

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Козлов А.В., Лямин А.В., Абрамова А.А., Шафигуллина Л.Р.

## ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИЙ КРОВотоКА С ПОМОЩЬЮ АВТОМАТИЧЕСКИХ ГЕМОКУЛЬТИВАТОРОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

*Диагностика инфекций кровотока остается актуальной проблемой системы здравоохранения. Золотым стандартом диагностики септических состояний является микробиологическое исследование крови с применением автоматических бактериологических анализаторов (гемокультиваторов). Данное исследование позволяет выделить микроорганизм для его последующей видовой идентификации, определения чувствительности к антимикробным препаратам (АМП), что определяет оптимальную терапию для пациента. Целый ряд факторов может оказать влияние на результат посева крови: кратность взятия проб, объем исследуемого материала, терапия АМП, состояние пациента в момент взятия крови на исследование, корректность преаналитического этапа, условия доставки проб в лабораторию и другие. Несомненно, следование инструкциям производителей гемокультиваторов с оптимальным выбором флаконов с питательными средами повышает качество аналитического этапа и вероятность выделения возбудителя. На сегодняшний день на рынке представлен широкий спектр автоматических анализаторов гемокультур от различных производителей, предлагающих для исследований флаконы к своим приборам с различными характеристиками. В обзоре представлена информация о принципе работы современных гемокультиваторов, результатах сравнения применения различных флаконов, способах ускоренной диагностики инфекций кровотока и неочевидных факторах, способных повлиять на результат микробиологического исследования крови. При написании обзора использовался поиск литературы по библиографическим базам данных научных публикаций РИНЦ, Pubmed, Scopus.*

**Ключевые слова:** инфекции кровотока; гемокультиваторы; культура крови; диагностика бактериемии

**Для цитирования:** Козлов А.В., Лямин А.В., Абрамова А.А., Шафигуллина Л.Р. Оценка факторов, влияющих на результаты микробиологической диагностики инфекций кровотока с помощью автоматических гемокультиваторов (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (9): 487-491.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-9-487-491>

**Для корреспонденции:** Козлов Андрей Владимирович, канд. мед. наук, зав. лабораторией молекулярной патологии Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий; e-mail: a.v.kozlov@samsmu.ru

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

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

Поступила	09.04.2024
Принята к печати	02.07.2024
Опубликовано	00.09.2024

Kozlov A.V., Lyamin A.V., Abramova A.A., Shafigullina L.R.

## ASSESSMENT OF FACTORS INFLUENCING THE RESULTS OF MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF BLOODSTREAM INFECTIONS USING AUTOMATIC HEMOCULTIVATORS (REVIEW OF LITERATURE)

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 443099, Samara, Russia

*Diagnosis of bloodstream infections remains an urgent problem of the healthcare system. The gold standard for the diagnosis of septic conditions is the microbiological examination of blood using automatic bacteriological analyzers (hemocultivators). This study makes it possible to isolate a microorganism for its subsequent species identification, determination of sensitivity to antibacterial drugs, which determines the optimal therapy for the patient. A number of factors can influence the result of blood culture: the frequency of sampling, the volume of the test material, antibiotic therapy, the patient's condition at the time of blood sampling, the correctness of the preanalytical stage, the conditions for sample delivery to the laboratory, and others. Undoubtedly, following the instructions of manufacturers of hemocultivators with an optimal choice of vials with nutrient media also improves the quality of the analytical stage and the probability of pathogen isolation. Today, the market offers a wide range of automatic blood culture analyzers from various manufacturers offering vials to their devices with different characteristics for research. The review provides information on the principle of operation of modern hemocultivators, the results of comparing the use of different vials, methods for accelerated diagnosis of bloodstream infections and non-obvious factors that can affect the result of microbiological blood testing. When writing the review, a literature search was used in the bibliographic databases of scientific publications of the RSCI, Pubmed, and Scopus.*

**Key words:** bloodstream infections; hemocultivators; blood culture; diagnosis of bacteremia

**For citation:** Kozlov A.V., Lyamin A.V., Abramova A.A., Shafigullina L.R. Assessment of factors influencing the results of microbiological diagnosis of bloodstream infections using automatic hemocultivators (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (9): 487-491 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-9-487-491>

