

УДК 616.157-078

DOI: 10.14427/jipai.2022.3.21

Оценка аналитических характеристик культурального исследования крови и ускоренной идентификации микроорганизмов при инфекциях кровотока

А.В. Халиулин

ФБГОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Evaluation of analytical characteristics of blood culture and accelerated identification of microorganisms in bloodstream infections

A.V. Khaliulin

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

Аннотация

Инфекции кровотока до сих пор остаются актуальной проблемой многих областей медицины. Лабораторная диагностика септических состояний основывается на микробиологическом исследовании крови с использованием автоматических систем культивирования. Поэтому, с точки зрения оснащения современной микробиологической лаборатории, важным остается оценка сходимости получаемых лабораторных данных при использовании тех или иных гематологических культиваторов. Актуальным является своевременность назначения этиотропной терапии, которая зависит от времени выдачи микробиологического заключения о видовой принадлежности микроорганизма, выделенного из крови. В данном исследовании проведена оценка сходимости данных, полученных при использовании двух гематологических культиваторов «Bact|ALERT 3D 60» и «Юнона LABSTAR 100», а также описаны основные характеристики преаналитического этапа ускоренной методики идентификации микроорганизмов. Установлено, что сходимость результатов гемокультураторов приемлема и в 98,6% случаев выявляются идентичные микроорганизмы. Ускоренная идентификация также возможна описанной методикой при использовании любого из включенных в исследование приборов. Кроме того, выявлено, что наиболее предпочтительным материалом для масс-спектрометрии является осадок микробных клеток, так как именно из него чаще удается провести успешную идентификацию.

Ключевые слова

Бактериemia, гемокультура, ускоренная идентификация, сходимость результатов, инфекция кровотока.

Summary

Bloodstream infections still remain an urgent problem in many areas of medicine. Laboratory diagnosis of septic conditions is based on the microbiological examination of blood using automatic culture systems. Therefore, from the point of view of equipping a modern microbiological laboratory, it is important to evaluate the convergence of the laboratory data obtained when using certain hematological cultivators. An important factor is the timeliness of the appointment of etiotropic therapy, which depends on the time of issuance of a microbiological identification of the species of the microorganism isolated from the blood. This study assessed the convergence of data obtained using two hematological cultivators «Bact|ALERT 3D 60» and «Juno LABSTAR 100», and also described the main characteristics of the preanalytical stage of the accelerated microbiological identification method. It was found that the convergence of the results of hemocultivators is acceptable and identical microorganisms are detected in 98.6% of cases. Accelerated identification is also possible with the use of the described method using any of the devices included in the study. In addition, it was found that the preferred material for mass spectrometry is the sediment of microbial cells, for it yields a higher identification success rate.

Keywords

Bacteremia, blood culture, accelerated identification, reproductibility, bloodstream infection.

Введение

Сепсис до сих пор остается актуальной проблемой современной медицины и здравоохранения, связанной с нерегулируемым ответом организма на инфекционный агент, оказывающий повреждающее действие на собственные ткани и органы [1]. Несмотря на некоторые успехи в определении используемых дефиниций, методах диагностики и терапии септических состояний за последние два десятилетия, указанная нозология занимает значимую долю в причинах госпитальной летальности [2].

Диагностика сепсиса и инфекций кровотока на современном этапе предполагает использование автоматических гематологических культиваторов крови, работа которых основана на посеве объема цельной крови в жидкие питательные среды с последующим культивированием и периодической регистрацией сигнала для выявления начала роста микроорганизмов во флаконе. Детекция сигнала в гемокультиваторах может быть основана на фотометрии [3] и флюоресценции [4]. В рутинной микробиологической практике из положительной гемокультуры проводится выделение чистой культуры микроорганизма, его идентификация, которая может основываться на оценке биохимических свойств патогена или матрично-ассоциированной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-ToF). Необходимо отметить, что использование масс-спектрометрии в последние годы позволило значительно сократить время идентификации [5, 6]. После того, как возбудитель идентифицируется до вида, проводится определение чувствительности к антибактериальным препаратам. Таким образом, вся диагностическая цепочка от момента взятия биоматериала до выдачи микробиологического заключения может занимать достаточно большое количество времени, что играет решающую роль в исходе пациента, так как ранее назначение этиотропной терапии увеличивает выживаемость пациентов с данной патологией [7, 8].

