

МИФТАХОВА СОФЬЯ ЕВГЕНЬЕВНА

**КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
КАНДИДОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**

3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Николаева Ирина Венидиктовна**

Официальные оппоненты:

Городин Владимир Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Павелкина Вера Федоровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва».

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «8» октября 2026 года в 10:00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.061.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, Казань, ул. Бутлерова, 49Б) и на сайте организации (<https://kazangmu.ru>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Тaufеева Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Пандемия COVID-19 стала причиной более 700 миллионов случаев заболевания и 7 миллионов смертей во всем мире (WHO, 2020). В настоящее время COVID-19 приобрел черты сезонной респираторной инфекции, однако долгосрочные последствия и смертность от данной инфекции остаются проблемой практического здравоохранения (Adam D., 2022).

Опыт пандемии выявил высокую восприимчивость пациентов с COVID-19 к грибковым суперинфекциям, существенно влияющих на тяжесть течения, продолжительность госпитализации и летальность этих больных. Частота развития микозов на высоте пандемии составила от 0,9% до 33,3% (Silva D.L. et al., 2021; Chong W.H. et al., 2021).

Наиболее актуальным микозом у пациентов с COVID-19 был кандидоз (Болиева Л.З. и соавт., 2022). Большинство публикаций посвящено орофарингеальному кандидозу (ОФК) и кандидемии (Kayaaslan B. et al., 2022; Salehi M. et al., 2022). По данным литературы, частота ОФК у больных COVID-19 составляет 3–10% (Babamahmoodi F. et al., 2022; Choi J.H. et al., 2013), инвазивных форм — от 0,03 до 14,4% (Segrelles-Calvo G. et al., 2021; Arastehfar A. et al., 2021). Другие формы кандидоза (кандидурия, кандидозный эзофагит, бронхолегочный кандидоз) у больных COVID-19 изучены недостаточно (Singulani J.L. et al., 2023; Ospina C. et al., 2023).

Наибольшую клиническую значимость имеет инвазивный кандидоз (ИК) ввиду сложности диагностики и высокой летальности (Murphy S.E., Bicanic T., 2021). Описанные факторы риска микозов у пациентов с COVID-19 (антибактериальная терапия (АБТ), искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ), глюкокортикостероиды (ГКС), парентеральное питание, сосудистые катетеры) варьируют по вкладу в разных исследованиях (Козлова О.П. и соавт., 2023). Диагностика ИК у больных COVID-19 сложна, так как симптомы неспецифичны и неотличимы от бактериального сепсиса, а культуральное исследование крови обладает недостаточной диагностической чувствительностью (Временные методические рекомендации МЗ РФ, 2025).

Терапия кандидозов у больных COVID-19 не всегда эффективна в связи с распространением в период пандемии кандид, устойчивых к антимикотикам (Аронова Н.В. и соавт., 2021; Murphy S.E., Bicanic T., 2021).

Таким образом, несмотря на имеющиеся данные, вопросы диагностики, прогноза и лечения ковид-ассоциированного кандидоза (КАК) остаются недостаточно изученными, что негативно влияет на исходы заболевания.

Цель исследования. Совершенствование диагностики кандидозной инфекции у пациентов с COVID-19.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность и этиологическую структуру кандидозов различной локализации у госпитализированных пациентов с COVID-19.
2. Определить чувствительность к антимикотикам грибов рода *Candida*, выделенных у пациентов с COVID-19.
3. Описать клинические проявления ковид-ассоциированного кандидоза.
4. Выявить предикторы развития инвазивного кандидоза у пациентов с COVID-19.
5. Провести исследование микробиома верхних дыхательных путей у пациентов с COVID-19, инфицированных и неинфицированных кандидами.

Научная новизна. Определена распространенность кандидоза у пациентов с COVID-19, госпитализированных в период пандемии в инфекционный стационар, которая составила у микробиологически обследованных пациентов 8,6%. В ротоглотке кандиды обнаружены у 13,5%, в мокроте – у 18,7%, в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) – у 14,5%, в моче – у 1,1%, в крови – у 0,04% обследованных пациентов.

Изучена этиологическая структура КАК различной локализации. Показано, что кандидоз верхних дыхательных путей (ВДП) в 82,4% вызван *C. albicans*, в 17,6% - не-*albicans* видами (*C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*); бронхолегочной кандидоз в 52,4% вызван *C. albicans*, в 47,6% - не-*albicans* видами (*C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*), кандидемия в 67% случаев вызвана *C. albicans*, в 33% – не *albicans* видами (*C. tropicalis*), кандидурия – в 85,2% случаев вызвана *C. albicans*, в 14,5% – не-*albicans* видами (*C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*).

Описана клиника и эндоскопическая картина кандидозного эзофагита у пациентов с COVID-19, доказано, что степень поражения пищевода коррелирует со степенью тяжести коронавирусной инфекции.

Выявлено, что микробиом носоглотки у пациентов с COVID-19, инфицированных и неинфицированных кандидами, не имеет выраженных различий, но характеризуется повышенным содержанием условно-патогенных микроорганизмов: *Veillonella dispar* (19,7%), *Prevotella melaninogenica* (11,8%), представителей рода *Streptococcus* (11%), *Staphylococcus* (9%) и семейства *Comamonadaceae* (7,4%).

Впервые для пациентов с КАК на основе комплексного анализа анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных выявлен набор признаков, позволяющих с высокой степенью вероятности отличить инвазивный кандидоз от неинвазивного. Показано, что при проведении дифференциального диагноза этих форм кандидоза необходимо учитывать индекс коморбидности, наличие патологии сердечно-сосудистой системы

(ССС), степень поражения легких по данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительность ИВЛ, проведение парентерального питания, наличие назогастрального зонда, уретрального катетера.

Теоретическая и практическая значимость работы. Представлены новые данные об этиологической структуре кандидозов различной локализации у пациентов с COVID-19, что позволяет оптимизировать тактику диагностики, лечения и профилактики КАК.

Выявлена высокая частота грибково-бактериальных коинфекций респираторного тракта у больных COVID-19, что следует учитывать при назначении терапии данной категории больных.

Описаны основные клинические проявления кандидоза у пациентов с COVID-19 (орофарингиальный кандидоз, кандидозный эзофагит, поражение мочевой системы, кандидемия, бронхолегочный кандидоз), что позволяет совершенствовать клиническую диагностику КАК.