**For correspondence:** Kozlov Andrey Vladimirovich, Candidate of Medical Sciences, head of the laboratory of molecular pathology of the Research and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies; e-mail: a.v.kozlov@samsmu.ru

**Information about authors:**

Kozlov A.V., <https://orcid.org/0000-0001-9384-6854>;

Lyamin A.V., <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>;

Abramova A.A., <https://orcid.org/0009-0005-1378-1082>;

Shafigullina L.R., <https://orcid.org/0009-0009-2363-3701>;

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

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

Received 09.04.2024

Accepted 02.07.2024

Published 00.09.2024

**Введение.** В настоящее время лабораторная служба в Российской Федерации подвергается глобальным преобразованиям, связанным с внедрением в практику новых методов исследования и оборудования, совершенствованием и оптимизацией рутинных методик, изменениями внешнеполитической и экономической ситуации. Отдельное место в лабораторной медицине занимает микробиологическая диагностика септических состояний, которая остается одной из самых актуальных проблем современной медицины [1-5]. Это связано с большим количеством факторов, способных повлиять на результат исследования, сложностями интерпретации результата анализа при контаминации, относительно долгим сроком проведения исследования, различными методами видовой идентификации микроорганизмов [6-8]. В некоторых лабораториях для видовой идентификации микроорганизмов используется метод матрично-ассоциированной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-ToF MS), а в ряде лабораторий коммерческие биохимические тесты (например, стрипы API<sup>®</sup>, bioMeriueх, Франция). Согласно приказу Минздрава РФ от 18 мая 2021 г. № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований» (с изменениями и дополнениями) микробиологические лаборатории всех уровней должны быть оснащены как минимум одним автоматическим анализатором культур крови. Персонал лаборатории должен знать принцип работы гемокультиваторов, вероятные причины возникновения ошибок и следовать алгоритму проведения анализа, выполнять микроскопию всех отрицательных образцов, которая должна быть обязательным этапом исследования в повседневной работе бактериологических лабораторий для избежания получения ложноотрицательных результатов.

Гарантией достоверности получаемых результатов при диагностике бактериемии является использование стандартизированных флаконов от производителя анализатора. Применение нестандартизированных флаконов или флаконов от других производителей, не предназначенных для работы с конкретным гемокультиватором недопустимо, так как влияет на воспроизводимость результатов микробиологических исследований крови, что обусловлено рядом значимых факторов:

Принцип работы автоматических гематологических культиваторов;

Объем исследуемой крови или другого биологического материала, рекомендуемый для конкретного типа флаконов;

Состав питательных сред для анализаторов гемокультур и их объем во флаконе;

Тип и качество нейтрализаторов АМП во флаконе.

Технические характеристики флаконов: толщина стенки флакона, тип датчика и др.

**Принцип работы современных гемокультиваторов.** В современной практике при микробиологическом исследовании крови используются автоматические анализаторы гемокультур различных производителей: «ВАСТЕС<sup>™</sup> FX» (Becton Dickinson, США), VactAlert (bioMeriueх, Франция), ЮОНОА<sup>®</sup> LABSTAR 50 (SCENKER Biological Technology Co., Ltd., Китай) и др. [9-12]. Принцип работы большинства гемокультиваторов заключается в инокулировании цельной крови пациента во флаконы с жидкой питательной средой с последующим культивированием. На дне каждого флакона расположен датчик, реагирующий на повышение содержания углекислого газа, выделяющегося при наличии и размножении микроорганизмов. Для детекции сигнала с датчиков флаконов в анализаторах используются колориметрический или флюоресцентный методы. Колориметрический метод основан на оценке изменения цвета датчика, принцип флюоресцентного метода заключается в регистрации свечения детектора, содержащего флюоресцентный материал, интенсивность света прямо пропорциональна количеству микроорганизмов. В современных гемокультиваторах анализ изменения датчика флакона проводится каждые 10 минут [13-15].

