

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Городина Владимира Николаевича на диссертационную работу Мифтаховой Софьи Евгеньевны «Клинико-микробиологическая характеристика кандидозной инфекции у пациентов с COVID-19», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы выполненной работы

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 стала причиной более 700 миллионов случаев заболевания и 7 миллионов смертей во всем мире. Даже после отмены пандемии в мае 2023 года SARS-CoV-2 сохраняет статус значимой угрозы для глобального здравоохранения.

Пандемия SARS-CoV-2 не только продемонстрировала уязвимость системы здравоохранения перед новыми вирусными угрозами, но и выявила весь спектр вторичных грибковых осложнений, которые ранее у пациентов без выраженной иммуносупрессии встречались значительно реже. Кандидоз, будучи доминирующим микозом у госпитализированных больных COVID-19, до сих пор остается недостаточно изученным с точки зрения этиологической структуры, клинических вариантов, факторов риска инвазивных форм и уровня антимикотической резистентности. Особую обеспокоенность вызвал стремительный рост заболеваемости инвазивными микозами, включая кандидоз, аспергиллез и мукормикоз. По данным мировой литературы, частота выявления грибковых инфекций у госпитализированных пациентов варьировала в широких пределах — от 1,5% в Италии до трети всех случаев (33,3%) в Китае.

Доминирующее положение среди оппортунистических микозов у больных COVID-19 занял кандидоз. Основным этиологическим агентом традиционно выступает *Candida albicans*, однако в период пандемии заметно

возросла роль не-albicans видов — *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, а также полирезистентной *C. auris*.

Особую значимость работе придает тот факт, что многие клинические проявления кандидоза у больных COVID-19 неспецифичны и маскируются под тяжелый вирусный сепсис, а рутинные микробиологические методы обладают низкой чувствительностью. В этой связи разработка прогностических моделей и совершенствование диагностических подходов, чему посвящена диссертация, являются своевременными и крайне востребованными.

Таким образом, диссертационная работа Мифтаховой Софьи Евгеньевны, посвященная изучению клинической и микробиологической характеристики кандидозной инфекции, а также оптимизации диагностики инвазивного кандидоза у пациентов с COVID-19, является актуальной для медицинской науки и практического здравоохранения. Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, под руководством доктора медицинских наук, профессора Николаевой Ирины Венидиктовны.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается определённым в соответствии с целью и задачами дизайном и современными методами исследования (лабораторными, инструментальными), а также достаточным объёмом клинических наблюдений. Исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины и носит ретроспективный характер, объединяя дескриптивный и аналитический компоненты.

Объём выборки (результаты микробиологических исследований 7828 пациентов, госпитализированных с COVID-19, этиологический анализ 674 пациентов КВИ, инфицированных грибами рода *Candida*, основная группа

пациентов для анализа клинической картины из 196 пациентов, контрольная группа из 60 пациентов с отрицательными тестами на *Candida spp.*) является достаточным для получения статистически достоверных результатов.

Дизайн исследования смешанный (ретроспективное дескриптивное исследование, исследование по типу «случай-контроль», поперечное исследование, обсервационное кросс-секционное исследование и проспективное описательное исследование), реализован в несколько этапов. На начальном этапе автором был проведён анализ результатов микробиологических исследований широкого спектра клинического материала (кровь, моча, мазки с задней стенки глотки, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, биоптаты слизистой пищевода), полученного от когорты пациентов с COVID-19, находившихся на стационарном лечении в период 2021–2022 годов. Это позволило не только установить частоту регистрации различных клинических форм кандидоза и видовую структуру возбудителей рода *Candida*, но и оценить их профиль чувствительности к антимикотическим препаратам.

Второй этап исследования был нацелен на детализацию клинической картины и идентификацию факторов риска, ассоциированных с развитием кандидозной инфекции у больных COVID-19. Ключевой раздел работы реализован в дизайне ретроспективного аналитического исследования и посвящён поиску дифференциально-диагностических критериев, позволяющих отличить инвазивный кандидоз от неинвазивных форм. Применение метода логистической регрессии позволило выявить комплекс предикторов, с высокой долей вероятности указывающих на угрозу развития инвазивного кандидоза.

Завершающий фрагмент диссертации содержит описание результатов метагеномного анализа микробиоты ротоглотки, выполненного методом секвенирования нового поколения, что отражает современный уровень исследований.

Статистическая обработка проведена соответственно выбранному дизайну исследования. 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 (хи-квадрат) Пирсона, критерий Фишера и метод максимального правдоподобия. Оценка выживаемости проводилась с помощью метода Каплана-Мейера. Для оценки альфа-разнообразия бактериального сообщества вычислялся индекс Шеннона. Полученные данные бактериального состава анализировались в программе «Excel».

