



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А
Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск, ул. Кирова 46А, www.iacsmc.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск, ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacsmc.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи
Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 28.01.2025

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина

(ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

Козлов Р.С., Каприн А.Д., Андреева И.В., Зикиряходжаев А.Д., Власова М.Ю., Дехнич А.В., Довгань Е.В., Коваленко Т.Н., Михайлов С.И., Стецюк О.У.

- 245** Практические рекомендации по применению антибиотиков при хирургии молочной железы: антибиотикопрофилактика и лечение инфекций области хирургического вмешательства и имплант-ассоциированных инфекций

Мацвай А.Д., Безруков В.М., Николаева П.А., Стеценко И.Ф., Нурмуханова В.А., Дикая Г.С., Гордукова М.А., Галеева Е.В., Шипулин Г.А.

- 275** Опыт культивирования и молекулярно-генетическая характеристика полных геномов *Mycoplasma pneumoniae*, изолированных в России

Белякова Е.Н., Шипулин Г.А.

- 286** Оспа обезьян: эпидемиологическая ситуация, диагностика, профилактика, новые вызовы и проблемы современности

Антимикробные препараты

Рачина С.А., Федина Л.В., Стафеев А.Н., Кремнева А.О., Дехнич А.В.

- 302** Цефтобиол медокарил: клинико-фармакологическая характеристика и возможности клинического применения

Агеевец В.А.

- 311** Вторая жизнь полимиксинов

Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В.

- 318** *In vitro* активность макролидных антибиотиков в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации: «Status praesens»

Антибиотикорезистентность

Козлов Р.С., Палагин И.С., Иванчик Н.В., Трушин И.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., и исследовательская группа «ДАРМИС-2023»

- 328** Национальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ДАРМИС-2023»

Шагабиева Ю.З., Шпилева М.В., Лагун К.М., Охлопкова О.В., Плахова К.И., Носов Н.Ю.

- 338** Генетическое разнообразие и антибиотикорезистентность *Neisseria gonorrhoeae* в России за период 2022–2023 гг.

Ни О.Г., Шифман Е.М., Яковлев С.В., Быков А.О., Горбачева А.А., Круглов А.Н., Белоцерковский Б.З., Матюшков Н.С., Галата А.А., Проценко Д.Н.

- 345** Распространенность носительства генов, детерминирующих продукцию карбапенемаз, у пациентов, госпитализированных в Московский многопрофильный стационар

Эйдельштейн И.А., Гушин А.Е., Гладин Д.П., Романов А.В., Негашева Е.С., Фриго Н.В., Козлов Р.С., Потеев Н.Н., Козлова Н.С., Борухович Д.Г.

- 356** Высокая распространенность резистентности к макролидам и фторхинолонам у *Mycoplasma genitalium*, выделенных у пациентов из двух мегаполисов России – Москвы и Санкт-Петербурга в 2021–2024 гг.

Опыт работы

Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Корниенко М.Н., Аветисян Л.Р., Бошняк Р.Е., Пульнова Н.Л., Кабикова О.Ф., Иванова М.Ю., Черешнева Е.В.

- 370** Участие *Pneumocystis jirovecii* в инфекционной и соматической патологии детей и взрослых при иммуносупрессии различного генеза

Старкова Д.А., Гладышев Н.С., Полев Д.Е., Егорова С.А., Сварваль А.В.

- 378** Мутации в гене 23S rRNA, ассоциированные с устойчивостью к кларитромицину клинических изолятов *Helicobacter pylori* в Санкт-Петербурге

Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Козлов А.В., Алексеев Д.В., Каюмов К.А., Бочкарёва П.В., Антипов В.А., Железнова А.И.

- 384** Межприборное сравнение аналитической чувствительности автоматических микробиологических анализаторов гемокультур

Межприборное сравнение аналитической чувствительности автоматических микробиологических анализаторов гемокультур

Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Козлов А.В., Алексеев Д.В., Каюмов К.А., Бочкарева П.В., Антипов В.А., Железнова А.И.

Научно-образовательный профессиональный центр генетических и лабораторных технологий, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Контактный адрес:
Дмитрий Владимирович Алексеев
Эл. почта: d.v.alekseev@samsmu.ru

Ключевые слова: инфекции кровотока, автоматические анализаторы гемокультур, посеvy крови.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Сравнение аналитических параметров и определение чувствительности анализаторов гемокультур BACT/ALERT® 3D 60 и Юнона® Labstar 50.

Материалы и методы. В исследование были включены 20 видов клинически значимых микроорганизмов, выделенных из крови (по 20 штаммов для каждого вида факультативно-анаэробных микроорганизмов и по 10 штаммов аэробных микроорганизмов). Для каждого штамма подбирали индивидуальные объемы засеваемой дозы с контролем количества колониеобразующих единиц (КОЕ). В случае получения количества КОЕ в диапазоне 2–10 на 100 мкл взвеси бактериальных клеток, проводилась инокуляция 100 мкл взвеси во флаконы с питательными средами для каждого анализатора, с последующим анализом времени культивирования, наличия или отсутствия сигнала о росте, средних значений КОЕ. Также проводили высев аликвоты содержимого флакона на плотные питательные среды для оценки ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Результаты. Было выявлено, что основные сравниваемые аналитические параметры у обоих приборов оказались сопоставимы. Кроме того, для двух анализаторов было установлено предельное максимальное значение КОЕ в образце, при котором достоверно возрастала вероятность отсутствия сигнала о росте от исследуемых анализаторов – 2 КОЕ на флакон. При этом значении и значениях ниже значительно чаще анализаторы не фиксировали рост микроорганизмов. Также для обоих приборов было зафиксировано сопоставимое медианное значение засеваемой дозы, равное 5 КОЕ на флакон.