Если характеризовать возможности идентификации возбудителей кровотока напрямую в клиническом материале, то в арсенале лабораторий могут быть использованы молекулярно-генетические методы исследования, например, мультиплексное ПЦР (LightcyclerSeptiFastTest (Roche) и MagicplexSepsisReal-Timetest (Seegene)), которые позволяют обнаруживать наиболее частых возбудителей инфекций кровотока, однако клинического применения данные технологии не нашли [9]. В последние годы появляются совершенно новые методики, основанные на ком-

бинировании ПЦР и миниатюрного магнитного резонанса T2. Принцип метода включает в себя связывание амплифицированной нуклеиновой кислоты патогенов с суперпарамагнитными частицами, на которых зафиксирован специфический молекулярный зонд. Присутствие целевой нуклеиновой кислоты приводит к разделению парамагнитных частиц и увеличению регистрируемого магнитно-резонансного сигнала. Методика автоматизирована и включает в себя этапы пробоподготовки (лизис клеток крови, удаление клеточного дебриса с последующим выделением целевой нуклеиновой кислоты из клеток патогена), амплификацию нуклеиновой кислоты, связывание с частицами и получение сигнала. Обнадеживающие результаты использования описанной методики включают в себя значительное ускорение идентификации патогенов из цельной крови, высокую специфичность и чувствительность [10]. Исследовательская панель включала в себя микроорганизмы из группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*), а также представителей грибов из рода *Candida*. Идентификацию патогенов напрямую без выделения чистой культуры позволяют также проводить метагеномные технологии, связанные с использованием нецелевого секвенирования следующего поколения [11].

Если характеризовать современные возможности по ускорению идентификации возбудителей инфекции кровотока, то они реализуются через использование протоколов, основанных на различных манипуляциях с кровью из флакона с положительным результатом роста. Общей проблемой, свойственной данным протоколам, является наличие большого количества «загрязняющих» белков клеток крови и плазмы, которые увеличивают долю «шума» во время масс-спектрометрии, что в конечном счете снижает достоверность идентификации или делает ее невозможной. В то же время производители масс-спектрометров предлагают собственные разработки в этой области, например, Bruker Daltonics предлагает протокол MALDI Sepsityper, основанный на использовании лизирующих реагентов и центрифугирования для очистки образца для прямой идентификации [12]; альтернативный протокол предлагается в наборе для гемокультур VITEK MS (bioMérieux), принцип которого обобщенно сводится к использованию лизирующих реагентов с последующей фильтрацией микробных клеток через соответствующие фильтры

[13]. Кроме описанных методов, имеются также и «домашние» методики ускоренной идентификации патогенов, основанные на использовании разных режимов центрифугирования, лизирующих, осаждающих, экстрагирующих добавок и т.д. [14, 15].

Несмотря на описанные традиционные и новые подходы к этиологической лабораторной диагностике инфекций кровотока, исследование крови на стерильность остается наиболее используемым методом микробиологического исследования при подозрении на генерализованные инфекции, связанные с бактериемией. Учитывая то, что лабораторная медицина и микробиологическая служба стремительно развиваются, необходимо уточнить, что в современных реалиях в рутинной практике бактериологических лабораторий появляется все больше анализаторов гематологических культур, что актуализирует вопрос сходимости получаемых с помощью них лабораторных данных [16-18].

В связи с этим целью исследования было оценить сходимость данных культивирования цельной крови при подозрении на инфекции кровотока у пациентов многопрофильного стационара, полученных с использованием двух автоматических гематологических культиваторов, а также проанализировать основные характеристики аналитического этапа ускоренной идентификации микроорганизмов из разных гемкультиваторов.

Материалы и методы

В исследование были включены положительные флаконы, полученные от 77 пациентов, у которых была диагностирована бактериемия. В работу включались первичные результаты посева крови из хирургических, терапевтических, инфекционных отделений, отделения реанимации и интенсивной терапии. Всем пациентам проводилось взятие 10 мл цельной крови в 2 набора коммерческих флаконов для культивирования аэробных и анаэробных микроорганизмов двух производителей культиваторов цельной крови: «Bact|ALERT 3D 60» (bioMerieux, Франция) (группа БА) и «Юнона LABSTAR 100» (SCENKER, Китай) (группа ЮЛС). После получения положительного результата производился пересев образца крови на коммерческие универсальные питательные среды. Идентификация выросших колоний производилась методом масс-спектрометрии на приборе Microflex LT (Bruker, Германия) в автоматическом режиме, согласно инструкции производителя; видовая

идентификации достигалась при score $\geq 2,000$, родовая идентификация – при score $< 2,000$. Методика ускоренной идентификации описана в патенте [19].

