

## МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Багирова Н.С., Ключникова И.А., Сытов А.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В.

### ИСТИННАЯ И ЛОЖНАЯ БАКТЕРИЕМИЯ: ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ, 115522, Москва, Россия

*Цель исследования: определение спектра возбудителей при посеве крови из вены и из катетера, выявление наиболее вероятных причин контаминации при посеве крови. Исследовано 573 гемокультуры от 288 взрослых онкологических больных отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) хирургического профиля (01.03.2016-31.12.2020 гг.). Статистически значимо чаще высевались из крови грамотрицательные палочки, нежели грамположительные кокки (70,1% против 20,1%, соответственно,  $p < 0,0001$ ). Статистически значимо чаще выделяли из крови энтеробактерии, нежели ферментирующие грамотрицательные палочки (НГОб) (58,3% против 40,9%, соответственно,  $p < 0,02$ ). Основные возбудители при бактериемии: *K. pneumoniae* (26,6%), *A. baumannii* (14,3%), *S. epidermidis* (11,7%). Микромицеты представлены *Candida spp.* (6,5%). Сравнительный анализ таксономической структуры микроорганизмов, выделенных из крови при посеве из вены и из катетера, показал, что частота выделения основных групп микроорганизмов сходна и совпадает по основным возбудителям, за исключением *S. epidermidis*, который чаще выделялся при посеве крови из катетера. В монокультуре рост получен статистически значимо чаще, чем в ассоциации (81,1% против 18,9%,  $p < 0,0001$ ). Отсутствуют статистически значимые различия при посеве крови из вены (84,3%) и из катетера (79,9%) в случаях, когда положительная гемокультура представлена монокультурой микроорганизмов. В частоте положительных гемокультур, представленных ассоциацией микроорганизмов, отсутствуют статистически значимые различия при посеве из вены (15,7%) и из катетера (20,1%). Контаминация отмечалась статистически значимо чаще, когда положительная гемокультура представлена ассоциацией микроорганизмов, нежели монокультурой (38,9% против 14,3%, соответственно,  $p < 0,01$ ), причём независимо от места получения образца крови (вена или катетер). Отмечена значимость получения роста микроорганизмов в ассоциации как показатель большой вероятности контаминации. Наиболее вероятная причина контаминации гемокультур – ненадлежащее проведение процедуры взятия крови в отделении, а не колонизация катетера.*

**Ключевые слова:** бактериемия; гемокультура; онкология; контаминация; инфекции кровотока; истинная бактериемия; ложная бактериемия.

**Для цитирования:** Багирова Н.С., Ключникова И.А., Сытов А.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В. Истинная и ложная бактериемия: пути решения проблемы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (1): 47-55. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-1-47-55>

**Для корреспонденции:** Багирова Наталья Сергеевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. микробиологической лаборатории; e-mail: [nbagirova@mail.ru](mailto:nbagirova@mail.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 12.10.2022

Принята к печати 22.11.2022

Опубликовано 20.01.2023

*Bagirova N.S., Klyuchnikova I.A., Sytov A.V., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V.*

#### TRUE AND FALSE BACTEREMIA: WAYS OF SOLVING THE PROBLEM

Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115522, Moscow, Russia

*The purpose of the study was to determine the spectrum of pathogens during blood cultures from a vein and from a catheter, to identify the most likely causes of contamination during blood cultures. We studied 573 blood cultures from 288 adult cancer patients in the surgical intensive care unit (ICU) (01.03.2016-31.12.2020). In general, Gram(-) coli were statistically significantly more likely to be cultured from the blood than Gram(+) cocci (70.1% versus 20.1%, respectively,  $p < 0.0001$ ). Enterobacteria were isolated from the blood statistically significantly more often than non-fermentative Gram(-) rods (58.3% versus 40.9%, respectively,  $p < 0.02$ ). The main pathogens in bacteremia: *K. pneumoniae* (26.6%), *A. baumannii* (14.3%) and *S. epidermidis* (11.7%). Micromycetes are represented by *Candida spp.* (6.5%). A comparative analysis of the taxonomic structure of microorganisms isolated from the blood during blood culture from a vein and from a catheter showed that the frequency of isolation of the main groups of microorganisms is similar and coincides with the main pathogens, with the exception of *S. epidermidis*, which was more often isolated during blood culture from a catheter. In a monoculture, growth was obtained statistically significantly more often than in associations (81.1% vs 18.9%,  $p < 0.0001$ ). There are no statistically significant differences in blood cultures from a vein (84.3%) and from a catheter (79.9%), when a positive blood culture is represented by only one microorganism. There are no statistically significant differences in the frequency of positive blood cultures, represented by the association of microorganisms, when cultured from a vein (15.7%) and from a catheter (20.1%). Contamination was noted statistically significantly more often when a positive blood culture was represented by an association of microorganisms than a monoculture (38.9% vs. 14.3%, respectively,  $p < 0.01$ ), and regardless of the place where the blood sample was obtained (vein or catheter). The importance of obtaining the growth of microorganisms*

in the association is noted as an indicator of a high probability of contamination. The most probable cause of blood culture contamination is the improper conduct of the blood culture procedure in the department, and not colonization of the catheter.

**Key words:** bacteriemia; blood culture; cancer; contamination; bloodstream infections; true bacteriemia; false bacteriemia.

**For citation:** Bagirova N.S., Klyuchnikova I.A., Sytov A.V., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V. True and false bacteriemia: ways of solving the problem. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (1): 47-55 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-1-47-55>

**For correspondence:** Bagirova Nataliya Sergeevna, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Microbiological Laboratory; e-mail: [nbagirova@mail.ru](mailto:nbagirova@mail.ru)

**Information about authors:**

Bagirova N.S., <https://orcid.org/0000-0003-1405-3536>;  
Klyuchnikova I.A., <https://orcid.org/0000-0002-3833-4351>;  
Sytov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-6426-3200>;  
Petukhova I.N., <https://orcid.org/0000-0003-3077-0447>;  
Grigorievskaya Z.V., <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>.

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 12.10.2022

Accepted 22.11.2022

Published 20.01.2023

**Введение.** Критерии качества получаемых результатов диагностики бактериемии основаны на двух важнейших условиях. Первое – весьма важным условием качества лабораторной работы является обоснованность микробиологического исследования клиницистом, соблюдение всех необходимых требований при получении гемокультуры, что позволит получить достоверные результаты микробиологического исследования. Второе – важна правильная микробиологическая трактовка полученных результатов, которая необходима на каждом этапе работы с биоматериалом с тем, чтобы выбрать оптимальные решения для работы, обеспечивающие, в свою очередь, получение быстрого и достоверного ответа.

