати при температурі -80 °C [17]
Осмоляльність	3 год	7 д	3 міс				
Оксалати	3 д		4 міс ^д	Так			Допоможе додавання EDTA в лабораторії; Якщо підкисли-ти [15,16] ^д
Фосфор (неорганічний)	3 д			>3 д ^д			Якщо підкисли-ти; HCl не потрібна, якщо аналіз проводиться до 3 д [15] ^д
Білки, імунофіксація та електрофорез	7 д	1 міс	6 міс				
Білок, загальний	1 д	7 д	1 міс	Ні	Так		Залежить від методики
Урати	3 д			Ні	Ні	>3 д ^д	pH>8 з Na ₂ CO ₃ ^д , Не потрібно, якщо аналіз проводити до 3 д [15]

^аСкорочення: «Так» використовується для ймовірного успішного збереження, «Ні» - для відсутності збереження; у разі застосування обидва випадки потребують підтвердження. Дані про деталі відсутні. Цифри виражають максимальний стабільний час: год=години, д=дні, т=тижні, міс=місяці, р=роки.

^бДодавання HCl в лабораторії після отримання зібраного зразка часто є прийнятним [13-16], залежно від затримки після збору.

^сПосилання на деталі в тому ж рядку (вимірювана величина) показано за допомогою надрядкового знака^д або надрядкового знака^е. Список використаних джерел наведено в Додатку І.3.

І.3 Список літератури до розділу «Додаток І»

1. Kouri T, Malminiemi O, Penders J, Pelkonen V, Vuotari L, Delanghe J. Limits of preservation of samples for urine strip tests and particle counting. Clin Chem Lab Med 2008;46:703–13.
2. Dolscheid-Pommerich RC, Klarmann-Schulz U, Conrad R, Stoffel-Wagner B, Zur B. Evaluation of the appropriate time period between sampling and analyzing for automated urinalysis. Biochem Med 2016;26:82–9.
3. Eksioglu MK, Madenci OC, Yucel N, Elci A, Turhan B, Orhan G, et al. The effectiveness of BD Vacutainer Plus Urinalysis Preservative Tubes in preservation of urine for chemical strip analysis and particle counting. Biochem Med 2016;26:224–32.

4. Froom P, Bieganiec B, Ehrenrich Z, Barak M. Stability of common analytes in urine refrigerated for 24 h before automated analysis by test strips. *Clin Chem* 2000;46:1384–6.
5. Ercan M, Akbulut ED, Abusoglu S, Yilmaz FM, Oguz EF, Topcuoglu C, et al. Stability of urine specimens stored with and without preservatives at room temperature and on ice prior to urinalysis. *Clin Biochem* 2015; 48:919–22.
7. Kouri T, Vuotari L, Pohjavaara S, Laippala P. Preservation of urine for flow cytometric and visual microscopic testing. *Clin Chem* 2002;48: 900–5.
8. Eriksson I, Lindman R, Thore M. Microbiological evaluation of a commercial transport system for urine samples. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:325–35.
9. Eisinger SW, Schwartz M, Dam L, Riedel S. Evaluation of the BD Vacutainer Plus Urine C&S Preservative Tubes compared with nonpreservative urine samples stored at 4 °C and room temperature. *Am J Clin Pathol* 2013;140:306–13.
10. Daley P, Gill Y, Midodzi W. Comparison of clinical performance of commercial urine growth stabilization products. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;92:179–82.
11. Brinkman JW, de Zeeuw D, Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Kema IP, de Jong PE, et al. Apparent loss of urinary albumin during long-term frozen storage: HPLC vs immunonephelometry. *Clin Chem* 2007;53:1520–6.
12. Herrington W, Illingworth N, Staplin N, Kumar A, Storey B, Hrusecka R, et al. Effect of processing delay and storage conditions on urine albumin-to-creatinine ratio. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11: 1794–801.
13. Petit M, Beaudeau JL, Majoux S, Hennequin C. Is a pre-analytical process for urinalysis required? *Ann Biol Clin (Paris)* 2017;75: 519–24.
14. Pratumvinit B, Reesukumal K, Wongkrajang P, Khejonit V, Klinbua C, Dangneawnoi W. Should acidification of urine be performed before the analysis of calcium, phosphate and magnesium in the presence of crystals? *Clin Chim Acta* 2013;426:46–50. 15.
- Cadamuro J, Decco C, Frans G, Auer S, von Meyer A, Kniewallner KM, et al. On behalf of the European Federation of clinical Chemistry and laboratory medicine (EFLM) Working Group “Preanalytical Phase” (WG-PRE). Acidification of 24-hour urine in urolithiasis risk testing: an obsolete relic? *Clin Chim Acta* 2022;532:1–9.
16. Feres MC, Bini R, De Martino MC, Biagini SP, de Sousa AL, Campana PG, et al. Implications for the use of acid preservatives in 24-hour urine for measurements of high demand biochemical analytes in clinical laboratories. *Clin Chim Acta* 2011;412:2322–5.
17. Parikh CR, Butrymowicz I, Yu A, Chinchilli VM, Park M, Hsu CY, et al. Urine stability studies for novel biomarkers of acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2014;63:567–72

