Клинико-лабораторные характеристики и этиологическая структура инфекций кровотока: результаты мультицентрового клинического исследования

Бонда Н.А.^{1, 2},
Тапальский Д.В.²,
Стома И.О.²

¹ Государственное учреждение «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 246050, г. Гомель, Республика Беларусь

² Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 246000, г. Гомель, Республика Беларусь

Цель исследования – оценить этиологическую структуру инфекций кровотока при различных патологических состояниях и определить чувствительность их возбудителей к антибактериальным лекарственным средствам.

Материал и методы. Проведено мультицентровое клиническое исследование по анализу 5892 клинических образцов крови от пациентов с различными патологическими состояниями, находящихся на стационарном лечении в многопрофильных лечебно-профилактических организациях здравоохранения. Микробиологическое исследование крови на стерильность выполняли классическим бактериологическим методом с использованием двухфазной среды либо с использованием автоматического гемокультиватора. Идентификацию выделенных гемокультур и определение их чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам выполняли с использованием автоматического микробиологического анализатора.

Результаты и обсуждение. Всего выделено 789 клинически значимых гемокультур, в их числе 471 (59,7%) штамм грамположительных бактерий, 290 (36,8%) штаммов грамотрицательных бактерий и 28 (3,5%) штаммов грибов рода *Candida*. Общая высеваемость составила 13,4% и была в 1,4 раза выше при использовании гемокультиватора по сравнению с выполнением исследования традиционным бактериологическим методом (соответственно 17,9 и 12,6%).

Показано преобладание коагулазонегативных стафилококков у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей (45,5%), лихорадкой неясной этиологии (40,5%), инфекциями области хирургического вмешательства (34,5%), термическими и химическими ожогами (45,8%), эндокардитами (34,5%). Энтеробактерии с большей частотой выделены при bacteriemia у больных со злокачественными новообразованиями (43,5%), инфекциями мочевыделительной системы (30,8%), сепсисом (39,2%). Грамотрицательные неферментирующие бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) с наибольшей частотой идентифицированы у пациентов с онкопатологией (19,6%), ожоговой болезнью (27,1%), инфекционным эндокардитом (27,6%). Показаны высокие уровни резистентности инвазивных штаммов *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* к карбапенемам, цефалоспорином III–IV поколения, аминогликозидам, фторхинолонам.

Заключение. Отмечены возросшая роль *K. pneumoniae* и грамотрицательных неферментирующих бактерий в этиологии инфекций кровотока, а также высокие уровни их резистентности к антибактериальным лекарственным средствам. Показаны большая эффективность и скорость выполнения микробиологического исследования при использовании автоматической системы для гемокультивирования в сравнении с традиционной методикой.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова:

инфекции
кровотока,
гемокультивирование,
бактериемия

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование – Тапальский Д.В., Стома И.О.; сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста – Бонда Н.А.

Для цитирования: Бонда Н.А., Тапальский Д.В., Стома И.О. Клинико-лабораторные характеристики и этиологическая структура инфекций кровотока: результаты мультицентрового клинического исследования // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С. 54–59. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-54-59>

Статья поступила в редакцию 18.01.2021. Принята в печать 31.03.2021.

Clinical-laboratory characteristics and etiological structure of bloodstream infections: results of a multicenter clinical study

Bonda N.A.^{1,2}, Tapalski D.V.², Stoma I.O.² ¹ Gomel Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, 246050, Gomel, Republic of Belarus

² Gomel State Medical University, 246000, Gomel, Republic of Belarus

The aim of the study was to assess the etiological structure of bloodstream infections in different pathological conditions and to determine the sensitivity of their pathogens to antibiotics.

Material and methods. A multicenter clinical investigation was carried out to analyze 5892 clinical blood samples from patients with different pathological conditions, who were hospitalized in multi-disciplinary medical and preventive healthcare organizations. Microbiological blood examination for sterility was carried out by the classical bacteriological method using a two-phase medium or using an automatic hemocultivator. Identification of isolated hemocultures and determination of their sensitivity to antibiotics was performed by using means of an automatic microbiological analyzer.

