

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ И ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ КРОВотоКА У ПАЦИЕНТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

О.Ю.Куцевалова*, Ю.Ю.Козель, В.В.Дмитриева, О.В.Козюк, И.Б.Лысенко

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить диагностическую значимость ускоренной и доступной верификации возбудителя инфекции кровотока с помощью биомаркеров: прокальцитонина и маннанового антигена Platelia™ Candida Ag Plus.

Пациенты и методы. Обследовано 349 онкологических больных в течение 2019 года с фебрильной лихорадкой из 6 лечебно-диагностических стационаров онкологического профиля Южного Федерального округа Российской Федерации. Пациенты в возрасте от 1 года до 85 лет находились в отделениях реанимации, детской онкологии и онкогематологии. Информированные согласия пациентов на исследования получены. Диагностический алгоритм включал исследование крови с помощью автоматического анализатора BasT/ALERT 3D и параллельное исследование уровня биомаркеров иммуноферментным методом. Идентификацию штаммов и их чувствительность к антимикробным препаратам проводили на автоматическом анализаторе Vitek 2 (BioMerieux, Франция). Одновременно определяли уровень прокальцитонина с помощью наборов Прокальцитонин – ИФА-БЕСТ (Россия) и маннанового антигена *Candida spp.* – Platelia Candida Ag (Франция) соответственно. Учитывали значения прокальцитонина более 10 нг/мл для определения развития бактериального воспаления. Результат определения маннанового антигена расценивался как положительный при концентрации ≥ 125 пг/мл. Маннановый антиген *Candida spp.* позволил судить о причастности к инфекционному процессу грибов *Candida spp.*

Результаты. Комплексный подход к диагностике инфекций кровотока увеличил процент выявления патогенов до 58,7%. Следует принять во внимание, что тестирование бактериальной инфекции как методом гемокультивирования, так и методом определения прокальцитонина в сыворотке крови выявило их почти одинаковое диагностическое значение. Тестирование маннанового антигена *Candida spp.* значительно улучшило раннюю диагностику кандидозной инфекции несмотря на отрицательную гемокультуру, что, вероятно, связано с длительным культивированием *Candida spp.* в крови (от 2 до 5 суток). Включение тестирования биомаркеров в алгоритм диагностики при подозрении на инфекцию кровотока позволило выявить возбудителя как можно раньше и начать адекватную антибактериальную или противогрибковую терапию.

Заключение. Комплексный подход к диагностике инфекций кровотока позволил улучшить и, что не менее важно, существенно ускорить верификацию возбудителя. Если в случае бактериальной инфекции результаты гемокультивирования и тестирования биомаркеров были сопоставимы, то в случае кандидозной инфекции ключевым в диагностическом плане представляется исследование маннанового антигена *Candida spp.*, т.к. именно оно оказалось значительно чувствительнее, чем результат посева крови, и позволило идентифицировать этиологию лихорадки неясного генеза у существенной части пациентов.

Ключевые слова:

прокальцитонин, маннан, инфекции кровотока, *Candida spp.*, диагностика сепсиса, биомаркеры.

Для корреспонденции:

Куцевалова Ольга Юрьевна – к.б.н., заведующая лабораторией клинической микробиологии, врач-бактериолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: Olga_kutsevalova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7452-6994>, SPIN: 6271-1942, AuthorID: 363005, ResearcherID: AAM-9837-2020

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Козюк О.В., Лысенко И.Б. Комплексный подход к диагностике бактериальных и грибковых инфекций кровотока у пациентов онкологического профиля. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(4): 15-21.

<https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-2>

Получено 06.04.2020, Рецензия (1) 08.07.2020, Рецензия (2) 19.10.2020, Принята к печати 01.12.2020

AN INTEGRATED APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF BACTERIAL AND FUNGAL BLOODSTREAM INFECTIONS IN CANCER PATIENTS

O.Yu.Kutsevalova*, Yu.Yu.Kozel, V.V.Dmitrieva, O.V.Kozuk, I.B.Lysenko

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose of the study. To evaluate the diagnostic significance of accelerated and affordable verification of a bloodstream infection pathogen using biomarkers: procalcitonin and the Platelia™ Candida Ag Plus mannan antigen.