Группировку данных и вычисления проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel® 2013. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.7 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для количественных величин указывались медианы. Для оценки различий количественных данных использовали критерий Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Результаты

На первом этапе было проанализировано соотношение моно- и микст-инфекций в исследуемых группах, оказалось, что доля моноинфекций составила 92,2% (71 случай из 77 включенных в исследование).

Анализ сходимости результатов культивирования показал, что среди сравниваемых образцов один образец был интерпретирован как положительный во флаконах БА, в то время как во флаконах ЮЛС результат был отрицательный. В остальных 70 случаях сходимость была приемлемая, таким образом, сходимость результатов в случае диагностики моноинфекции составила 98,6%.

При сравнении длительности культивирования образцов крови в двух анализаторах оказалось, во-первых, что время роста отличалось в зависимости от тинкториальных свойств, во-вторых, при использовании разных гемкультиваторов длительность культивирования грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов была сопоставима (табл. 1).

На следующем этапе был проведен анализ сходимости результатов посева крови на стерильность при выделении отдельных штаммов микроорганизмов. При характеристике видового разнообразия грамположительной флоры рас-

пределение оказалось следующим: 44% составили *Staphylococcus epidermalis*, 14% – *Enterococcus faecium*, 24% – *Enterococcus fecalis*, *Staphylococcus aureus* выделялись в 8% случаев, с частотой 4% были идентифицированы *Streptococcus mutans*, с частотой 2% изолятами оказались *Staphylococcus hominis*, *Streptococcus sanguinis*, *Paenibacillus graminis*. Медианы скорости роста представлены на диаграмме (рис. 1). Продемонстрировано, что статистически значимых отличий в скорости роста грамположительной флоры выявлено не было, при этом она варьировала от 17,4 часов в случае присутствия в крови представителей рода *Enterococcus*, до 31,3 часов в случае выделения стафилококков. Время культивирования указанных патогенов в группе БА оказалось сходимым.

Грамотрицательная флора была представлена следующими изолятами: в группе неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОБ) были обнаружены *Acinetobacter baumannii* в 14% случаев, *Pseudomonas aeruginosa* – 10%, *Stenotrophomonas maltophilia* выделялась с частотой 6%, а *Elizabethkingia meningoseptica* встре-

чалась с частотой 3%; энтеробактерии имели следующее распределение: кишечная палочка и *Klebsiella pneumonia* были идентифицированы в 29% и 26% образцов соответственно, *Serratia marcescens* – 13%.

Выявлено, что значимых отличий в скорости роста бактерий из группы неферментирующих грамотрицательных и энтеробактерий, по данным обоих анализаторов, не обнаружено, и данные являются сходимыми.

Однако выявлены статистически значимые отличия в длительности культивирования грампозитивных и грамотрицательных бактерий вне зависимости от используемого набора питательных сред и гемокультиватора (рис. 1) ($p < 0,0001$).

Микст-инфекции выявлялись с частотой 7,8% (6 случаев), при этом чаще встречались комбинации из 2 микроорганизмов, в 1 случае обнаружено 3 изолята. Следует отметить, что в 1 случае получить рост культур не удалось во флаконах БА, в остальном данные оказались сходимыми. Длительность культивирования представлена в таблице 2.

Таблица 1. Длительность культивирования мономикробных образцов крови при использовании двух анализаторов в зависимости от тинкториальных свойств

	Грам+		Грам-	
	ЮЛС	БА	ЮЛС	БА
Медиана, часы	25,0	25,8	11,3	11,2
Min, часы	10,4	7,7	5,3	3,85
Max, часы	123,5	123,8	97,6	98,9

