

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕФТОЛОЗАНА-ТАЗОБАКТАМА ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ В ЛЕЧЕБНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ТРЕТЬЕГО УРОВНЯ И ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ МЕЖБОЛЬНИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ

С.Г.Парванян, Д.А.Шелухин, Т.М.Ворошилова

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова» МЧС России,  
Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Отмечено, что нозокомиальные инфекции являются серьезной угрозой безопасности пациентов стационаров в силу своей высокой распространенности и высокого уровня летальности. Рассмотрены перспективы применения нового антибактериального препарата цефтолозан-тазобактам в качестве стартовой эмпирической терапии у пациентов с высоким риском развития нозокомиальной инфекции, вызванной микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, в лечебной медицинской организации (ЛМО) 3-го уровня и во время проведения межбольничной медицинской эвакуации.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, зербакса, лечебная медицинская организация 3-го уровня, межбольничная медицинская эвакуация, нозокомиальная инфекция, тазобактам, цефтолозан, эмпирическая антибактериальная терапия

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов

**Для цитирования:** Парванян С.Г., Шелухин Д.А., Ворошилова Т.М. Перспективы применения цефтолозана-тазобактама при оказании медицинской помощи пациентам в лечебной медицинской организации третьего уровня и во время проведения межбольничной медицинской эвакуации // Медицина катастроф. 2021. №1. С. 35-40. <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2021-1-35-40>

## PROSPECTS FOR USE OF CEFTOLOSAN-TAZOBACTAM IN PROVIDING MEDICAL CARE TO VICTIMS IN A THIRD-LEVEL HOSPITAL AND DURING INTER-HOSPITAL MEDICAL EVACUATION

S.G.Parvanyan, D.A.Shelukhin, T.M.Voroshilova

Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** It is noted that nosocomial infections are a serious threat to the safety of hospital patients due to their high prevalence and high mortality rate. The prospects of using a new antibacterial drug ceftolozan-tazobactam as a starting empirical therapy in patients with a high risk of nosocomial infection caused by multidrug-resistant microorganisms in a level III hospital and during inter-hospital medical evacuation are considered.

**Key words:** antibiotic resistance, ceftolozan, empirical antibacterial therapy, inter-hospital medical evacuation, level III hospital, nosocomial infection, tazobactam, zerbaxa

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest

**For citation:** Parvanyan S.G., Shelukhin D.A., Voroshilova T.M. Prospects for Use of Ceftolozan-Tazobactam in Providing Medical Care to Victims in a Third-Level Hospital and during Inter-Hospital Medical Evacuation. *Meditsina Katastrof* = Disaster Medicine. 2021; 1: 35-40 (In Russ.). <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2021-1-35-40>

### Контактная информация:

**Парванян Сергей Георгиевич** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации №3

**Адрес:** Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2

**Тел.:** +7 (921) 983-48-79

**E-mail:** parvanian@yandex.ru

### Contact information:

**Sergey .G.Parvanyan** – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Reanimation No. 3

**Address:** 4/2, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russia

**Phone:** +7 (921) 983-48-79

**E-mail:** parvanian@yandex.ru

Инфекционные осложнения являются серьезной угрозой безопасности пациентов стационаров в силу своей высокой распространенности и высокого уровня летальности.

Развитие инфекционных осложнений у пострадавших с политравмой практически является закономерным этапом, возникающим с частотой от 1,5% – при легких травмах до 90% – при тяжелых, что в общей выборке составляет не менее 50% от общего числа госпитализированных с травмами [1]. В III периоде травматической болезни – 3-и – 10-е сутки – частота развития инфекционных осложнений превышает 80% [2]. У обожженных, переживших период ожогового шока, инфекционные осложнения являются ведущей причиной летальности в 85–100% случаев, начиная с 3-х суток [3].

Характерно, что госпитальная микрофлора обнаруживается в 85–100% случаев инфекционных осложнений политравмы [4, 5].

Наиболее серьезную проблему представляют собой нозокомиальные инфекции, вызванные мультирезистентными и панрезистентными штаммами бактерий. Возбудители с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) – резистентны к трем и более классам антибиотиков; со значительной (extensively) лекарственной устойчивостью (XDR) – резистентны ко всем, кроме одного или двух, классам антибиотиков; панрезистентные (PDR) – устойчивы ко всем известным классам препаратов. Резистентность к карбапенемам грамотрицательных бактерий, за исключением видов с природной устойчивостью к этим препаратам, является маркером XDR или PDR [6].