Выводы. Включенные в исследование приборы обладают сопоставимыми аналитическими параметрами и позволяют получить положительный сигнал о росте микроорганизмов при посеве материала, содержащего < 10 КОЕ на флакон. Однако необходимо учитывать повышенную вероятность отрицательного результата при засеваемой дозе равной КОЕ ≤ 2.

Original Article

Comparison of analytical sensitivity of automated microbiological blood culture systems

Lyamin A.V., Ismatullin D.D., Kozlov A.V., Alekseev D.V., Kayumov K.A., Bochkareva P.V., Antipov V.A.

Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University, Samara, Russia

Contacts:
Dmitriy V. Alekseev
E-mail: d.v.alekseev@samsmu.ru

Key words: bloodstream infections, automated blood cultures systems, blood cultures.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.
External funding source: no external funding received.

Objective. To compare analytical parameters and sensitivity between BACT/ALERT® 3D 60 and Yunon® Labstar 50.

Materials and methods. The study included 20 species of clinically significant microorganisms isolated from blood (20 strains for each facultative anaerobic species and 10 strains for each aerobic species). For each strain, individual volumes of the inoculation dose were selected with the control of CFU value. In the case of obtaining a stable CFU value in the range 2–10 per 100 µl of bacterial cell suspension, 100 µl of suspension was inoculated into vials with nutrient media for each analyzer, followed by an analysis of the cultivation time, the presence or absence of a growth signal, and average CFU values. Aliquots of the vials contents were also inoculated onto solid nutrient media to evaluate false positive and false negative results.

Results. It was revealed that the main analytical parameters of both devices were comparable. In addition, for two blood culture systems, the maximum limit value of CFU per sample was set, at which the probability of the growth signal absence from both analyzers significantly increased – 2 CFU per vial. At this value and values below, the analyzers did not detect the growth of microorganisms significantly more often. Also, a comparable median inoculation dose of 5 CFU per vial was established for both devices.

Conclusions. The devices included in the study have comparable analytical parameters and allow to obtain a positive growth signal after inoculating material containing < 10 CFU per vial. However, it is necessary to consider increased probability of a negative result in case of inoculation dose equal to CFU ≤ 2.

Лямин А.В. и соавт.

Введение

Инфекции кровотока (ИК), которые остаются одной из главных проблем медицины, развиваются вследствие присутствия жизнеспособных микроорганизмов (чаще всего бактерий) в крови пациента. Данные состояния сопровождаются системной воспалительной реакцией и могут приводить к возникновению сепсиса, тем самым внося значительный вклад в структуру смертности. В особенности ИК значимы в контексте отдельных групп населения, таких как пациенты с иммунодефицитными состояниями и онкологическими заболеваниями [1–3].

Этиологическими агентами при ИК могут выступать практически любые условно-патогенные микроорганизмы. Среди грамположительной флоры чаще всего причинами подобных инфекций являются представители родов *Staphylococcus* и *Enterococcus*, среди грамотрицательной – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*. Также имеют место случаи фунгемии, наиболее часто вызываемые *Candida albicans*. Причиной ИК могут становиться облигатные анаэробы, такие как *Bacteroides fragilis* [4, 5].

Важное место в борьбе с ИК занимает качественная и быстрая микробиологическая диагностика [6, 7]. Точная идентификация возбудителей в максимально короткие сроки стала возможной благодаря современным достижениям в медицинской микробиологии, в частности появлению автоматических микробиологических анализаторов для гемокультивирования и различных ускоренных протоколов идентификации микроорганизмов, в том числе с применением матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с времяпролетной масс-спектрометрией (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry, MALDI-ToF масс-спектрометрия) [8–10].

В настоящее время наиболее часто в практике используются такие автоматические анализаторы, как BACT/ALERT® 3D 60 и BACT/ALERT® VIRTUO® (bioMérieux, Франция), BD BACTEC FX40 (Becton Dickinson, США), BC60 (Autobio Diagnostics Co., Ltd, Китай), Юнона® Labstar 50 и Юнона® Labstar 100 (SCENKER Biological Technology Co., Ltd., Китай) [11–12].

Одним из главных направлений в оптимизации работы автоматических анализаторов гемокультур является определение их аналитической чувствительности и времени культивирования, необходимого для получения сигнала о росте различных микроорганизмов [13]. В том числе эти вопросы интересны в аспекте сравнения приборов от разных производителей.

Было проведено множество исследований по сравнению времени культивирования флаконов с кровью в наиболее распространенных анализаторах. В ходе определенных работ была выявлена возможность более раннего получения сигнала о росте при использовании отдельных приборов, прежде всего BACT/ALERT® VIRTUO® [14–16]. В то же время, аналогичные исследования с использованием анализаторов Labstar практиче-

ски не проводятся, за исключением отдельных работ китайских ученых [17].