Диагностика инфекций кровотока (ИК), в том числе микробиологическая диагностика бактериемии (в том числе, фунгемии) – многокомпонентный процесс, от корректности проведения которого зависит точность и достоверность постановки диагноза и последующее адекватное лечение. Проведён интегративный обзор ряда различных подходов к улучшению техники взятия гемокультуры, каждая из которых улучшила показатели эффективности гемокультуривирования [1]. На основании результатов обзора для внедрения в текущую практику рекомендован комплексный подход к технике взятия крови, который обеспечивает экономическую эффективность и улучшает показатели диагностики ИК.

Контаминация образцов крови – серьёзная проблема как для клиницистов, так и для микробиологов. По данным зарубежных авторов, частота контаминации за последние сорок лет в разных странах и клиниках колеблется от 0,6 до 56%. В настоящее время допустимым считается контаминация 3%, хотя ставится вопрос о снижении этого показателя до 1% [2].

Основным источником контаминации являются бактерии-комменсалы, колонизирующие кожу пациента и медперсонала. Наиболее частыми контаминантами при посеве крови, по данным зарубежных авторов, являются коагулазонегативные стафилококки (КНС). Ложная бактериемия при получении роста

*S. epidermidis* составляет 59,3% случаев, при бактериемии, обусловленной *S. hominis*, 70,6% [3]. По данным нашего предыдущего мониторинга, 90,9% всех КНС при посеве крови составляют: *S. epidermidis* – 56,1%, *S. haemolyticus* – 18,2%, *S. hominis* – 16,6%, прочие виды выделяются в единичных случаях и составляют 9,1%. Доля ложной бактериемии при получении роста КНС из крови взрослых онкогематологических больных составила для *S. epidermidis* – 68,6%, для *S. haemolyticus* – 90,3%, для *S. hominis* – 94,1%, для прочих видов – 94,1% [4].

Взятие крови через постоянные сосудистые катетеры сопряжено с вероятностью контаминации, поскольку в данном случае возможна и контаминация, обусловленная колонизацией поверхностей внутрисосудистого катетера. В ряде случаев онкологическим пациентам катетер необходим и установлен на длительное время. Часто посев крови сложно осуществить через венозный доступ, и взятие крови для гемокультуривирования производят через внутрисосудистый катетер. В таких случаях непросто провести дифференциальный диагноз между истинной бактериемией, колонизацией катетера и контаминацией вследствие нарушения правил асептики и антисептики при получении положительной гемокультуры. Оптимальным методом для подтверждения катетер-ассоциированной инфекции считается метод парных посевов крови с дифференцированным временем роста: посев образцов, взятых одновременно из катетера и из периферической вены. Метод предложен для того, чтобы избежать необоснованного удаления катетера и потенциальных рисков, связанных с установкой нового катетера в новом месте. Но этот метод возможен только при наличии в лаборатории современного автоматического анализатора гемокультур с функцией фиксации времени роста микроорганизмов в инкубируемых флаконах. Разница во времени роста между образцом из катетера и из вены должна составлять для взрослых пациентов  $\geq 120$  мин для детей  $\geq 150$  мин с приоритетным ростом образца крови из катетера. Обязательное условие: одинаковый объём

крови, введённый во флаконы каждого образца. Чувствительность метода – 94%, специфичность – 91%. В отношении *S. aureus* и *Candida* spp. эффективность метода снижена [5]. Долгое время оставался спорным вопрос о том, как относиться к положительным гемокультурам, полученным при взятии крови из катетера. Выработано консенсусное экспертное решение: если при многократном посеве крови (не менее 2 посевов на один эпизод лихорадки) из катетера получен рост микроорганизма одного и того же вида, то бактериемия считается истинной. Тот же подход сохраняется и при посеве из многопросветного катетера. Если рост получен только из одного просвета, то бактериемия считается ложной [6-10].

Сложность снижения контаминации гемокультур в условиях ОРИТ заключается в том, что в ОРИТ ряд факторов способствует контаминации образцов крови, одним из ключевых является необходимость получения гемокультуры через внутрисосудистое устройство. Важным этапом профилактики контаминации считается обработка кожи пациента в месте предполагаемой венопункции при посеве крови и флаконов для гемокультивирования. Активное изучение оптимальных методов обработки кожи пациента в месте венопункции определило наиболее эффективные препараты. Это последовательная обработка кожи 2% спиртовым раствором хлоргексидина глюконата (экспозиция 30 с) для взрослых и детей с 2-х месячного возраста, либо 70% этиловый спирт (экспозиция 30 с), затем 2% спиртовой раствор йода (экспозиция 30 с), который наносится круговыми движениями от центра к периферии диаметром от 3-5 см (при аллергии на йод – 70% этиловый спирт, экспозиция 60 минут). Значительно уступает по эффективности обработка кожи повидон-йодом (йодофор). Последовательное применение нескольких дезинфицирующих препаратов наиболее эффективно по сравнению с обработкой любым из антисептиков по отдельности [11–13]. Долгое время оставался спорным вопрос об использовании стерильных перчаток при осуществлении посева крови. В настоящее время поддерживается установка на обязательное использование стерильных перчаток непосредственно перед венопункцией, что снижает контаминацию на 50%. Это и защита медперсонала от возможного заражения во время данной процедуры, и

предотвращение попадания микроорганизмов на уже обработанную кожу пациента при повторной пальпации места венопункции [14].

Дискутируется вопрос о целесообразности смены иглы при инокуляции крови во флакон. Взятие крови стандартным методом без смены иглы обеспечивает контаминацию 3,7%, со сменой иглы после венопункции контаминация составляет 2,0% [15].

Дифференциальная диагностика между ложной и истинной бактериемией усложняется, когда из крови получен рост ассоциации микроорганизмов. Чаще всего такая ситуация отмечается при посеве крови хирургических пациентов и реципиентов трансплантатов [16].

С целью снижения частоты контаминации разработки коммерческие стерильные системы для взятия крови для гемокультивирования. Например, Kurin Advance Safety Needle System (Безопасная игла Kurin Advance, Компания Kurin, Сан-Диего, одобрено FDA. Доступно на [www.kurin.com](http://www.kurin.com)), где в систему сбора крови встроено специальное миниатюрное устройство типа «замка», обеспечивающее изоляцию 0,15 мл первой порции крови при взятии, во флакон поступает порция крови, «очищенной» от возможных «контаминантов», что обеспечивает снижение контаминации на 80% [17, 18] (рис. 1).