Для построения прогностической модели исходов применён метод бинарной логистической регрессии, а её диагностическая состоятельность верифицирована при помощи ROC-анализа. Совокупность этих подходов обеспечивает высокий уровень достоверности выводов и практических рекомендаций.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа содержит ряд принципиально новых результатов, имеющих фундаментальное и прикладное значение.

Впервые на репрезентативной выборке (7828 пациентов, 425 случаев кандидоза) автором проведена комплексная оценка распространенности кандидозной инфекции у госпитализированных больных COVID-19 с детальным анализом видового состава *Candida* spp. в зависимости от локализации процесса. Показано, что в верхних дыхательных путях доминирует *C. albicans* (81,5–85,2%), тогда как в нижних дыхательных путях доля не-*albicans* видов достигает 47,6% (*C. parapsilosis* – 23,8%, *C. glabrata* – 9,5% и др.). Этот факт имеет прямое клиническое значение для выбора эмпирической антимикотической терапии.

Проведён комплексный анализ ковид-ассоциированного кандидоза (КАК), который включил детальное описание этиологической структуры, клинической картины, оценку антимикотикочувствительности клинических изолятов *Candida spp.*, а также впервые, на основе многофакторного регрессионного анализа определение предикторов развития инвазивного кандидоза.

В работе впервые с использованием метагеномного секвенирования изучено состояние микробиома носоглотки у больных COVID-19, инфицированных и неинфицированных кандидами. Установлено, что для данной категории пациентов характерен выраженный дисбиоз с доминированием условно-патогенных микроорганизмов (*Veillonella dispar*, *Prevotella melaninogenica*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*), что расширяет представления о патогенезе вторичных инфекций.

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.

Практическая значимость диссертационной работы

Полученные автором новые данные о видовом составе возбудителей кандидоза различной локализации у больных COVID-19 имеют важное значение для оптимизации этиотропной терапии ковид-ассоциированного кандидоза.

Описание клинической картины различных форм кандидозной инфекции – орофарингеального кандидоза, кандидозного эзофагита, бронхолёгочного поражения, кандидурии и кандидемии – позволит улучшить клиническую диагностику кандидоза различной локализации на основании характерных симптомов и синдромов.

Важное практическое значение имеют выявленные автором предикторы развития инвазивного кандидоза у госпитализированных пациентов с COVID-

19. Эти данные позволяют формировать группы высокого риска и осуществлять персонифицированный подход к их обследованию и терапии.

Важным для рационального использования антимикотиков является установленный в работе факт высокой резистентности циркулирующих штаммов *Candida* spp. к азоловым препаратам и ряду других групп антимикотиков, что должно быть учтено при проведении профилактики и выборе стартовой эмпирической терапии кандидозов у данной категории больных.

Внедрение результатов исследования

Разработанный по результатам диссертационного исследования «Калькулятор для расчета вероятности развития инвазивного кандидоза у пациентов с COVID-19» включен в стандарты диагностики и лечения больных COVID-19 и внедрен в лечебную работу Республиканской клинической инфекционной больницы, Республиканской клинической больницы Республики Татарстан, поликлинического отделения 12 городской больницы г. Казани. Теоретические положения и практические рекомендации используются в учебном процессе кафедр инфекционных болезней, детских инфекций и внутренних болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

По результатам проведенного исследования получено свидетельство государственной регистрации базы данных «Кандидозы у пациентов с COVID-19», свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ «Калькулятор для расчета вероятности развития инвазивного кандидоза у пациентов с COVID-19».

Предложенные практические рекомендации рекомендуется использовать в лечебно-профилактических учреждениях, оказывающих помощь больным с COVID-19, в медицинских ВУЗах и профильных кафедрах на факультете последипломной и дополнительной профессиональной переподготовки врачей-инфекционистов.

Апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях

Результаты исследования прошли апробацию на конгрессах и научно-практических конференциях различного уровня, в том числе международного, всероссийского и регионального. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 7 - в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, в том числе 3 – в научных изданиях, входящих в базы данных SCOPUS, RSCI. Публикации по теме диссертации полностью соответствуют содержанию работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Личный вклад автора включал: организацию исследования, разработку клинического протокола исследования, проведение аналитического обзора литературы; создание базы данных; статистический анализ полученных результатов; систематизацию полученных результатов, подготовку материалов к публикации; формулирование выводов и практических рекомендаций.

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации

Диссертация построена по традиционному плану: включает введение, обзор литературы, главу с материалами и методами исследования, 4 главы результатов собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации. Диссертационная работа изложена на 140 страницах машинописного текста. Список литературы содержит 271 источник,

датированных преимущественно последними 5-7 годами. Работа иллюстрирована 28 таблицами, 16 рисунками и 1 приложением. Диссертация имеет завершённый характер, поскольку цель работы достигнута, все поставленные автором задачи успешно решены, полученный фактический материал статистически обработан и проанализирован, выводы конкретны и логически вытекают из ее содержания, практические рекомендации четко сформулированы и носят адресный характер. Диссертация написана грамотным научным языком.