Results and discussion. A total of 789 clinically significant hemocultures were isolated, including 471 (59.7%) strains of gram-positive bacteria, 290 (36.8%) strains of gram-negative bacteria and 28 (3.5%) strains of *Candida* fungi. The number of positive results was 13.4%, and it was 1.4 times higher when using a hemocultivator compared with manual testing (17.9 and 12.6% respectively). The predominance of coagulase-negative staphylococci in patients with lower respiratory tract infections (45.5%), fever of unknown etiology (40.5%), surgical site infections (34.5%), thermal and chemical burns (45.8%), endocarditis (34.5%) has been shown. Enterobacteria were isolated with higher frequency in bacteremia in patients with malignant tumors (43.5%), urinary tract infections (30.8%), sepsis (39.2%). Gram-negative non-fermenting bacteria (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) were isolated with the greatest frequency in patients with oncopathology (19.6%), burn disease (27.1%), infectious endocarditis (27.6%). High levels of resistance of invasive strains of *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* to carbapenems, cephalosporins of III–IV generation, aminoglycosides, fluoroquinolones have been shown.

Conclusion. The increased role of *K. pneumoniae* and gram-negative non-fermenting bacteria in the etiology of bloodstream infections and also high levels of their resistance to antibiotics were noted. The high efficiency and rate of performing microbiological research using an automatic analyzer for hemoculture in comparison with the traditional manual method has been shown.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Research concept and design, text writing, editing – Tapalski D.V., Stoma I.O.; material collection and processing, statistical processing, text writing – Bonda N.A.

For citation: Bonda N.A., Tapalski D.V., Stoma I.O. Clinical-laboratory characteristics and etiological structure of bloodstream infections: results of a multicenter clinical study. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (1): 54–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-54-59> (in Russian)

Received 18.01.2021. **Accepted** 31.03.2021.

Keywords:
bloodstream
infections,
hemoculture,
bacteremia

Инфекции кровотока во многих странах мира являются одной из наиболее распространенных форм инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Основное количество инфекций кровотока возникает у пациентов, находящихся на стационарном лечении в специализированных отделениях: гематологии, онкологии, кардиохирургии, реанимации и интенсивной терапии, ожоговые

отделения. Срок госпитализации пациентов в связи с развитием инфекций кровотока может удлиняться на 7–14 дней, а смертность пациентов с данной патологией составляет 14–38% [1]. Этиология инфекций кровотока претерпела в последние годы значительные изменения. Возможно, это связано с увеличением использования инвазивных лечебно-диагностических процедур и иммуносупрессивных пре-

паратов, преобладанием среди пациентов людей пожилого возраста, а также появлением множественной устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам [2–4].

В клинической практике наибольшую актуальность приобретает микробиологическое исследование крови на стерильность. Гемокультивирование – широко используемый диагностический метод для выявления бактериемии и фунгемии. Это наиболее важный способ диагностировать этиологию инфекции кровотока и сепсиса. Положительная гемокультура либо устанавливает, либо подтверждает инфекционную этиологию заболевания, а также позволяет определить антибиотикочувствительность возбудителя, способствуя оптимизации антибиотикотерапии. Ранняя идентификация патогена в крови может быть критическим этапом для обеспечения адекватной терапии, а как можно более раннее начало эффективной антибиотикотерапии имеет большое значение для лечения заболевания [5, 6]. Обеспечение адекватной антимикробной терапии в течение первых 24–48 ч приводит к снижению летальности, сокращению сроков госпитализации, снижению риска возникновения антибиотикорезистентности, снижению затрат на проводимую диагностику и лечение [7–9].

