

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Павелкиной Веры Федоровны 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

Несмотря на завершение острой фазы пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 остаётся серьёзной проблемой для практического здравоохранения в связи с высокой генетической изменчивостью и эпидемическим потенциалом возбудителя, а также тяжестью течения у пациентов из групп риска.

У больных COVID-19 в ходе пандемии отмечался значительный рост частоты вторичных грибковых инфекций. Кандидоз, аспергиллез и мукормикоз стали серьезными суперинфекциями, утяжеляющими течение коронавирусной инфекции и повышающими летальность.

В структуре грибковых осложнений COVID-19 доминировала кандидозная инфекция, которая протекала в различных клинических формах. Особую опасность для пациентов представляют инвазивные формы кандидоза, диагностика которых сложна в связи с низкой чувствительностью культуральных методов исследования.

В связи с этим диссертационное исследование Мифтаховой С.Е., посвященное 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 И.В.

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

Достоверность и обоснованность ключевых положений диссертации Мифтаховой С.Е. определяются использованием методологических стандартов научно обоснованной медицинской практики, адекватного дизайна исследования, соответствующего поставленным задачам на этапе планирования, а также достаточным для проведения статистического анализа количеством наблюдений. Работа сочетает в себе элементы описательного и аналитического исследования, полностью отвечает современным стандартам доказательной медицины.

Исследование проведено в несколько этапов. На первом этапе автором проанализированы результаты микробиологического исследования образцов крови, мочи, мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, мазков из ротоглотки и пищевода, полученных от госпитализированных пациентов с COVID-19 в 2021–2022 годах, что позволило определить распространённость кандидоза, его этиологическую структуру и чувствительность клинических штаммов кандид к антимикотикам.

В рамках второго этапа, выполненного в формате «случай-контроль», автором изучены клиничко-лабораторные особенности различных форм кандидоза (орофарингиальный кандидоз, бронхолегочной кандидоз, кандидурия, кандидозный эзофагит, кандидемия) и предикторов развития инвазивного кандидоза. С помощью регрессионного анализа автор определил совокупность признаков, позволяющих дифференцировать инвазивные и поверхностные формы кандидоза.

Отдельного внимания заслуживает раздел, посвящённый изучению микробиома верхних дыхательных путей с применением молекулярно-генетические метода идентификации бактерий.

Убедительность полученных результатов подкрепляется корректной статистической обработкой. Автором использован значительный спектр методов описательной и аналитической статистики с определением U-критерия Манна-Уитни, критерия ранговой корреляции Спирмена, критерия серий Вальда-Вольфовица, χ^2 в четырехпольных таблицах, критерия χ^2 Пирсона, критерия Фишера и метода максимального правдоподобия. Оценка выживаемости проводилась с помощью метода Каплана-Мейера. Для оценки альфа-разнообразия бактериального сообщества вычислялся индекс Шеннона. Для построения прогностической модели вероятности развития инвазивного кандидоза использовалась логистическая регрессия и ROC-анализ. Всё это позволяет заключить, что выводы и практические рекомендации, представленные в работе, являются в полной мере обоснованными.

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.

Научная новизна результатов диссертации, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Установлена частота встречаемости (8,6%) кандидоза у пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционный стационар.

Определен видовой спектр возбудителей кандидоза различной топической локализации. Доказано доминирование *Candida albicans* при поражении верхних дыхательных путей (82,4%), тогда как на долю не-*albicans* видов (*C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*) пришлось 17,6%. В структуре бронхолегочного кандидоза этиологическая роль *C. albicans*

составила 52,4%, а не-*albicans* (*C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*) – 47,6%. При кандидемии *C. albicans* идентифицирована в 67% случаев, не-*albicans* виды (*C. tropicalis*) – в 33%. Этиологическим агентом кандидурии в 85,2% наблюдений выступал вид *C. albicans*, в 14,5% – не-*albicans* (*C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*).

Описана клиника и эндоскопические проявления кандидозного эзофагита у больных COVID-19.

Изучен микробиом носоглотки у пациентов с COVID-19 в зависимости от колонизации грибами рода *Candida*. В обеих группах выявлена повышенная концентрация условно-патогенных микроорганизмов: *Veillonella dispar* (19,7%), *Prevotella melaninogenica* (11,8%), представителей родов *Streptococcus* (11%), *Staphylococcus* (9%) и семейства *Comamonadaceae* (7,4%).

Впервые разработан диагностический алгоритм идентификации инвазивного кандидоза у пациентов с ковид-ассоциированным кандидозом.

Практическая значимость результатов, полученных автором диссертации

В работе получены новые данные об этиологической структуре и клинических проявлениях кандидозов различной локализации у больных COVID-19, что позволяет оптимизировать тактику профилактических, диагностических и лечебных мероприятий при развитии кандидоза в этой группе больных.

Установлено, что обнаружение грибов в мокроте и мазках из ротоглотки не является надежным маркером инвазивного бронхолегочного кандидоза.

Выявлен высокий уровень резистентности к азольным антимикотикам штаммов *Candida spp*, что делает профилактику и эмпирическую терапию кандидозов данными препаратами нецелесообразной. В то же время

выявлена высокая чувствительность кандид к нистатину, в связи с чем целесообразно его применение для деколонизации слизистых оболочек.

Для дифференциальной диагностики инвазивного и неинвазивного кандидоза разработана прогностическая модель (чувствительность – 85,7%, специфичность – 76,2%) и реализующий ее онлайн-калькулятор «Калькулятор для расчета вероятности развития инвазивного кандидоза у пациентов с COVID-19». Полученные данные позволяют оптимизировать тактику ведения пациентов с его инвазивными формами ковид-ассоциированного кандидоза.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены 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».