Чувствительность автоматических анализаторов отражает минимальное количество колониеобразующих единиц (КОЕ) на единицу объема, при наличии которого в образце прибор с наибольшей вероятностью может дать сигнал о росте микроорганизмов. Считается, что при посеве крови во флаконы с питательными средами попадает крайне незначительное количество микроорганизмов, вплоть до единичных КОЕ [18, 19]. При взятии крови для посева от пациентов на величину КОЕ могут значительно влиять объем образцов крови и антибиотикотерапия [14, 20]. В случае использования анализаторов Юнона® Labstar, в соответствии с рекомендациями производителя контроль качества питательных сред для гемокультивирования проводится при посеве 50 КОЕ/мл, а в отечественных исследованиях, посвященных оценке роста микроорганизмов при использовании данных анализаторов, посев проводится в диапазоне 10–100 КОЕ/мл [21]. С другой стороны, в зарубежных исследованиях по сравнительному анализу гемокультураторов от различных производителей, для посева используются меньшие засевные дозы (< 10 КОЕ/мл) [16, 22]. Это обуславливает важность дальнейших исследований по определению диагностической значимости конкретных значений КОЕ на единицу объема и их влияния на получение сигнала о росте при использовании всех наиболее распространенных анализаторов.

Целью исследования стало сравнение основных аналитических параметров и определение аналитической чувствительности в КОЕ на флакон при использовании анализаторов для культивирования гемокультур BACT/ALERT® 3D 60 и Юнона® Labstar 50.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе лаборатории культуромных и протеомных исследований в микробиологии Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий Самарского государственного медицинского университета.

Для проведения исследования были использованы клинические изоляты микроорганизмов, выделенные из крови. Всего в исследование были включены 20 видов клинически значимых микроорганизмов. При этом для одновременного посева в аэробные и анаэробные флаконы для каждого анализатора были отобраны такие микроорганизмы, как *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *Salmonella enterica*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*. Для посева только в аэроб-

ные флаконы для каждого анализатора были отобраны *Pseudomonas aeruginosa*, *A. baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *C. albicans*, *Listeria monocytogenes*.

Для реализации исследования была разработана методика получения стандартизированной суспензии микроорганизмов с конечным количеством микробных клеток на 100 мкл в диапазоне от 2 до 10 КОЕ (заявка на патент на изобретение № 2024112256).

Исходную взвесь микроорганизмов (10^8 КОЕ/мл) получали в соответствии с методиками, описанными в клинических рекомендациях «Внутрилабораторный контроль качества питательных сред для клинических микробиологических исследований», 2014 г. (получение инокулята с концентрацией микроорганизмов 0,5 по МакФарланду с помощью денситометра (Biosan, Латвия)).

Для каждого штамма подбирали индивидуальные объемы засевной дозы с контролем количества КОЕ. Для этого проводили посев 100 мкл конечной взвеси на плотные питательные среды. В случае получения количества КОЕ в диапазоне 2–10 на 100 мкл, проводилась инокуляция 100 мкл взвеси во флакон с питательной средой и с предварительно внесенной смесью донорской эритроцитарной массы и донорской свежемороженой плазмы в соотношении 2:3 (с целью имитации нормальных значений гематокрита человеческой крови). Смесью вносились во флаконы с питательными средами в объеме 10 мл в соответствии с рекомендациями производителей оборудования. Донорская эритроцитарная масса содержала дигидрат цитрата натрия в качестве консерванта. Ингибирующее влияние консерванта на микроорганизмы минимизировалось разведением эритроцитарной массы свежемороженой плазмой и питательной средой, а также наличием адсорбентов во флаконах с питательными средами.

Для эксперимента использовались флаконы с питательной средой для аэробов и анаэробов ЮОНА® (SCENKER Biological Technology Co., Ltd., Китай) с нейтральными антибиотиками в качестве адсорбентов и флаконы со средами для выделения аэробных и анаэробных микроорганизмов к автоматическим бактериологическим анализаторам культур крови серии BACT/ALERT 3D® (bioMérieux, Франция) с нейтральными антибиотиками. Посев инокулята с каждым факультативно анаэробным микроорганизмом, включенным в исследование, проводился в 20 повторах для каждого прибора (по 10 штаммов каждого вида на каждый вид флакона), а с каждым аэробным микроорганизмом – в 10 повторах для каждого прибора (по 10 штаммов каждого вида только на аэробные флаконы). Для каждого прибора было использовано 200 аэробных и 150 анаэробных флаконов.

Параллельно проводился посев по 100 мкл конечного инокулята на плотные питательные среды в количестве 5 шт. для последующего подсчета средних значений КОЕ. В случае, если при посеве количество колоний выходило за пределы диапазона 2–10, для данного штамма производили повтор исследования. Для выделения микроорганизмов и подсчета колоний использо-

вался агар Мюллера-Хинтона с добавлением 5% бараньей крови (HiMedia, Индия).

Культивирование флаконов, инокулированных взвесью с подходящей засевной дозой, проводилось на бактериологических автоматических анализаторах ЮОНА® LABSTAR 50 и BACT/ALERT® 3D 60 в течение 5 суток.

Из всех флаконов, вне зависимости от получения сигнала анализатора о росте микроорганизмов, проводили контрольный посев аликвоты содержимого флакона на плотные питательные среды для исключения контаминации среды посторонней микробиотой и оценки ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Высевы проводили на агар Мюллера-Хинтона с добавлением 5% бараньей крови (HiMedia, Индия). Посевы из анаэробных флаконов и последующее культивирование чашек проводили в анаэробной станции «Bactron 300-2» (Sheldon Manufacturing, США).