Patients and methods. 349 cancer patients with febrile fever were examined from 6 medical and diagnostic oncological hospitals in the Southern Federal District of the Russian Federation during 2019. Patients aged from 1 to 85 years were hospitalized in intensive care, pediatric oncology and hematology oncology departments. Patient informed consent for the study was obtained. The diagnostic algorithm included: a blood test using an automatic BacT /ALERT 3D analyzer and a parallel study of the level of biomarkers with enzyme immunoassay. Identification of strains and determination of sensitivity to antimicrobial agents was determined on a Vitek 2 automatic analyzer (BioMerieux, France). Procalcitonin levels greater than 10 ng/ml were registered to determine the development of bacterial inflammation. Procalcitonin was determined with Procalcitonin – ELISA-BEST kits (Russia). Mannan antigen was determined using Platelia Candida Ag kits (France). The result was considered positive at the antigen concentration of ≥ 125 pg/ml. Candida mannan antigen allowed us to decide on the involvement of Candida spp. in the infectious process.

Results. An integrated approach to the diagnosis of bloodstream infections increased the percentage of detection of pathogens up to 58.7%. Bacterial infection testing both with the blood culture method and the procalcitonin determination in blood serum revealed similar diagnostic values. Candida mannan antigen testing significantly improved the early diagnosis of Candidal infection, despite negative blood culture, which was probably associated with prolonged cultivation of Candida spp. in the blood (from 2 to 5 days). The inclusion of biomarker testing in the diagnostic algorithm in cases of suspected bloodstream infection allowed early pathogen identification and starting an adequate antibacterial or antifungal therapy.

Conclusion. An integrated approach to the diagnosis of bloodstream infections improved and, just as importantly, significantly accelerated the pathogen verification. Bacterial infection cases showed comparable results of hemoculturing and biomarker testing; however, in case of candidal infection, determination of Candida mannan antigen appears critical, as it was significantly more sensitive than the result of blood culture and allowed to identify the etiology of fever of unknown origin in many patients.

Keywords:

procalcitonin, mannan, bloodstream infection, *Candida* spp., diagnosis of sepsis, biomarkers.

For correspondence:

Olga Yu. Kutsevalova – Cand. Sci. (Biol.), head of the laboratory of clinical Microbiology, bacteriologist National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: Olga_kutsevalova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7452-6994>

SPIN: 6271-1942, AuthorID: 363005

ResearcherID: AAM-9837-2020

Information about funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kutsevalova O.Yu., Kozel Yu.Yu., Dmitrieva V.V., Kozuk O.V., Lysenko I.B. An integrated approach to the diagnosis of bacterial and fungal bloodstream infections in cancer patients. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(4): 15-21. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-2>

Received 06.04.2020, Review (1) 08.07.2020, Review (2) 19.10.2020, Accepted 01.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире рак является второй по значимости причиной смертности и уносит ежегодно жизни около 8,8 миллионов человек, согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297). Тяжелые инфекции кровотока и сепсис осложняют лечение и исход выздоровления, противоопухолевое лечение, оказывают существенное негативное влияние на продолжительность жизни и стоимость лечения онкологических больных. Быстрая диагностика сепсиса и начало лечения — ключевой фактор уменьшения летальности и у онкологических больных [1–5]. Инфекционно-опосредованная летальность в период химио-индуцированной иммуносупрессии является актуальным вопросом, требующим изучения факторов риска и разработки стратегий снижения уровня смертности путем оптимизации методов диагностики и сопроводительной терапии [6]. В этиологии инфекции кровотока наиболее часто встречаются бактерии как грамположительные, так и грамотрицательные. Немалую роль играют дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Используя современное оборудование получить возбудителя из крови по-прежнему проблематично. Кроме того, для этого требуется от суток до нескольких дней. В сложившейся ситуации биомаркеры явились объективной и надежной возможностью быстрого реагирования клинициста на возможное развитие инфекционного осложнения [7–8].