Доказано отсутствие связи между обнаружением кандид в верхних и нижних дыхательных путях, в связи с чем не рекомендуется использовать результат микробиологического исследования мокроты и задней стенки глотки (ЗСГ) для диагностики бронхолегочного кандидоза (БЛК).

Выявлен высокий уровень резистентности штаммов *Candida spp.*, изолированных от пациентов с COVID-19, к азолам и антимикотикам других групп, что указывает на нецелесообразность проведения профилактики и эмпирической терапии кандидозов азолами. Выявлена высокая чувствительность кандид к нистатину, что обосновывает применение данного препарата для деколонизации слизистой ротоглотки и желудочно-кишечного тракта пациентов с COVID-19.

Для оптимизации диагностики инвазивного кандидоза у больных COVID-19 на основе изученных клинико-anamnestических данных, данных инструментального и лабораторного обследования разработана прогностическая модель для дифференциальной диагностики инвазивного и неинвазивного кандидоза, которая продемонстрировала чувствительность 85,7% и специфичность 76,2%. На основе данной модели для практического применения разработан онлайн-калькулятор, доступный по ссылке: <https://fluctio.ru/calc/calc-inv-candid.html>.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование проводили с использованием общенаучных и отраслевых подходов в соответствии с поставленными целью и задачами. При выполнении работы применяли клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования, микробиологические, молекулярно-генетические тесты.

Положения, выносимые на защиту:

1. Кандидоз является доминирующим микозом у пациентов, госпитализированных по поводу SARS-CoV-2 инфекции. Видовая структура кандид зависит от локализации процесса.

2. Частота регистрации и спектр клинических проявлений кандидоза коррелируют с тяжестью COVID-19. У больных COVID-19 чаще поражается кандидами респираторная система.

3. Кандидоз, развившийся у госпитализированных пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19, характеризуется высоким уровнем устойчивости кандид к антимикотикам.

4. Для пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19, инфицированных и неинфицированных кандидами, характерен выраженный дисбаланс микробиоты верхних дыхательных путей с высоким содержанием культивируемых и некультивируемых патобионтов.

Степень достоверности и апробация результатов. Исследование выполнено на современном уровне благодаря правильно спланированному дизайну, достаточной выборке пациентов, четко сформулированной цели и поставленным задачам.

Материалы диссертации представлены на X Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2023), X международном молодёжном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2023), XI Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием «Микробиология в современной медицине» (Казань, 2023), XV ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 2024), IV ежегодной конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва, 2024), Национальной школе по инфекционным болезням (Казань, 2025), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инфекционные болезни в 21 веке» (Казань, 2025).

По теме диссертации опубликованы 14 печатных работ, из них 7 научных статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 3 – в научных изданиях, входящих в базы данных SCOPUS, RSCI. Получены свидетельства государственной регистрации 1-й программы для ЭВМ, 1-й базы данных.

Личный вклад автора. Автор участвовал во всех этапах исследования: проведении научно-информационного поиска, ведении и систематизации первичной документации, анализе клинических и лабораторных данных,

статистической обработке. Самостоятельно выполнены обобщение результатов, формулировка концепции, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций. Доля личного участия — 75%.

Объем и структура диссертации. Материалы диссертации изложены на 140 страницах, содержат 28 таблиц и 16 рисунков. Список литературы включает 271 источник, из них 226 – зарубежных авторов. Работа состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, 4 глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** отражено современное состояние проблемы микозов у пациентов с COVID-19. Представлены данные о распространённости, этиологических особенностях, клинической картине, подходах к диагностике кандидозов у данной категории пациентов.

Во **второй главе** представлены материал и методы, дизайн исследования.

Диссертационная работа выполнена на базе ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова» (РКИБ) и кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Для определения распространенности кандидозов, а также видового состава грибов изучены результаты микробиологического тестирования биологических материалов пациентов с COVID-19 (кровь, моча, мазки с ЗСГ, мокрота, БАЛ, мазки со слизистой пищевода) с использованием базы данных микробиологических исследований программы «ЛИС».

Диагноз COVID-19 подтвержден положительным результатом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) мазка из носоглотки на РНК SARS-CoV-2.

Исследование проводилось в период с мая 2021 года по декабрь 2022 года. Этапы исследования представлены на рисунке 1.