**Влияние объема исследуемого материала во флаконе.** Объем исследуемой крови в каждом флаконе является одним из наиболее значимых факторов, влияющих на успешное выделение патогенов у пациентов с инфекциями кровотока [16]. Количество циркулирующих в крови взрослого пациента микроорганизмов при инфекциях кровотока составляет от 1 КОЕ/мл до 10 КОЕ/мл, поэтому рекомендуют использование оптимального количества крови для повышения эффективности выделения возбудителя [17]. Вероятность роста микроорганизмов возрастает на 3% при каждом увеличении объема исследуемой крови на 1 мл [18]. Рекомендуется увеличить результативность получения гемокультур путем использования не менее трёх сетов из флаконов для культивирования крови с внесением не менее 10 мл крови в каждый флакон в течение 24 часов. Каждый сет включает два флакона: аэробный и анаэробный. Такой способ позволяет повысить высеваемость патогенов на 98,3% и интерпретировать результат культивирования с учётом контаминации [19]. Применение данной методики требует взятия не менее 60 мл крови, что может быть ограничено по различным объективным причинам (детский возраст, анемии тяжелой степени тяжести и др.).

Важным фактором, влияющим на результат ис-

следования, является и объем питательной среды во флаконе, так как необходимо соблюдать соотношения «кровь:среда» 1:5-1:10 и выше. В руководствах и инструкциях к флаконам для современных гемокультиваторов оптимальным считается соотношение 1:5-1:10. Количество питательной среды в гемокультиваторах не превышает 30 мл, поэтому рекомендуемое соотношение «кровь:среда» не выполняется. Нарушение рекомендаций по соблюдению данных объемов и использование других соотношений, например 1:4, приводит к получению ложноотрицательных результатов [20].

**Влияние нейтрализаторов АМП во флаконе.** В клинической практике рекомендуется взятие крови для посева до начала антибактериальной терапии, но в большинстве случаев прервать, отменить или отложить назначение АМП не представляется возможным. В связи с этим производителями флаконов для гемокультур предусмотрено добавление в питательные среды различных субстанций для нейтрализации активности АМП, что влияет на результаты исследования [21-23]. Проведено сравнительное исследование по применению флаконов для гемокультивирования производителей BD BACTEC (Becton Dickinson, США), используемых в качестве нейтрализующего агента шарики адсорбционных смол и Bact/ALERT (bioMérieux, Франция), добавляющих запатентованную смесь «Экосорб», содержащую активированный уголь и землю Фуллера [24]. Выявлены значительные различия по времени детекции микроорганизмов. Флаконы BD BACTEC показали наличие роста патогенов в среднем на 1,77 часа раньше, чем флаконы Bact/ALERT. Во флаконах BD BACTEC выше частота выявления *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*. Результаты по выявлению дрожжевых грибов сопоставимы [25]. Однако в данном исследовании проводился анализ большого количества образцов крови, полученных от пациентов реанимационного отделения, у которых изначально отличались диагнозы, степень тяжести состояния, назначенные АМП и режимы их дозирования. В другом исследовании при сравнении аэробных и анаэробных флаконов Bact/ALERT предпринята попытка стандартизации подобного исследования. Авторы использовали одинаковые объемы донорской крови для каждого флакона и суспензии с определенным содержанием КОЕ микроорганизмов контрольных штаммов Американской коллекции типовых культур (ATCC), и рассчитанные концентрации АМП. По результатам исследования сравнивали свойства сорбентов флаконов Bact/ALERT и BD BACTEC. Отмечено, что нейтрализация гентамицина, ципрофлоксацина, пиперациллина/тазобактама оказалась с одинаковой эффективностью в обеих системах, нейтрализация ванкомицина и цефепима была активнее во флаконах Bact/ALERT [26].

Использование различных сорбентов во флаконах для гемокультур влияет на проведение микроскопического исследования. Древесный уголь, входящий в состав нейтрализатора АМП во флаконах Bact/ALERT усложняет проведение микроскопии по Граму при исследовании мазков материала «кровь-среда», в частности, дифференцировку грамположительных бактерий и дрожжевых грибов, что снижает чувствительность метода [26].

Использование флаконов с лизис-агентами приводит к выделению дополнительных питательных веществ для микроорганизмов и высвобождению фагоцитированных патогенов (BD BACTEC Lytic/10 Anaerobic/F) [27]. В данных флаконах не предусмотрено добавление нейтрализаторов АМП. В результате лизиса эритроцитов и лейкоцитов в питательную среду высвобождается некоторое количество субстратов, часть из которых является питанием, а часть оказывает противоположный ингибирующий эффект на рост бактерий и грибов.