Для идентификации клинических изолятов микроорганизмов, включенных в исследование, а также для идентификации микроорганизмов, выделенных при посеве аликвоты содержимого флаконов после их культивирования, была использована методика MALDI-ToF масс-спектрометрии с использованием прибора Microflex LT (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Процедура пробоподготовки состояла из метода прямого нанесения, который заключался в нанесении материала изолированных колоний на мишень для масс-спектрометрии с помощью стерильных наконечников. Нанесенные образцы покрывали 1 мкл раствора матрицы в виде α -циано-4-гидроксикоричной кислоты (Sigma-Aldrich, Германия).

Идентификация проводилась автоматически с использованием программного обеспечения MALDI Biotyper RTC Version 3.0 (Bruker Daltonics GmbH, Германия), результаты были представлены в виде уровня коэффициента совпадения (Score) от 0 до 3 единиц в стандартном режиме интерпретации (0–1,699 – идентификация недостоверна, 1,700–1,999 – родовая идентификация, 2,000–2,990 – видовая идентификация).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.1 (ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$).

Результаты

В исследовании оценивались следующие параметры: время от момента установки флакона в анализатор до получения сигнала о наличии или отсутствия роста микроорганизмов; наличие или отсутствие сигнала о росте микроорганизмов; засевная доза (количество КОЕ, полученных при параллельном с инокуляцией во флаконы

посеве конечной взвеси микроорганизмов); наличие или отсутствие роста при контрольном высеве из отрицательных и положительных флаконов.

Данные параметры оценивались как для всех микроорганизмов в целом, так и в отдельности для каждого вида микроорганизма.

Была проведена общая оценка времени культивирования флаконов (в минутах) для обоих приборов. При этом в ходе данного анализа учитывались только флаконы, при культивировании которых был получен положительный сигнал о росте. В результате выяснилось, что при культивировании как аэробных, так и анаэробных флаконов между приборами отсутствовали какие-либо значимые отличия (Таблицы 1, 2).

Однако при анализе времени гемокультивирования статистически значимые отличия были выявлены для отдельных видов микроорганизмов. В зависимости от соответствия или несоответствия нормальному распределению количественных показателей (времени культивирования в минутах), анализ проводился либо с помощью t-критерия Стьюдента, либо с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Согласно результатам анализа времени культивирования в аэробных флаконах, получение сигнала о росте при использовании анализатора BACT/ALERT® 3D 60 фиксировалось раньше для таких микроорганизмов, как *S. haemolyticus* ($p = 0,001$), *S. enterica* ($p \leq 0,001$), *E. faecalis* ($p = 0,001$), *E. faecium* ($p \leq 0,001$), *P. mirabilis* ($p \leq 0,001$). При использовании прибора Юнона®

Таблица 1. Анализ времени культивирования при использовании аэробных флаконов

Тип флаконов	Время (минуты)			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Юнона® LABSTAR 50 Аэробные флаконы	916,00	799,00 – 1162,00	165	0,516
BACT/ALERT® 3D 60 Аэробные флаконы	870,00	795,00 – 1069,00	165	

Используемый метод – U-критерий Манна-Уитни (различия статистически значимы при $p < 0,05$)

Таблица 2. Анализ времени культивирования при использовании анаэробных флаконов

Тип флаконов	Время (минуты)			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Юнона® LABSTAR 50 Анаэробные флаконы	895,00	798,00 – 1043,00	124	0,053
BACT/ALERT® 3D 60 Анаэробные флаконы	871,00	774,00 – 976,00	113	

Используемый метод – U-критерий Манна-Уитни (различия статистически значимы при $p < 0,05$).

Таблица 3. Анализ времени культивирования в аэробных флаконах от обоих производителей для отдельных микроорганизмов

Микроорганизм	Анализатор	Время культивирования (минуты)			p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q1-Q3	n	
<i>S. marcescens</i>	Юнона® LABSTAR 50	833,11 ± 24,06	814,62 – 851,60	9	0,049*
	BACT/ALERT® 3D 60	854,00 ± 18,86	840,51 – 867,49	10	
<i>C. albicans</i>	Юнона® LABSTAR 50	1433,40 ± 59,10	1391,12 – 1475,68	10	< 0,001*
	BACT/ALERT® 3D 60	1882,00 ± 121,02	1795,43 – 1968,57	10	
<i>L. monocytogenes</i>	Юнона® LABSTAR 50	1159,11 ± 24,21	1140,50 – 1177,72	9	< 0,001*
	BACT/ALERT® 3D 60	1311,00 ± 51,03	1274,49 – 1347,51	10	
<i>P. mirabilis</i>	Юнона® LABSTAR 50	1329,50	1311,25 – 1332,50	10	< 0,001*
	BACT/ALERT® 3D 60	999,50	991,75 – 1084,25	8	
<i>E. faecium</i>	Юнона® LABSTAR 50	1066,00 ± 27,20	1045,09 – 1086,91	9	< 0,001*
	BACT/ALERT® 3D 60	958,00 ± 11,74	949,60 – 966,40	10	
<i>E. faecalis</i>	Юнона® LABSTAR 50	971,17 ± 29,71	939,98 – 1002,35	6	0,001*
	BACT/ALERT® 3D 60	896,78 ± 37,43	868,01 – 925,55	9	
<i>S. enterica</i>	Юнона® LABSTAR 50	910,50	910,00 – 926,00	8	< 0,001*
	BACT/ALERT® 3D 60	832,00	831,00 – 844,00	9	
<i>S. haemolyticus</i>	Юнона® LABSTAR 50	916,00	916,00 – 940,75	10	0,001*
	BACT/ALERT® 3D 60	875,00	870,00 – 887,50	10	

Используемые методы – t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и U-критерий Манна-Уитни при ненормальном распределении (различия статистически значимы при $p < 0,05$).