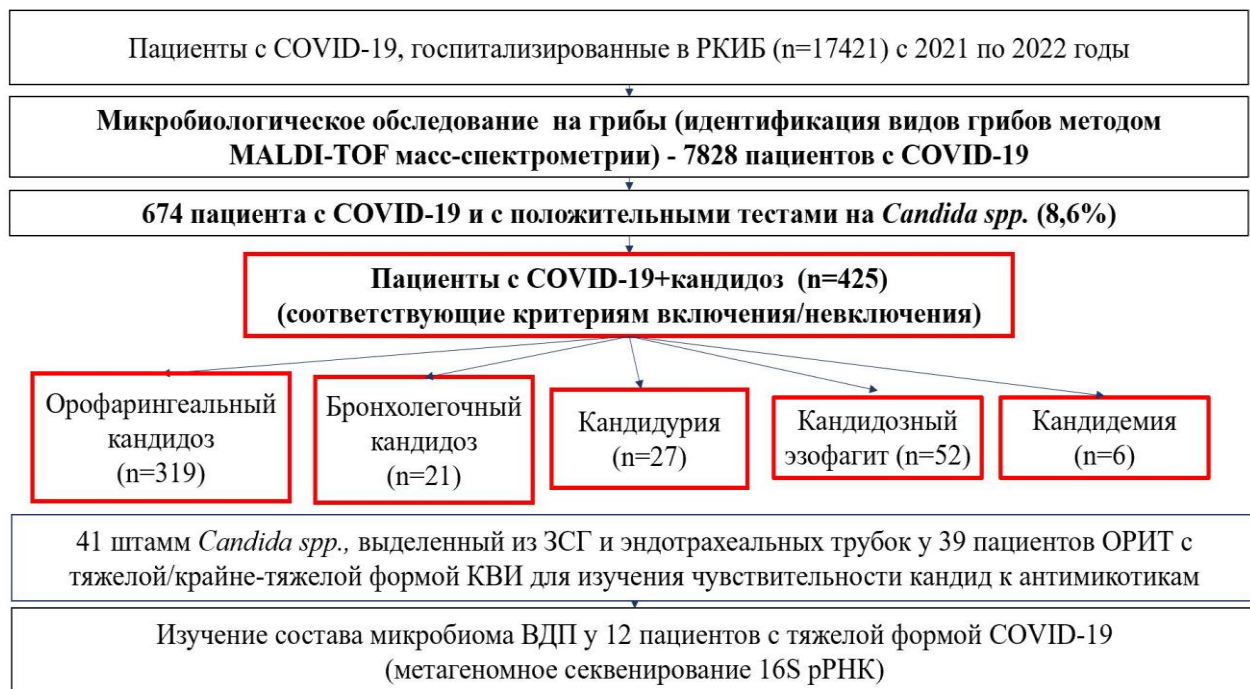


Рисунок 1 – Схематичное изображение этапов проведенного исследования

Виды грибов и бактерий идентифицировались с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии на аппарате Bruker microflex. Методика исследования определена стандартными операционными процедурами (СОП) для ГАУЗ РКИБ (СОП 03-ЦБЛ-14-01-2022, СОП 03-ЦБЛ-01-01-2022). Концентрацию грибов в материале считали этиологически значимой в количестве $>10^4$ – 10^5 КОЕ/мл для исследования ЗСГ, мокроты, БАЛ, мочи. При обнаружении в крови значимым считалось любое количество выделенных грибов.

Определение чувствительности к антимикотикам штаммов *Candida spp.*, выделенных из респираторных образцов (мазок из ротоглотки, отделяемое из эндотрахеальной трубки) от пациентов ОРИТ с тяжелой/крайне тяжелой формой COVID-19 проводилось на базе лаборатории микологии Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора (к.б.н. Лисовская С.А.). Посев исследуемого материала выполнялся на чашках Петри со средой Сабуро и мясопептонным агаром, после чего проводилась инкубация при 28°C и 37°C в течение 1-10 суток. Идентификацию проводили с использованием хромогенных сред Bio-Rad и тест-систем Aukascolor 2. Определена чувствительность кандид к флуконазолу, вориконазолу, итраконазолу, кетоконазолу, клотримазолу, амфотерицину, нистатину, натамицину, тербинафину диско-диффузионным методом, а также методом серийных разведений с определением минимальных ингибирующих концентраций (МИК). Для интерпретации чувствительности кандид использовались критерии CDC (Centers for Disease Control and Prevention, 2022).

Исследование микробиома носоглотки у пациентов с COVID-19 проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории «Мультимиксные технологии живых систем» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (приволжский) федеральный университет» (руководитель к.б.н. Григорьева Т.В.) с использованием метагеномного секвенирования 16S рРНК. Подготовка библиотек (v3–v4) и секвенирование проводились на платформе Illumina MiSeq (2×300 п.о.). Анализ данных выполнен в QIIME v.2022.8 с применением DADA2; таксономическое профилирование — по базе SILVA 138 (99% сходства).

Инструментальные методы обследования включали РКТ органов грудной клетки (РКТ ОГК), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек (проведены всем пациентам), эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) (n=1177), бронхоскопию (n=159).

Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика выбранных групп и дизайн проведенных исследований

Задача исследования	Дизайн исследования	Объект исследования	Исследуемая группа
Оценка частоты инфицирования пациентов с COVID-19 грибами <i>Candida</i> (май 2021 – декабрь 2022 гг.)	Ретроспективное дескриптивное исследование	Взрослые пациенты с COVID-19, которым проводилось микробиологическое исследование (генеральная совокупность)	7828
Определение этиологической структуры кандидозов различной локализации (май 2021 – декабрь 2022 гг.)	Ретроспективное дескриптивное исследование	Все взрослые пациенты с COVID-19+кандидоз	674 из 7828
Изучение клинико-лабораторных характеристик кандидоза у пациентов с COVID-19 (май 2021 – декабрь 2022 гг.)	Исследование по типу «случай-контроль»	Пациенты с COVID-19 + кандидоз	196
		Пациенты с COVID-19 без кандидоза	60
Определение предикторов развития инвазивного кандидоза у пациентов с COVID-19 (май 2021 – декабрь 2022 гг.)	Исследование по типу «случай-контроль»	Пациенты с тяжелой/крайне тяжелой формой COVID-19 + инвазивный кандидоз	50
		Пациенты с COVID-19 + неинвазивный кандидоз	146
Разработка прогностической модели для определения вероятности инвазивного кандидоза у пациентов с COVID-19 (май 2021 – декабрь 2022 гг.)	Ретроспективное аналитическое исследование	Пациенты с тяжелой/крайне тяжелой формой COVID-19 + инвазивный кандидоз	50
		Пациенты с COVID-19 + неинвазивный кандидоз	146

Продолжение Таблицы 1

Экзменационная выборка для проверки работоспособности статистической модели для прогноза инвазивного кандидоза у пациентов с COVID-19 (2023-2024 гг.)	Поперечное исследование	Пациенты с тяжелой/крайне тяжелой формой COVID-19 в ОРИТ	40
Исследование чувствительности кандид к антимикотикам (2021 г)	Обсервационное кросс-секционное исследование	Пациенты с тяжелой/крайне тяжелой формой COVID-19 в ОРИТ	39
Изучение микробиома носоглотки у больных с COVID-19 (2021-2024 гг.)	Проспективное описательное исследование	Пациенты с тяжелой/крайне тяжелой формой COVID-19	12

Анализ полученных данных проводился с использованием программ «Excel» и «Statistica 10». Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа параметрических данных использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для анализа непараметрических данных использовались U-критерий Манна-Уитни, критерий ранговой корреляции Спирмена, критерий серий Вальда-Вольфовица, χ^2 в четырехпольных таблицах, критерий χ^2 Пирсона, критерий Фишера и метод максимального правдоподобия. Оценка выживаемости проводилась с помощью метода Каплана-Мейера. Для оценки альфа-разнообразия бактериального сообщества вычислялся индекс Шеннона. Для построения прогностической модели вероятности определенного исхода (инвазивный кандидоз или нет) использовалась логистическая регрессия, оценка диагностической значимости которой проводилась с помощью ROC-анализа.

