

МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Куцевалова О. Ю.¹, Козель Ю. Ю.¹, Алавердян А. И.², Гусак Д. А.³

АНАЛИЗ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АВТОМАТИЧЕСКОГО БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗАТОРА ЮНОНА® LABSTAR 100

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава РФ, 344037, Ростов-на-Дону, Россия;

²ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, 127473, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава РФ, 105064, Москва, Россия

Проведён анализ спектра возбудителей инфекции кровотока с помощью автоматического бактериологического анализатора ЮНОНА® Labstar 100 (Китай). Приоритетными патогенами инфекций крови являются грамотрицательные бактерии 62,3% случаев. Грамположительные бактерии встречаются в 32,1% случаев инфекций крови. Грибы рода Candida, как самые распространённые возбудители инвазивных микозов по частоте встречаемости не превышает 3,7% инфекций крови. облигатные анаэробные бактерии выделяются из крови в 1,9% случаев. Исследование крови с помощью автоматического анализатора ЮНОНА® Labstar 100 позволяет расширить видовой спектр возбудителей и сократить время выдачи результатов. Все испытанные коммерческие питательные среды к автоматическому анализатору ЮНОНА® Labstar 100 (SCENKER Biological Technology Co., Ltd., Китай) соответствуют заявленным требованиям.

Ключевые слова: инфекции; сепсис; диагностика; возбудители.

Для цитирования: Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Алавердян А.И., Гусак Д.А. Анализ этиологии структуры инфекций кровотока с использованием автоматического бактериологического анализатора Юнона® Labstar. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (2): 101-105. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-2-101-105>

Для корреспонденции: Куцевалова Ольга Юрьевна, канд. биол. наук, зав. лаб. клинической микробиологии; e-mail: Olga_kutsevalova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке ООО «МедикаГрупп».

Поступила 27.12.2021

Принята к печати 14.01.2022

Опубликовано 23.02.2022

Kutsevalova O. Yu¹, Kozel Yu. Yu¹, Alaverdyan A. I., Gusak D. A.³

ANALYSIS OF THE ETIOLOGY OF THE ATRUCTURE OF BLOODSTREAM INFECTIONS USING THE AUTOMATIC BACTERIOLOGICAL ANALYZER YUNON® LABSTAR

¹National Medical Research Centre for Oncology, 344037, Rostov-on-Don, Russia;

²Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, 127473, Moscow, Russia;

³Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases, 105064, Moscow, Russia

The analysis of the etiology of pathogens of bloodflow was carried out using an automatic bacteriological analyzer YUNONA® Labstar 100. In the etiology of blood infections, the most common pathogens are gram-negative bacteria 62.3%. Gram-positive pathogens are much less common – 32.1%. Yeast fungi of the genus Candida, as the most common causative agents of invasive mycoses, in terms of frequency of occurrence is not higher than 3.7%. Anaerobic bacteria – 1.9%. A blood test using the automatic analyzer JUNONA® Labstar 100 allows you to expand the species spectrum of pathogens and reduce the time for issuing results. All tested commercial culture media for the automatic analyzer YUNONA® Labstar 100 (SCENKER Biological Technology Co., Ltd., China)

Key words: infections; sepsis; diagnostics; pathogens.

For citation: Kutsevalova O. Yu., Kozel Yu. Yu., Alaverdyan A. I., Gusak D. A. Analysis of the etiology of the structure of bloodstream infections using the automatic bacteriological analyzer Yunon® Labstar. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (2): 101-105 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-2-101-105>

For correspondence: Kutsevalova Olga Yurievna Ph.D., Head of the Laboratory of Clinical Microbiology; e-mail: Olga_kutsevalova@mail.ru

Information about authors:

Kutsevalova O. Yu., <https://orcid.org/0000-0001-7452-6994>;

Kozel Yu. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>;

Alaverdyan A. I., <https://orcid.org/0000-0002-6369-7699>;

Gusak D. A., <https://orcid.org/0000-0002-6917-8259>.

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The research was carried out with the support of MedicaGroup LLC.*

Received 27.12.2021
Accepted 14.01.2022
Published 23.02.2022

Введение. В Международных рекомендациях по ведению больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком 2016 г. особое значение придается ранней диагностике инфекций кровотока методом гемокультивирования и адекватной антимикробной терапии при тяжёлом сепсисе и септическом шоке [1].