Таблица 4. Анализ времени культивирования в анаэробных флаконах от обоих производителей для отдельных микроорганизмов

Микроорганизм	Анализатор	Время культивирования (минуты)			p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q1-Q3	n	
<i>E. coli</i>	Юнона® LABSTAR 50	788,50 ± 19,74	772,00 – 805,00	8	< 0,001 *
	BACT/ALERT® 3D 60	720,57 ± 23,04	699,27 – 741,88	7	
<i>S. enterica</i>	Юнона® LABSTAR 50	881,44 ± 23,53	863,36 – 899,53	9	< 0,001 *
	BACT/ALERT® 3D 60	806,80 ± 19,45	792,88 – 820,72	10	
<i>E. cloacae</i>	Юнона® LABSTAR 50	834,00	812,25 – 851,75	10	< 0,001 *
	BACT/ALERT® 3D 60	764,00	746,50 – 764,00	10	
<i>K. aerogenes</i>	Юнона® LABSTAR 50	793,00	773,00 – 793,75	10	< 0,001 *
	BACT/ALERT® 3D 60	841,00	823,50 – 863,50	10	
<i>E. faecium</i>	Юнона® LABSTAR 50	1032,60 ± 52,17	995,28 – 1069,92	10	0,012 *
	BACT/ALERT® 3D 60	973,00 ± 42,28	942,75 – 1003,25	10	
<i>S. agalactiae</i>	Юнона® LABSTAR 50	662,00	657,00 – 666,00	10	0,002 *
	BACT/ALERT® 3D 60	772,00	762,00 – 773,00	10	
<i>S. anginosus</i>	Юнона® LABSTAR 50	1084,00	1054,00 – 1112,50	10	< 0,001 *
	BACT/ALERT® 3D 60	976,00	961,00 – 993,50	10	
<i>P. mirabilis</i>	Юнона® LABSTAR 50	1140,50	1121,25 – 1161,75	10	< 0,001 *
	BACT/ALERT® 3D 60	924,50	897,25 – 981,50	10	

Используемые методы – t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и U-критерий Манна-Уитни при ненормальном распределении (различия статистически значимы при $p < 0,05$).

LABSTAR 50 время культивирования оказалось меньше для *S. marcescens* ($p = 0,049$), *C. albicans* ($p \leq 0,001$), *L. monocytogenes* ($p \leq 0,001$) (Таблица 3).

При анализе продолжительности культивирования анаэробных флаконов было выявлено, что сигнал о росте был получен раньше при использовании прибора BACT/ALERT® 3D 60 для *E. coli* ($p = 0,001$), *S. enterica* ($p \leq 0,001$), *E. cloacae* ($p \leq 0,001$), *E. faecium* ($p = 0,012$),

S. anginosus ($p \leq 0,001$), *P. mirabilis* ($p \leq 0,001$), а при использовании Юнона® LABSTAR 50 – для *K. aerogenes* ($p \leq 0,001$) и *S. agalactiae* ($p = 0,002$) (Таблица 4).

Для обоих анализаторов были получены сопоставимые результаты по отсутствию сигнала о росте микроорганизмов при культивировании их в аэробных флаконах. При использовании каждого из анализаторов, для 35 флаконов из 200 не был получен сигнал о росте, что составило 17,5% от общего числа инокулированных аэробных флаконов. Такие же сопоставимые результаты были получены для анаэробных флаконов. Для 26 и 37 флаконов для анализаторов Юнона® LABSTAR 50 и BACT/ALERT® 3D 60 соответственно не был получен сигнал о росте, что составило 17,3% и 24,7% соответственно от общего числа инокулированных анаэробных флаконов для каждого прибора (Таблица 5).

Стоит отметить, что были выявлены отдельные статистически значимые отличия между приборами при получении сигнала о росте для таких микроорганизмов, как *S. aureus* (при культивировании в анаэробных флаконах) и *P. aeruginosa* (при культивировании в аэробных флаконах). При использовании BACT/ALERT® 3D 60 для обоих микроорганизмов положительный сигнал о росте был получен только в 4 случаях из 10, в то время как при культивировании данных патогенов с помощью Юнона® LABSTAR 50 сигнал о росте был получен для всех 10 флаконов (используемый метод: точный критерий Фишера) (Таблица 6).

Таблица 5. Анализ наличия сигнала о росте при использовании флаконов разных типов

Наличие сигнала о росте	Тип флакона		p
	Юнона® LABSTAR 50 Аэробные флаконы, (%)	BACT/ALERT® 3D 60 Аэробные флаконы, (%)	
Сигнала нет	17,5	17,5	1,000
Сигнал есть	82,5	82,5	

Наличие сигнала о росте	Тип флакона		p
	Юнона® LABSTAR 50 Анаэробные флаконы, (%)	BACT/ALERT® 3D 60 Анаэробные флаконы, (%)	
Сигнала нет	17,3	24,7	0,119
Сигнал есть	82,7	75,3	

Используемый метод – хи-квадрат Пирсона (различия статистически значимы при $p < 0,05$).