Используют автоматизированные методы гемокультивирования. Классическая (традиционная) методика предполагает использование бифазных систем, состоящих из жидкой питательной и плотной агаровой среды, прикрепленной к стенке флакона. Для этих методик характерны низкая чувствительность и длительное время, необходимое для обнаружения положительных гемокультур, что обусловлено неоднозначностью и сложностью визуальной оценки. Преимуществом автоматического метода гемокультивирования является непрерывный контроль роста микроорганизма. Если при традиционном бактериологическом исследовании оценка микробного роста проводится 1 раз в сутки, в автоматических анализаторах – каждые 10 мин [10].

Цели исследования – оценить этиологическую структуру инфекций кровотока при различных патологических состояниях и определить чувствительность их возбудителей к антибактериальным средствам.

Материал и методы

В мультицентровое клиническое исследование включено 9 многопрофильных лечебно-профилактических организаций Гомеля. В перечень профилей стационарных отделений входили онкологическое, кардиохирургическое, неврологическое, хирургическое, урологическое, ожоговое отделения, отделение реанимации и интенсивной терапии. На протяжении 5 лет (январь 2016 г. – декабрь 2020 г.) на базе микробиологической лаборатории ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» было выполнено 5892 исследования крови на стерильность. Посев крови проводили от пациентов с клиническими симптомами, указывающими на наличие инфекции кровотока: лихорадка неясного генеза ($>38^{\circ}\text{C}$) или гипотермия ($<36^{\circ}\text{C}$), озноб, тяжелые локальные инфекции (пневмония, эндокардит, пиелонефрит, гнойные интраабдоминальные

процессы и др.), патологическое повышение частоты сердечных сокращений, низкое или повышенное артериальное давление, повышенная частота дыхания.

Исследование классическим бактериологическим методом выполняли с использованием двухфазной системы HiCombi (HiMedia, Индия), состоящей из 20 мл агара и 40 мл бульона, либо с использованием автоматического гемокультиватора «BacT/ALERT 3D» (bioMérieux, Франция), флаконы с активированным углем BacT/ALERT FA, FN, PF. Посев крови во флаконы и инкубацию проводили в соответствии с инструкциями производителей. Идентификацию выделенных гемокультур и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам осуществляли с использованием автоматического микробиологического анализатора «VITEK 2 Compact» (bioMérieux, Франция). Дополнительно для идентификации использовали ручные коммерческие тест-системы API 20E для энтеробактерий и API 20NE для грамотрицательных неферментирующих бактерий (bioMérieux, Франция).

При статистической обработке результатов исследования рассчитывали экстенсивный показатель.

Результаты и обсуждение

Из 5892 проведенных исследований 5049 (85,7%) были выполнены классическим методом с использованием двухфазной среды, а 843 (14,3%) – с использованием автоматического бактериологического анализатора BacT/ALERT 3D. Всего выделено 789 клинически значимых гемокультур. Сапрофиты, не имеющие этиологической значимости (*Micrococcus* spp., *Kocuria* spp., аэробные грамположительные споровые палочки рода *Bacillus*) и указывающие на внешнюю контаминацию образцов крови, не выделены. Сведения о видовом составе определенных в посеве крови микроорганизмов представлены в табл. 1.

Этиологически значимые микроорганизмы были выделены из крови при следующих состояниях пациентов: инфекции нижних дыхательных путей (27,0%), лихорадка неясной этиологии (18,8%), септические состояния (15,2%), злокачественные новообразования (11,7%), инфекции области хирургического вмешательства (11,0%), инфекции мочевыделительной системы (6,6%), термические и химические ожоги (6,1%), эндокардит (3,7%).

В этиологической структуре возбудителей инфекции кровотока грамположительные микроорганизмы по частоте выделения преобладали над грамотрицательными бактериями (соответственно 59,7 и 36,8%). Фунгемии определяли значительно реже: на долю грибов рода *Candida* приходилось только 3,5% положительных гемокультур. Среди грамположительных микроорганизмов преобладали коагулазонегативные стафилококки (КНС): *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. hominis*, *S. warneri*. Выделено 262 (55,6%) культуры. Кроме того, было изолировано 123 (26,1%) штамма *S. aureus*, 78 (16,6%) штаммов энтерококков (*E. faecium*, *E. faecalis*), 8 (1,7%) штаммов стрептококков *Streptococcus* spp. (*S. agalactiae*, *S. mitis*, *S. pneumoniae*).