Своевременная диагностика инфекций кровотока призвана способствовать ранним и адекватным лечебным мероприятиям, которые могут предотвратить развитие сепсиса и как следствие – высокую летальность. С появлением автоматических анализаторов крови с непрерывным контролем роста микроорганизмов наступил новый этап в развитии культурального метода диагностики бактериемии и сепсиса. Чувствительность и специфичность данного метода чрезвычайно зависят от строгого соблюдения рекомендаций, начиная от показаний для посева крови и заканчивая оценкой полученных результатов [2].

Коммерческие флаконы для гемокультивирования, позволяют обнаружить рост большинства клинически значимых микроорганизмов в течение 6-8 ч инкубации (до 24 ч), что позволяет уже в течение 24-48 ч идентифицировать возбудителя до вида и определить антибиотикограмму для адекватной антимикробной химиотерапии. Автоматический анализатор гемокультур сокращает время получения сигнала роста гемокультуры, поскольку анализатор тестирует процесс роста микроорганизмов во флаконах каждые 10 минут. При использовании автоматического анализатора гемокультур в лаборатории отпадает необходимость тратить время на периодический просмотр флаконов, засеянных кровью, устраняется возможная контаминация при периодических высевах [3].

Главной задачей микробиологического исследования крови является быстрое получение результата: индикация и идентификация чистой культуры возбудителя, получение заключения о резистентности выделенного микроорганизма для назначения этиотроп-

ной антимикробной терапии. Быстрые и достоверные результаты требуют применения высококачественных питательных сред в связи с различными потребностями микроорганизмов для роста [4]. Диагностика инфекций кровотока является одной из наиболее важных функций лаборатории клинической микробиологии и особую актуальность приобрела в эпоху пандемии COVID-19 [5, 6].

Микробиологические исследования крови проводятся при заболеваниях, связанных с проникновением микробов в ток крови. В норме кровь человека стерильна. В ток крови микробы попадают в результате осложнений при различных манипуляциях, когда развиваются бактериемия, сепсис, бактериальный шок. Исследование крови на содержание микробов следует проводить у больных с длительной лихорадкой неясного генеза, особенно у лиц с пониженным иммунным статусом [7-9, 11].

Бактериемия представляет собой фазу патогенеза общих и системных гнойно-воспалительных заболеваний, выполняющую функцию передачи возбудителя другим хозяевам или переноса его в иные места локализации и выделения. На определённом этапе патогенеза возбудитель из первичного очага локализации проникает в кровь, циркулирует в ней определённый срок, при этом гибнет значительная часть возбудителя, вызывая интоксикацию, остальные захватываются клетками лимфоидной и макрофагальной систем, и уничтожаются или персистируют в них. Размножения возбудителя в крови не происходит, поскольку кровь сохраняет свои бактерицидные свойства. Бактериемия нередко осложняется тяжёлыми форм инфекций, вызываемых условно-патогенными микробами (УПМ). В этих случаях бактериемия нередко переходит в сепсис и септикопиемию [7-12].

Материал и методы. Проведён анализ посевов проб крови у больных, находившихся на лечении в лечебно-профилактических учреждениях г. Ростова-на-Дону с января по октябрь 2020 г. с подозрением на инфекцию крови. За исследуемый период проведено 1544 исследования проб крови от 772 пациентов.

Посев крови проводили на автоматическом анализаторе ЮНОНА® Labstar 100 (SCENKER Biological Technology Co., Ltd., Китай) (рис. 1).

Для посева использованы среды питательные с нейтральным ингибитором антибиотиков для культивирования аэробов ЮНОНА®, среды питательные для культивирования аэробов ЮНОНА®, среды питательные для детей с нейтральным ингибитором антибиотиков для культивирования аэробов ЮНОНА®. Посев крови осуществляли согласно Руководству по эксплуатации анализатора бактериологического автоматического ЮНОНА® LABSTAR 100 и Методических указаний 4.2.2039-05 [13].

Для проведения контроля питательных сред для посева крови использованы референс-штаммы из международных коллекций: ATCC 25285 *Bacteroides fragilis*; ATCC 49619 *Streptococcus pneumoniae*; ATCC 27853 *Pseudomonas aeruginosa*; ATCC 29213 *Staphylococcus aureus*; ATCC 25922 *Escherichia coli*; ATCC 90028 *Candida albicans*; ATCC 29212 *Enterococcus faecalis*.



Рис. 1. Автоматический анализатор ЮНОНА® Labstar 100.