В педиатрическом отделении неотложной помощи при использовании Kurin Advance контаминация вообще отсутствовала по сравнению со стандартным способом взятия крови (0%, 0/1175 против 9,2%, 6/65, соответственно,  $p < 0,0001$ ) [19]. Другая коммерческая стерильная система для взятия крови для гемокультивирования, Steripath Gen2 ISDD, изолирует в специальной диверсионной изоляционной камере 1,5-2 мл первой порции крови, при этом отмечено снижение уровня контаминации до 0,69% по сравнению со стандартным методом – 6,6%. При использовании данной системы возможно снижение дней назначения ванкомицина на 31,4% [20] (рис. 2).

Проведено сравнение эффективности этих двух коммерческих систем и показана их сходная способность снижать контаминацию при взятии крови [18].

Неверная трактовка результатов гемокультивирования приводит к тому, что ложная бактериемия (результат колонизации внутрисосудистого катетера



Рис. 1. Коммерческая стерильная система для взятия крови для гемокультивирования с U-образным замком Kurin Advance Safety Needle System (адаптировано и доступно на [www.kurin.com](http://www.kurin.com)).

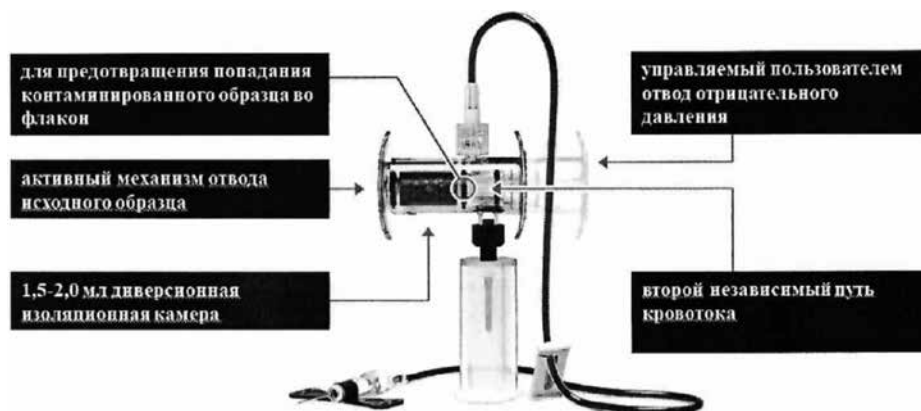


Рис. 2. Коммерческая стерильная система для взятия крови для гемокультивирования Steripath Gen2 ISDD (адаптировано и доступно на <https://magnolia-medical.com/steripath/>).

либо контаминации образца крови при посеве) принимается за истинную. Последствия этого весьма серьёзны. Контаминация гемокультур увеличивает затраты на лабораторные исследования на 20%, расходы на антимикробную терапию на 40%. Увеличивается длительность госпитализации и связанные с этим экономические затраты на уход за пациентом, на дополнительные диагностические процедуры и др. Продолжительность пребывания в стационаре из-за контаминации посевов крови увеличивается от 1 до 22 дней. Частота побочных эффектов и токсичности препаратов возрастает при неадекватной терапии [21, 22]. Необоснованное, неадекватное лечение, в том числе, в случаях контаминации гемокультур, приводит в конечном результате к росту резистентности к антимикробным препаратам (АМП) [20]. Из отчёта CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний США) за 2019 г.: «Ежегодно в США возникает более 2,8 миллионов устойчивых к АМП инфекций, в результате которых умирает более 35 тыс. человек. Это означает, что в среднем кто-то заражается устойчивой к АМП инфекцией каждые 11 секунд, а кто-то умирает от этой инфекции каждые 15 минут».

Методы диагностики, терапии, профилактики с течением времени изменяются, и это не может не отражаться на формировании спектра основных возбудителей инфекций кровотока (ИК) [23-25]. До недавнего времени в таксономической структуре возбудителей бактериемии преобладали грамположительные кокки [26, 27]. В последние годы во всем мире акцент сместился на группу грамотрицательных палочек [28-31]. Такие изменения в таксономической структуре возбудителей бактериемии крайне важны, поскольку связаны со стратегией и тактикой ведения пациентов с инфекционными осложнениями, особенно при назначении профилактики или эмпирической терапии иммунокомпрометированным пациентам в ОРИТ.

Цель работы: определение спектра основных возбудителей при посеве крови из вены и из катетера, выявление наиболее вероятных причин контаминации при посеве крови у онкологических пациентов отделения ОРИТ.

**Материал и методы.** Исследованы образцы крови из вены и из внутрисосудистого катетера взрослых пациентов ОРИТ № 1 (взрослые онкологические пациенты отделений хирургического профиля) за период 01.03.2016-31.12.2020 гг. Инкубацию гемокультур проводили в двух геманализаторах-инкубаторах – BD Bactec FX 400 (Becton Dickinson, США) и Bact/Alert 3D (Biomerieux, Франция) в течение 7 суток. Для посева каждого образца крови (20 мл) использован комплект из двух флаконов (анаэробный и аэробный) для соответствующих приборов. Идентификацию микроорганизмов осуществляли на приборе Maldi-Tof Microflex LT (Biotyper, Bruker daltonics, Германия). Идентификация проводилась в соответствии с инструкцией производителей прибора. Работа с гемокультурами проводилась согласно разработанному в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ «Методическому пособию». Клинико-микробиологический анализ полученных результатов проводился с применением критериев оценки клинической значимости эпизода бактериемии и выделенных при этом микроорганизмов [31].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением t-критерия (Стьюдента). Статистически значимыми считали различия с вероятностью не менее 95% ( $p < 0,05$ ). Статистические расчёты осуществляли с помощью компьютерной программы, разработанной группой медицинской кибернетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ.

**Результаты. Кровь из вены.** При посеве крови из вены исследовано 179 гемокультур от 104 пациентов, из них женщины – 41, мужчины – 63. 78,8% (82/104) – пациенты в возрасте старше 50 лет (табл. 1).

Всего получено 72 положительные гемокультуры с повторами и 51 без повторов, 107 гемокультур с повторами без роста. Высеваемость при гемокультивировании образцов, полученных из вены, составила 40,2% (72/179). Из 51 положительной гемокультуры: 43 – монокультура, 8 – ассоциации двух видов микроорганизмов. При исключении повторов (один и тот же вид микроорганизма от одного и того же пациента в

течение 1-7 дней) положительные моногемокультуры представлены 43 штаммами (табл. 2).