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Результаты исследования прошли апробацию на конгрессах и научно-практических конференциях различного уровня, в том числе международного, всероссийского и регионального уровней. Результаты исследования нашли отражение в 14 научных работах, 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. Автором получено свидетельство государственной регистрации базы данных и 1 программы ЭВМ.

Содержание диссертации, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа Мифтаховой Г.Е. изложена на 140 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 4 глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список литературы включает 271 источник. Диссертация содержит 28 таблиц, 16 рисунков и 1 приложение.

В разделе «Введение» обоснована актуальность диссертационного исследования, отражена степень разработанности темы, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, материал и методы исследования, положения, выносимые на защиту; отражены степень достоверности и апробации работы, личный вклад автора, внедрение результатов исследования.

Обзор литературы написан грамотным научным языком и даёт исчерпывающее представление о современном состоянии проблемы микозов у пациентов с COVID-19. В обзоре отражены распространённость, этиологическая структура, клинические особенности, подходы к диагностике и лечению микозов у пациентов с COVID-19. Заключение по обзору логично подводит к обоснованию цели и задач диссертационной работы.

Глава «Материал и методы» содержит подробное описание дизайна исследования, критериев отбора пациентов, методик лабораторного и

инструментального обследования, включая генетическое секвенирование 16S рРНК. Проведён корректный расчёт необходимого размера выборки. Все исследования выполнены в соответствии с актуальными российскими и международными стандартами.

В третьей главе автором проанализированы частота выделения и видовой спектр грибов *Candida* в различных локусах, а также определена чувствительность клинических изолятов кандид к антимикотикам.

Четвёртая глава посвящена клинической характеристике различных форм кандидоза и анализу выживаемости пациентов. Среди микробиологически обследованных пациентов зарегистрированы следующие клинические формы: орофарингеальный кандидоз (13,5%), кандидозный эзофагит среди обследованных ЭГДС (4,4%), инфекция мочевой системы (1,1%), бронхолегочный кандидоз у пациентов на ИВЛ (14,5%) и кандидозный сепсис (0,04%).

В пятой главе на основании многофакторного анализа выявлены предикторы инвазивного кандидоза. По результатам однофакторного анализа к числу потенциальных предикторов развития ковид-ассоциированного инвазивного кандидоза относились: возраст, степень тяжести течения COVID-19, объем поражения легких по данным рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки, а также наличие дыхательной недостаточности. При помощи метода логистической регрессии разработана прогностическая модель для определения вероятности развития инвазивного кандидоза.

Шестая глава содержит результаты изучения состава микробиома верхних дыхательных путей у пациентов, инфицированных и неинфицированных кандидами. Выявлена высокая частота выявления некультивируемых патобионтов, способных вызвать инфекционный процесс в легких.

В заключении приводится обсуждение полученных результатов, сопоставляя их с доступными данными отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации.

Выводы конкретные, они соответствуют задачам научной работы, основным положениям диссертации и вытекают из содержания работы. Практические рекомендации имеют большую ценность для клиницистов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, отражает суть проведенного исследования, выводы и практические рекомендации. Форма изложения соответствует предъявляемым требованиям.

В целом диссертационная работа Мифтаховой С.Е. отличается целостностью, завершенностью, соответствием научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Она выполнена на высоком методическом уровне, достаточном клиническом материале и объеме исследований для решения поставленных задач и обоснования выносимых на защиту положений и выводов.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Мифтаховой С.Е. «Клинико-микробиологическая характеристика кандидозной инфекции у пациентов с COVID-19» нет. Имеющиеся стилистические погрешности в тексте диссертации не снижают ее значимости и не влияют на общее положительное впечатление о работе.

В порядке дискуссии прошу диссертанта ответить на следующие вопросы:

1. В Вашей работе показано, что культуральное исследование крови обладает недостаточной чувствительностью для диагностики инвазивного кандидоза. В то же время Вы используете в качестве основного инструмента прогностическую модель. Как Вы видите место современных лабораторных маркеров, таких как (1,3)- β -D-глюкан или маннановый антиген, в реальной клинической практике?

2. Вы рекомендуете отказаться от эмпирической терапии азолами у пациентов с COVID-19 в ОРИТ. Какой алгоритм стартовой терапии Вы предлагаете для пациента с высоким риском инвазивного кандидоза, учитывая высокую долю не-albicans видов?

3. Вы не выявили значимых различий в микробиоте верхних дыхательных путей у пациентов, инфицированных и неинфицированных *Candida spp.* Как в таком случае Вы можете интерпретировать роль микробного дисбиоза в патогенезе кандидозной инфекции?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мифтаховой С.Е. на тему «Клинико-микробиологическая характеристика кандидозной инфекции у пациентов с COVID-19», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Николаевой Ирины Венидиктовны, 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 совершенствованию диагностики кандидозной инфекции у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, что имеет существенное значение для медицинской науки и для специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Мифтахова С.Е. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Согласна 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
с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии
ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» Министерства науки
и высшего образования Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор  Вера Федоровна Павелкина

«2» сентября 2026г.

Павелкина Вера Федоровна, доктор медицинских наук (14.01.09), профессор
Медицинский институт Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет имени Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего
образования Российской Федерации.

Адрес организации: 430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, г. Саранск, ул.
Большевикская, 68, Телефон: +7 (8342) 243732; +7 (8342) 472913; +7 (8342) 244888;
E mail: mrsu@mrsu.ru; официальный сайт: <https://www.mrsu.ru>;
электронный адрес оппонента: pavelkina@rambler.ru