**Влияние автоматической системы загрузки и выгрузки флаконов.** Сохранение стабильной температуры в период культивирования является фактором, влияющим на время детекции роста микроорганизмов. Проведенное исследование по сравнению двух аппаратов для культивирования крови от одного производителя Bact/ALERT Virtuo и Bact/Alert 3D (bioMérieux, Франция) показало преимущество закрытой системы Bact/ALERT Virtuo с автоматической загрузкой и выгрузкой флаконов. Медиана времени детекции роста оказалась меньше для некоторых тестируемых штаммов *Staphylococcus aureus* ( $n=38$ ; 14,3 часа против 16,0 часов,  $p=0,021$ ) и *Escherichia coli* ( $n=117$ ; 10,4 часа против 11,0 часов,  $p<0,001$ ) [28]. Сопоставимые результаты получены в других подобных исследованиях, где помимо различий по времени обнаружения в крови *S. aureus* и *E. coli*, отмечено сокращение медианы времени выявления патогенов рода *Enterococcus* на 2 часа и труднокультивируемых анаэробных бактерий *Fusobacterium nucleatum* более, чем на сутки [29,30]. Полученные различия авторы связывают с закрытой системой гемокультиватора Bact/ALERT Virtuo, позволяющей минимизировать рабочие операции, проводимые вручную и сохранить постоянство температуры культивирования в диапазоне 35-37 °С.

**Влияние на возможности применения ускоренной идентификации микроорганизмов при инфекциях кровотока.** Одной из актуальных проблем диагностики инфекций кровотока являются сроки проведения микробиологического исследования. Появление и внедрение в рутинную практику бактериологических лабораторий MALDI-ToF масс-спектрометрии, как метода видовой идентификации микроорганизмов, позволило значительно сократить время анализа. При септических состояниях назначение этиотропной терапии повышает вероятность выживаемости пациента, а данный метод требует предварительного накопления культур на плотных питательных средах. Возможно использование методик по ускоренной идентификации возбудителей инфекций кровотока в соответствии с протоколами, предлагаемыми производителями масс-спектрометров [31-33]. Данные методики предлагают идентификацию возбудителя из материала «кровь:среда» флаконов с ростом при помощи метода масс-спектрометрии «напрямую», без субкультивирования на плотные питательные среды [34]. Данный подход позволяет значительно сократить сроки исследования. Авторами получены идентичные результаты по идентификации возбудителей инфекций кровотока у пациентов многопрофильного стационара с использованием автоматических анализаторов гемокультур Bact/Alert 3D 60 (bioMérieux, Франция) и ЮНОНА®LABSTAR 100 (SCENKER Biological Technology Co., Ltd., Китай). Ре-

зультаты и время культивирования патогенов оказались одинаковыми, но при проведении ускоренной идентификации получены следующие различия. При исследовании надосадочной жидкости флаконов анализатора ЮНОНА®LABSTAR 100 успешно идентифицировано 76%, и с применением осадка - 88% гемокультур. При использовании надосадочной жидкости флаконов Bact/Alert 3D 60 это показатель составил 69% и 83% гемокультур - для осадка [35].

**Использование флаконов различных производителей.** При анализе данных литературы можно сделать вывод о получении сопоставимых результатов исследования гемокультур по многим параметрам при сравнении различных типов флаконов от разных производителей. В связи с этим у производителей возникает вопрос возможности использования флаконов различных производителей с одним гемокультиватором или создания «универсальных» флаконов для гемокультур, что теоретически и практически недопустимо.

**Заключение.** Оптимизация диагностики инфекций кровотока остается важной задачей лабораторной службы. На сегодняшний день на рынке производителями представлены различные гемокультиваторы с вариативными наборами флаконов для них (аэробные, анаэробные, детские и др.). При анализе данных литературы можно отметить, что в большинстве случаев при сравнении автоматических бактериологических анализаторов и флаконов от разных производителей получаемые результаты посева крови сопоставимы. Одинаковые результаты по выявлению монокультуры получили при использовании анализаторов Bact/Alert 3D 60 и ЮНОНА®LABSTAR 100 (98,6%). Выделение микроорганизмов из флаконов BACTEC PLUS и Bact/Alert FA получили в 95,1% и 96,9% случаев, соответственно [24,25,34,36]. Результаты некоторых исследований показывают влияние на результат выделения возбудителей из крови таких факторов, как объем материала во флаконе, тип нейтрализатора АМП, состав питательной среды, колебания температуры при культивировании образцов крови, тип системы гемокультиватора [37-39]. При выборе новых гемокультиваторов отечественного или импортного производителя для практической работы необходимо учитывать некоторые отрицательные стороны уже известных и апробированных гемокультуральных систем.