Согласно данным российских клинических рекомендаций программы «СКАТ», наибольшая распространенность нозокомиальных инфекций отмечена в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – 26,28%. Нозокомиальные инфекции характеризуются более тяжелым течением по сравнению с внебольничными. При нозокомиальной инфекции развитие тяжелого сепсиса с полиорганной недостаточностью (43,8%) и септического шока (12,5%) наблюдается достоверно чаще по сравнению с внебольничными инфекциями – 16,3 и 2,9% соответственно [7].

Пациенты, находящиеся в ОРИТ, особенно восприимчивы к инфекции ввиду тяжести их состояния, снижения защитных иммунных механизмов, наличия фоновых заболеваний (сахарный диабет, злокачественные новообразования и др.), большого количества инвазивных процедур, включая введение медикаментов и растворов, наличия персистирующих потенциальных ворот инфекции – дренажи, катетеры, электроды [8].

С другой стороны, в условиях высокой нагрузки и нехватки персонала нередки ситуации, при которых сотрудники отделений реанимации и интенсивной терапии уделяют недостаточно внимания мероприятиям по предупреждению распространения внутрибольничной инфекции, в частности, гигиене рук. Результатом является кросс-контаминация пациентов госпитальными микроорганизмами [9].

Одной из важных проблем ОРИТ является их перегруженность, приводящая к скученности пациентов и высокой нагрузке на персонал, что является значимым фактором, снижающим эффективность мер по предотвращению контаминации и кросс-контаминации пациентов MDR- и XDR-микроорганизмами.

В стационарах России среди нозокомиальных бактериальных инфекций преобладают инфекции нижних дыхательных путей – пневмония и трахеобронхит (42%), значительно превышая долю инфекций других локализаций –

мочевыводящих путей (19%), кожи и мягких тканей (13,4%), абдоминальных инфекций (11,4%) и инфекции кровотока (4,8%) – [7].

Нозокомиальной называют пневмонию, которая возникает через 48 ч от момента госпитализации. У пациентов ОРИТ не менее половины нозокомиальных пневмоний (НП) составляют вентилятор-ассоциированные пневмонии (ВАП). Ранние – до 4 сут – нозокомиальные пневмонии преимущественно представлены чувствительными микроорганизмами, в то время, как поздние НП и ВАП чаще имеют в своей основе MDR- и XDR- возбудители.

Несмотря на многочисленные исследования, которые привели к созданию комплекса мер по профилактике ВАП, они по-прежнему занимают лидирующие позиции среди всех нозокомиальных инфекций в ОРИТ с частотой возникновения 9–27% [10]. В ранних исследованиях указывалось, что летальность при ВАП составляет 33–50%, однако этот показатель в значительной степени варьирует в зависимости от основного заболевания и тяжести состояния пациента.

Согласно современным эпидемиологическим данным, нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей (МВП) занимают второе место после инфекций нижних дыхательных путей с частотой 16,7% [11]. В большинстве случаев они вызываются полирезистентными возбудителями и требуют более длительных курсов антибактериальной терапии по сравнению с неосложненными инфекциями. Несмотря на то, что нозокомиальные инфекции МВП в меньшей степени влияют на прогноз и повышение риска смерти пациента в стационаре по сравнению с инфекциями дыхательных путей и осложненными абдоминальными инфекциями, следует иметь в виду, что в 15 – 25% случаев их течение сопровождается бактериемией, что приводит к росту атрибутивной летальности с 4 до 30% [12, 13].

Пациенты с осложненной интраабдоминальной инфекцией (ОИАИ) составляют значительную часть всех пациентов многопрофильного стационара, она является значимой причиной госпитализации пациентов в ОРИТ и второй по частоте причиной смерти пациентов. В отдельных подгруппах пациентов летальность от ОИАИ превышает 30% [14].

Осложненные ИАИ характеризуются нарушением целостности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – перфорация стенки органа или его некроз – с последующей бактериальной контаминацией брюшной полости и/или забрюшинного пространства с развитием абсцесса или перитонита. Для успешного лечения ОИАИ требуется не только своевременное хирургическое вмешательство, но и своевременная и эффективная антибактериальная терапия [15].