Среди грамотрицательных неферментирующих бактерий (ГОНФБ) наибольший удельный вес составили штаммы

Таблица 1. Этиологическая структура возбудителей инфекции кровотока

Выделенные из крови микроорганизмы	n	%
Коагулазонегативные стафилококки (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. warneri</i>)	262	33,2
<i>S. aureus</i>	123	15,6
Энтерококки (<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>)	78	9,9
Стрептококки (<i>S. agalactiae</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. pneumoniae</i>)	8	1,0
Энтеробактерии (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>)	187	23,7
Грамотрицательные неферментирующие бактерии (<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>B. cepacia</i> , <i>S. paucimobilis</i>)	103	13,1
Грибы рода <i>Candida</i>	28	3,5
Всего	789	100,0

A. Baumannii – выделено 57 (55,3%) культур. Из энтеробактерий преобладали штаммы *K. pneumoniae* – выделено 115 (61,5%) культур, штаммы *E. coli* были выделены в 38,5% случаев (72 культуры).

Показатель общей высеваемости составил 13,4%, однако при использовании автоматизированной методики он был в 1,4 раза выше, чем при проведении исследования классическим бактериологическим методом (соответственно 17,9 и 12,6%). Обращено внимание на время инкубации с момента внесения крови во флаконы до обнаружения признаков бактериального роста и посева на плотную питательную среду. Для традиционного метода оно составило в среднем 4,3 сут (4,5 сут для грамположительных бактерий, 3,5 сут для грамотрицательных, 4,8 сут для грибов), при использовании автоматического гемокультиватора BacT/ALERT 3D – 1,3 сут (1,4 сут для грамположительных, 1,2 сут для грамотрицательных бактерий, 1,3 сут для грибов).

Таким образом, использование автоматического гемокультиватора позволило на 2–3 сут сократить сроки проведения микробиологического исследования. Результаты исследования Р.Р. Bourbeau и соавт. показали, что при автоматическом гемокультивировании длительность инкубации в течение 3 сут достаточна для выделения более 97% клинически значимых микроорганизмов [11].

Отмечено преобладание КНС у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, лихорадкой неясной этиологии, хирургическими ранами, абсцессами, термическими и химическими ожогами и эндокардитами (табл. 2). Учитывая факт постоянного присутствия КНС в составе нормальной микрофлоры кожи, их выявление требует грамотной

интерпретации полученных результатов для дифференциации между истинной бактериемией и контаминацией крови кожной микрофлорой при проведении венепункции. Также необходимо учитывать, что КНС являются главной причиной катетер-ассоциированных и имплантат-ассоциированных инфекций. В этой связи при интерпретации результатов гемокультивирования для врача наиболее сложным остается решение вопроса, чем является выделенный микроорганизм – истинным патогеном, вызвавшим инфекцию кровотока, либо контаминирующим микроорганизмом [12, 13].

У пациентов с онкопатологией и инфекциями мочевыделительной системы основными возбудителями септических состояний являлись энтеробактерии, причем чаще всего идентифицировали штаммы *K. pneumoniae*, которые также преобладали у пациентов с сепсисом. Среди этиологических агентов бактериемии на фоне ожоговой болезни отмечено возросшее значение ГОНФБ (синегнойная палочка, ацинетобактерии), для большинства из них характерна множественная устойчивость к антибактериальным лекарственным средствам. Среди этиологических агентов инфекционного эндокардита доминировали грамположительные возбудители – *S. aureus*, КНС, энтерококки. Отмечено возросшее значение грамотрицательных неферментирующих бактерий.