Для контроля ростовых свойств питательных сред в пробирках готовили стандартизированное разведение контрольного штамма 1:10 000 и вносили 10 мкл полученной взвеси в пробирку с питательной средой (посевная доза 100 КОЕ/пробирку). Контроль качества питательных сред штаммами грибов рода *Candida* принципиально не отличались от аналогичных процедур, проводимых с контрольными штаммами бактерий.

Результаты испытаний считались удовлетворительными, если питательные среды обеспечивали рост использованных контрольных штаммов, а референс-штаммы формировали в течение регламентированного срока (быстро растущие бактерии – за 24–48 ч, грибы – за 72 ч), колонии характерной морфологии и достаточного размера [14].

Идентификацию выделенных чистых гемокультур до вида и чувствительность штаммов к антимикробным препаратам (АМП) определяли на автоматическом анализаторе Vitek 2 (BioMérieux, Франция).

Результаты. На первом этапе исследования проверены ростовые свойства. Все исследуемые референс-штаммы показали возможности роста на питательных средах в соответствии с их биологическими особенностями.

Среда питательная с нейтрализатором антибиотиков для культивирования аэробов ЮОНОА[®], среда питательная для культивирования аэробов ЮОНОА[®], среда питательная для детей с нейтрализатором антибиотиков для культивирования аэробов ЮОНОА[®] обеспечивали рост аэробных и факультативно анаэробных бактерий, к которым относились энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ), стрептококки, энтерококки. Среда питательная с нейтрализатором антибиотиков для культивирования анаэробов ЮОНОА[®] обеспечивала рост облигатных анаэробных бактерий *B. fragilis*.

Питательная среда для детей с нейтрализатором антибиотиков и среда питательная для культивирования аэробов с нейтрализатором антибиотиков для культивирования аэробов ЮОНОА[®] обеспечивала рост грибов *C. albicans*.

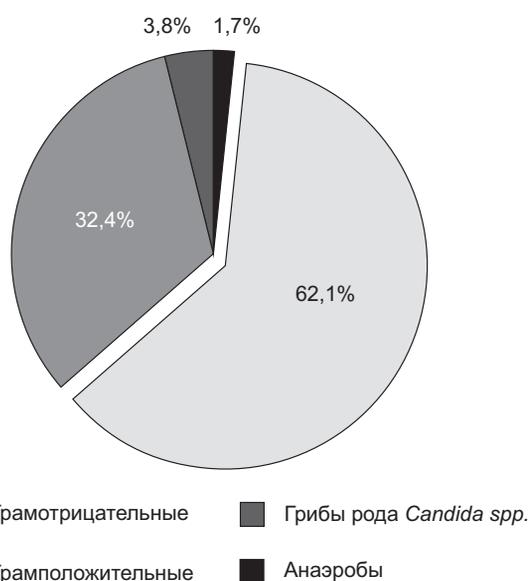


Рис. 2. Патогены инфекций кровотока.

Наибольшее количество септических осложнений возникало в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), судя по количеству поступавших из ОРИТ проб крови (от 531 пациента, что составило 68,8%). При микробиологическом исследовании крови положительный результат получен у 231 (29,9%) пациента. В 70,1% случаев кровь оказалась стерильной, поскольку рост во флаконах со средой питательной с нейтрализатором антибиотиков для культивирования аэробов ЮОНОА[®], средой питательной для культивирования аэробов ЮОНОА[®], средой питательной для детей с нейтрализатором антибиотиков для культивирования аэробов ЮОНОА[®] отсутствовал.

Анализ высокого процента отсутствия роста показал, что кровь на посев врачи направляют с целью как подтвердить инфекционный процесс, так и для его исключения. Не всегда соблюдались условия, влияющие на положительный результат посева крови: время забора крови (бактерии попадают в кровоток за 1 ч до озноба и лихорадки), объем забранной крови (чем больше собрано крови, тем более точный результат можно получить), равномерное распределение по флаконам (посев крови должен включать 1 аэробный и 1 анаэробный флакон), качество транспортировки образца (образец не отправлен в лабораторию сразу же после забора крови). Любое несоблюдение условий ведет к предотвращению обнаружения роста бактерий из крови [14].

При микробиологическом исследовании крови от больных с септическими осложнениями выделено 235 гемокультур микроорганизмов. У 227 обследованных пациентов из крови выделен возбудитель в монокультуре. У 4-х обследованных пациентов из крови выделены ассоциации микроорганизмов, состоящие из двух видов возбудителей: *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*; *Klebsiella pneumoniae* и *Candida parapsilosis*; *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida parapsilosis*; *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*). Выделенные микроорганизмы принадлежали к 15 родам и 19 видам (см. таблицу, рис. 2).