Ввиду разнообразия нормальной микрофлоры ЖКТ ОИАИ часто являются полимикробными с преобладанием грамотрицательных факультативных анаэробов, преимущественно – представителей порядка *Enterobacterales*. Также необходимо иметь в виду грамположительные кокки, в частности, *Streptococcus spp.* и *Enterococcus spp.* и анаэробные микроорганизмы [14].

В отделениях реанимации и интенсивной терапии современных стационаров подавляющее большинство нозокомиальных инфекций связано с бактериями т.н. группы ESKAPE (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*), и среди них выявляется наибольшее количество штаммов, устойчивых к антибактериальным препаратам [16].

Изучение клинического значения резистентности показывает, что с микроорганизмами группы ESKAPE связаны наиболее высокая летальность и наибольшая стоимость лечения [17].

Бактерии группы ESKAPE вошли в список Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) из 12 микроорганизмов, борьба с которыми требует срочной разработки эффективной химиотерапии. Резистентные к карбапенемам грамотрицательные микроорганизмы: *A.baumannii*, *Paeruginosa*, *K.pneumoniae* и *Enterobacter spp.* включены в категорию патогенов «критической важности»; грамположительные ванкомицинрезистентные *Enterococcus spp.* и *S.aureus* – в категорию «высокой важности» [18].

При этом, согласно данным исследования EPIC II, 62% инфекций в ОРИТ вызваны грамотрицательными патогенами. Наиболее частыми грамотрицательными патогенами, выделенными от пациентов в ОРИТ, являются *Pseudomonas spp.* и *Klebsiella spp.*, а также *Escherichia coli* [19].

Механизмы множественной устойчивости, наблюдаемые у патогенов группы ESKAPE, представлены тремя основными категориями: разрушение или инактивация препарата; модификация восприимчивых к препарату структур-мишеней; изменение проницаемости или иные механизмы, приводящие к изменению концентрации препарата в микробной клетке, а также формирование биопленок. Гены факторов резистентности могут нести хромосомы бактерий, плазмиды и транспозоны [20].

**Инактивация препарата:** многие бактерии способны продуцировать ферменты, которые необратимо модифицируют и инактивируют антибиотики. Таковыми, например, являются бета-лактамазы, аминогликозид-модифицирующие ферменты и хлорамфеникол-ацетилтрансферазы. Бета-лактамазы являются одними из наиболее широко распространенных и хорошо изученных факторов резистентности. Они гидролизуют бета-лактаманное кольцо, которое лежит в основе всех бета-лактаманых антибиотиков, таким образом, все пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы являются потенциальным субстратом для бета-лактамаз [21].

Классификация бета-лактамаз на основе молекулярного строения – схема Ambler – включает в себя наиболее клинически значимые типы бета-лактамаз, продуцируемые грамотрицательными бактериями.

Класс А включает в себя пенициллиназы, цефалоспорины, бета-лактамазы широкого спектра действия, бета-лактамазы расширенного спектра действия (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL) и карбапенемазы. Представители класса А могут инактивировать пенициллины, кроме темоциллина, аксиминоцефалоспорины третьего поколения (цефтазидим, цефотаксим, цефтриаксон), азтреонам, цефоперазон, цефамицины и карбапенемы. В свою очередь, ферменты, входящие в класс А, чувствительны к действию таких ингибиторов бета-лактамаз, как клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам [22].

В класс А входит ряд клинически важных ферментов, в том числе ESBL типов TEM, SHV и CTX-M и карбапенемазы KPC. TEM (от «Temonega», впервые выделены в 1965 г. у *E.coli*), широко распространенные не только среди энтеробактерий, в том числе *K.pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, но и среди неферментирующих микроорганизмов (*Paeruginosa*). В настоящее время наиболее широко встречаются у *E.coli*.

Среди сульфгидрил-вариабельных (SHV) бета-лактамаз наибольшее клиническое значение имеет SHV-1, наиболее характерная для *K.pneumoniae*. Гены, кодирующие бета-лактамазы подтипов TEM и SHV, имеют высокую частоту

мутаций, что обуславливает высокую изменчивость кодируемых ими ферментов, расширяющую спектр антибиотикорезистентности.

Бета-лактамазы подтипа CTX-M были выделены из бактерий, входящих в группу ESKAPE, в которую входят *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *Paeruginosa* и *Enterobacter spp.* Наибольшее распространение и клиническую значимость они получили в изолятах *K.Pneumoniae*.