В третьей главе представлены результаты анализа распространенности кандидоза, видовой состав кандид у пациентов с COVID-19, а также чувствительность кандид к антимикотикам. Кандиды обнаружены у 8,7% (674/7828) обследованных пациентов, в том числе: в 319 образцах (13,5%), взятых из ротоглотки, в 249 (18,7%) пробах мокроты, в 21 (14,5%) пробе БАЛ, в 6 (0,04%) пробах крови и 27 (1,1%) пробах мочи. *C. albicans* доминировала во всех биологических образцах. Не-*albicans* виды (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*) чаще обнаруживались в БАЛ (47,6%) и крови (33%) (таблица 2).

Таблица 2 – Видовой состав *Candida spp.*, выделенных из различных локусов

Локус	ЗСГ, абс.ч. (%)	Мокрота, абс.ч. (%)	БАЛ, абс.ч. (%)	Кровь, абс.ч. (%)	Моча, абс.ч. (%)	Всего
<i>C. albicans</i>	263 (82,4%)	203 (81,5%)	11 (52,4%)	4 (67%)	23 (85,2%)	504
Не- <i>albicans</i>	56 (17,6%)	46 (18,5%)	10 (47,6%)	2 (33%)	4 (14,8%)	118
p-value	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001

Примечание – здесь и далее жирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Не выявлено корреляции между обнаружением кандид в БАЛ и мокроте, в БАЛ и ЗСГ (таблица 3).

Таблица 3 – Корреляция между выделением кандид из ВДП и нижних дыхательных путей (НДП) у пациентов с COVID-19

		БАЛ		ϕ^1	ОШ (95% ДИ) ²
		кандида (+)	кандида (-)		
Мокрота	кандида (+)	3	18	0,05	3,967 (ДИ 0,872-18,042)
	кандида (-)	5	119		
ЗСГ	кандида (+)	4	17	0,1	2,196 (ДИ 0,635-7,599)
	кандида (-)	12	112		

Примечание – ϕ^1 – коэффициент корреляции, ОШ (95% ДИ)² – отношение шансов (95% доверительный интервал)

Бактериально-грибковые ассоциации обнаружены в мазках с ЗСГ у 0,8% (19/2358), в мокроте – у 1,4% (15/1334), в БАЛ – у 38% (8/21) обследованных. ЗСГ и мокрота были инфицированы *K. pneumoniae* (31,6–33,3%), *A. baumannii* (26–40%). В БАЛ чаще обнаруживался *S. aureus* (62,5%).

По результатам диско-диффузионного метода определения чувствительности к антимикотикам кандид, выделенных у пациентов ОРИТ, 87,8% (36/41) штаммов были резистентны к флуконазолу; 78% (32/41) – к вориконазолу; 73,9% (17/23) – к кетоконазолу; 91,3% (21/23) – к клотримазолу; 82,6% (19/23) – к итраконазолу; 91,3% (21/23) – к натамицину; 91,3% (21/23) – к амфотерицину В; 86,9% (20/23) – к тербинафину; 4,4% (1/23) – к нистатину.

Высокая устойчивость кандид к флуконазолу (69,2%–100%) выявлена и методом серийных разведений (таблица 4).

Таблица 4 – Минимальные ингибирующие концентрации флуконазола для штаммов *Candida spp.*, выделенных от пациентов ОРИТ с тяжелыми формами COVID-19 (n=41)

Вид грибов <i>Candida</i>	Флуконазол, мкг/мл		
	≤8, S (чувствительные)*	16-32, I (дозозависимые)*	≥64, R (резистентные)*
<i>C. albicans</i> (26)	4 (15,4%)	4 (15,4%)	18 (69,2%)
<i>C. parapsilosis</i> (11)	2 (18,2%)	0	9 (81,8%)
<i>C. krusei</i> (1)	0	0	1 (100%)
<i>C. kefyr</i> (1)	0	1 (100%)	0
<i>C. glabrata</i> (1)	1 (100%)	0	0
<i>C. tropicalis</i> (1)	0	1 (100%)	0
Всего	7 (17,1%)	6 (14,6%)	28 (68,3%)

Примечание – *Критерии чувствительности и устойчивости грибов *Candida* к флуконазолу на основе стандартов CLSI (NCCLS)

В четвертой главе описана клиника кандидоза у пациентов с COVID-19. Среди микробиологически обследованных пациентов диагностирован ОФК (13,5%), кандидозный эзофагит среди обследованных ЭГДС (4,4%), инфекция мочевой системы (1,1%), БЛК у пациентов на ИВЛ (14,5%) и кандидозный сепсис (0,04%).

Симптомы ОФК имелись у 36% пациентов, инфицированных кандидами, у 64% пациентов имела место бессимптомная колонизация. Среди клинически выраженных форм ОФК псевдомембранозная форма диагностирована у 17 (34%), эритематозная – у 21 (42%), атрофическая – у 12 (24%) пациентов. 12 (24%) пациентов жаловались на сухость в ротовой полости, 4 (8%) – на боль и жжение слизистой рта, 3 (6%) – на извращение или исчезновение вкуса.

Кандидозный эзофагит диагностирован у 52 (4,4%) эндоскопически обследованных пациентов с COVID-19, преимущественно у лиц пожилого возраста с хронической гастроэнтерологической патологией (65%). В 40,4% случаев эзофагит протекал бессимптомно. На боли в эпигастрии жаловались 34,6%, боли за грудиной – 7,7%, дисфагию – 7,7%, тошноту и рвоту – 13,4% пациентов с эзофагитом. В соответствии со шкалой Kodsí I степень поражения пищевода диагностирована у 65,4% (n=34), II степень – у 27% (n=14), III степень – у 3,8% (n=2), IV – у 3,8% (n=2). III и IV степени поражения пищевода развивались только при тяжелом течении COVID-19.

Кандидурия выявлена у 24/613 (3,9%) тяжелых и у 3/1838 (0,16%) среднетяжелых пациентов (p<0,001). Кандидурия развивалась только у пациентов с мочевыми катетерами. В моче *C. albicans* обнаружена в 85,2%, не-*albicans* виды (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*) – в 14,8% случаев. Лейкоцитурия выявлена у 12 (44%), микрогематурия – у 13 (48%), протеинурия – у 5 (18,5%), бактериурия – у 3 (11%) пациентов. По данным УЗИ почек кисты

и признаки мочекаменной болезни выявлены у 22%, признаки атрофии коркового вещества – у 11%, кальцинаты – у 3,7%, признаки нефропатии – у 3,7% пациентов с кандидурией.