Таблица 6. Анализ наличия сигнала о росте в зависимости от типа флакона для отдельных микроорганизмов

Микроорганизм	Тип флаконов	Наличие сигнала о росте	Анализатор		Р
			Юнона® LABSTAR 50 абс. (%)	БАСТ/ALERT® 3D 60 абс. (%)	
<i>S. aureus</i>	Анаэробные	Нет	0 (0,0)	6 (60,0)	0,011 *
		Есть	10 (100,0)	4 (40,0)	
<i>P. aeruginosa</i>	Аэробные	Нет	0 (0,0)	6 (60,0)	0,011 *
		Есть	10 (100,0)	4 (40,0)	

Используемый метод – точный критерий Фишера (различия статистически значимы при $p < 0,05$).

Таблица 7. Анализ КОЕ во флаконах от разных производителей

Тип флакона	КОЕ			Р
	Ме	Q ₁ – Q ₃	п	
Юнона® LABSTAR 50 Аэробные флаконы	5,00	2,00 – 7,00	200	0,580
БАСТ/ALERT® 3D 60 Аэробные флаконы	5,00	3,00 – 7,00	200	
Юнона® LABSTAR 50 Анаэробные флаконы	5,00	2,00 – 8,00	150	0,957
БАСТ/ALERT® 3D 60 Анаэробные флаконы	5,00	2,00 – 8,00	150	

Используемый метод – U-критерий Манна-Уитни (различия статистически значимы при $p < 0,05$).

Также схожие результаты для обоих типов флаконов у обоих анализаторов были получены при анализе за-севой дозы. Для всех типов флаконов от обоих про-изводителей медианное значение КОЕ было равно 5 ($p = 0,580$ и $p = 0,957$ соответственно) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни) (Таблица 7).

Статистически значимых различий между обоими приборами не было выявлено также при оценке роста микроорганизмов из флаконов всех типов при контрольном посеве (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (Таблица 8).

Дополнительно было проанализировано влияние количества КОЕ на получение сигнала о росте в зависимо-сти от типа анализатора (Таблицы 9, 10)

Для прибора Юнона® LABSTAR 50 при анализе КОЕ в зависимости от наличия сигнала о росте были выяв-лены статистически значимые различия. При медианном значении КОЕ на флакон равном 2 достоверно чаще вы-являлось отсутствие сигнала о росте для флаконов всех типов.

Для анализатора БАСТ/ALERT® 3D 60 при анализе количества КОЕ в зависимости от сигнала о росте также были выявлены существенные различия ($p < 0,001$). Аналогично, отсутствие сигнала для флаконов всех ти-пов выявляли при медианном значении КОЕ на флакон равном 2 и ниже (Таблица 10).

Также был проведен анализ данных об отсутствии роста микроорганизмов при контрольном высеве в слу-

Таблица 8. Анализ выявления роста микроорганизмов при контрольном посеве из флаконов разных типов

Наличие роста при контрольном посеве	Тип флакона		Р
	Юнона® LABSTAR 50 Аэробные флаконы, (%)	БАСТ/ALERT® 3D 60 Аэробные флаконы, (%)	
Роста нет	17,5	14,5	0,413
Рост есть	82,5	85,5	

Наличие роста при контрольном посеве	Тип флакона		Р
	Юнона® LABSTAR 50 Анаэробные флаконы, (%)	БАСТ/ALERT® 3D 60 Анаэробные флаконы, (%)	
Роста нет	17,3	25,3	0,091
Рост есть	82,7	74,7	

Используемый метод – хи-квадрат Пирсона (различия статисти-чески значимы при $p < 0,05$).

Таблица 9. Анализ влияния КОЕ на получение сигнала о росте для флаконов всех типов для анализатора Юнона® LABSTAR 50

Наличие сиг-нала о росте	КОЕ			Р
	Ме	Q ₁ – Q ₃	п	
Нет	2,00	1,00 – 5,00	61	< 0,001 *
Есть	5,00	3,00 – 8,00	289	

Используемый метод – U-критерий Манна-Уитни Уитни (различия статистически значимы при $p < 0,05$).

Таблица 10. Анализ влияния КОЕ на получение сигнала о росте для флаконов всех типов для анализатора БАСТ/ALERT® 3D 60

Наличие сиг-нала о росте	КОЕ			Р
	Ме	Q ₁ – Q ₃	п	
Нет	2,00	1,00 – 6,00	72	< 0,001 *
Есть	5,00	3,00 – 8,00	278	

Используемый метод – U-критерий Манна-Уитни Уитни (различия статистически значимы при $p < 0,05$).

чае положительного сигнала анализатора, что соответствует получению ложноположительного сигнала.

Для всех типов флаконов анализатора Юнона® LABSTAR 50 при получении положительного сигнала анализатора в каждом случае был получен рост микроорганизмов при контрольном высеве.

Для всех типов флаконов анализатора BACT/ALERT® 3D 60 при получении положительного сигнала анализатора не был получен рост микроорганизмов при контрольном высеве только в 1 случае, что составило 0,4% от всех случаев положительного сигнала о росте для данного анализатора. Единственный случай ложноположительного результата был выявлен для аэробного флакона.

Также был проведен анализ данных о получении отрицательного сигнала анализатора и наличии роста микроорганизмов при контрольном высеве, что соответствует получению ложноотрицательного сигнала.

Для всех типов флаконов анализатора Юнона® LABSTAR 50 при получении отрицательного сигнала анализатора не был получен рост микроорганизмов при контрольном высеве.