Карбапенемазы, входящие в группу А, в частности KPC-1, также характерная для изолятов *K.pneumoniae*, обуславливают устойчивость к имипенему, меропенему, амоксициллину, пиперациллину, цефтазидиму, азтреонаму и цефтриаксону.

Бета-лактамазы класса В представлены металлобета-лактамазами (MBL), в состав которых в качестве кофактора входит  $Zn^{2+}$ . Бактерии, продуцирующие MBL, резистентны ко всем бета-лактамам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам), за исключением азтреонама, а также к ингибиторам бета-лактамаз. Гены, кодирующие продукцию MBL, находятся на плазмиде, таким образом, они могут с легкостью передаваться другим микроорганизмам, что является важнейшим механизмом возникновения MDR- и XDR-штаммов в ходе кросс-контаминации. Наиболее широко распространенные MBL-IMP (imipenemase), VIM (Verona integron encoded metallo-β-lactamases), NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase-1) характерны для изолятов *Paeruginosa*, *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, и *Enterobacter cloacae* [20].

**Модификация локусов связывания препаратов.** Некоторые резистентные микроорганизмы избегают взаимодействия с антимикробным препаратом путем модификации локусов-мишеней. Мутация гена, кодирующего пенициллин-связывающие белки (penicillin-binding protein, PBP), приводит к экспрессии уникальных пенициллин-связывающих белков. Например, PBP2-белка, уникального для *S.aureus*, который имеет низкое сродство ко всем бета-лактамам и является преобладающим типом PBP у метициллин-резистентного *S.aureus*, замещая прочие PBP и позволяя бактерии сохранять жизнеспособность в присутствии многих бета-лактаманых антибиотиков, включая метициллин. Схожим образом, модифицируя аминокислотные последовательности, *E.faecium* и *E.faecalis* могут увеличивать резистентность к гликопептидам – ванкомицину и тейкопланину [22, 23].

**Снижение внутриклеточной концентрации препарата.** Концентрация антибиотика внутри бактериальной клетки определяется балансом между его поглощением и элиминацией. Снижение внутриклеточной концентрации является одним из механизмов резистентности микроорганизма к действию антибиотика. Это может достигаться уменьшением количества протеиновых каналов на внешней мембране бактерии, снижающим захват антибиотика, а также присутствием эффлюксных помп, уменьшающих его внутриклеточное содержание. Многие эффлюксные помпы, являясь одним из механизмов формирования мультирезистентности, активны в отношении различных антибиотиков. Ярким примером могут служить *Paeruginosa* и *A.baumannii*, для которых характерны оба механизма. Утрата пориновых белков, формирующих в клеточной мембране каналы для гидрофильных субстанций, позволяет бактериальной клетке снижать проникновение сквозь нее карбапенемов, а накоплению внутри клетки высоких концентраций антибиотиков препятствует наличие определенных типов эффлюксных помп, активных в отношении фторхинолонов, бета-лактамов, тетрациклинов, включая тигециклин, макролидов и аминогликозидов [24].

**Формирование биопленок.** Биопленки – это формирующиеся на биологических или небιологических поверхностях полимикробные ассоциации, объединенные матриксом из внеклеточных биополимеров, продуцируемых самими микроорганизмами, населяющими биопленки. Внутри биопленки создаются условия, благоприятные для существования микроорганизмов и препятствующие эффективному действию антимикробных препаратов. Формирование биопленок, обеспечивающее механическую и биохимическую защиту микроорганизмов, является мощным фактором резистентности *in vivo*. В госпитальных условиях наиболее частыми обитателями биопленок являются *S.aureus*, *Paeruginosa*, *A.baumannii* и *K pneumoniae* [25].

Широкое распространение резистентной флоры и, в особенности, продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра привело к широкому использованию карбапенемов в терапии нозокомиальных инфекций. Подвергаясь, фактически, направленному эволюционному отбору, количество штаммов *Enterobacterales*, резистентных к карбапенемам, ежегодно возрастает, преимущественно путем приобретения резистентности за счет продукции плазмидо-опосредованных карбапенемаз. Таким образом, формируется «порочный круг», при котором прогрессивно снижается эффективность карбапенемов. Такая ситуация ведет к неизбежному росту количества случаев неэффективной терапии, росту антибиотикорезистентности и необходимости использования новых препаратов [26].