Для выделенных штаммов *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* показаны высокие уровни резистентности к карбапенемам, цефалоспорином III–IV поколения, аминогликозидам, фторхинолонам (табл. 3). Среди *S. aureus* устойчивость к оксациллину или цефокситину (MRSA) отмечена у 32 (26,0%) штаммов, только 5 (4,0%) штаммов были устойчивы к ванкомицину.

Таблица 2. Этиологическая структура бактериемии у пациентов с различными патологическими состояниями

Патологическое состояние	<i>S. aureus</i>		КНС		Энтеро- кокки		Энтеро- бактерии		ГОНФБ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Инфекции нижних дыхательных путей, n=213	30	14,1	97	45,5	11	5,2	43	20,2	27	12,7
Лихорадка неясной этиологии, n=148	31	20,9	60	40,5	17	11,5	18	12,2	7	4,7
Сепсис, n=120	24	20,0	21	17,5	14	11,7	47	39,2	10	8,3
Злокачественные новообразования, n=92	1	1,1	10	10,9	16	17,4	40	43,5	18	19,6
Инфекции области хирургического вмешательства, n=87	19	21,8	30	34,5	8	9,2	19	21,8	11	12,6
Инфекции мочевыделительной системы, n=52	9	17,3	12	23,1	4	7,7	16	30,8	9	17,3
Термические и химические ожоги, n=48	4	8,3	22	45,8	4	8,3	3	6,3	13	27,1
Эндокардит, n=29	5	17,2	10	34,5	4	13,8	1	3,4	8	27,6

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Таблица 3. Устойчивость инвазивных изолятов *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* к антибактериальным лекарственным средствам

Антибактериальные средства	Удельный вес резистентных штаммов, %		
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Цефалоспорины III поколения			
Цефтриаксон	87,7	100,0	100,0
Цефтазидим	88,7	100,0	93,3
Цефотаксим	89,3	94,4	100,0
Цефокситин	90,9	100,0	87,5
Цефалоспорины IV поколения			
Цефепим	86,6	100,0	93,3
Ингибиторозащищенные цефалоспорины			
Цефоперазон/сульбактам	–	81,8	–
Карбапенемы			
Имипенем	87,3	94,4	85,7
Меропенем	73,5	94,0	86,7
Аминогликозиды			
Гентамицин	62,9	80,0	80,0
Тобрамицин	82,4	84,2	75,0
Фторхинолоны			
Ципрофлоксацин	76,1	93,8	90,0
Левифлоксацин	81,7	92,3	90,9
Тетрациклины			
Тетрациклин	72,9	69,6	100,0
Тайгексиклин	32,2	7,7	–
Полимиксины			
Колистин	21,4	8,6	36,0

В сравнении с результатами аналогичного многоцентрового исследования, выполненного в 2011–2014 гг. [14], отмечено увеличение результативности бактериологического исследования крови на стерильность (увеличение доли позитивных гемокультур с 10,5 до 13,4%). В общей этиологи-

ческой структуре произошло увеличение доли энтеробактерий (*K. pneumoniae*, *E. coli*) с 18,9 до 23,7%. Среди микроорганизмов, выделенных из крови пациентов с сепсисом, в текущем исследовании преобладали энтеробактерии – 39,2% штаммов. По результатам ранее выполненного исследования на долю энтеробактерий приходилось 17,0%, а наибольший удельный вес составляли стафилококки – 37,1%.

Среди этиологических агентов инфекционного эндокардита преобладали грамположительные микроорганизмы (69,0%), вместе с тем отмечены случаи выделения ГОНФБ (главным образом *A. baumannii*). По результатам исследования 2011–2014 гг. у 23,5% пациентов с инфекционным эндокардитом в гемокультурах выделяли энтерококки, а случаи выделения *A. baumannii* и других ГОНФБ не зарегистрированы [14].