Кандиды ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) обнаружены в БАЛ у 21 (14,5%) пациента с COVID-19 на ИВЛ. *C. albicans* выявлена в 52,4%, «не-*albicans*» виды кандид (*C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*) – в 47,6% случаев. У пациентов с БЛК одышка имела в 100% (21/21), сухой кашель – в 42,8% (9/21), кашель с мокротой – в 14,3% (3/21), боли или тяжесть в грудной клетке – в 23,8% (5/21) случаев. У пациентов с БЛК значительно чаще, чем у пациентов без БЛК, развивалось обширное поражение легких $>75\%$ (9/21 против 10/60; $p=0,02$). КТ-картина БЛК не имела специфических признаков. Уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» выявлено у 76,2% (16/21), участки альвеолярной инфильтрации с симптомом «булыжной мостовой» – у 38% (8/21), консолидации – у 33,3% (7/21) пациентов. Пациенты с БЛК, имели более выраженную лимфопению ($Me - 0,68 \times 10^9/\text{л}$ ДИ 0,58-0,79), чем пациенты без БЛК ($Me - 1,09 \times 10^9/\text{л}$ ДИ 0,9-1,27) ($p=0,002$).

Кандидемия выявлена у 0,04% (6/1540) пациентов ОРИТ с COVID-19, которые получали ИВЛ, имели центральный венозный катетер (ЦВК), назогастральный зонд и уретральный катетер. По данным РКТ ОГК объем поражения легких у большинства пациентов с кандидемией соответствовал КТ 3-4 (83,3%). Лихорадка имела у 16,7%, синдром полиорганной недостаточности (СПОН) – у 66,7%, септический шок – у 83,3%. Частота летального исхода составила 66,7%. Пациенты с кандидемией в сравнении с пациентами без кандидемии имели более высокие показатели С-реактивного белка (СРБ) ($Me - 169,5$ мг/л (ДИ 125,4-213,6) vs $Me - 113,37$ мг/л (ДИ 88,5-138,3 мг/л); $p=0,037$), более выраженную лейкопению ($Me - 3,28 \times 10^9/\text{л}$ (ДИ 1,12-5,45) vs $Me - 7,63 \times 10^9/\text{л}$ (ДИ 6,54-8,72); $p<0,001$) и эритропению ($Me - 3,26 \times 10^{12}/\text{л}$ (ДИ 2,43-4,1) vs $Me - 4,5 \times 10^{12}/\text{л}$ (ДИ 4,37-4,63); $p=0,006$).

Анализ кривых выживаемости Каплана–Мейера не выявил статистически значимых различий по времени до летального исхода у пациентов с ИК и неинвазивным кандидозом (НИК) (log-rank test: $p>0,05$).

В пятой главе представлены результаты анализа клинико-лабораторных и инструментальных данных пациентов с COVID-19, осложненного ИК и НИК. В группу ИК включены пациенты с кандидемией ($n=6$), бронхолегочным кандидозом ($n=20$), кандидурией ($n=24$). Контрольную группу составили 142 пациента с НИК в форме ОФК.

По результатам однофакторного анализа выявлены различные потенциальные предикторы развития ИК у больных COVID-19 (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика пациентов с COVID-19, осложненного инвазивным и неинвазивным кандидозом

	ИК (n=50) абс. ч. (%)	НИК (n=142), абс. ч. (%)	p-value
Демографические данные			
- женский пол	26 (52%)	95 (65,1%)	0,101
- мужской пол	24 (48%)	51 (34,9)	
Возраст, годы Me (МКР)*	72 (63,00 – 80,75)	67 (57,25 – 74)	0,022
Коморбидная патология			
Индекс коморбидности Чарлсон Me (МКР)*	5 (4-6)	4 (3-6)	0,011
Ожирение	11 (22%)	26 (17,8%)	0,533
Сахарный диабет	8 (16%)	42 (28,8%)	0,074
Хроническая патология ССС	44 (88%)	96 (65,8%)	0,003
Хроническая болезнь почек	12 (24%)	18 (12,3%)	0,067
Цереброваскулярная болезнь	7 (14%)	18 (12,3%)	0,807
Хроническая бронхолегочная патология	7 (14%)	10 (6,8%)	0,146
Клиническая характеристика			
Тяжелая форма	10 (20%)	39 (26,7%)	<0,001
Крайне тяжелая форма	40 (80%)	45 (30,8%)	
КТ-2	10 (20%)	42 (31,6%)	<0,001
КТ 3-4	40 (80%)	52 (39,1%)	
ДН 1	0	35 (31%)	-
ДН 2	4 (8%)	30 (26,5%)	
ДН 3	46 (92%)	48 (42,5%)	
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	8 (16%)	12 (8,2%)	0,269
Острое почечное повреждение	2 (4%)	5 (3,4%)	1,0
Острый респираторный дистресс синдром	28 (57,1%)	40 (27,4%)	<0,001
СПОН	5 (10%)	11 (7,5%)	0,56
Бактериальные коинфекции	20 (40%)	43 (29,5%)	0,168
Лабораторные данные			
Виды кандид:			
- <i>albicans</i>	41 (82%)	125 (85,6%)	0,649
- не- <i>albicans</i>	9 (18%)	21 (14,4%)	
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	6,85 (3,52 – 10)	6,75 (4,83 – 9,57)	0,797
Лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$	0,72 (0,4 – 0,97)	0,84 (0,62 – 1,31)	0,004
Нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$	5,7 (2,6 – 9,12)	5,15 (3,10 – 7,75)	0,766
СРБ (мг/л)	142,5 (76-188,75)	80 (24-135)	<0,001
Мочевина (ммоль/л)	9,4 (5,62 – 14)	6,3 (4,70 – 8,23)	<0,001
Креатинин (мкмоль/л)	104 (82,5 – 135)	84 (71,25 – 98,7)	0,003
Терапия			
Противовирусные препараты (ремдесивир, фавипиравир)	24 (48%)	72 (49,3%)	0,546
Глюкокортикостероиды	46 (92%)	125 (85,6%)	0,81
Антицитокиновые препараты	25 (50%)	58 (39,7%)	0,512
Антибиотики	48 (96%)	118 (80,8%)	0,003