ЛИТЕРАТУРА (ПП 1-8, 11-16, 18-29, 31-33, 36-39 СМ. REFERENCES)

9. Куцевалова О.Ю., Козел Ю.Ю., Алавердян А.И., Гусак Д.А. Анализ этиологии структуры инфекций кровотока с использованием автоматического бактериологического анализатора Юнона® Лабстар. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 67(2): 101-5. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-2-101-105.
10. 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): 110-14. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-2-110-114.
17. 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.

30. Попов Д.А., Овсенко С.Т., Вострикова Т.Ю. Экспресс-идентификация положительных гемокультур с помощью метода прямой MALDI-TOF-масс-спектрометрии. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60(5): 71-5.
34. Халиулин А.В., Лямин А.В., Гусякова О.А., Козлов А.В., Балдина О.А. Способ прободподготовки для ускоренной идентификации микроорганизмов из положительных гематологических культур. Патент РФ № 2766185; 2022.
35. Халиулин А.В. Оценка аналитических характеристик культурального исследования крови и ускоренной идентификации микроорганизмов при инфекциях кровотока. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2022; 3: 21-9. DOI: 10.14427/jipai.2022.3.21.

REFERENCES

1. Jaramillo-Bustamante J.C., Piñeres-Olave B.E., González-Dambrauskas S. SIRS or not SIRS: Is that the infection? A critical review of the sepsis definition criteria. *Boletín medico del Hospital Infantil de Mexico*. 2020; 77(6): 293-302. DOI: 10.24875/BMHIM.20000202.
2. Qiu X., Lei Y.P., Zhou R.X. SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert review of anti-infective therapy*. 2023; 21(8): 891-900. DOI: 10.1080/14787210.2023.2237192.
3. Chand S., Kumar N., Mawari G., Sarkar S., Daga M.K., Raghu R.V. et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria (SIRS) and sepsis 3 criteria for assessing outcomes in sepsis: A prospective observational study. *Lung India: official organ of Indian Chest Society*. 2023; 40(3): 200-04. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_400\_22.
4. Nguyen P.H., Fay K.A., English J.M., Gill H.S. Serial measurements of SIRS and SEP scores to identify unique phenotypes of sepsis. *Internal and emergency medicine*. 2024; 19(4): 1099-1107. DOI: 10.1007/s11739-023-03512-4.
5. Rincon T.A., Raffa J., Celi L.A., Badawi O., Johnson A.E.W., Pollard T. et al. Evaluation of evolving sepsis screening criteria in discriminating suspected sepsis and mortality among adult patients admitted to the intensive care unit. *International journal of nursing studies*. 2023; 145: 104529. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2023.104529.
6. Falagas M.E., Ierodiakonou V., Alexiou V.G. Clinical practice of obtaining blood cultures from patients with a central venous catheter in place: an international survey. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2009; 15(7): 683-6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02784.x
7. Wen H., Wang W., Xie S., Sun Q., Liang Y., Wen B. et al. Effects of Blood Culture Aerobic/Anaerobic Bottle Collection Patterns from Both Sides of the Body on Positive Blood Culture Rate and Time-to-Positivity. *Infection and drug resistance*. 2022; 15: 2995-3004. DOI: 10.2147/IDR.S358675.
8. Ombelet S., Natale A., Ronat J.B., Kesteman T., Vandenberg O., Jacobs J. et al. Biphasic versus monophasic manual blood culture bottles for low-resource settings: an in-vitro study. *The Lancet Microbe*. 2022; 3(2): e124-e132. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00241-X.
9. 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*. 2022; 67(2): 101-5. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-2-101-105. (in Russian)
10. Boronina L.G., Samatova E.V., Kukushkina M.P., Panova S.A., Ustyugova S.S. In-laboratory quality control of nutrients for automatic bacteriology analyzer YUNON® Labstar 50. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021; 66(2): 110-4. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-2-110-114. (in Russian)
11. Ulrich P.S., Bastian I.N., Chen D.J. Clinical Significance of BD Bactec FX Blood Culture Incubation Beyond 96 Hours (4 Days). *Journal of clinical microbiology*. 2022; 60(7): e0054922. DOI: 10.1128/jcm.00549-22.
12. Amano M., Matsumoto M., Sano S., Oyama M., Nagumo H., Watanabe-Okochi N. et al. Characteristics of False-Positive Alarms in the Bact/Alert 3D System. *Microbiology spectrum*. 2022; 10(3): e0005522. DOI: 10.1128/spectrum.00055-22.
13. Jashari R., Vanzebroeck S., Petit P., Rodriguez-Villalobos H., Zahra S., Ben Said N. et al. The BD BACTEC FX blood culture system with