ДОДАТОК II: МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕЛЕМЕНТІВ ОСАДУ СЕЧІ

Диференціація морфологічних елементів сечі проводиться за допомогою фазово-контрастної мікроскопії (збільшення $\times 400$). Характеристики елементів сечі взяті з посібника доктора G.B. Fogazzi [1]. Модифіковані зміни базуються на Основній навчальній програмі 2019 року для американських нефрологів (Core Curriculum 2019 for American nephrologists) [2] та доповнені авторами цієї Настанови. Морфологічні особливості елементів сечі описані в таблиці 41 та рекомендовані цією Настановою. Щоб побачити подвійне променезаломлення необхідне поляризоване світло. Додаткові диференційні особливості при використанні суправітального фарбування за Штернгеймером наведені у Таблиці 42.

Таблиця 41

Морфологічні особливості елементів сечі (фазово-контрастна мікроскопія)

Елементи крові в сечі		
Ядро	Цитоплазма	Інші особливості
Еритроцити (RBC)		
Відсутнє	Двоввігнуті диски діаметром 6–7 мкм. Діаметр еритроцитів може варіюватися від мікроцитів до макроцитів у межах 4–10 мкм в залежності від рН сечі.	Мікроцити з'являються у гіпертонічній сечі, тоді як макроцити – у гіпотонічній сечі. «Клітини-привиди» – сірі тіні з чіткими краями із-за втрати еритроцитом гемоглобіну. Невеликі еритроцити аномальної форми (дисморфізм) є результатом клубочкової кровотечі та взаємодії епітеліальних клітин ниркових каналців з еритроцитами. Акантоцити або G-1-клітини (кільцеподібні еритроцити з виступами цитоплазми) є специфічною підгрупою дисморфних (змінених) еритроцитів.
Лейкоцити (WBC) / гранулоцити		
Сегментоване або паличкоподібне	Діаметр – 7-15 мкм. Гранулоцити містять у цитоплазматичні специфічні гранули.	Морфологія змінюється в залежності від дегенеративних змін, ступеня вираженості запалення і питомої ваги сечі: при високій може бути нечітко видно ядро, при низькій – цитоплазма стає набряклою, і ядро легко видно поки клітина не лізується [3]. У активованих гранулоцитів бувають, але рідко, псевдоподії цитоплазми, які можна сплутати з елементами грибів. Можуть розташовуватися у вигляді скупчень.