Совершенно случайно было обнаружено, что при бактериальной инфекции повышается концентрация прокальцитонина в крови. Этот факт способствовал тому, что прокальцитонин стали использовать в качестве маркера бактериальных инфекций. В отличие от всех известных маркеров воспаления, метод определения прокальцитонина более чувствителен и высокоспецифичен для тяжелой бактериальной инфекции [9–14]. Дрожжевые грибы рода *Candida spp* — одни из самых распространенных возбудителей инвазивных микозов. Диагностика инвазивного кандидоза вызывает затруднения в связи с неспецифичностью клинических симптомов и недостаточной чувствительностью метода гемокультивирования. Один из доступных биомаркеров инвазивного кандидоза, позволяющих судить о наличии инвазивного кандидоза, является маннан — один из антигенов *Candida spp.*, представляющий собой растворимый полисахарид, связанный со стенками дрожжевых клеток [15].

Итак, разработка и применение новых и усовершенствование имеющихся методов определения возбудителя, позволяющих ускорить и уточнить этиологический фактор инфекции кровотока для максимально раннего начала специфического лечения, является актуальной задачей современной медицины.

Цель исследования: оценить диагностическую значимость ускоренной и доступной верификации возбудителя инфекции кровотока с помощью биомаркеров: прокальцитонина и антигена маннана.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 349 онкобольных в течение 2019 года с фебрильной лихорадкой из 6 лечебно-диагностических стационаров онкологического профиля Южного Федерального округа Российской Федерации. Пациенты (мужчины и женщины) в возрасте от 1 года до 85 лет находились в отделениях реанимации, детской онкологии и онкогематологии. Имеются информированные согласия пациентов на исследование.

Диагностический алгоритм включал исследование крови с помощью автоматического анализатора ВасТ/ALERT 3D. На один септический эпизод использовали два комплекта флаконов. Каждый комплект включал: для пациентов с массой тела более 36 кг: флакон для аэробного и анаэробного культивирования и объем крови 10 мл в каждый флакон. Для детей с массой тела до 36 кг (включительно) два педиатрических флакона и объем крови от 0,5 до 5,0 мл во флакон, так же в зависимости от массы тела. Каждый посев крови параллельно сопровождался исследованием уровня биомаркеров иммунферментным методом. Идентификацию штаммов и их чувствительность к антимикробным препаратам производили на автоматическом анализаторе Vitek 2 (BioMerieux, Франция). Одновременно с посевом проводили забор в вакуумную пробирку для иммунферментного исследования (определения уровня прокальцитонина и маннанового антигена *Candida spp*). Учитывали значения прокальцитонина более 10 нг/мл для определения развития бактериального воспаления. Маннановый антиген *Candida spp.*, как один из доступных биомаркеров инвазивного кандидоза, позволил судить о причастности к инфекционному процессу грибов *Candida spp*. Результат расценивался как положительный при концентрации антигена ≥ 125 пг/мл. Учитывая низкую специфичность исследования маннанового

антигена *Candida spp.*, полученные результаты сопоставляли с факторами риска развития инвазивного кандидоза (перфорация или хирургия желудочно-кишечного тракта, инфицированный панкреонекроз, центральный венозный катетер, антибиотики широкого спектра действия, сахарный диабет, полное парентеральное питание, тяжелое состояние больного, стероиды, иммуносупрессоры, острая почечная недостаточность, колонизация *Candida spp.* более 2 локусов) [16]. Исследование уровня прокальцитонина проводили на наборах Прокальцитонин – ИФА-БЕСТ (Россия). Определение мананного антигена – с помощью наборов Platelia Candida Ag (Франция). Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета STATISTICA 13.3 (StatSoft Inc., США). Для сравнения данных использовали критерий Хи-квадрат Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате микробиологического исследования положительные посевы крови были получены у 84 больных, что составило 24,1%. Возбудители распределились следующим образом: бактерии составили 73,8% (65 штаммов), дрожжеподобные грибы рода *Candida spp.* составили 22,6% (19 изолятов). В 3 (3,6%) наблюдениях у особо тяжелых больных были выявлены бактериально-кандидозные ассоциации, что существенно утяжеляло состояние пациентов.