- the gentlemacs dissociator is suitable for sterility testing of heart valve and vascular allografts-A validation study. *Cell and tissue banking*. 2021; 22(3): 453-66. DOI: 10.1007/s10561-020-09893-6.
14. Udayan U., Dias M. Evaluation of BACTEC™ blood culture system for culture of normally sterile body fluids. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2014; 18(12): 829-30. DOI: 10.4103/0972-5229.146331.
  15. Mazzulli T., Ratkov D., Guglielmin K., Gandhi B., Remington R., Birch R. et al. Impact of Implementation of BacT/Alert Virtuo on Blood Culture Time to Positivity in Sepsis Patients. *Microbiology spectrum*. 2023; 11(2): e0500322. DOI: 10.1128/spectrum.05003-22
  16. Kim S.C., Kim S., Lee D.H., Choi S.R., Kim J.S. Effect of blood volume in standard anaerobic blood culture bottles of the BacT/ALERT 3D system used for the detection of pathogens and time to detection. *PLoS One*. 2015; 10(2): e0116728. DOI: 10.1371/journal.pone.0116728.
  17. Kargaltseva N.M., Kocherovets V.I., Mironov A.Y., Borisova O.Y. Method for obtaining a blood culture in the diagnosis of bloodstream infection. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2020; 65(3): 185-90. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-3-185-190. (in Russian)
  18. Bouza E., Sousa D., Rodríguez-Crèixems M., Lechuz J.G., Muñoz P. Is the volume of blood cultured still a significant factor in the diagnosis of bloodstream infections? *Journal of clinical microbiology*. 2007; 45(9): 2765-9. DOI: 10.1128/JCM.00140-07.
  19. Lee A., Mirrett S., Reller L.B., Weinstein M.P. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *Journal of clinical microbiology*. 2007; 45(11): 3546-8. DOI: 10.1128/JCM.01555-07.
  20. Ntusi N., Aubin L., Oliver S., Whitelaw A., Mendelson M. Guideline for the optimal use of blood cultures. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 2010; 100(12): 839-43. DOI: 10.7196/samj.4217
  21. Mueller-Premru M., Jeverica S., Papst L., Nagy E. Performance of two blood culture systems to detect anaerobic bacteria. Is there any difference? *Anaerobe*. 2017; 45: 59-64. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2017.03.
  22. Lovern D., Katzin B., Johnson K., Broadwell D., Miller E., Gates A. et al. Antimicrobial binding and growth kinetics in BacT/ALERT® FA Plus and BACTEC® Aerobic/F Plus blood culture media. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2016; 35(12): 2033-6. DOI: 10.1007/s10096-016-2759-9.
  23. Chen I.H., Nicolaou D.P., Kuti J.L. Isolation of Gram-negative bacteria from aerobic blood culture bottles containing antibiotic binding resins after exposure to concentrations of  $\beta$ -lactams and fluoroquinolones. *Journal of clinical microbiology*. 2019; 57(10): e00849-19. DOI: 10.1128/JCM.00849-19.
  24. Flayhart D., Borek A.P., Wakefield T., Dick J., Carroll K.C. Comparison of BACTEC PLUS blood culture media to BacT/Alert FA blood culture media for detection of bacterial pathogens in samples containing therapeutic levels of antibiotics. *Journal of clinical microbiology*. 2007; 45(3): 816-21. DOI: 10.1128/JCM.02064-06.
  25. Zadroga R., Williams D.N., Gottschall R., Hanson K., Nordberg V., Deike M. et al. Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013; 56(6): 790-7. DOI: 10.1093/cid/cis1021.
  26. Mitteregger D., Barousch W., Nehr M., Kundi M., Zeitlinger M., Makristathis A. et al. Neutralization of antimicrobial substances in new BacT/Alert FA and FN Plus blood culture bottles. *Journal of clinical microbiology*. 2013; 51(5): 1534-40. DOI: 10.1128/JCM.00103-13.