Клінічні рекомендації

Лейкоцити (WBC) / макрофаги		
Частіше одне ядро, яке розташовано центрально або ексцентрично	Цитоплазма містить вакуолі, гранули або фагоцитований матеріал, наприклад, шматочки еритроцитів. Вакуолі можуть маскуватися під ядро.	Клітини округлої форми діаметром 13-100 мкм. «Овальні жирові тільця» утворюються, коли макрофаги поглинають велику кількість крапель ліпідів [4]. «Овальні жирові тільця» також можуть виникнути внаслідок жирової дистрофії епітеліальних клітин ниркових каналців.
Лейкоцити (WBC) / лімфоцити		
Ядро гладке, кругле, без ядерця, займає більшу частину цитоплазми.	Цитоплазма мізерна, без гранул [5].	Диференціація лімфоцитів від гранулоцитів і дрібних епітеліальних клітин покращується за допомогою фарбування (таблиця 42). Диференціація ядерних клітин може бути складною або навіть неможливою. У активованих лімфоцитів цитоплазма більшого розміру.
Епітеліальні клітини в сечі		
Клітини багат шарового плоского епітелію (SEC)		
Ядро розташоване центрально	Форма полігональна, середній діаметр близько 55 мкм. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення в сторону цитоплазми (ядро маленьке).	Можуть відшаровуватися у вигляді скупчень клітин, що створює їх подібність до циліндрів із-за розміру, або поодинокі клітини можуть мати завернуті краї. Можливі вільні ядра в сечі.
Клітини перехідного (уротеліального) епітелію (TEC)		
Перехідний епітелій утворює епітеліальну поверхню сечовивідних шляхів починаючи від ниркової миски і закінчуючи сечовим міхуром у жінок і проксимальним відділом уретри у чоловіків.		
TEC / поверхневі уротеліальні клітини		
Одноядерні, ядерця є не завжди.	Зазвичай форма клітини кругла або овальна, середній діаметр близько 30 мкм. Наявне біде перинуклеарне просвітлення.	Іноді клітини можуть мати два або більше ядер. Верхні багатоядерні клітини називають фасетковими або «парасольковими» клітинами, оскільки вони зберігають цілісність поверхні уротелію [6].
TEC / глибокі уротеліальні клітини		
Центрально або ексцентрично, з 1-2 ядерцями.	Менші за поверхневі клітини (середній діаметр 17 мкм). Вони мають булавоподібну, полігональну або веретеноподібну форму та тонку зернисту цитоплазму.	Поява атипових форми уротеліальних клітин може бути викликана інфекцією або перехідноклітинним раком. Доброякісні перехідноклітинні пухлини цитологічно не виявляються. Злоякісні клітини мають неправильні за формою та розмірами ядра. Атипові клітини можуть з'являтися у вигляді скупчень, їх поява може бути спричинена катетером, сечокам'яною хворобою або пухлинами. Можливі атипові ядра і ядерця.

Клінічні рекомендації

		Виявлення і опис атипових клітин є пріоритетом цитопатологічних лабораторій.
Епітеліальні клітини ниркових каналців нирок (RTC), нирковий епітелій		
Нирковий епітелій – це одношаровий циліндричний епітелій, який вистилає проксимальний та дистальний каналці, має різні морфологічні особливості. Можуть з'являтися в сечі фрагменти клітин при тубулярному некрозі. Пошкодження каналців проявляється ознаками апоптозу і дегенеративними змінами ниркового епітелію, іноді їх ідентифікація неможлива без імунохімічного фарбування (виконується у дослідницьких лабораторіях).		
RTC / клітини проксимальних каналців нирок		
Ядро кругле або овальне з 1-2 ядерцями.	Середній діаметр 14 мкм (діапазон від 9–25 мкм до 50 мкм). За розміром вони є більші, ніж лейкоцити / гранулоцити. Їх цитоплазма найчастіше зерниста.	Проксимальні RTC походять із проксимальних каналців нирок. Вони час від часу можуть відшаровуватися групами, що нагадують медові стільники (соти).
RTC / клітини дистальних каналців нирок		
Ядро розташоване центрально або ексцентрично	Прямокутні, полігональні або навіть кубічні клітини з зернистою цитоплазмою.	Дистальні RTC походять або з дистальних каналців, або зі збірних трубочок. Зрідка вони можуть відшаровуватися групами, які нагадують циліндри, але без характерної основи.
Циліндри в сечі		
Типи циліндрів	Ключові особливості	
Гіалінові циліндри	Складається з матриці з низьким показником заломлення. Їх найкраще ідентифікувати за допомогою фазово-контрастної мікроскопії.	
Зернисті циліндри	Містять дрібні або грубі гранули, ідентифікуються за допомогою фазово-контрастної мікроскопії.	
Воскоподібні циліндри	Зазвичай великі, з чітко зрізаними краями і легко ламаються. Восковидні циліндри мають гомогенну структуру, нагадують віск.	
Жирові циліндри	Містять напівпрозорі або двозаломлюючі ліпідні частинки.	
Клітинні циліндри	Класифікуються за клітинами, що містяться на основі циліндру: еритроцитарні, лейкоцитарні та епітеліальні.	
Гемоглобінові, міоглобінові циліндри (буропігментовані циліндри)	Вони коричневого кольору з зернистою поверхнею. Їх неможливо відрізнити один від одного за морфологією.	
Білірубінові циліндри	Жовто-коричневого кольору через водорозчинний (кон'югований) білірубін, що виділяється з сечею.	
Бактеріальні циліндри і дріжджові циліндри	Містять бактерії або дріжджі. Їх можна виявити у пацієнтів з бактеріальною або грибковою інфекцією нирок.	
Артефакти	Артефакти можуть нагадувати циліндри (їх називають «псевдоциліндрами»). Артефактами можуть бути шматочки туалетної серветки, волосся, агреговані кристали, різні синтетичні волокна або артефакти, які утворюються під час підготовки препарату сечі до дослідження.	
Кристали солей в сечі		