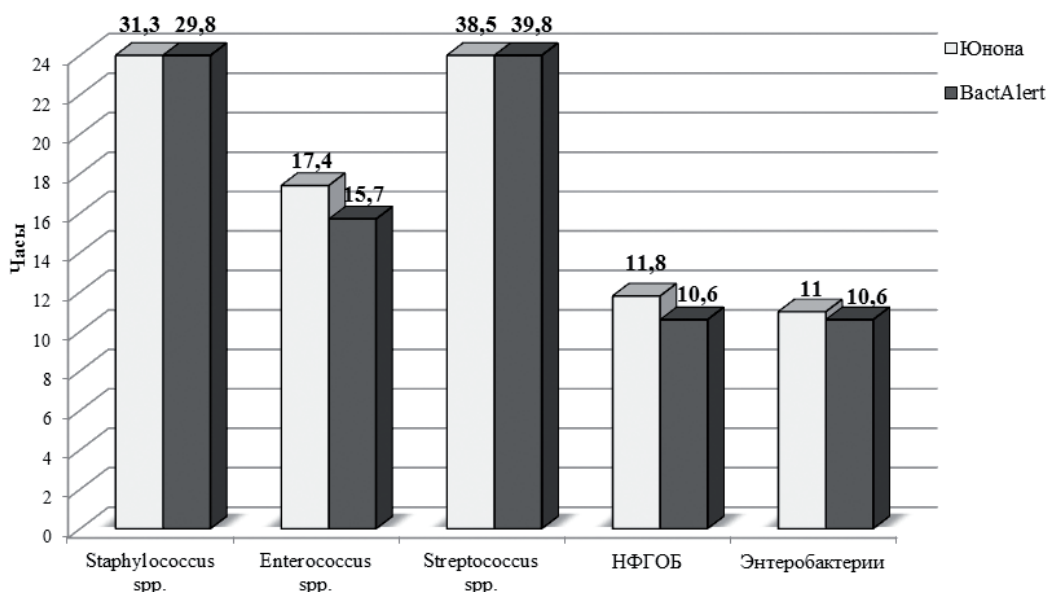


Рис. 1. Скорость роста основных групп возбудителей инфекций, сопровождающихся бактериемией

Далее были проанализированы результаты идентификации патогенов с использованием ускоренной методики в обеих группах. Оказалось, что при использовании питательных сред ЮЛС в общей группе (моноинфекции и миксты) при использовании в качестве объекта исследования надосадка идентифицировалось 76% случаев, а при исследовании осадка – 88%, идентификация не удалась в 24% и 12% случаев соответственно. Идентификация патогенов из питательных сред БА показала следующие результаты: из надосадка идентифицировались 69% образцов, из осадка – 83%, в остальных случаях идентификация не прошла.

Нами было проведено сравнение возможности идентификации при использовании различного материала для масс-спектрометрии и гемокультураторов (табл. 3).

Исходя из полученных данных, при анализе возможности идентификации в зависимости от материала для масс-спектрометрии были установлены статистически значимые различия ($p=0,038$).

При сравнении шансов идентификации из надосадка ЮЛС и БА статистически значимых отличий выявлено не было, как и при сравнении шансов идентификации из осадка ЮЛС и БА. Шансы идентификации в группе осадка БА по сравнению с группой надосадка БА были выше в 2,139 раза (95% ДИ: 0,937-4,881), однако различия шансов не были статистически значи-

мыми ($p=0,137$). Шансы идентификации микроорганизмов в группе осадка ЮЛС были выше в 2,683 раза (95% ДИ: 1,079-6,673) по сравнению с группой надосадка ЮЛС, различия были статистически значимыми ($p=0,034$) (рис. 2).

Далее нами были проанализированы шансы идентификации в зависимости не только от исследуемого материала для масс-спектрометрии, но и от тинкториальных свойств. При сравнении частоты идентификации из надосадка ЮЛС и БА грамотрицательной и грамположительной микрофлоры выявлено статистически достоверное снижение шансов идентификации грамположительной флоры в 2,968 раза по сравнению с грамотрицательной ($p=0,008$) (рис. 3).

При использовании осадков статистически значимых отличий между гемокультураторами ЮЛС и БА в частоте идентификации грамположительных и грамотрицательных изолятов не обнаружено ($p=0,46$) (рис. 4).

Таким образом, при использовании ускоренного протокола идентификации предпочтительно исследовать осадок по сравнению с надосадком, так как шанс идентифицировать микроорганизмы в 3 раза выше. Кроме того, отсутствует влияние тинкториальных свойств на частоту определения принадлежности патогена к таксономическим группам.

Также была проанализирована точность идентификации в зависимости от материала, используемого для масс-спектрометрии. Оказалось,

Таблица 2. Длительность культивирования полимикробных образцов крови при использовании двух анализаторов

ЮЛС	Время культивирования, часы	БА	Время культивирования, часы
<i>S.epidermidis/E.fecalis</i>	24,8	<i>S.epidermidis/E.fecalis</i>	21,7
<i>E.meningoseptica/S.marcescens</i>	15,3	<i>E.meningoseptica/S.marcescens</i>	21,0
<i>Klebsiella variicola/ S.capre/ S.oralis</i>	12,3	<i>Klebsiella variicola/S.capre</i>	12,9
<i>K.pneumonia/S.hemoliticus</i>	12,8	роста нет	-
<i>K.pneumonia/E.faecium</i>	13,3	<i>K.pneumonia/E.faecium</i>	15,2
<i>S.maltophilia/S.marcescens</i>	17,7	<i>S.maltophilia/S.marcescens</i>	20,9