Продолжение Таблицы 5

Используемые медицинские девайсы			
Парентеральное питание	8 (16%)	3 (2,1%)	<0,001
Назогастральный зонд	38 (76%)	31 (21,2%)	<0,001
Уретральный катетер	45 (90%)	43 (29,5%)	<0,001
ЦВК	30 (60%)	15 (10,3%)	<0,001
ИВЛ	45 (90%)	47 (32,2%)	<0,001
Длительность терапии и исход			
Длительность пребывания в стационаре, дни Ме (ДИ)**	20 (12-28)	13 (10,25 – 18)	<0,001
Длительность пребывания в ОРИТ, дни Ме (МКР)*	11,5 (7– 19,75)	0 (0 – 6,75)	<0,001
Длительность ИВЛ, дни Ме (ДИ)**	7 (2-10)	0 (0-1)	<0,001
Умерло	42 (84%)	42 (28,8%)	<0,001

Примечание – *Ме (МКР) – медиана и межквартильный размах, Ме (ДИ) – медиана и доверительный интервал

При помощи метода логистической регрессии разработана прогностическая модель для определения вероятности развития ИК. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 87,5% и 76,2%, соответственно (рисунок 2).

«Калькулятор вероятности инвазивного кандидоза у больного с COVID-19» доступен онлайн по ссылке: <https://fluctio.ru/calc/calc-inv-candid.html>. Оценка работоспособности калькулятора на экзаменационной выборке из 40 пациентов показала Se 75%, Sp 63,6%, общую точность 70%.

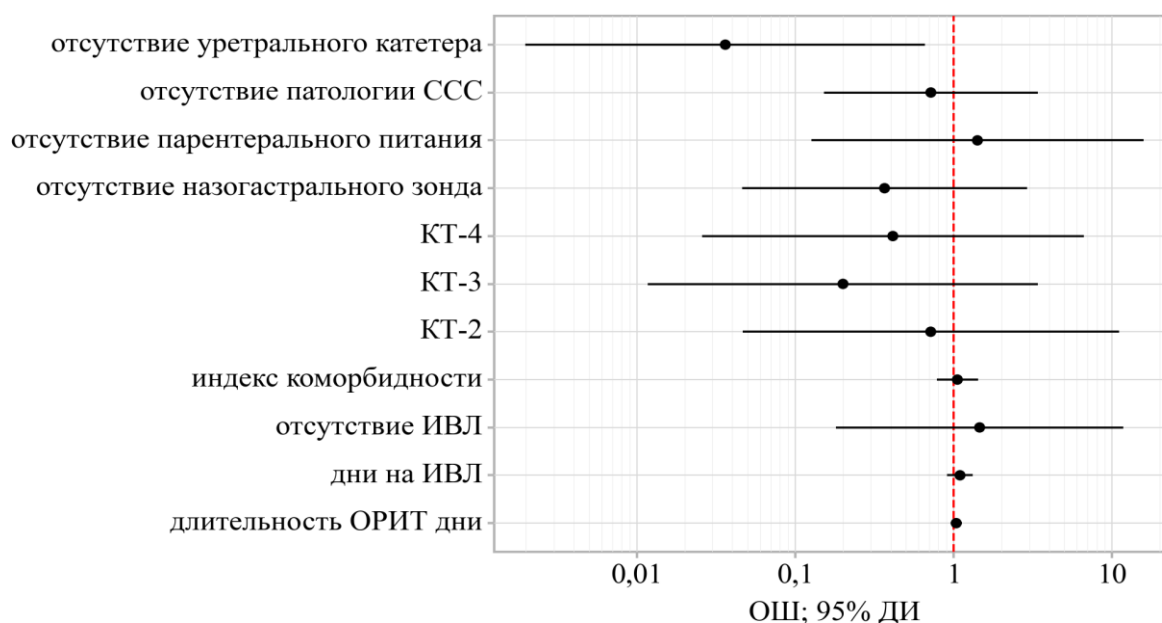


Рисунок 2 – Оценки отношения шансов с 95% доверительным интервалом для изучаемых предикторов ИК и НИК

Шестая глава посвящена изучению состава микробиоты ВДП у больных COVID-19. В период пандемии описаны случаи коинфекции SARS-CoV-2 с грибами и бактериями, являющимися компонентами оральной микробиоты (Rafiqul Islam S. M., 2022).

Изучен состав микробиоты ВДП у 12 пациентов с COVID-19 с использованием ампликонов гена 16S рРНК. 8 пациентов по результатам микробиологического исследования были инфицированы грибами рода *Candida*. При анализе бактериального состава обнаружено 18 основных таксонов бактерий с высокой долей условно-патогенных микроорганизмов: *Veillonella dispar* (19,7%), *Prevotella melaninogenica* (11,8%), представители родов *Streptococcus* (11%), *Staphylococcus* (9%) и семейства *Comamonadaceae* (7,4%). Роды (*Campylobacter*, *Enterococcus*, *Rothia dentocariosa*, *Actinomyces*, *Carnocytophaga* и др.) имели относительно низкую численность (<2,0%) (рисунок 3).