Клінічні рекомендації

Типи кристалів	Ключові особливості
Сечової кислоти	Ромби, бочки, голки, розетки або інші різноманітні форми, типового бурштинового кольору та подвійного променезаломлення поляризованого світла. Вони випадають в осад тільки в кислій сечі (pH<5,8).
Оксалату кальцію дигідрату	Типової біпірамідної форми. Вони також можуть з'являтися в комбінації. Подвійне променезаломлення демонструють лише великі кристали.
Оксалату кальцію моногідрату	Овальні, гантелеподібні або двоввігнуті диски, завжди яскраві, двозаломлюючі. Їх можна легко сплутати з еритроцитами, особливо, при автоматизованому дослідженні сечі, оскільки, вони овальні та близькі за розміром до еритроцитів. Важка кристалічна структура відрізняє їх від еритроцитів.
Фосфату кальцію	Призми, голки або розетки, які поляризують світло. Якщо фосфат кальцію міститься в пластинах, він не має подвійного променезаломлення.
Тріпельфосфати (амоній фосфату магнію)	Прозорі подвійні заломлюючі призми, виглядають як «кришка труни».
Аморфні урати та фосфати	Зернисті утворення, часто у скупченнях. У кислій сечі виявляються урати, а в лужній – фосфати. Урати поляризують світло, а фосфати не поляризують.
Цистин	Тонкі, шестикутні, непомітні, подвійно променезаломлюючі пластини з неправильними сторонами. Можуть бути ізольованими, у вигляді нагромадження або в скупченнях і розетках. Їхнє осадження збільшується при низькому pH сечі (<6) і після нічної інкубації зразка при +4 °C.
2,8-дигідроксіаденін (DHA)	Нагадують урати, як і інші кристали ксантину. Подвійне променезаломлення, як у кристалів уратів.
Ксантин	Легко сплутати з уратами [7].
Лейцин	Утворює маслянисті сфери з концентричними смугами, як річні кільця дерев.
Тирозин	Тонкі голки, часто зібрані у пучки або розетки.
Холестерин	Прозорі тонкі пластини з гострими краями і кутами.
Мікроорганізми у сечі	
Типи мікрорганізмів	Ключові особливості
Бактерії	Палички або коки. Візуалізуються при світлопольній мікроскопії, але особливо чітко при фазово-контрастній мікроскопії. Типові палички можна ідентифікувати, але коки можна сплутати з аморфними преципітатами, якщо вони нерухливі. Якщо пацієнт приймає субоптимальні концентрації β-лактамних антибіотиків, то деякі уропатогенні палички, такі як <i>K. pneumoniae</i> та <i>E. coli</i> , можуть утворювати нетипові круглі форми, які називаються сферобластами. Їх можна сплутати з еритроцитами або елементами дріжджів у аналізі сечі [8].
Типи мікрорганізмів	Ключові особливості
Гриби	Клітини <i>Candida spp.</i> виглядають у вигляді овальних або

Клінічні рекомендації

	округлих елементів, які не абсорбують барвник. Вони також виглядають як гіфи. Брунькування є найбільш характерною ознакою.
Найпростіші	<i>Trichomonas vaginalis</i> , якщо вони живі, легко визначити за рухливістю джгутиків та швидкими і нерегулярними рухами тіла. Коли вони не живі, їх важко відрізнити від лейкоцитів.
Гельмінти	Яйця <i>Schistosoma haematobium</i> розміром 140×50 мкм. Вони веретеноподібної форми з круглою передньою частиною і конічним заднім кінцем, який звужується до витонченого термінального виступу (шипа). Їх можна побачити, якщо сеча достатньо розбавлена. Яйця <i>Enterobius vermicularis</i> розміром 25-50 мкм, виявляються при контамінації або при наявності паразита у сечовому міхурі.

Таблиця 42

Диференціація ядровмісних клітин у сечі за допомогою фарбування за Штернгеймером

(Фарбування морфологічних елементів сечі суправітально, тобто без фіксації, допомагає в ідентифікації різних ядерних клітин сечі. Можна використовувати прості барвники, такі як толуїдиновий синій. У таблиці описані деталі фарбування за Штернгеймером, при якому ядра фарбуються у синій колір, а цитоплазма – у червоний [9]. Цей метод застосовується європейськими країнами, які беруть участь у Labquality (схемі зовнішньої оцінки якості) ідентифікації морфологічних елементів сечі з 1990-х років [10].)