Таблица 3. Анализ возможности идентификации в зависимости от материала для масс-спектрометрии в исследуемых группах

Показатель	Категории	Биоматериал				p
		Надосадок		Осадок		
		ЮЛС, %	ЮЛС, %	БА, %	БА, %	
Идентификация	Не идентифицировалось	25,7	11,4	28,2	15,5	0,038*
	Идентифицировалось	74,3	88,6	71,8	84,5	

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

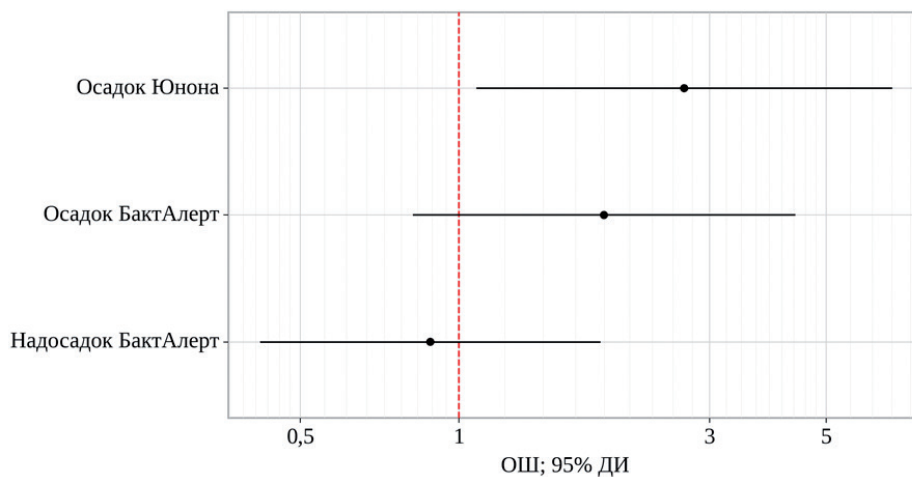


Рис. 2. Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов идентификации

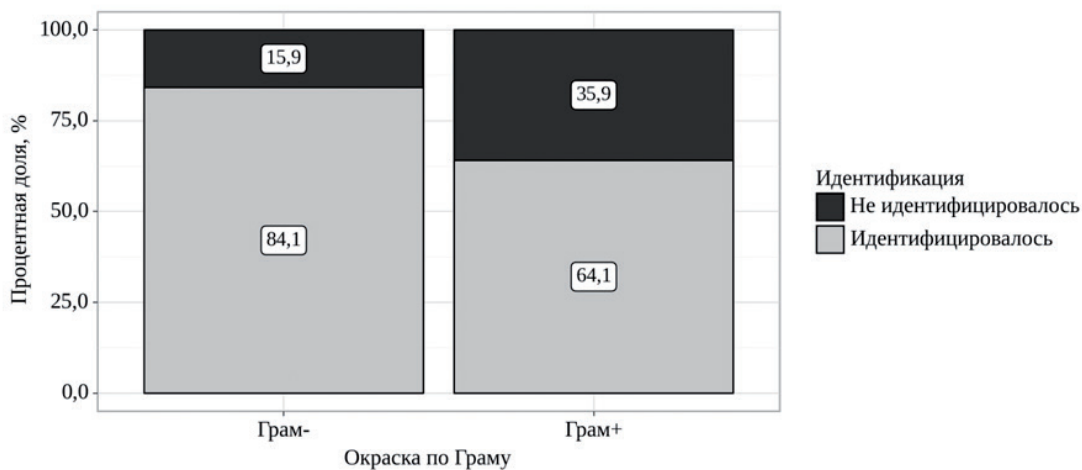


Рис. 3. Анализ исходов идентификации из надосадка в зависимости от тинкториальных свойств в сравниваемых группах