В развитии инфекции крови ведущая этиологическая роль принадлежит грамотрицательным бактериям – 146 штаммов (62,1%). В первую очередь: *Klebsiella pneumoniae* – 53 (22,5%), *Pseudomonas aeruginosa* – 30 (12,8%), *Escherichia coli* – 23 (9,8%), *Acinetobacter baumannii* – 19 (8,1%). Другие энтеробактерии встречались реже: *Enterobacter cloacae* – 9 (3,8%), *Citrobacter freundii* – 4 (1,7%).

В единичных случаях возбудителями инфекции крови являлись культуры *Stenotrophomonas maltophilia* – 3 (1,3%). Появились новые возбудители инфекций кровотока, которые также выделены в единичных случаях: по 2 (0,85%) штамма *Achromobacter xylosoxidans* и *Burkholderia cepacia*, *Ralstonia insidiosus* 1 (0,4%). Следует отметить ведущую этиологическую роль энтеробактерий, на долю которых приходилось 60,9% изолированных гемокультур.

Всего же на долю грамположительных кокков приходилось 32,4% (76 штамма) от общего количества изолированных из крови гемокультур. Основными возбудителями инфекции крови среди грамположительных бактерий в основном являлись: *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*. Крайне редко являлись возбудителями инфекции кровотока *Staphylococcus* spp. и связано это с их низкой вирулентностью. *Streptococcus*

Видовой спектр возбудителей инфекций крови

Микроорганизмы	Частота встречаемости	
	абс.	%
Грамотрицательные палочки:		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	53	22,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30	12,8
<i>Escherichia coli</i>	23	9,8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19	8,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	9	3,8
<i>Citrobacter freundii</i>	4	1,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	1,3
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	2	0,8
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	0,8
<i>Ralstonia insidiosa</i>	1	0,4
Грамположительные кокки:		
<i>Enterococcus faecalis</i>	38	16,2
<i>Enterococcus faecium</i>	30	12,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	2,1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	1,3
Анаэробные бактерии:		
<i>B. fragilis</i>	4	1,7
Дрожжевые грибы:		
<i>C. albicans</i>	3	1,3
<i>C. parapsilosis</i>	3	1,3
<i>C. glabrata</i>	2	0,8
<i>C. krusei</i>	1	0,4
Всего:	235	

pneumoniae выделен из крови от пациентов с гнойным плевритом в единичных случаях.

Грибы рода *Candida* spp., как самые распространённые возбудители инвазивных микозов и фунгемии, составили 3,8% (9 больных) изолированных гемокультур. В видовом спектре грибов преобладали *Candida non albicans* (*C. parapsilosis* – 3 штамма, *C. glabrata* – 2 штамма, *C. krusei* – 1 штамм).

Облигатные анаэробные бактерии выделены из крови у 4 (1,7%) больных с тяжёлыми абдоминальными инфекциями, что, по всей видимости, обусловлено их транслокацией в кровь из биотопа толстой кишки. Все штаммы облигатных анаэробных бактерий идентифицированы, как *Bacteroides fragilis*.

Обсуждение. Бактериemia и сепсис могут быть вызваны практически всеми видами патогенных микробов и УПМ. Среди грамотрицательных бактерий среди патогенов бактериемии и сепсиса преобладают *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli*. Практически в два раза реже в этиологии инфекции крови встречаются грамположительные микроорганизмы, в частности, грамположительные кокки видов *E. faecium* и *E. faecalis*. Грибы рода *Candida* spp. являются ведущими возбудителями фунгемии. Появились данные, о возросшей частоте встречаемости грибов рода *Candida* spp. у больных с COVID-19 [15-

16]. По данным ряда авторов, включение в режимы эмпирической антимикробной терапии АМП, активных против грибов, является актуальным только в онкогематологии, поскольку значение грибов в этиологической структуре при других видах патологии существенно ниже [17]. Тем не менее, согласно Временным методическим рекомендациям, профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 13 (14.10.2021) риск развития COVID-ИК у больных без специфических факторов риска (например, при выраженной нейтропении) считается невысоким, и рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется [6].

Большое количество госпитализаций, связанных с тяжёлым состоянием больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, скученность в палатах, катетеризация, длительное нахождение на ИВЛ, лечение кортикостероидами – все эти и другие факторы существенно утяжеляют ситуацию с инфекционными осложнениями. Пациенты, которые переболели COVID-19, ещё долго являются носителями полирезистентных госпитальных штаммов.