Из 43 клинических изолятов, представляющих моногемокультуру, полученную при посеве крови из вены, грамположительные кокки составили 18,6% (8/43), грамотрицательные палочки – 69,8% (30/43), *Candida* spp. – 9,3% (4/43), анаэробы – 2,3% (1/43). Грамотрицательные палочки высевались из крови статистически значимо чаще по сравнению с грамположительными кокками (30/43, 69,8% против 8/43, 18,6%, соответственно,  $p < 0,0001$ ). КНС составили 75% (6/8) всех грамположительных кокков и 13,95% (6/43) от всех микроорганизмов, выделенных из крови при взятии из вены. Энтеробактерии составили 56,7% (17/30) всех грамотрицательных палочек, неферментирующие грамотрицательные палочки (НГОБ) – 43,3% (13/30). В спектре микроорганизмов, выделенных из крови (вена) преобладали грамотрицательные палочки: *K. pneumoniae* (18,6%), *A. baumannii* (16,3%), *E. aerogenes* (11,6%). Из 43 положительных гемокультур, представленных монокультурой микроорганизмов, 3 расценены как контаминация (7,0%): *S. epidermidis*, *S. hominis*. *E. ramosum* колонизируют желудочно-кишечный тракт человека (ЖКТ). Генерализованные инфекции, вызванные *E. ramosum*, встречаются редко, а инфекционные осложнения, обусловленные *E. ramosum*, в основном описаны у иммунокомпрометированных лиц [32]. В нашем случае эпизод бактериемии при клинико-микробиологическом анализе расценён как истинная бактериемия.

**Кровь из катетера.** При посеве крови из катетера исследовано 394 гемокультуры от 184 взрослых пациентов, из них 98 мужчин и 86 женщин. 84,8% (156/184) пациентов в возрасте старше 50 лет (табл. 3).

Всего получено 202 положительные гемокультуры с повторами и 139 без повторов, 192 гемокультуры с повторами без роста. Из 139 положительных гемокультур 111 монокультур и 28 ассоциаций микроорганизмов. Высеваемость при посеве крови из катетера составила 51,3% (202/394). При исключении повторов положительные моногемокультуры представлены 111 штаммами (табл. 2).

Из 111 микроорганизмов, представляющих моногемокультуру, полученную при посеве крови из катетера, грамположительные кокки составили 20,7% (23/111), грамотрицательные палочки – 70,3% (78/111), *Candida* spp. – 5,4% (6/111), анаэробы – 1,8% (2/111). Грамотрицательные палочки высевались при посеве крови из катетера статистически значимо чаще по сравнению с грамположительными кокками (78/111, 70,3% против 23/111, 20,7%, соответственно,  $p < 0,0001$ ). КНС составили 87,0% (20/23) всех грамположительных кокков и 18,0% (20/111) от всех микроорганизмов, выделенных из крови при взятии её из катетера. Энтеробактерии высевались статистически значимо чаще, нежели НГОБ (46/78, 59,0% против 32/78, 41,0%, соответственно,  $p < 0,02$ ). В спектре микроорганизмов, выделенных из крови (катетер) преобладали: *K. pneumoniae* (29,7%), *A. baumannii* (13,5%), *S. epidermidis* (12,6%). Микросциеты представлены *Candida* spp. (10/154, 6,5%).

Таблица 1

Возраст и пол пациентов (посев крови из вены)

Возраст, годы	Мужчины	Женщины	Всего
до 30 лет	0	1	1
30-40 лет	5	5	10
41-50 лет	9	2	11
51-60 лет	12	8	20
60-70 лет	22	17	39
71-80 лет	14	7	21
Старше 80 лет	1	1	2
Итого	63	41	104

Таблица 2

Микроорганизмы, выделенные в монокультуре из крови взрослых пациентов ОРИТ № 1

Микроорганизмы	Всего		Вена		Катетер	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Грамотрицательные палочки, в том числе:	108	70,1	30	69,8	78	70,3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7		4		3	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5		1		4	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22		7		15	
<i>Pseudomonas mosselii</i>	9		1		8	
<i>Pseudomonas putida</i>	2		0		2	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	41		8		33	
<i>Escherichia coli</i>	4		0		4	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3		1		2	
<i>Serratia marcescens</i>	2		1		1	
<i>Serratia liquefaciens</i>	2		1		1	
<i>Serratia grimesii</i>	1		0		1	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	7		5		2	
<i>Enterobacter ludwigii</i>	2		1		1	
<i>Pantoea agglomerans</i>	1		0		1	
Грамположительные кокки, в том числе:	31	20,1	8	18,6	23	20,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	1		1		0	
<i>Enterococcus faecium</i>	3		1		2	
<i>Staphylococcus hominis</i>	3		2 <sup>3</sup>		1	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	18		4 <sup>4</sup>		14 <sup>5</sup>	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5		0		5 <sup>6</sup>	
<i>Streptococcus mitis</i>	1		0		1 <sup>3</sup>	
Дрожжи:	10	6,5	4	9,3	6	5,4
<i>Candida albicans</i>	4		2		2	
<i>Candida parapsilosis</i>	6		2		4	
Прочие:	5		1		4	
<i>Erysipelatoclostridium ramosum</i> <sup>1</sup>	2		1		1	
<i>Cutibacterium acnes</i> <sup>2</sup>	1		0		1 <sup>3</sup>	
<i>Corynebacterium J.K.</i>	2		0		2	
Итого	154	100	43	27,9	111	72,1

Примечание. <sup>1</sup> – *Erysipelatoclostridium ramosum*, прежнее название *Clostridium ramosum*; <sup>2</sup> – *Cutibacterium acnes*, прежнее название *Propionibacterium acnes*; <sup>3</sup> – 1 штамм – ложноположительная бактериемия; <sup>4</sup> – 2 штамма – ложноположительная бактериемия; <sup>5</sup> – 12 штаммов – ложноположительная бактериемия; <sup>6</sup> – 5 штаммов – ложноположительная бактериемия.

Таблица 3

Возраст пациентов (посев крови из катетера)

Возраст, годы	Мужчины	Женщины	Всего
До 30 лет	1	3	4
30-40 лет	9	3	12
41-50 лет	6	6	12
51-60 лет	31	30	61
60-70 лет	37	36	73
71-80 лет	10	8	18
Старше 80 лет	4	0	4
Итого	98	86	184

Из 111 моногемокультур при посеве крови из катетера, 19 гемокультур – контаминация (17,1%). Из 28 смешанных гемокультур при посеве крови из катетера, 11 – контаминация (39,3%).