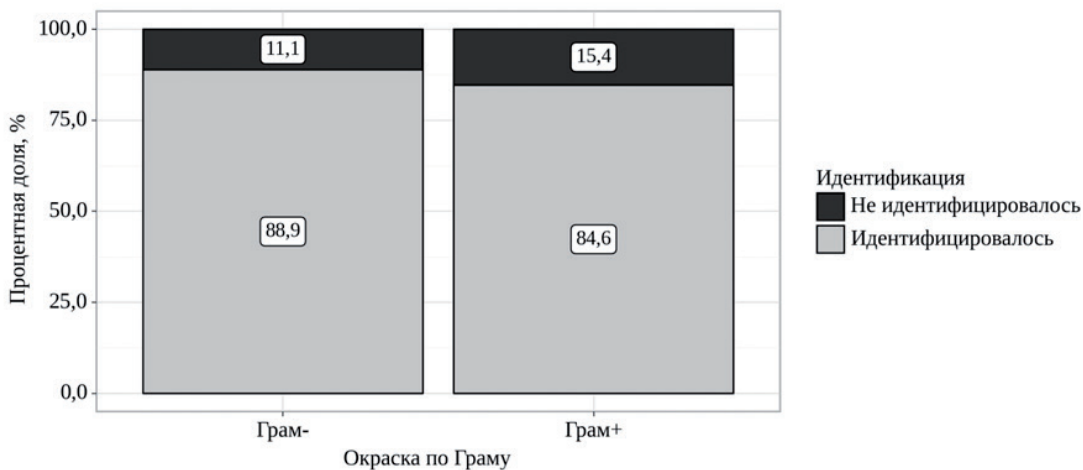


Рис. 4. Анализ исходов идентификации из осадка в зависимости от тинкториальных свойств в сравниваемых группах

что определение микроорганизма до рода или вида отличается: использование осадка вне зависимости от имеющегося гемокультиватора сопровождается более высокой частой видовой идентификацией патогена. При оценке точности идентификации в зависимости от материала для масс-спектрометрии нами были выявлены статистически значимые различия ($p=0,008$, табл. 4).

Затем была проанализирована точность идентификации в зависимости от принадлежности МО к грамположительным или грамотрицатель-

ным группам в разных вариантах материала для масс-спектрометрии (табл. 5).

При сравнении точности идентификации обнаружено, что грамотрицательная флора идентифицируется до вида чаще, чем грамположительная флора.

В отношении ассоциаций микроорганизмов представленная методика ускоренной идентификации показала неоднозначные данные. Так, чаще идентифицировался 1 патоген из нескольких (табл. 6).

Таблица 4. Анализ точности идентификации в зависимости от материала для масс-спектрометрии, %

Показатель	Вариант идентификации	Материал для масс-спектрометрии				p
		Надосадок ЮЛС, %	Осадок ЮЛС, %	Надосадок БА, %	Осадок БА, %	
Точность идентификации	родовая	57,7	33,9	60,8	40,0	0,008*
	видовая	42,3	66,1	39,2	60,0	

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

Таблица 5. Анализ точности идентификации в группах в зависимости от тинкториальных свойств

Материал для масс-спектрометрии	Вариант идентификации	Грам+, %	Грам-, %	p
Надосадок ЮЛС	родовая	76,9	39,5	0,005
	видовая	23,1	61,5	
Осадок ЮЛС	родовая	52,9	10,7	<0,001
	видовая	47,1	89,3	
Надосадок БА	родовая	83,3	40,7	0,002
	видовая	16,7	59,3	
Осадок БА	родовая	59,4	17,9	0,001
	видовая	40,6	82,1	

Таблица 6. Результаты ускоренной идентификации микроорганизмов из полимикробных образцов в сравниваемых группах

Результаты посева на агаризованные питательные среды из флаконов ЮЛС	Результат ускоренной идентификации с осадка	Score	Результаты посева на агаризованные питательные среды из флаконов БА	Результат ускоренной идентификации с осадка	Score
<i>S.epidermidis/ E.fecalis</i>	<i>E.fecalis</i>	1,785	<i>S.epidermidis/ E.fecalis</i>	<i>E.fecalis</i>	1,765
<i>E.meningoseptica/ S.marcescens</i>	<i>E.meningoseptica</i>	1,802	<i>E.meningoseptica/ S.marcescens</i>	Идентификация не прошла	–
<i>K.variicola/ S.capre/ S.oralis</i>	<i>K.variicola</i>	2,303	<i>K.variicola/ S.capre</i>	<i>K.variicola</i>	2,002
<i>K.pneumonia/ S.hemoliticus</i>	<i>K.pneumonia</i>	2,346	Роста нет	–	–
<i>K.pneumonia/ E.faecium</i>	<i>K.pneumonia</i>	2,028	<i>K.pneumonia/ E.faecium</i>	<i>K.pneumonia</i>	2,127
<i>S.maltophilia/ S.marcescens</i>	<i>S.marcescens</i>	1,585	<i>S.maltophilia/ S.marcescens</i>	<i>S.marcescens</i>	1,522

Обнаружено, что чаще идентифицируется один микроорганизм, с достаточно высокой точностью для грамотрицательной флоры и с низкой точностью при выделении *Enterococcus fecalis*.