При параллельном исследовании биомаркеров (прокальцитонина и мананного антигена *Candida spp.*), повышенный уровень одного из них был у 205 (58,7%) пациентов (рис. 1). Значения прокальцитонина 10 нг/мл и более наблюдались у 68 (33,2%) пациентов, что свидетельствовало в пользу тяжелого бактериального воспаления. Положительный результат мананного антигена *Candida spp.* был у 118 (57,6%) больных. Результаты позволили при наличии соответствующей клиники и факторов риска развития инвазивного кандидоза предположить кандидозную инфекции кровотока. У 19 (9,2%) больных были повышены два биомаркера, что свидетельствовало о возможной микст-инфекции. Полученные результаты при сравнении характеристики информативности двух методов диагностики инфекции кровотока продемонстрировали статистически значимые показатели ($p < 0,0001$).

Полученные результаты позволили оптимизировать тактику лечения и начать своевременно адекватную этиотропную терапию.

В сравнительном анализе исследования с помощью биомаркеров и гемокультивирования в отношении бактерий были получены практически сопоставимые значения: положительная гемокультура у 65 (73,8%) пациентов и 68 (33,2%) пациентов с уровнем прокальцитонина 10 нг/мл и более. По критерию Хи2 Пирсона разница достоверна, $p = 0,0001$. Несколько другие результаты были получены в отношении дрожжеподобных грибов р. *Candida*. Кандиды из кро-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Абс числа	Проценты
Пол	мужской	140
	женский	209
Возраст, годы	1-7 лет	5
	8-12 лет	12
	13-17 лет	42
	18-40 лет	40
	41 и более	250
Основное заболевание	онкогематологическое	212
	опухоли ЖКТ	89
	опухоли легкого	48
Проводимое лечение	хирургическое	122
	полихимиотерапевтическое	227

ви были выделены только у 19 (9,2%) пациентов, в то время, как уровень маннанового антигена р. *Candida* был повышен у 118 (57,6%) пациентов (По критерию Хи2 Пирсона разницa достоверна, $p=0,0006$). С учетом клинических проявлений и факторов риска, несмотря на отрицательный результат посева крови, что, вероятно, связано с длительным культивированием *Candida spp.* всем была назначена противогрибковая терапия и получена положительная динамика. Положительные результаты при использовании биомаркеров позволили предположить наличие бактериально-кандидозных ассоциации у 19 (9,2%) пациентов, в то время, как при посеве ассоциации были получены только у трех (по критерию Хи2 Пирсона разницa в этом случае не достоверна, $p=0,12$). Все эти пациенты находились после хирургических вмешательств в отделениях анестезиологии и реанимации. Их состояние оценивалось как крайне тяжелое. В данном случае исследование маннанового антигена *Candida spp.* при сопоставлении с факторами риска развития инвазивного кандидоза позволило предположить инвазивную кандидозную инфекцию и своевременно назначить адекватную терапию. Полученные данные представлены на рисунке 2.

При диагностике бактериального возбудителя кровотока, культуральный метод показал преимущество и составил 73,8%. Использование биомаркера в данном исследовании составило 33,2%. Преимуществом культурального метода явились идентификация возбудителя и определение антибиотикочувствительности. Тем не менее, культуральный метод диагностики бактериального возбудителя был достоверно сопоставим с результатами исследования уровня прокальцитонина ($p=0,0001$).

При диагностике кандидозной инфекции лучший результат был получен при использовании маннанового антигена *Candida spp.* и составил 57,6%, а в гемокультуре — 22,6%, что является статистически достоверным показателем ($p=0,0006$). Результат можно объяснить сложностью культивирования грибов в гемокультуре.

При бактериально-кандидозной ассоциации диагностика с помощью биомаркеров составила 9,2%, а при культивировании крови — 3,6%. При статистической обработке разницa не явилась достоверно значимой ($p=0,12$). Результат объясним малым количеством случаев бактериально-кандидозной ассоциации.

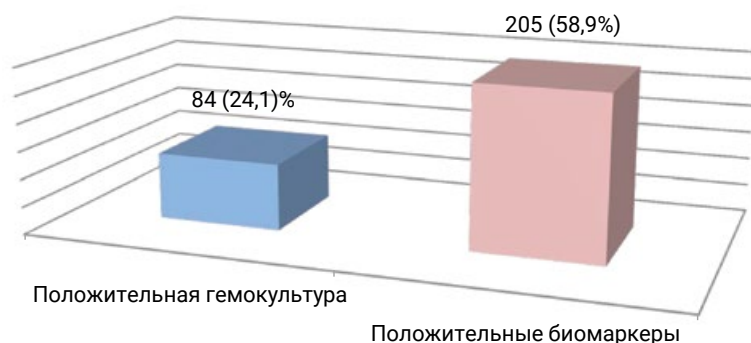


Рис.1. Сравнительная характеристика информативности двух методов диагностики инфекции кровотока.