**Сравнительный анализ результатов гемокультуривирования образцов крови, полученных из вены и из катетера. Контаминация.** За исследуемый период проанализировано 573 гемокультуры от взрослых пациентов ОРИТ № 1: 179 – из вены и 394 – из катетера. Грамотрицательные палочки высевались статистически значимо чаще по сравнению с грамположительными кокками: 108/154 (70,1%) против 31/154 (20,1%), соответственно,  $p < 0,0001$ . КНС составили 83,9% (26/31) всех грамположительных кокков и 16,9% (26/154) от общего количества штаммов, выделенных из крови. Энтеробактерии выделены статистически значимо чаще по сравнению с НГОБ: 63/108 (58,3%) против 45/108 (40,9%), соответственно,  $p < 0,02$ . Ведущие возбудители при бактериемии: *K. pneumoniae* (26,6%), *A. baumannii* (14,3%), *S. epidermidis* (11,7%).

Из 190 положительных гемокультур в монокультуре рост получен статистически значимо чаще, чем в ассоциациях: 154/190 (81,1%) против 36/190 (18,9%),  $p < 0,0001$ . Отсутствуют статистически значимые различия по частоте положительных моногемокультур при посеве из вены: 43/51 (84,3%) и из катетера: 111/139 (79,9%). Отсутствуют статистически значимые различия по частоте положительных гемокультур в ассоциации при посеве из вены (8/51, 15,7%) и из катетера (28/139, 20,1%) (табл. 4).

Сравнительный анализ видового спектра микроорганизмов, выделенных из крови при посеве из вены и из катетера, показал, что частота выделения основных групп микроорганизмов сходна и совпадает по основным возбудителям, за исключением *S. epidermidis*, который чаще выделялся при посеве крови из катетера (см. табл. 2). Высеваемость при посеве крови из катетера статистически значимо выше, чем при посеве крови из вены: 202/394 (51,3%) против 72/179 (40,2%), соответственно,  $p < 0,02$ .

Контаминация отмечалась статистически значимо чаще в случаях, когда положительная гемокультура представлена ассоциацией микроорганизмов, нежели монокультурой: 14/36 (38,9%) против 22/154 (14,3%),

соответственно,  $p < 0,01$ , причём независимо от места получения образца крови. Контаминация ассоциацией микроорганизмов при посеве из вены составила 37,5% (3/8), из катетера – 39,3% (11/28). Отличная ситуация складывается при получении положительной моновидовой гемокультуры: при посеве крови из вены контаминация составила только 7% (3/43), из катетера – 17,1% (19/111), но различия не достоверны (рис. 3).

За исследуемый период из ОРИТ № 1 только от 24 пациентов поступили парные гемокультуры (из вены и из катетера) для исключения катетер-ассоциированной инфекции кровотока (КАИК), которая подтверждена культуральным методом в 4-х случаях (16,7%). По одному случаю приходится на *S. maltophilia* и *P. aeruginosa* и 2 случая – *C. parapsilosis*. Для микробиологического подтверждения КАИК использован метод парных посевов крови с дифференцированным временем роста.

**Обсуждение.** Таксономическая структура возбудителей при бактериемии у онкологических больных ОРИТ представлена в основном грамотрицательными палочками, что наблюдается в настоящее время во многих странах [28, 30].

Данные по сравнительному анализу результатов гемокультуривирования в зависимости от места получения образца крови и в связи с контаминацией при получении роста микроорганизмов в ассоциации или монокультуре в отечественной и зарубежной литературе не обнаружены. Результаты исследования показали, что высеваемость при посеве крови из катетера статистически значимо выше, чем при посеве крови из вены. Это, наиболее вероятно, связано с контаминацией/колонизацией образца крови при посеве из катетера. Контаминация/колонизация в данном случае чаще всего обусловлена либо нарушением правил взятия крови для гемокультуривирования, либо ненадлежащим уходом за внутрисосудистыми катетерами, либо образованием биоплёнок на поверхности катетера. Контаминация отмечалась статистически значимо чаще в случаях, когда положительная гемокультура представлена ассоциацией микроорганизмов, нежели монокультурой. При получении положительной смешанной гемокультуры следует обязательно повторить посев под строгим контролем правил взятия крови, особенно из катетера, поскольку, по результатам нашего исследования, контаминация в данном случае статистически значимо чаще наблюдается в образце крови из катетера. Частота контаминации при посеве крови из вены ниже, чем при посеве из катетера, что не противоречит и данным литературы [12]. Не выявлено достоверных различий в частоте контаминации в зависимости от места взятия крови, но отмечена значимость получения роста микроорганизмов в ассоциации как показатель высокой вероятности контаминации. Можно предположить со значительной долей уверенности, что наиболее часто в данном случае имело место ненадлежащее проведение процедуры получения гемокультуры в отделении, а не колонизация катетера как причина контаминации. Отличная ситуация складывается при получении положительной моновидовой гемокультуры: при посеве крови из

вены контаминация составила только 7% (3/43), из катетера – 17,1% (19/111), но различия не достоверны. Считаем, что в случае выделения монокультуры контаминация наиболее вероятно связана с колонизацией катетера, если посев крови осуществляли из катетера, при получении образца из вены – ненадлежащее проведение процедуры взятия крови в отделении.

Согласно зарубежным рекомендациям, гемокультуру следует получать при развитии эпизода лихорадки не менее двух раз в течение 24-48 ч. для подтверждения или исключения клинической значимости микроорганизма, выделяемого из крови. Многократный посев крови ещё даёт возможность повысить высеваемость, поскольку концентрация жизнеспособных микроорганизмов в кровеносном русле меняется в течение одного эпизода лихорадки [9, 12]. Посев крови следует осуществлять несколько раз, но наш многолетний опыт работы с гемокультурами позволяет рекомендовать не 24-48 ч, а не менее 2 образцов крови при каждом эпизоде лихорадки с минимальным интервалом в 5-10 мин между сбором образцов для посева. Почему? Во-первых, увеличиваем объём исследуемого образца крови. Во-вторых, если пациент получает терапию АМП, в течение 24-48 ч, сложно выбрать момент, когда концентрация АМП минимальна в течение одного эпизода лихорадки, что влияет на вероятность получения роста микроорганизмов в образце крови. Эпизод лихорадки может быть только один раз в сутки или в несколько суток. Увеличение количества посевов крови в течение одного эпизода, не связанное напрямую со снижением вероятности контаминации образца крови, повышает чувствительность метода гемокультивирования. Увеличение кратности взятия крови позволяет с большой долей уверенности отличить истинную бактериемию от ложной, особенно при применении критериев оценки клинической значимости эпизода бактериемии [4, 31]. Положительная прогностическая ценность истинной бактериемии увеличивается, когда в нескольких гемокультурах, полученных в течение одного эпизода лихорадки, регистрируется рост микроорганизмов одного и того же вида.