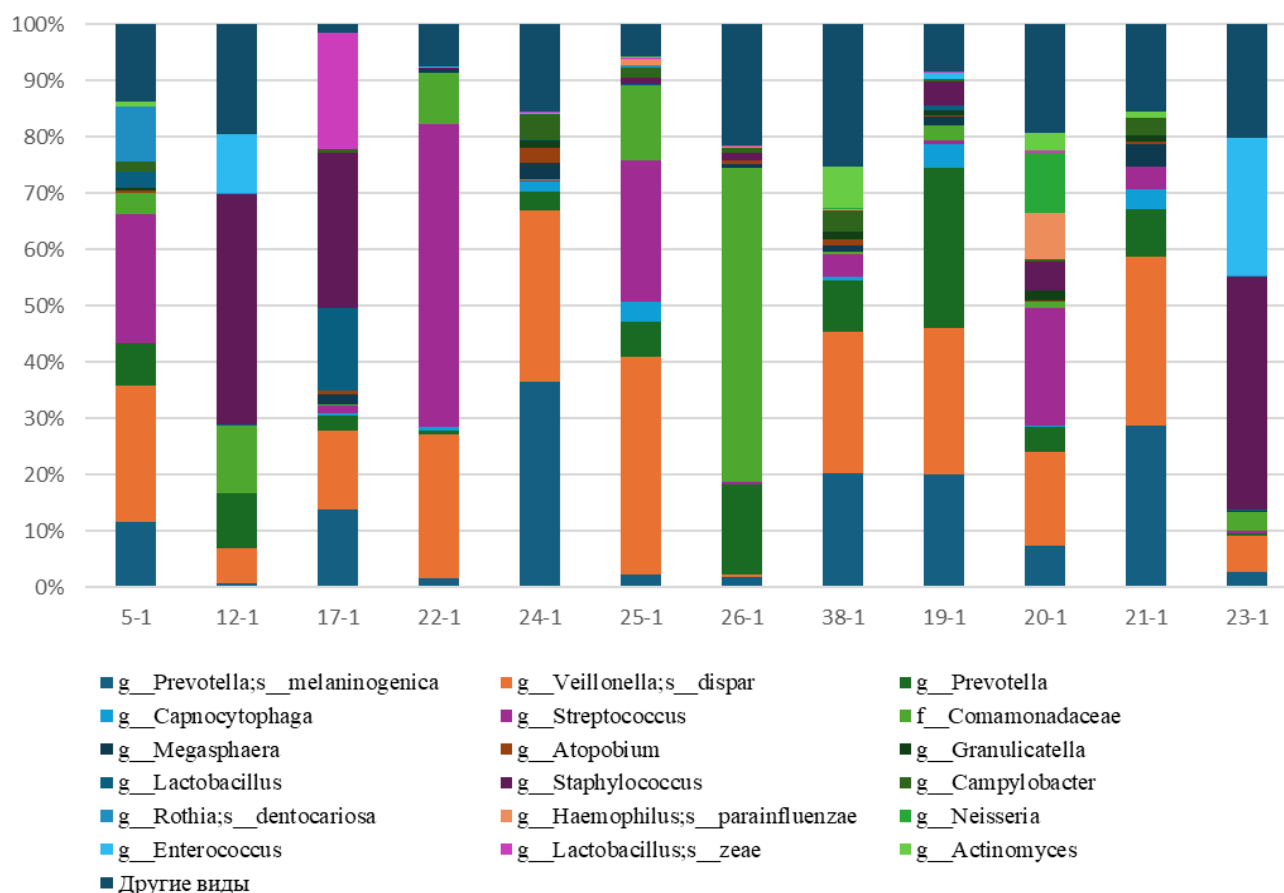


Рисунок 3 – Бактериальный состав мазков из носоглотки отобранных пациентов с COVID-19

Средние значения представленности бактериальных родов и видов в двух группах различались не более, чем на 2%. В группе *Candida*-положительных пациентов среднее значение индекса Шеннона 4,6 (CO 1,02), в группе *Candida*-

отрицательных – 5 (СО 0,99) ($p=1$). Несмотря на отсутствие значимых различий в составе микробиоты ВДП у пациентов, инфицированных и неинфицированных *Candida spp.*, тяжёлая инфекция SARS-CoV-2 сопровождалась выраженным дисбалансом респираторной микробиоты с преобладанием в ее составе оппортунистических грибов и бактерий с провоспалительным потенциалом, что может быть причиной развития бактериальных и грибковых суперинфекций.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционный стационар и обследованных микробиологически, распространенность кандидоза составила 8,6%. Кандиды обнаружены в ротоглотке – у 13,5%, в мокроте – у 18,7%, в БАЛ (у пациентов на ИВЛ) – у 14,5%, в моче – у 1,1%, в крови – у 0,04% обследованных пациентов. В ВДП доминировала *C. albicans* (81,5-85,2%), в НДП доля *C. albicans* составила 52,4%, не-*albicans* видов – 47,6% (*C. parapsilosis* – 23,8%, *C. glabrata* – 9,5%, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis* по 4,8%).

2. У 89,1% пациентов ОРИТ с тяжелым течением COVID-19 ротоглотка была инфицирована кандидами, обладающими множественной устойчивостью к антимикотикам. К флуконазолу были резистентны 87,8%, к вориконазолу – 78%, к амфотерицину В – 91,3%, кетоконазолу – 73,9%, клотримазолу – 91,3%, итраконазолу – 82,6%, натамицину – 91,3%, тербинафину – 86,9%, нистатину – 4,4% штаммов *Candida spp.*

3. У пациентов с COVID-19 орофарингеальный кандидоз диагностирован у 13,5% обследованных. Бронхолегочный кандидоз выявлен у 14,5% пациентов на ИВЛ. Кандидемия – у 0,04% пациентов с клиникой сепсиса, летальность составила 66,7%. Кандидурия выявлена у 1,1% пациентов, во всех случаях имела катетер-ассоциированный характер и бессимптомное течение. Кандидоз пищевода диагностирован у 4,4% эндоскопически обследованных пациентов, в 40,4% протекал бессимптомно; I степень поражения выявлена у 65,4%, II – у 27%, III – у 3,8%, IV – у 3,8%. Тяжелое поражение пищевода (III–IV степени) развивалось только при тяжёлом и крайне тяжёлом течении COVID-19.

4. COVID-19 в сочетании с инвазивным кандидозом в отличие от неинвазивного характеризуется более тяжелым течением. К предикторам ковид-ассоциированного инвазивного кандидоза (COVID-ИК) следует относить: старший возраст (Me 72 года vs 67 лет), наличие хронической патологии ССС (88% vs 65,8%), большой объем поражения легких КТ 3-4 (80% vs 39,1%) и развитие ДН 3 ст (92% vs 42,5%), высокие показатели СРБ (142,5 vs 80 мг/л), лактатдегидрогеназы (510 vs 340 Ед/л), ферритина (692 vs 417 нг/мл), прокальцитонина (0,35 vs 0,1 нг/мл), D-димера (2995 vs 696 ед/л) и выраженную лимфопению (0,72 vs 0,84 $\times 10^9$ /л), наличие назогастрального зонда (34,7% vs

4,7%), уретрального катетера (90% vs 32,2%), ЦВК (60% vs 10,3%) и ИВЛ (90% vs 10,3%).