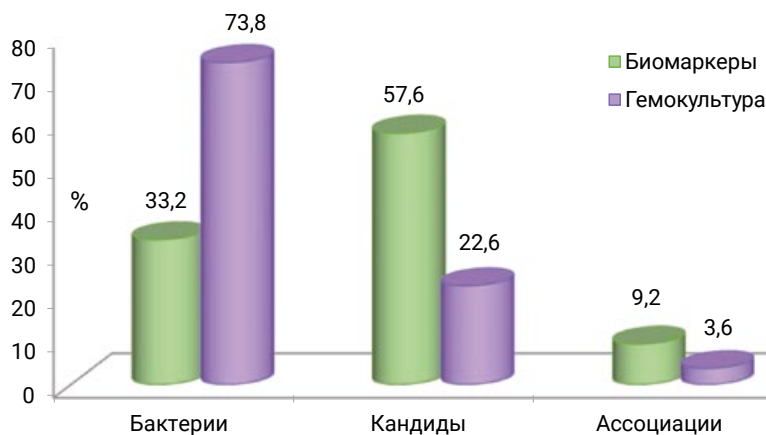


Рис. 2. Сравнительные значения диагностики бактерий и кандид двумя методами диагностики в процентах.

Для 60 (17,2%) больных с отрицательной гемокультурой и уровнем биомаркеров в пределах нормы были проведены дополнительные и/или повторные клинико-лабораторные исследования.

В результате этих исследований значительно позже, но возбудитель был верифицирован еще у 10 больных. Положительный уровень биомаркеров был у всех 10 больных, из которых у 4 — повышенный уровень прокальцитонина, у 6 — положительные значения маннанового антигена *Candida spp.* При повторных посевах крови у 6 больных был получен еще и рост гемокультуры (из 4 проб выделили бактерии, из 2 проб — кандиды).

У 26 больных с сохраняющейся фебрильной лихорадкой состояние расценили как проявление онкологического заболевания.

У 24 пациентов была констатирована лихорадка неясного генеза (при дополнительных исследованиях инфекционный возбудитель не выявлен, данных за прогрессию и рецидив онкологического процесса не выявлено).

Таким образом, культуральный метод исследования гемокультуры позволил верифицировать возбудителя инфекции кровотока у 24,1% больных онкологического профиля при первичном исследовании и при дополнительных повторных посевах крови еще у 6 больных. Многократное (в динамике)

исследование уровня биомаркеров в данной диагностике позволило улучшить результат до 61,6% с достоверной разницей $p < 0,0001$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В случае бактериальной инфекции кровотока, культуральный метод показал преимущество в идентификации возбудителя и позволил определить антибиотикочувствительность в сравнении с использованием биомаркера, но определение прокальцитонина позволило сократить сроки получения результата, что является крайне важным для определения направленности возбудителя инфекции кровотока у онкологических пациентов.

Использование в диагностике маннанового антигена *Candida spp.* продемонстрировало значительно большую чувствительность, чем результат гемокультуривирования, что, вероятно, связано с увеличенным сроком культивирования кандид в крови.

Комплексный подход с исследованием уровня биомаркеров в диагностике инфекций кровотока у пациентов онкологического профиля позволил улучшить и существенно ускорить верификацию возбудителя, что в свою очередь, способствовало своевременной адекватной антибактериальной или противогрибковой терапии.

Участие авторов:

Куцевалова О.Ю. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала.

Козель Ю.Ю. – научное редактирование, обработка материала.

Дмитриева В.В. – сбор, анализ и интерпретация данных.

Козюк О.В. – сбор, анализ и интерпретация данных.

Лысенко И.Б. – концепция и дизайн исследования.