Чрезвычайно важна достоверность информации в сопроводительном документе (направление на исследование) как для планирования проведения гемокультивирования, так и для трактовки полученных результатов на постаналитическом этапе. Приведём самый простой и распространённый пример недостоверности информации: зафиксировано время взятия крови в отделении 9 ч, как для одного взятия (кровь из катетера), так и для другого (кровь из вены) у одного и того же пациента. Это явная дезинформация, поскольку невозможно одновременно произвести взятие из двух мест у одного и того же пациента, поскольку обычно это проводит один сотрудник. Любая недостоверная информация косвенно влияет на трактовку результата, на формирование заключения врача-бактериолога по результатам гемокультивирования. Нередко в отделении производят посев крови для диагностики бактериемии при нормальной температуре тела пациента, что лишено смысла. В такой ситуации положительная гемокультура есть результат контаминации образца. Пример: гемокультура полу-

чена из вены при температуре тела пациента 36,7°С, АМП до этого не назначались. Рост получен только в одном образце из двух (*Cutibacterium acnes*). При обсуждении с лечащим врачом и процедурной сестрой, осуществлявшей взятие крови на посев, выясняется, что в течение суток отмечен однократный подъём температуры накануне вечером, видимых очагов инфекции не выявлено, посев проведён утром, причём взятие крови сопровождалось нарушениями правил (ненадлежащая обработка кожи пациента в месте предполагаемой венопункции). Другая ситуация: гемокультура получена из внутрисосудистого катетера (установлен 23 дня назад) при температуре тела пациента 36,7°С. Подъём температуры отмечен однократно, видимых очагов инфекции не выявлено, посев проведён уже после нормализации температуры, из двух образцов, взятых с интервалом 10 мин из вены и из катетера, рост получен только в образце, взятом из катетера (*S. epidermidis*), причём только на 5-е сутки (отсроченный рост). В данной ситуации эпизод бактериемии следует расценить как контаминацию при взятии крови или как результат колонизации катетера, но не как истинную бактериемию.

Флаконы с инокулированной кровью после взятия следует быстро доставить в лабораторию, поскольку

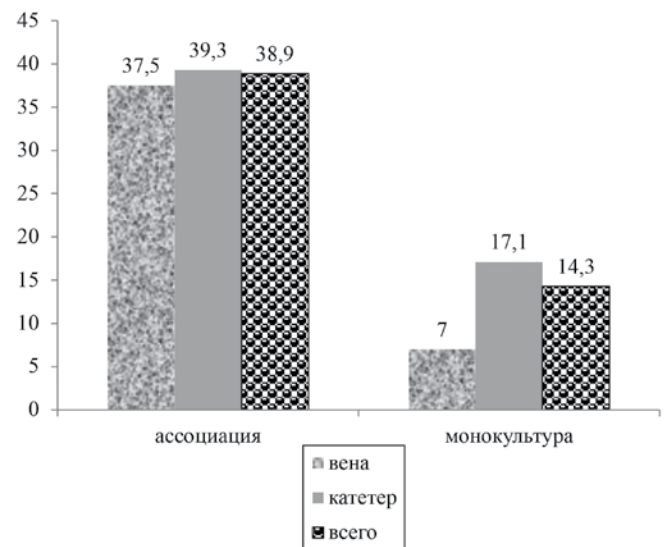


Рис. 3. Контаминация при гемокультивировании (в %).

Таблица 4

Положительные гемокультуры, выделенные из вены и из катетера

Положительные гемокультуры	Кровь из вены (n=51)	Кровь из катетера (n=139)	Всего (n=190)
Ассоциации микроорганизмов	8	28	36
Монокультура	43	111	154
Контаминация (монокультура)	3	19	22
Контаминация (ассоциация)	3	11	14

ряд микроорганизмов (*Streptococcus* spp.) может подвергнуться лизису через короткий отрезок времени после начала роста во флаконе, и бактериемия не будет выявлена.

Замечено, что в случае получения из катетера положительной смешанной гемокультуры, иногда через некоторое время у этого пациента при повторном посеве крови наблюдается рост *Candida* spp. Возможно, существуют бактериально-грибковые взаимодействия, которые обуславливают эту ситуацию, нельзя не учитывать факт проведённой антибактериальной терапии, поэтому клиницисту в таких случаях следует помнить о вероятности развития кандидемии. Антибактериальная терапия, назначаемая при высеве бактерий из крови, как правило, представлена АМП широкого спектра действия, что создает благоприятные условия для селекции микромицетов. Анаэробные бактерии ЖКТ подавляют рост грибов, и терапия, направленная на анаэробный компонент микробиоты, провоцирует активный рост грибов [33]. *Candida* spp. являются частой причиной инвазивных микозов, за которой следует развитие инвазивного плесневого микоза, обусловленного *Aspergillus* spp., что ещё более усложняет клиническую ситуацию [34].

Нередко врачи-бактериологи проводят тестирование на чувствительность к АМП всех штаммов микроорганизмов, рост которых получен в процессе работы с гемокультурой, причём даже тех, которые являются безусловными контаминантами, поскольку либо не имеют достаточного опыта работы для проведения дифференциальной диагностики между истинной и ложной бактериемией, либо испытывают прессинг со стороны клиницистов или вышестоящего руководства, а это категорически неправильная позиция. Врач-бактериолог обязан давать обоснованную трактовку результата микробиологического исследования крови при диагностике бактериемии, обсуждать спорные случаи с лечащим врачом и ориентировать клинициста на правильное восприятие результатов лабораторного исследования, чтобы он не назначал антимикробную терапию в тех случаях, когда выделенный микроорганизм не является истинным возбудителем, поскольку терапия будет неэффективной. Тестировать микроорганизм на чувствительность к АМП при однократном выделении безусловных контаминантов нецелесообразно [1, 2, 22].