Обсуждение

Полученные результаты согласуются с имеющимися данными по освещаемой тематике: так, в ряде работ, посвященных оценке воспроизводимости данных, полученных с использованием различных гемокультураторов или их модификаций, показало, что результаты культивирования идентичных микроорганизмов в разнообразных системах согласуются с результатами, полученными в представленном исследовании не по всем аспектам [20]. Выяснилось, что, по литературным данным, среднее время культивирования золотистого стафилококка и энтерококков было равно 15,5 часов, в то время как в нашей работе культивирование грамположительной флоры было более длительным. При этом длительность роста грамотрицательной флоры в нашей работе согласуется с литературными данными [21].

Результаты, полученные при характеристике случаев бактериемий, вызванных более чем одним патогеном, также согласуются с литературными данными [22], свидетельствующими о том, что диагностика полимикробных ассоциаций бывает достаточно проблематичной и требует грамотного соблюдения правил преаналитического этапа и адекватной интерпретации полученных данных.

Использование ускоренной методики идентификации патогенов из положительной гемокультуры предполагает обозначение определенного

материала для масс-спектрометрии. При этом в литературе недостаточно сведений по данному вопросу, так как в ряде работ представлены разные протоколы методик без обоснования выбора того или иного объекта исследования [23-25]. В данной работе мы провели сравнительный анализ двух вариантов возможного материала для масс-спектрометрии, который показал, что для масс-спектрометрии наиболее предпочтительным является осадок микробных клеток по сравнению с надосадком. При использовании предлагаемой методики остаются «сложные» моменты, такие как случаи микст-инфекций, недостаточно точная идентификация грамположительной микрофлоры, что, несомненно, будет предметом дальнейших научных разработок. Также мы понимаем, что в данной работе отсутствуют случаи фунгиемий, что требует дополнительных исследований.

Таким образом, расширение возможностей этиологической диагностики инфекций, сопровождающихся бактериемией, позволит увеличить долю благоприятных исходов пациентов с генерализованными инфекциями. Оснащение микробиологических лабораторий современными диагностическими системами, введение новых, адекватных, валидированных методик может способствовать более раннему назначению этиотропной антибактериальной терапии, ускорению элиминации возбудителя из кровотока и первичного очага инфекции, нивелировать нарушения цитокинового фона при системном воспалительном ответе и таким образом уменьшить время пребывания пациентов в стационаре.

Литература

1. Tian H.C., Zhou J.F., Weng L. et al. Epidemiology of Sepsis-3 in a sub-district of Beijing: secondary analysis of a population-based database. *Chin Med J.* 2019; Vol. 132, Iss. 17: 2039-2045. doi: 10.1097/CM9.0000000000000392.
2. Mayr F.B., Yende S., Angus D.C. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014; 5: 4-11. doi: 10.4161/viru.27372.
3. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Микробиологическая диагностика бактериемии. Пособие для врачей. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2004, 35 с.
4. Abedin M.Z., Jarin L., Rahman. A. et al. Culture positivism exploitation through automated fluorescent-sensor technology from patients with blood stream infections. *J Adv Biotechnol Exp Ther.* 2020; 3(3): 165-170. doi: 10.5455/jabet.2020.d122.
5. Попов Д.А., Овсеенко С.Т., Вострикова Т.Ю. Экспресс-идентификация положительных гемокультур с помощью метода прямой MALDI-TOF-масс-спектрометрии. *Анестезиология и реаниматология.* 2015;60(5):71-75.
6. Попов Д.А., Надточей Е.А. Алгоритм диагностики бактериемии у кардиохирургических больных в ОРИТ. *Анестезиология и реаниматология.* 2017; 62(5):382-387. doi: 10.18821/0201-7563-2017-62-5-382-387.
7. Крыжановская О.А., Лазарева А.В., Пономаренко О.А. и др. Масс-спектрометрическая идентификация возбудителей инфекций кровотока: опыт в педиатрической практике. *Российский педиатрический журнал.* 2014; 17(5): 4-9.
8. Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-1596. doi: 10.4103/ijciis.ijciis_70_21.
9. Stevenson M., Pandor A., Martyn-St James M. et al. Sepsis: The LightCycler SeptiFast Test MGRADE®, SepsiTest™ and IRIDICA BAC BSI assay for rapidly identifying bloodstream bacteria and fungi — a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2016;20:1-246. doi: 10.3310/hta20460.