  27. Mueller-Premru M., Jeverica S., Papst L., Nagy E. Performance of two blood culture systems to detect anaerobic bacteria. Is there any difference? *Anaerobe*. 2017; 45: 59-64. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2017.03.006.
  28. Kim S.C., Lee S., Kim S., Cho O.H., Park H., Yu S.M. Comparison of Clinical Performance Between BacT/Alert Virtuo and BacT/Alert 3D Blood Culture Systems. *Annals of laboratory medicine*. 2019; 39(3): 278-83. DOI: 10.3343/alm.2019.39.3.278.
  29. Jacobs M.R., Mazzulli T., Hazen K.C., Good C.E., Abdelhamed A.M., Lo P. et al. Multicenter Clinical Evaluation of BacT/Alert Virtuo Blood Culture System. *Journal of clinical microbiology*. 2017; 55(8): 2413-21. DOI: 10.1128/JCM.00307-17.
  30. Totty H., Ullery M., Spontak J., Viray J., Adamik M., Katzin B. et al. A controlled comparison of the BacT/ALERT®3D and VIRTUO™ microbial detection systems. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2017; 36(10): 1795-800. DOI: 10.1007/s10096-017-2994-8.
  31. Popov D.A., Ovseenko S.T., Vostrikova T.Yu. Rapid identification of positive blood cultures using direct MALDI-ToF mass spectrometry. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2015; 60 (5): 71-5. (in Russian)
  32. Christner M., Rohde H., Wolters M., Sobottka I., Wegscheider K., Aepfelbacher M. Rapid identification of bacteria from positive blood culture bottles by use of matrix-assisted laser desorption-ionization time of flight mass spectrometry fingerprinting. *Journal of clinical microbiology*. 2010; 48(5): 1584-91. DOI: 10.1128/JCM.01831-09.
  33. Jeverica S., Nagy E., Mueller-Premru M., Papst L. Sample preparation method influences direct identification of anaerobic bacteria from positive blood culture bottles using MALDI-ToF MS. *Anaerobe*. 2018; 54: 231-5. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2018.05.003.
  34. Khaliulin A.V., Lyamin A.V., Gussyakova O.A., Kozlov A.V., Baldina O.A. Sample preparation method for accelerated identification of microorganisms from positive hematological cultures. Patent RF № 2766185; 2022. (in Russian)
  35. Khaliulin A.V. Evaluation of the analytical characteristics of blood culture and accelerated identification of microorganisms in bloodstream infections. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2022; 3: 21-9. DOI: 10.14427/jipai.2022.3.21. (in Russian)
  36. Choe K.W., Lim Y.K., Lee M.K. Comparison of new and old BacT/ALERT aerobic bottles for detection of *Candida* species. *PLoS One*. 2023; 18(11): e0288674. DOI: 10.1371/journal.pone.0288674.
  37. Birkhamshaw E., Winzor G. Increasing the volume of blood received in adult paired blood culture bottles at a regional public health laboratory: results of a quality improvement project to optimise the diagnosis of bacteraemia. *Infection prevention in practice*. 2019; 1(1): 100007. DOI: 10.1016/j.infpip.2019.100007.
  38. Klingspor L., Muhammed S.A., Ozenci V. Comparison of the two blood culture systems, Bactec 9240 and BacT/Alert 3D, in the detection of *Candida* spp. and bacteria with polymicrobial sepsis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2012; 31(11): 2983-7. DOI: 10.1007/s10096-012-1650-6
  39. Ye H., Su F.F., Cui X.Y., Guo X.X., Zhu T.Y., Kong D.Y. et al. Evaluation of Different Blood Culture Bottles for the Diagnosis of Bloodstream Infections in Patients with HIV. *Infectious diseases and therapy*. 2023; 12(11): 2611-20. DOI: 10.1007/s40121-023-00883-1.