**Заключение.** Высеваемость микроорганизмов при посеве крови из катетера статистически значимо выше, чем при посеве крови из вены (202/394, 51,3% против 72/179, 40,2%, соответственно,  $p < 0,02$ ). Грамотрицательные палочки статистически значимо чаще высеваются из крови, нежели грамположительные кокки (108/154, 70,1% против 31/154, 20,1%, соответственно,  $p < 0,0001$ ). Ведущими возбудителями ИК являются *K. pneumoniae* (26,6%), *A. baumannii* (14,3%), *S. epidermidis* (11,7%). Сравнительный анализ таксономической структуры микроорганизмов, выделенных из крови при посеве из вены и из катетера показал, что частота выделения основных групп микроорганизмов сходна и совпадает по основным возбудителям, за исключением *S. epidermidis*, кото-

рый чаще выделяется при посеве крови из катетера, что наиболее вероятно связано с колонизацией катетера. В монокультуре рост получен статистически значимо чаще, чем в ассоциации (154/190, 81,1% против 36/190, 18,9,  $p < 0,0001$ ). Отсутствуют статистически значимые различия по частоте положительных моногемокультур при посеве из вены (43/51, 84,3%) и из катетера (111/139, 79,9%). Отсутствуют статистически значимые различия по частоте положительных смешанных гемокультур при посеве из вены (8/51, 15,7%) и из катетера (28/139, 20,1%). Контаминация отмечена статистически значимо чаще, когда положительная гемокультура представлена ассоциацией микроорганизмов, нежели монокультурой (14/36, 38,9% против 22/154, 14,3%, соответственно,  $p < 0,01$ ), независимо от места получения образца крови (вена или катетер). Отмечена значимость получения роста микроорганизмов в ассоциации как показатель большой вероятности контаминации. Основная причина контаминации гемокультур при получении роста ассоциации микроорганизмов – ненадлежащее проведение процедуры взятия крови в отделении, а не колонизация катетера. Основная причина контаминации гемокультур при получении роста в монокультуре: колонизация катетера, если посев крови осуществляли из катетера, а при получении образца из вены – ненадлежащее проведение процедуры взятия крови в отделении.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-3, 5-22, 26, 28-30, 32-34 см. REFERENCES)

- Багирова Н.С. Бактериemia истинная или ложная: значение критериев оценки клинической значимости положительной гемокультуры. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(8): 55-61. Доступно на cyberleninka.ru.
- Каргальцева Н. М., Кочеровец В. И., Миронов А. Ю., Борисова О. Ю. Метод получения гемокультуры при диагностике инфекции кровотока. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(3): 185-90. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-3-185-190.
- Каргальцева Н.М., Борисова О.Ю., Миронов А.Ю., Кочеровец В.И., Пименова А.С., Гадуа Н.Т. Инфекция кровотока у госпитальных терапевтических больных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(6): 355-61. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-355-361.
- 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): 101-5. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-2-101-105.
- Леонов В.В., Миронов А.Ю., Леонова Л.В., Никитина Л.Ю. Этиологическая структура и биологические свойства возбудителей инфекций кровотока. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(11): 790-3. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-11-790-793.
- Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Диагностика инфекций кровотока (посев крови). Методическое пособие для врачей. М.: Издательская группа ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 2015. ISBN 978-5-9534-0182-1. Доступно на <https://elibrary.ru>.

## REFERENCES

- Bool M., Barton M.J., Zimmerman P.A. Blood culture contamination in the emergency department: An integrative review of strategies to prevent blood culture contamination. *Australas. Emerg. Care*. 2020 Sep; 23(3):157-65. DOI: 10.1016/j.auec.2020.02.004.
- Doern G.V., Carroll K.C., Diekema D.J., Garey K.W., Rupp M.E., Weinstein M.P., Sexton D.J. A comprehensive update on the problem of blood culture contamination and adiscussion of methods for