10. Pfaller M.A., Wolk D.M., Lowery T.J. T2MR and T2Candida: novel technology for the rapid diagnosis of candidemia and invasive candidiasis. *Futue Microbiol.* 2016; 11:103–117. doi: 10.2217/fmb.15.111.
11. Greninger A.L., Naccache S.N. Metagenomics to assist in the diagnosis of bloodstream infection. *J Appl Lab Med.* 2019;3(4):643–653. doi: 10.1373/jalm.2018.026120.
12. Enroth H., Retz K., Andersson S. et al. Evaluation of QuickFISH and maldi Sepsityper for identification of bacteria in bloodstream infection. *Infect. Dis.* 2019;51, 249–258. doi: 10.1080/23744235.2018.1554258.
13. Wattal C., Oberoi J.K. Microbial identification and automated antibiotic susceptibility testing directly from positive blood cultures using MALDI-TOF MS and VITEK 2. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology.* 2016;35(1):75–82. doi: 10.1007/s10096-015-2510-y.
14. Christner M., Rohde H., Wolters M. et al. Rapid Identification of Bacteria from Positive Blood Culture Bottles by Use of Matrix-Assisted Laser Desorption- Ionization Time of Flight Mass Spectrometry Fingerprinting. *J Clin Microbiol.* 2010;48(5):1584–1591. doi: 10.1128/JCM.01831-09.
15. Di Gaudio F., Indelicato S., Indelicato S. et al. Improvement of a rapid direct blood culture microbial identification protocol using MALDI-TOF MS and performance comparison with Sepsityper kit. *J Microbiol Methods.* 2018;155:1–7. doi: 10.1016/j.mimet.2018.10.015.
16. Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Алавердян А.И. и др. Анализ этиологии структуры инфекций кровотока с использованием автоматического бактериологического анализатора Юнона® Labstar. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2022; 67(2): 101-105. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-2-101-105.
17. Леонов В.В., Миронов А.Ю., Леонова Л.В. и др. Этиологические структуры и биологические свойства возбудителей инфекций кровотока. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61(11): 790-793. doi: 10.18821/0869-2084-2016-11-790-793.
18. Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Кукушкина М.П. и др. Внутривлабораторный контроль качества питательных сред для автоматического бактериологического анализатора Юнона® Labstar 50. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2021; T66(2):110-114. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-2-110-114.
19. Халиулин А.В., Лямин А.В., Гусякова О.А. и др. Патент №2766185 С1 Российская Федерация, МПК С12Q 1/04 (2006.01), G01N 33/48 (2006.01). Способ пробоподготовки для ускоренной идентификации микроорганизмов из положительных гематологических культур: N 2021121607: заявл. 20.07.2021: 09.02.2022. Бюл. №4, 8 с.
20. Li G., Sun J., Pan S. et al. Comparison of the performance of three blood culture systems in a Chinese Tertiary-Care Hospital. *Front Cell Infect Microbiol [Internet]* 2019;7. doi: 10.3389/fcimb.2019.00285.
21. Kim S.C., Lee S., Kim S. et al. Comparison of Clinical Performance Between BacT/Alert Virtuo and BacT/Alert 3D Blood Culture Systems. *Ann Lab Med.* 2019;39:278–283. doi: 10.3343/alm.2019.39.3.278.
22. Westblade L.F., Garner O.B., MacDonald K. et al. Assessment of reproducibility of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for bacterial and yeast identification. *J Clin Microbiol.* 2015;53:2349–2352.
23. Loonen A.J.M., Jansz A.R., Stalpers J. et al. An Evaluation of Three Processing Methods and the Effect of Reduced Culture Times for Faster Direct Identification of Pathogens from BacT/ALERT Blood Cultures by MALDI-TOF MS. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012;31:1575–1583. doi: 10.1007/s10096-011-1480-y.
24. Аминова П.Г., Руднов В.А., Кармацких О.Г. и др. Результаты идентификации бактерий из положительных гемокультур пациентов многопрофильного стационара с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018; 20(4):381–386.
25. Nomura F, Tsuchida S., Murata S. et al. Mass spectrometry-Based microbiological testing for blood stream infection. *Clin. Proteom.* 2020;17:14. doi: 10.1186/s12014-020-09278-7.

Сведения об авторе

Халиулин Алмаз Вадимович – старший преподаватель кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФБГОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: almazka210390@gmail.com.

Поступила 29.08.2022 г.