Для всех типов флаконов анализатора BACT/ALERT® 3D 60 при получении отрицательного сигнала анализатора был получен рост микроорганизмов при контрольном высеве в 6 случаях, что составило 8,3% от всех случаев отрицательного сигнала о росте для данного анализатора. Все случаи получения ложноотрицательного результата были выявлены для аэробных флаконов.

Обсуждение

Можно сделать заключение о сопоставимости практически всех анализируемых параметров при сравнении гемокультураторов различных производителей. В частности, как в общем для всех микроорганизмов, так и для некоторых отдельных микроорганизмов, сопоставимые результаты были получены при анализе времени культивирования в минутах.

Тем не менее, были выявлены статистически значимые отличия по времени культивирования для отдельных микроорганизмов. В целом, при использовании BACT/ALERT® 3D 60 получение сигнала о росте фиксировалось раньше для большего числа микроорганизмов. Примечательно, что при культивировании флаконов в анализаторе Юнона® LABSTAR 50 сигнал фиксировался раньше для другого перечня возбудителей, в том числе для таких более значимых микроорганизмов, как *C. albicans* и *L. monocytogenes*. Такая разница в результатах по времени культивирования может быть обусловлена особенностями состава питательных сред во флаконах от разных производителей. В зависимости от тех или иных компонентов сред рост отдельных микроорганизмов может быть зафиксирован либо раньше, либо позже. Например, в одном из исследований сообщалось об отрицательном влиянии полианетолсульфоната натрия, входящего в состав сред для анализато-

ров компании bioMérieux, на рост таких возбудителей как *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*, что в свою очередь связано с более продолжительным культивированием [23].

Также стоит упомянуть, что при использовании Юнона® LABSTAR 50 положительный сигнал о росте достоверно чаще получали для таких значимых возбудителей внутрибольничных инфекций, как *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

Важно отметить сопоставимые результаты по medianной засевной дозе микроорганизмов, которая для всех типов флаконов и анализаторов составила 5 КОЕ.

В проведенном исследовании было установлено, что предельное значение КОЕ в образце, при котором вероятность получения сигнала о росте от исследуемых анализаторов оказывалась достоверно низкой, равняется 2 КОЕ. Это обуславливает возможность инокуляции во флаконы для приборов Юнона® LABSTAR 50 и BACT/ALERT® 3D 60 крови с низкой концентрацией бактериальных клеток (менее 10 КОЕ на флакон).

Все случаи ложноотрицательных и ложноположительных сигналов о росте были зафиксированы только для анализатора BACT/ALERT® 3D 60. При этом проблема ложноотрицательных результатов при работе с данным прибором уже поднималась в научном сообществе [15, 24]. Как правило, к ложноотрицательным результатам могут приводить те же причины, которые влияют на более продолжительное время культивирования.

Похожие выводы были получены в ходе китайского исследования, в котором анализатор Юнона® LABSTAR 50 сравнивался с прибором компании Becton Dickinson. Авторы также описывали, что анализатор компании SCHENKER с большей вероятностью исключает ложноположительные и ложноотрицательные результаты [17].

Заключение

Подводя итоги, следует отметить, что оба бактериологических анализатора, включенных в исследование, обладают сопоставимыми аналитическими параметрами. Более того, была установлена аналитическая чувствительность приборов. При значении КОЕ на флакон, равном 2 и ниже, достоверно возрастала вероятность отсутствия сигнала о росте у каждого анализатора. Соответственно, Юнона® LABSTAR 50 и BACT/ALERT® 3D 60 позволяют получить положительный сигнал о росте микроорганизмов при посеве материала, содержащего <10 КОЕ на флакон, однако необходимо учитывать повышенную вероятность отрицательного результата при засевной дозе равной КОЕ ≤ 2. Полученная нами информация в перспективе позволит использовать при посеве меньшие значения КОЕ как в научных, так и в диагностических целях. Особенно интересной тенденцией являются различия во времени культивирования отдельных микроорганизмов у обоих анализаторов.