Список литературы

1. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. 4-е изд., доп. и перераб. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2017.
2. Чирский В.С., Андреева Е.А., Юзвинкевич А.К., Гайворонский И.В. Патологоанатомические характеристики при грамотрицательном и грамположительном сепсисе. Вятский медицинский вестник. 2020;1(65):56–62.
3. Курмуков И.А., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Пронина А.М., Юнаев Г.С. Первичная диагностика сепсиса у пациентов, получающих лекарственное лечение по поводу онкологического заболевания: сравнение критериев SIRS и SOFA. Трансляционная медицина. 2017;4(2):46–51.
4. Анисимова Н.Ю., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С., Киселевский М.В. Содержание бактериального эндотоксина и цитокинов в крови онкологических больных с послеоперационными осложнениями. Аллергология и иммунология. 2010;11(4):310–313.
5. Обухова О.А., Курмуков И.А., Боровкова Н.Б., Головня Е.Г., Петухова И.Н., Пронина А.М. и др. Диагностическая чувствительность биомаркеров сепсиса при тяжелой инфекции у онкологических больных, получивших противоопухолевое лечение. Онкогинекология. 2018;2(26):54–61.
6. Тошина Ю.К., Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Егоров А.С., Червонюк Ю.Е., Засульская А.А. и др. Анализ инфекционных осложнений у детей с онкогематологи-

ческими заболеваниями: данные одного. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019;6(S1):118.

7. Носкова О.А., Агапова Е.Д., Батурина Е.А., Гвак Г.В. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями в детском многопрофильном стационаре. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(5):122–126. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.5.19>

8. Гусаров В.Г., Лашенкова Н.Н., Петрова Н.В., Деметриенко М.В., Шилкин Д.Н., Нестерова Е.Е. и др. Протоколы эмпирической антимикробной терапии как инструмент улучшения качества неотложной медицинской помощи пациентам с инфекцией в многопрофильном хирургическом стационаре. Медицинской алфавит. 2016;4(33):24–28.

9. Багирова Н.С., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Терещенко И.В., Дмитриева Н.В. Преимущества и недостатки использования прокальцитонина в клинике. Злокачественные опухоли. 2019;9(3-S1):32–42.

10. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Инвазивный кандидоз у детей с онкологическими заболеваниями: эпидемиология, диагностика (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2018;20(4):3–9.

11. Чеботкевич В.Н., Бессмельцев С.С., Киселева Е.Е., Стижак Н.П., Кайтанджан Е.И., Бурылев В.В. Клини-

ко-микробиологическая характеристика инфекций кровотока у онкогематологических больных. Онкогематология. 2016;11(3):58–67. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2016-11-3-851-863>

12. Kit OI, Shikhlyarova AI, Maryanovskaya GY, Barsukova LP, Kuzmenko TS, Zhukova GV и др. Theory of health: successful translation into the real life. General biological prerequisites. *Cardiometry*. 2015;(7):11-17. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.1117>

13. Билякова К.И., Аринова А.Ж., Темирбаева Ж.С. Инфекции кровотока у гематологических больных. Проблемы медицинской микологии. 2015;17(3):19–21.

14. Kit OI, Shikhlyarova AI, Zhukova GV, Maryanovskaya GY, Barsukova LP. Activation therapy: theoretical and applied aspects. *Cardiometry*. 2015;(7):22–29. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.2229>

15. Кит О.И., Куцевалова О.Ю., Лысенко И.Б., Дмитриева В.В. Способ определения этиологии лихорадки неясного генеза у онкологических больных. Патент на изобретение RU 2647456 10.04.2017 г.

16. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации. Отв. ред. Н.Н.Климко. 2-е изд. доп. и перераб. М.: Фармтек. 2015, 96 с.

Информация об авторах:

Куцевалова Ольга Юрьевна* – к.б.н., заведующая лабораторией клинической микробиологии, врач-бактериолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7452-6994>, SPIN: 6271-1942, AuthorID: 363005, ResearcherID: AAM-9837-2020

Козель Юлия Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882

Дмитриева Виктория Викторовна – к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>, SPIN: 4416-7947, AuthorID: 312405

Козюк Ольга Владимировна – врач-детский онколог отделения детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>, SPIN: 1962-1920, AuthorID: 734366

Лысенко Ирина Борисовна – д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>, SPIN: 9510-3504, AuthorID: 794669