Введение полностью раскрывает актуальность проблемы, обосновывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Цель работы лаконична, конкретна, сформулированные задачи соответствуют поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, состоят из 4 пунктов.

Обзор литературы, представленный в диссертации, свидетельствует о глубокой проработке темы с знакомстве автора с мировым научным контекстом. Автор всесторонне осветил современное состояние проблемы грибковых инфекций у пациентов с COVID-19, уделив особое внимание кандидозу. В обзоре систематизированы актуальные сведения об эпидемиологии, этиологии, особенностях клинической картины, подходах к диагностике и лечению кандидоза. Логичным завершением обзора служит аргументированное заключение, которое убедительно обосновывает необходимость выполнения настоящего диссертационного исследования.

В главе «Материал и методы» представлены дизайн и этапы исследования, характеристика пациентов, критерии включения и исключения в исследование, рассчитан необходимый объём выборки, методы исследований (лабораторные, инструментальные, микробиологические, метагеномные), а также представлены методология и математическая обработка результатов исследования.

Собственные исследования автора изложены в главах 3–6 и отличаются чёткой структурой. В третьей главе проанализированы частота кандидозной инфекции и видовая структура возбудителей рода *Candida* в различных

биологических локусах, а также определён профиль чувствительности к антимикотикам у штаммов кандид, выделенных от пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Четвёртая глава посвящена детальному описанию клинической картины различных форм кандидоза и анализу выживаемости в когорте больных с коинфекцией COVID-19 и кандидозом. В пятой главе определены предикторы развития инвазивных форм кандидоза у больных тяжелой формой COVID-19 и на основе многофакторного анализа с использованием бинарной логистической регрессии создана прогностическую модель. В 6 главе представлены результаты метагеномного исследования состава орального микробиома у пациентов с COVID-19.

Диссертация написана грамотным научным языком, материал изложен последовательно и логично. Все полученные результаты тщательно систематизированы и представлены в наглядных таблицах. В заключении проведено грамотное обсуждение собственных данных в контексте мировой литературы. Выводы и практические рекомендации, четко сформулированы, объективны и научно обоснованы, вытекают из содержания работы, полностью соответствуя поставленным целям и задачам.

Автореферат полно отображает содержание самой работы.

Работа заслуживает положительной оценки.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний не имею, в то же время в качестве дискуссии считаю необходимым задать диссертанту следующие вопросы:

1. В работе для диагностики бронхолегочного кандидоза (БЛК) использовался критерий $>10^4$ КОЕ/мл в БАЛ. Однако, учитывая, что у 38% пациентов в БАЛ были обнаружены бактериально-грибковые ассоциации, как вы дифференцировали истинную грибковую пневмонию от колонизации или вирусно-бактериальной инфекции, особенно учитывая неспецифичность КТ-картины? Не могли бы вы подробнее описать алгоритм принятия решения о назначении антимикотической терапии в таких сложных случаях?

2. В работе показано, что в 40,4% случаев кандидоз пищевода протекал бессимптомно и был выявлен при ЭГДС по поводу анемии. Рекомендуете ли Вы проводить скрининговую эндоскопию всем пациентам с тяжелым COVID-19 для выявления этой формы кандидоза, или только пациентам с определенными факторами риска (например, получающим высокие дозы ГКС)? Какова клиническая целесообразность лечения бессимптомного эзофагита в данной когорте?

3. В вашем исследовании микробиома не выявлено значимых различий между *Candida*-позитивными и *Candida*-негативными пациентами, но отмечен общий дисбиоз с преобладанием патобионтов (*Veillonella dispar*, *Prevotella melaninogenica* и др.). Как вы интерпретируете этот факт? Может ли наличие *Candida* быть всего лишь маркером тяжести дисбиоза, а не независимым фактором, и какие перспективы вы видите в коррекции микробиоты для снижения риска суперинфекций у таких пациентов?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мифтаховой С.Е. на тему «Клинико-микробиологическая характеристика кандидозной инфекции у пациентов с COVID-19», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по оптимизации диагностики кандидоза у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, что имеет существенное значение для инфекционных болезней.

По своей актуальности, новизне проведенных исследований, теоретической и практической значимости диссертационная работа Мифтаховой С.Е. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., в действующей редакции Постановления Правительства Российской

Федерации №1382 от 16 октября 2024 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Мифтахова Софья Евгеньевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.) необходимых для работы объединенного диссертационного совета 99.2.061.02.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор  В.Н. Городин

«15» июля 2026 г.

Подпись д.м.н., профессора Городина Владимира Николаевича заверяю:

Учёный секретарь Учёного совета
доктор философских наук, профессор

 Т.А. Ковелина

«15» июля 2026 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4. Тел: 8 (861) 268-36-84
Сайт: <https://www.ksma.ru/> E-mail: corpus@ksma.ru