5. Микробиом носоглотки у пациентов с COVID-19, инфицированных и неинфицированных кандидами, не имеет выраженных различий, но характеризуется повышенным содержанием патобионтов, способных вызвать инфекционный процесс в легких: *Veillonella dispar* (19,7%) *Prevotella melaninogenica* (11,8%), представителей родов *Streptococcus* (11%), *Staphylococcus* (9,5%) и семейства *Comamonadaceae* (7,4%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики COVID-ИК у больных ОРИТ рекомендуется использование онлайн калькулятора «Калькулятор вероятности инвазивного микоза у больного с COVID-19», включающего оценку следующих факторов: индекс коморбидности, наличие хронической патологии ССС, объем поражения легких по данным РКТ ОГК, длительность пребывания в ОРИТ, проведение и длительность проведения ИВЛ, парентеральное питание, наличие назогастрального зонда, уретрального катетера. Пациентам высокого риска инвазивного кандидоза следует начать эмпирическую терапию антимикотиками. Калькулятор доступен по ссылке: <https://fluctio.ru/calculator/calc-inv-candid.html>.

2. В связи с отсутствием корреляции между инфицированием грибами рода *Candida* верхних и нижних дыхательных путей не рекомендуется использовать результат микробиологического исследования мокроты и задней стенки глотки для диагностики бронхолегочного кандидоза.

3. В связи с высоким уровнем резистентности клинических штаммов кандид к азолам, полиенам, имидазолам – не рекомендуется профилактика и эмпирическая терапия ковид-ассоциированных кандидозов у пациентов ОРИТ препаратами данных групп. Для деколонизации слизистой полости рта от кандид рекомендуется местное применение нистатина.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением является исследование микробиоты верхних дыхательных путей и других биотопов у пациентов с COVID-19 с применением современных методов секвенирования. Уточнение роли дисбиотических изменений в колонизации и последующей инвазии грибов рода *Candida* позволит разработать новые подходы к ранней диагностике, профилактике и персонализированному лечению кандидозной инфекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Клинико-лабораторная характеристика тяжелых форм COVID-19 / И. В. Николаева, С. Е. Гусева, М. Р. Гатауллин [и др.] // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 49–54.**
2. Микробная колонизация ротоглотки у реанимационных пациентов с COVID-19 / И. В. Николаева, С. Е. Гусева, А. И. Загидуллина [и др.] // Бактериология. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 57–58.
- 3. Частота колонизации ротоглотки и резистентность к азолам грибов *Candida spp.*, выделенных у реанимационных пациентов с COVID-19 / С. А. Лисовская, Г. Ш. Исаева, И. В. Николаева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 347–354. – DOI: 10.15789/2220-7619-CAA-2059.**
4. Мифтахова, С. Е. Вторичные грибковые инфекции у пациентов с COVID-19 / С. Е. Мифтахова, И. В. Николаева // Микробиология в современной медицине : материалы XI Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием. – Казань : Казанский государственный медицинский университет, 2023. – С. 54–57.
5. Мифтахова, С. Е. Кандидозы у больных COVID-19 / С. Е. Мифтахова, И. В. Николаева, Е. Ф. Юмангулова // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания : материалы X Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием. – 2023. – С. 157–159.
- 6. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей сепсиса у больных COVID-19 / И. В. Николаева, Л. Р. Гайнатуллина, С. Е. Гусева [и др.] // Практическая медицина. – 2024. – Т. 22, № 2. – С. 90–95.**
- 7. Кандидозный эзофагит у пациентов с COVID-19 / И. В. Николаева, С. Е. Мифтахова, Л. Р. Гайнатуллина [и др.] // Практическая медицина. – 2024. – Т. 22, № 2. – С. 84–89.**
8. Мифтахова, С. Е. Кандидемия у пациентов с COVID-19 / С. Е. Мифтахова, И. В. Николаева // Сборник тезисов IV ежегодной конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения». – Москва, 2024. – С. 43.
9. Мифтахова, С. Е. Кандидурия у пациентов с COVID-19 / С. Е. Мифтахова, И. В. Николаева // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : сборник трудов XVI ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – Москва, 2024. – С. 138.

10. Мифтахова, С. Е. Кандидозы у пациентов с COVID-19: научный обзор / С. Е. Мифтахова, И. В. Николаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2025. – Т. 30, № 1. – С. 45–52.
11. Микробиом крови у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 / Е. А. Куприянова, И. В. Николаева, Л. Р. Гайнатуллина [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2026. – Т. 15, № 1. – С. 100–109.
12. Николаева, И. В. Микробиота верхних дыхательных путей у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 / И. В. Николаева, Е. А. Куприянова, С. Е. Мифтахова // Практическая медицина. – 2026. – Т. 24, № 1. – С. 60–66.
13. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025623911 РФ. Кандидозы у пациентов с COVID-19 / И. В. Николаева, С. Е. Мифтахова. – Заявл. 04.08.2025 ; опубли. 19.09.2025.
14. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2026617710 РФ. Калькулятор для расчета вероятности развития инвазивного кандидоза у пациентов с COVID-19 / И. В. Николаева, С. Е. Мифтахова. – Заявл. 10.03.2026 ; опубли. 19.03.2026.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ – антибиотикотерапия
 БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
 БЛК – бронхолегочный кандидоз
 ВДП – верхние дыхательные пути
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ДИ – доверительный интервал
 ДН – дыхательная недостаточность
 ЗСГ – задняя стенка глотки
 ИВЛ – инвазивная вентиляция легких
 ИК – инвазивный кандидоз
 КАК – ковид-ассоциированный кандидоз
 МИК – минимальная ингибирующая концентрация
 МКР – межквартильный размах
 НДП – нижние дыхательные пути
 НИК – неинвазивный кандидоз
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 ОФК – орофарингеальный кандидоз
 ОШ – отношение шансов
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РКТ – рентгеновская компьютерная томография
 РКТ ОГК – рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки

РНК – рибонуклеиновая кислота

СОП – стандартная операционная процедура

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

СРБ – С-реактивный белок

ССС – сердечно-сосудистая система

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦВК – центральный венозный катетер

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

COVID-ИК – ковид-ассоциированный инвазивный кандидоз

Me – медиана

ROC-анализ (receiver operating characteristic) – метод сравнения и оценки качества моделей бинарных классификаторов с нахождением оптимального порога разделения для отнесения объектов к тому или иному классу путем построения ROC-кривых

WHO – World Health Organization, Всемирная организация здравоохранения