- addressing the problem. *Clin. Microbiol. Rev.* 2019; 33:e00009-14. DOI:10.1128/CMR.00009-19.
3. Osaki S., Kikuchi K., Moritoki Y., Motegi C., Ohyatsu S., Nariyama T. et al. Distinguishing coagulase-negative *Staphylococcus* bacteremia from contamination using blood-culture positive bottle detection pattern and time to positivity. *J. Infect. Chemother.* 2020 Jul; 26(7):672-5. DOI:10.1016/j.jiac.2020.02.004.
  4. Bagirova N.S. Bacteremia true or false: the significance of the criteria for assessing the clinical significance of a positive blood culture. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2015; 60(8): 55-61. Available at cyberleninka.ru. (in Russian)
  5. Böll B., Schalk E., Buchheidt D., Hasenkamp J., Kiehl M., Kiderlen T.R. et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann. Hematol.* 2021 Jan; 100(1):239-59. DOI:10.1007/s00277-020-04286-x.
  6. Blot F., Nitenberg G., Brun-Buisson C. New tools in diagnosing catheter-related infections. *Support Care Cancer.* 2000; 8:287-92. DOI:10.1007/s005200000150. PMID: 10923768.
  7. Raad I., Hanna H.A., Alakech B., Chatzinikolaou I., Johnson M.M., Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann. Intern. Med.* 2004 Jan 6; 140(1):18-25. DOI:10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00007. PMID: 14706968.
  8. Tomlinson D., Mermel L.A., Ethier M.C., Matlow A., Gillmeister B., Sung L. Defining bloodstream infections related to central venous catheters in patients with cancer: a systematic review. *Clin. Infect. Dis.* 2011 Oct; 53(7):697-710. DOI: 10.1093/cid/cir523. PMID: 21890775.
  9. Baron E. J., Miller J.M., Weinstein M.P., Richter S.S., Gilligan P.H., Thomson R.B. 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). *Clinical Infectious Diseases.* Advance Access published July 10, 2013.
  10. Wolf J., Curtis N., Worth L.J., Flynn P.M. Central line-associated bloodstream infection in children: an update on treatment. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013 Aug; 32(8):905-10. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182996b6e. PMID: 23856714.
  11. Mermel L.A. Sequential use of povidone-iodine and chlorhexidine for cutaneous antiseptics: A systematic review. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2020 Jan; 41(1):98-101. DOI: 10.1017/ice.2019.287. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31619301.
  12. Thompson F., Madeo M. Blood cultures: towards zero false positives. *Journal of Infection Prevention.* 2009; 10(suppl. 1):S24-S26. DOI:10.1177/1757177409342143.
  13. Miller J.M., Binnicker M.J., Campbell S., Carroll K.C., Chapin K.C., Gilligan P.H. et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin. Infect. Dis.* 2018 Aug 31; 67(6):e1-e94. DOI:10.1093/cid/ciy381. PMID: 29955859; PMCID: PMC7108105.
  14. Denno J., Gannon M. Practical steps to lower blood culture contamination rates in the emergency department. *J. Emerg. Nurs.* 2013 Sep; 39(5):459-64. DOI: 10.1016/j.jen.2012.03.006. Epub 2012 Jun 22. PMID: 22727270.
  15. Spitalnic S.J., Wollard R.H., Mermel L.A. The significance of changing needles when inoculating blood cultures: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21:1003-06. DOI: 10.1093/clinids/21.5.1103. PMID: 8589128.
  16. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev. Infect. Dis.* 1983 Jan-Feb; 5(1):35-53. DOI: 10.1093/clinids/5.1.35. PMID: 6828811.
  17. O'Sullivan D.M., Steere L. Reducing False-Positive Blood Cultures: Using a Blood Diversion Device. *Connecticut Medicine.* February 2019; 83(2):53-6.
  18. Arenas M., Boseman G.M., Coppin J.D., Lukey J., Jinadatha C., Navarathna D.H. Asynchronous Testing of 2 Specimen-Diversion Devices to Reduce Blood Culture Contamination: A Single-site Product Supply Quality Improvement Project. *J. Emerg. Nurs.* 2021 Jan; 8:S0099-1767(20)30383-4. DOI:10.1016/j.jen.2020.11.008. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33431137.
  19. Ostwald C., Whitsell K. Reduction of False Positive Blood Culture Rates using a Passive Blood Diversion Device in an Urban Academic Pediatric Emergency Department. Presented at APIC (*Association for Professionals in Infection Control*), June 2021. Доступно на [www.kurin.com](http://www.kurin.com).
  20. Nielsen L.E., Nguyen K., Wahl C.K., Huss J.L., Chang D., Ager E.P., Hamilton L. Initial Specimen Diversion Device® reduces blood culture contamination and vancomycin use in academic medical centre. *J. Hosp. Infect.* 2022; Feb; 120:127-33. DOI: 10.1016/j.jhin.2021.10.017. Epub 2021 Nov.
  21. Dempsey C., Skoglund E., Muldrew K.L., Garey K.W. Economic health care costs of blood culture contamination: A systematic review. *Am. J. Infect. Control.* 2019 Aug; 47(8):963-7. DOI: 10.1016/j.ajic.2018.12.020. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30795840.
  22. Tenderenda A., Lysakowska M., Dargiewicz R., Gawron-Skarbek A. Blood Culture Contamination: A Single General Hospital Experience of 2-Year Retrospective Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022 Mar 4; 19(5):3009. DOI: 10.3390/ijerph19053009. PMID: 35270715; PMCID: PMC8910491.
  23. Kargaltseva N.M., Kocherovets V.I., Mironov A.Yu., Borisova O.Yu. Method for obtaining blood culture while diagnosing bloodstream infection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2020; 65(3):185-90. DOI:10.18821/0869-2084-2020-65-3-185-190. (in Russian)
  24. Kargaltseva N.M., Borisova O.Yu., Mironov A.Yu., Kocherovets V.I., Pimenova A.S., Gadua N.T. Bloodstream infection in hospital therapeutic patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2022; 67 (6): 355-61. DOI:10.51620/0869-2084-2022-67-6-355-361. (in Russian)
  25. Kutsevalova O.Y., Kozel Y.Y., 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.* 2022 Feb 23;67(2):101-5. English. DOI:10.51620/0869-2084-2022-67-2-101-105. PMID: 35192756. (in Russian)
  26. Bassetti M., Righi E., Carnelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. *Virulence.* 2016 Apr 2; 7(3):267-79. DOI: 10.1080/21505594.2015.1134072. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26760527; PMCID: PMC4871677.
  27. Leonov V.V., Mironov A.Yu., Leonova L.V., Nikitina L.Yu. The etiologic structure and biologic characteristics of agents of infections of bloodstream. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2016; 61 (11): 790-3. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-11-790-793. (in Russian)
  28. Martinez-Nadal G., Puerta-Alcalde P., Gudiol C., Cardozo C., Albasanz-Puig A., Marco F. et al. Inappropriate Empirical Antibiotic Treatment in High-risk Neutropenic Patients With Bacteremia in the Era of Multidrug Resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Mar 3; 70(6):1068-74. DOI: 10.1093/cid/ciz319. PMID: 31321410.
  29. Sierra J., Diaz M.V., de Jesús García M., Finello M., Suasnabar D.F., Luis Richetta et al. Infecciones del torrente sanguíneo en pacientes oncológicos [Bloodstream infections in cancer patients]. *Medicina (B Aires).* 2020; 80(4):329-38. Spanish. PMID: 32841136.
  30. Amanati A., Sajedianfard S., Khajeh S., Ghasempour S., Mehrangiz S., Nematollahi S., Shahhosein Z. Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance. *BMC Infect. Dis.* 2021 Jul 2; 21(1):636. DOI:10.1186/s12879-021-06243-z. PMID: 34215207; PMCID: PMC8254331.
  31. Bagirova N.S., Dmitrieva N.V. Diagnosis of bloodstream infections (blood cultures). *Methodical manual for doctors.* Moscow: Publishing group of the Federal State Budgetary Institution «Oncology Center im. N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of Russia; 2015. UDC 616.15-002. BBC 54.11. B14. ISBN 978-5-9534-0182-1. Available at <https://elibrary.ru>. (in Russian)
  32. Milosavljevic M.N., Kostic M., Milovanovic J., Zaric R.Z., Stojadinovic M., Jankovic S.M., Stefanovic S.M. Antimicrobial treatment of *Erysipelatoclostridium ramosum* invasive infections: a systematic review. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2021 Apr 12; 63:e30. DOI: 10.1590/S1678-9946202163030. PMID: 33852713; PMCID: PMC8046505.
  33. Sam Q.H., Chang M.W., Chai L.Y. The Fungal Mycobiome and Its Interaction with Gut Bacteria in the Host. *Int. J. Mol. Sci.* 2017 Feb 4; 18(2):330. DOI: 10.3390/ijms18020330. PMID: 28165395; PMCID: PMC5343866.
  34. Maródi L., Johnston R.B. Jr. Invasive *Candida* species disease in infants and children: occurrence, risk factors, management, and innate host defense mechanisms. *Curr. Opin. Pediatr.* 2007 Dec; 19(6):693-7. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3282f1dde9. PMID: 18025938.