Тип клітини	Ядро	Цитоплазма
Гранулоцити	Яскраво-синє, якщо фарбується (часто безбарвне). Сегментоядерні або паличкоядерні.	Червона або рожева. Цитоплазма округла із зернистістю. Легко дегенерує та руйнується.
Макрофаги	Синювате; у зруйнованих клітинах хроматин темний та фрагментований.	Синювата або рожева. Зерниста, містить вакуолі, шматочки еритроцитів (червоні) або краплі ліпідів. «Тонка» тендітна структура, легко руйнується.
Лімфоцити	Темно-синє ядро займає майже всю клітину. Хроматин зазвичай не видно.	Синювата, гладка, у вигляді тонкого обідка навколо ядра. Легко руйнується.
Клітини багатошарового плоского епітелію (SEC)	Забарвлюється у синій колір або безбарвне. Часто дегенеративне та мале. Розташоване центрально.	Рожева, якщо пофарбувалася. Полігональної форми, що нагадує «смажене яйце». Бліда, велика, злегка зерниста.
Перехідний епітелій (TEC), поверхневі клітини	Синє, якщо пофарбувалася. Кругле, з дрібнозернистим хроматином. Зазвичай має 1-2 ядерця.	Дрібнозерниста, забарвлюється в рожевий колір. Може взагалі не фарбуватися при наявності ознак дегенеративних змін. Велика, кругла з чітким перинуклеарним просвітленням.
Перехідний епітелій (TEC),	Зазвичай синє. З чіткими контурами, 1–2 ядерця.	У цитоплазмі багато гранул, які часто забарвлюються в темно-червоний колір.

Клінічні рекомендації

Тип клітини	Ядро	Цитоплазма
глибокі клітини	Варіабельне розташування в клітині.	За розміром менші за поверхневі клітини перехідного епітелію (ТЕС). Залишаються безбарвними, якщо мають ознаки дегенеративних змін.
Нирковий епітелій RTC / клітини проксимальних та дистальних канальців нирок	Сині або фіолетові. Гомогенні, іноді 1–2 ядерця, хроматин прозорий. Часто з дегенеративними змінами.	Зерниста, часто темно-червона цитоплазма, яка здається «густою» з прозорими цитоплазматичними межами. Містить гранули або вакуолі з ліпідами («овальні жирові тільця»). Часто зустрічаються дегенеративні зміни.

Інтенсивність фарбування залежить від тривалості впливу барвника, а також від факторів, які пов'язані зі зразком. При фарбуванні методом Штернхеймера ядра зазвичай сині, а цитоплазма червона. Відтінків забарвлення залежать від факторів зразка та партії барвника.

Список літератури до розділу «Додаток II»

1. Fogazzi GB, Garigali G, Croci MD, Verdesca S. The formed elements of the urinary sediment. In: Fogazzi GB, editor. The urinary sediment. An integrated view, 3rd ed. Milan: Elsevier; 2010: 41–158 pp.
2. Cavanaugh C, Perazella MA. Urine sediment examination in the diagnosis and management of kidney disease: core curriculum 2019. Am J Kidney Dis 2019;73:258–72.
3. Kierkegaard H, Feldt-Rasmussen U, Hoerder M, Andersen HJ, Jørgensen PJ. Falsely negative urinary leukocyte counts due to delayed examination. Scand J Clin Lab Invest 1980;40:259–61.
4. Hotta O, Yusa N, Kitamura H, Taguma Y. Urinary macrophages as activity markers of renal injury. Clin Chim Acta 2000;297: 123–33.
5. Schumann GB. Utility of urinary cytology in renal diseases. Semin Nephrol 1985;5:158–78.
6. Born M, Pahner I, Ahnert-Hilger G, Jöns T. The maintenance of the permeability barrier of bladder facet cells requires a continuous fusion of discoid vesicles with the apical plasma membrane. Eur J Cell Biol 2003;82:343–50.
7. Hesse A, Tiselius HG, Jähnen A. Urinary stones. Diagnosis, treatment, and prevention of recurrence. Basel: Karger; 1997.
8. Falbo R, Fogazzi GB, Sala MR, Garigali G, Sulejmani A, Brambilla P, et al. Spheroplasts, poorly known but clinically relevant particles of urinary sediment. Clin Chim Acta 2000;515:13–5.
9. Sternheimer R. A supravital cytodagnostic stain for urinary sediments. J Am Med Assoc 1975;231:826–32.
10. Kouri TT, Makkonen P. External quality assessment of urine particle identification: a Northern European experience. Clin Chem Lab Med 2015;53:S1489–93.