Заключение

В структуре возбудителей инфекции кровотока на протяжении последних 5 лет по-прежнему преобладали грамположительные микроорганизмы, и в первую очередь КНС. Частое обнаружение в гемокультурах КНС требует оценки качества забора крови для микробиологического исследования в лечебных организациях и адекватной интерпретации полученных результатов для исключения ложной бактериемии, связанной с внешней контаминацией. Отмечены возросшая роль *K. pneumoniae* и ГОНФБ в этиологии инфекций кровотока, а также высокие уровни их резистентности к антибактериальным лекарственным средствам. Требуется проведение дополнительных противозидемических мероприятий для сдерживания быстрой диссеминации инвазивных изолятов грамотрицательных бактерий с экстремальной и полной устойчивостью к антибиотикам в госпитальной среде.

Показаны большая эффективность и скорость выполнения микробиологического исследования с использованием автоматической системы для гемокультивирования в сравнении с традиционной методикой.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бонда Надежда Александровна (Nadzeja A. Bonda) – заведующий микробиологической лабораторией ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», Гомель, Республика Беларусь

E-mail: bondana8448@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2104-585X>

Тапальский Дмитрий Викторович (Dmitry V. Tapalski) – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь

E-mail: tapalskiy@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9484-7848>

Стома Игорь Олегович (Igor O. Stoma)* – доктор медицинских наук, доцент, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь

E-mail: gsmu@gsmu.by

<https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

* Автор для корреспонденции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nielsen S.L., Lassen A.T., Kolmos H.J., Jensen T.G., et al. The daily risk of bacteremia during hospitalization and associated 30-day mortality evaluated in relation to the traditional classification of bacteremia. *Am J Infect Control*. 2016; 44 (2): 167–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.09.011>
2. Micek S.T., Welch E.C., Khan J., Pervez M., et al. Resistance to empiric antimicrobial treatment predicts outcome in severe sepsis associated with Gram-negative bacteremia. *J Hosp Med*. 2011; 6 (7): 405–10. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhm.899>
3. Claes K.C., Heil E.L., Hitchcock S., Johnson J.K., Leekha S. Management of Gram-negative bloodstream infections in the era of rapid diagnostic testing: impact with and without antibiotic stewardship. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7 (10): ofaa427. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa427>
4. Lamy B., Sundqvist M., Idrisov E.A. Bloodstream infections - standard and progress in pathogen diagnostics. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26 (2): 142–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.017>
5. Garey K.W., Rege M., Pai M.P., Mingo D.E., et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006; 43 (1): 25–31. DOI: <https://doi.org/10.1086/504810>
6. Khatib R., Sharma M., Riederer K., Fakih M.G., Johnson L.B. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25 (3): 181–5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-006-0096-0>
7. Harbarth S., Garbino J., Romand J.A., Lew D., Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med*. 2003; 115 (7): 529–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.07.005>
8. Lodise T.P., McKinnon P.S., Swiderski L., Rybak M.J. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 1418–23. DOI: <https://doi.org/10.1086/375057>
9. Kang S.I., Kim S.H., Kim H.B., Park S.W., et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2003; 37 (6): 745–51. DOI: <https://doi.org/10.1086/377200>
10. Principles and procedures for Blood Cultures; Approved Guideline, CLSI document M47-A. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Wayne, P.A., 2007.
11. Bourbeau P.P., Foltz M. Routine incubation of BacT/ALERT FA and FN blood culture bottles for more than 3 days may not be necessary. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 2506–9. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.43.5.2506-2509.2005>
12. Bamber A.I., Cunliffe J.G., Nayar D., Ganguly R., Falconer E. The effectiveness of introducing blood culture collection packs to reduce contamination. *Br J Biomed Sci*. 2009; 66 (1): 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1080/09674845.2009.11730236>
13. Gander R.M., Byrd L., DeCrescenzo M., Hirany S., et al. Impact of blood cultures drawn by phlebotomy on contamination rates and health care costs in a hospital emergency department. *J Clin Microbiol*. 2009; 47 (4): 1021–4. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.02162-08>
14. Bonda N.A., Lagun L.V., Tapalski D.V. Etiologic structure of bloodstream infections. *Probl Health Ecol*. 2018; 4 (58): 15–20. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_36646895_49601266.pdf