Ежегодно в мире отмечается не менее миллиона клинически проявляющихся случаев проникновения бактерий в кровотоки, 30-50% из которых заканчивается летально. Инфицирование крови напрямую связано с развитием тяжёлых иммунодефицитных состояний, особенно имеющих вторичное происхождение. Нередко положительный посев крови становится первым указанием на генерализацию инфекционного процесса и влияет на выбор режимов эмпирической антибактериальной терапии [18-19]. В связи с этим результаты микробиологического исследования крови имеют важное значение для своевременной диагностики развития жизнеугрожающих инфекционных осложнений. Полученные данные показывают зависимость характера бактериемии от происхождения вторичного иммунодефицитного состояния, что позволяет прогнозировать её этиологию и при необходимости обосновать проведение лечебно-профилактических мероприятий, как в отношении отдельно взятого пациента, так и в масштабах клинических подразделений стационаров.

Выводы:

1. Патогенами высокого уровня приоритетности, выделяемыми из крови пациентов, находившихся на лечении в лечебно-профилактических учреждениях г. Ростова-на-Дону с подозрением на инфекцию крови, следует считать грамотрицательные бактерии; патогенами среднего уровня приоритетности – *E. faecium*, *E. faecalis*, грибы рода *Candida* spp.; патогенами низкого уровня приоритетности – облигатные анаэробные бактерии.

2. Исследование крови с помощью автоматического анализатора ЮНОНА® Labstar 100 позволяет расширить видовой спектр возбудителей и сократить время выдачи результатов.

3. Все испытанные коммерческие питательные среды к автоматическому анализатору ЮНОНА® Labstar 100 (SCENKER Biological Technology Co., Ltd., Китай) соответствуют заявленным требованиям.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 5, 11, 15, 16 см. REFERENCES)

- Багирова Н.С. Диагностика бактериемии. *Consilium Medicum*. 2002; 4 (1): 46-54.
- Боронина Л. Г. Расширение возможностей в диагностике бактериемии и сепсиса у детей в многопрофильном стационаре. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(10):613-9.

4. Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Кукушкина М.П., Панова С.А., Устюгова С.С., Внутривлабораторный контроль качества питательных сред для автоматического бактериологического анализатора ЮНОНА® LABSTAR 50. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (2): 110-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-2-110-114>.
6. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021).
7. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник. Воробьев А.А., ред. 2-е изд. испр. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2015.
8. Каргальцева Н.М., Кочеровец В.И., Борисова О.Ю., Бурбелло А.Т. Маркеры воспаления и инфекция кровотока (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64 (7): 435-42.
9. Воробьев А.А., Миронов А.Ю., Несвижский Ю.В., Нечаев Д.Н. Учение об инфекции. Воробьев А.А., ред. М.: ММА им. И. М. Сеченова; 2000.
10. Истратов В.Г., Миронов А.Ю., Руднева В.Г., Горшенина И.Ю., Воробьев А.А. Изучение патогенетических механизмов интоксикации у больных с анаэробной неклостридиальной инфекцией. *Вестник РАМН*. 1996; 2: 41-3.
11. Миронов А.Ю., Харсеева Г.Г., Клюкина Т.В. Основы клинической микробиологии и иммунологии. Учебное пособие. Миронов А.Ю., ред. Ростов-на-Дону: Ростовский госмедуниверситет; 2011.
12. Митрохин С.Д., Миронов А.Ю., Харсеева Г.Г. Антимикробная химиотерапия внутрибольничных инфекций в онкологическом стационаре. Учебное пособие. Ростов-на-Дону: Ростовский госмедуниверситет; 2011.
13. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания 4.2.203905. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2005.
14. Внутривлабораторный контроль качества питательных сред для клинических лабораторных исследований. Клинические рекомендации. М.: Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины»; 2014.
17. Клясова Г.А. Антимикробная терапия. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. ФГБУ «Гематологический науч. центр Минздрава России». Савченко В.Г., ред. М.: Практика; 2012.
18. Полухина О.В., Суборова Т.Н., Кузин А. А., Петров А. Н., Осовских В.В., Гранов Д.А. и др. Спектр возбудителей бактериемии у пациентов с иммунодефицитными состояниями различного происхождения. *Инфекция и иммунитет*. 2014; 14(1):43-8. DOI: 10.15789/2220-7619-2014-1-43-48.
19. Куцевалова О.Ю., Лысенко И.Б., Козель Ю.Ю. и др. Комплексный подход к диагностике бактериальных и грибковых инфекций кровотока у пациентов онкологического профиля. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020; 1 (4): 15-21.
4. Boronina L.G., Samatova E.V., Kukushkina M.P., Panova S.A., Ustyugova S.S., Inside laboratory quality control of culture media for the automatic bacteriological analyzer YUNONA® LABSTAR 50. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021; 66 (2): 110-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-2-110-114>. (in Russian)
5. Hughes S. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020 Oct; 26 (10): 1395-9. DOI: 10.1016 / j.cmi.2020.06.025. Epub 2020 Jun 27.
6. Interim Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Version 13 (10/14/2021).
7. Medical microbiology, virology and immunology. Textbook. 2nd ed. Vorob'yov A.A., ed. [Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya]. Moscow: MIA; 2015. (in Russian)
8. Kargal'tseva N.M., Kocherovets V.I., Borisova O. Yu., Burbello A.T. Markers of inflammation and bloodstream infection (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019; 64 (7): 435-42. (in Russian)
9. Vorob'yov A.A., Mironov A. Yu., Nesvizhsky Yu. V., Nechaev D.N. The doctrine of infection [Uchenie ob infektsii]. Vorob'yov A.A., ed. Moscow: MMA im. I.M.Sechenov; 2000. (in Russian)
10. Istratov V.G, Mironov A. Yu., Rudneva V.G., Gorshenina I. Yu., Vorob'yov A.A. Study of pathogenetic mechanisms of intoxication in patients with anaerobic non-clostridial infection. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 1996; 2: 41-3. (in Russian)
11. Mironov A. Yu., Kharseeva G.G., Klyukina T.V. Fundamentals of clinical microbiology and immunology: textbook [Osnovy klinicheskoy mikrobiologii i immunologii. Uchebnoe posobie]. Mironov A.Yu., ed. Rostov-on-Don: Rostovskiy gosmeduniversitet; 2011. (in Russian)
12. Mitrokhin S.D., Mironov A. Yu., Kharseeva G.G. Antimicrobial chemotherapy of nosocomial infections in an oncological hospital. Textbook [Antimikrobnaya khimioterapiya vnutribol'nichnykh infektsiy v onkologicheskom stacionare. Uchebnoe posobie]. Rostov-na-Donu: Rostovskiy gosmeduniversitet; 2011. (in Russian)
13. Technique for collecting and transporting biomaterials to microbiological laboratories. Methodical instructions 4.2.203905. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Ministry of Health of Russia; 2005. (in Russian)
14. Intralaboratory quality control of culture media for clinical laboratory research. Clinical guidelines. Moscow: Association of Specialists and Organizations of the Laboratory Service «Federation of Laboratory Medicine»; 2014. (in Russian)
15. Bolukbaşı Y., Genç G E, Orhun G, Kuşkuçcu M A, Çagatay A, Onel M.et al. First Case of COVID-19 Positive Candida auris Fungemia in Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2021 Oct;55(4):648-55. DOI: 10.5578/mb.20219716.
16. Sari A.P., Darnindro N., Yohanes A., Mokoagow M.I. Role of tocilizumab for concomitant systemic fungal infection in severe COVID-19 patient: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar 26;100(12): e25173. DOI: 10.1097/MD.00000000000025173.
17. Klyasova G.A. Antimicrobial therapy. Collection of diagnostic algorithms and treatment protocols for blood systems. FGBU "Hematological Research Center of the Ministry of Health of Russia". Savchenko V.G., ed. Moscow: Praktika; 2012. (in Russian)
18. Polukhina O.V., Suborova T.N., Kuzin A.A., Petrov A.N., Osovskikh V.V., Granov D.A. et al. The spectrum of bacteremia pathogens in patients with immunodeficiency states of various origins. *Infektsiya i immunitet*. 2014; 14 (1): 43-8. (in Russian) DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2014-1-43-48>. (in Russian)
19. Kutsevalova O.Yu., Lysenko I.B., Kozel Yu.Yu. An integrated approach to the diagnosis of bacterial and fungal infections of the bloodstream in cancer patients. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 2020; 1 (4): 15-21. (in Russian)

REFERENCES

1. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*. 2017; 45 (3): 486-552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255.
2. Bagirova N.S. Diagnosis of Bacteremia. *Consilium Medicum*. 2002; 4 (1): 46-54. (in Russian)
3. Boronina L. G. Expansion of opportunities in the diagnosis of bacteremia and sepsis in children in a multidisciplinary hospital. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019; 64 (10): 613-9. (in Russian)