Литература

1. Martinez R.M., Wolk D.M. Bloodstream Infections. *Microbiol Spectr.* 2016;4(4). DOI: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0031-2016
2. Dmitrieva N.V., Aginova V.V., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S. Automation of the microbiological laboratory is a way to reduce the mortality of cancer patients. *Malignant tumours.* 2020;10(3s1):49-53. Russian. (Дмитриева Н.В., Агинова В.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С. Автоматизация микробиологической лаборатории – путь к снижению летальности онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3s1):49-53.) DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-49-53
3. Bagirova N.S. The true or false bacteriemia: the significance of evaluation criteria of clinical significance of positive hemoculture. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2015;60(8):55-61. Russian. (Багирова Н.С. Бактериemia истинная или ложная: значение критериев оценки клинической значимости положительной гемокультуры. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2015;60(8):55-61.)
4. Gumilevsky B.Yu., Kotiv B.N., Orlova E.S., Suborova T.N., Ivanov F.V., Sidelnikova O.P., et al. Characteristics of the spectrum and sensitivity to antibiotics of bacteria isolated from the blood of patients of a multidisciplinary military medical organization. *Journal of new medical technologies.* 2022;2:32-37. Russian. (Гумилевский Б.Ю., Котив Б.Н., Орлова Е.С., Суборова Т.Н., Иванов Ф.В., Сидельникова О.П. и соавт. Характеристика спектра и чувствительности к антибиотикам бактерий, выделенных из крови пациентов многопрофильной военно-медицинской организации. *Вестник новых медицинских технологий.* 2022;2:32-37.) DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-32-37
5. 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):101-105. Russian. (Куцева-лова О.Ю., Козель Ю.Ю., Алавердян А.И., Гусак Д.А. Анализ этиологии структуры инфекций кровотока с использованием автоматического бактериологического анализатора Юнона® Labstar. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2022;67(2):101-105.) DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-2-101-105
6. Bruins M.J., Egbers M.J., Israel T.M., Diepeveen S.H., Wolfhagen M.J. Reduced length of hospital stay through a point of care placed automated blood culture instrument. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(4):619-623. DOI: 10.1007/s10096-016-2837-z
7. Broyer P., Perrot N., Rostaing H., Blaze J., Pinston F., Gervasi G., et al. An automated sample preparation instrument to accelerate positive blood cultures microbial identification by MALDI-TOF mass spectrometry (Vitek®MS). *Front Microbiol.* 2018;9:911. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00911
8. Gordeeva S.A., Zolotarev A.Yu., Movsisyan M.G., Rozinko A.V. Experience with the use of microbiological analyzer BactoSCREEN in a routine practice of clinical microbiology laboratory. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2020;22(3):221-230. Russian. (Гордеева С.А., Золотарёв А.Ю., Мовсисян М.Г., Розинко А.В. Опыт практического применения микробиологического анализатора BactoSCREEN в работе лаборатории клинической микробиологии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2020;22(3):221-230.) DOI: 10.36488/cmac.2020.3.221-230
9. Malchikova A.O., Klyasova G.A. In house method of accelerated identification of fungi from positive hemoculture using matrix laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry in patients with bloodstream infection. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2022;24(2):171-179. Russian. (Мальчикова А.О., Клясова Г.А. In house метод ускоренной идентификации грибов из положительной гемокультуры с помощью матричной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии у больных с инфекцией кровотока. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2022;24(2):171-179.) DOI: 10.36488/cmac.2022.2.171-179
10. Tsuchida S., Umemura H., Nakayama T. Current status of matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) in clinical diagnostic microbiology. *Molecules.* 2020;25(20):4775. DOI: 10.3390/molecules25204775
11. Gonzalez M.D., Chao T., Pettengill M.A. Modern blood culture: management decisions and method options. *Clin Lab Med.* 2020;40(4):379-392. DOI: 10.1016/j.cll.2020.07.001
12. Zheng Y., Fang J., Cui X., Wang X., Lv M., Fu G., et al. Instruments and reagents for microbial culture identification. In book: *In vitro diagnostic industry in China.* 2023. DOI: 10.1007/978-981-99-3110-1_24
13. Buchan B.W. Commentary: can automated blood culture systems be both new and improved? *J Clin Microbiol.* 2022;60(4):e0019222. DOI: 10.1128/jcm.00192-22
14. Yarbrough M.L., Wallace M.A., Burnham C.D. Comparison of microorganism detection and time to positivity in pediatric and standard media from three major commercial continuously monitored blood culture systems. *J Clin Microbiol.* 2021;59(7):e0042921. DOI: 10.1128/JCM.00429-21
15. Park J., Han S., Shin S. Comparison of growth performance of the BacT/ALERT VIRTUO and BACTEC FX blood culture systems under simulated bloodstream infection conditions. *Clin Lab.* 2017;63(1):39-46. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160502
16. Menchinelli G., Liotti F.M., Fiori B., De Angelis G., D'Inzeo T., Giordano L., et al. In vitro evaluation of BACT/ALERT® VIRTUO®, BACT/ALERT 3D®, and BACTEC™ FX automated blood culture systems for detection of microbial pathogens using simulated human blood samples. *Front Microbiol.* 2019;10:221. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00221

17. Zhang G., Zhang X., Hu J., Yang Q., Xu Z., Fan X., et al. Performance evaluation of domestic LABSTAR120 automated blood culture system and its blood culture bottles. *J Modern Lab Med.* 2018;33(6):1671-7414. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.06.034
18. Towns M.L., Jarvis W.R., Hsueh P.R. Guidelines on blood cultures. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43(4):347-349. DOI: 10.1016/S1684-1182(10)60054-0
19. 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):185-190. Russian. (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):185-190.) DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-3-185-190
20. Halperin A.V., Del Castillo Polo J.A., Cortes-Cuevas J.L., Isasi M.J.C., Morisaki M.A., Birch R., et al. Impact of automated blood culture systems on the management of bloodstream infections: results from a crossover diagnostic clinical trial. *Microbiol Spectr.* 2022;10(5):e0143622. DOI: 10.1128/spectrum.01436-22
21. 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):110-114. Russian. (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):110-114.) DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-2-110-114
22. Giordano L., Liotti F.M., Menchinelli G., De Angelis G., D'Inzeo T., Morandotti G.A., et al. Simulated pediatric blood cultures to assess the inactivation of clinically relevant antimicrobial drug concentrations in resin-containing bottles. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:649769. DOI: 10.3389/fcimb.2021.649769
23. Somily A.M., Habib H.A., Torchyan A.A., Sayyed S.B., Absar M., Al-Aqeel R., et al. Time-to-detection of bacteria and yeast with the BACTEC FX versus BacT/Alert Virtuo blood culture systems. *Ann Saudi Med.* 2018;38(3):194-199. DOI: 10.5144/0256-4947.2018.194
24. Kocoglu M.E., Bayram A., Balci I. Evaluation of negative results of BacT/Alert 3D automated blood culture system. *J Microbiol.* 2005;43(3):257-259. PMID: 15995643.