Появление новых сочетаний цефалоспоринов и ингибиторов бета-лактамаз ознаменовало собой попытку внедрения «карбапенем-сберегающих технологий» – комплекса мер, призванных рационализировать, прежде всего, эмпирическую антибактериальную терапию, уменьшить частоту применения карбапенемов в качестве препаратов первой линии, тем самым уменьшая скорость селекции карбапенем-резистентных микроорганизмов среди госпитальных штаммов [27].

**Цефтолозан – Тазобактам.** Цефтолозан – новый цефалоспорин широкого спектра с выраженной антисинегнойной активностью, которая распространяется на штаммы, высоко резистентные к другим бета-лактамам, фторхинолонам и аминогликозидам, а также к штаммам с множественной лекарственной устойчивостью [28].

Для цефтолозана характерны: стабильность в отношении многочисленных механизмов, обуславливающих резистентность *Paeruginosa*, включая гиперэкспрессию AmpC; отсутствие перекрестной резистентности с другими антисинегнойными препаратами и низкая способность индуцировать резистентность у этого микроорганизма [29].

Цефтолозан также активен в отношении энтеробактерий, однако его активности противодействует продукция бета-лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз. Присутствие тазобактама – хорошо известного ингибитора бета-лактамаз – расширяет спектр активности цефтолозана, включая в него многие микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра, а также такие анаэробные микроорганизмы, как *Bacteroides spp.* [30].

Цефтолозан/тазобактам хорошо проникает в жидкость эпителиальной выстилки легких. Концентрация цефтолозана и тазобактама в плазме и легочном эпителии быстро растет, достигая максимального уровня к окончанию введения. Отношение концентрации цефтолозана в эндотелиальной жидкости легких к плазменной концентрации у здоровых взрослых составляло 0,48 [31]. В то же время у пациентов в критическом состоянии, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), достижение макси-

мальной концентрации в легких было замедлено до 4 ч от начала введения, а соотношение концентрации в эндотелиальной жидкости легких к плазменной концентрации составляло 0,97 (97%) – для цефтолозана и 1,2 (120%) – для тазобактама [32, 33].

С 2019 г. нозокомиальная, в том числе вентилятор-ассоциированная, пневмония внесена в качестве показания в инструкцию по медицинскому применению цефтолозана-тазобактама в Российской Федерации [34].

**Межбольничная медицинская эвакуация.** Эффективность стартовой эмпирической антибактериальной терапии имеет критическую значимость для пациентов с тяжелыми инфекционными осложнениями, сепсисом и септическим шоком [35]. Раннее начало эффективной антибактериальной терапии ассоциировано со снижением летальности.

При выборе эмпирической антибактериальной терапии следует учитывать: известный или наиболее вероятный источник инфекции и наиболее вероятного возбудителя; данные локального микробиологического контроля, включающие спектр чувствительности; наличие MDR/XDR-штаммов и наиболее часто встречающиеся механизмы резистентности.

Несмотря на то, что, согласно определению, к нозокомиальным инфекциям относятся те, которые возникают через 48 ч после начала стационарного лечения, фактически контаминация пациента госпитальными микроорганизмами происходит значительно раньше, порой даже в первые часы пребывания в стационаре [8].

Этот факт приобретает самостоятельное значение в тех случаях, когда происходит перемещение пациента между стационарами.

Подобные сценарии возникают в повседневной практике врачей Службы медицины катастроф (СМК), занимающихся межбольничной медицинской эвакуацией тяжелобольных и пострадавших в чрезвычайной ситуации (ЧС), когда первичный объем помощи оказывается в стационаре 1-го или 2-го уровня, расположенном в непосредственной близости к месту события, а в дальнейшем для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) пациенты переводятся в стационар 3-го уровня. Как правило, в таких случаях медицинская эвакуация осуществляется между отделениями реанимации. Перенос госпитальной флоры между стационарами происходит даже в тех случаях, когда пациент находился в ОРИТ первичного стационара менее 48 ч. Перенос госпитальных штаммов с различными механизмами резистентности между отделениями реанимации разных стационаров потенциально способствует формированию у возбудителей нозокомиальных инфекций резистентности ко всем доступным антибактериальным препаратам, реализуемой посредством различных механизмов. Нередки случаи контаминации одного пациента несколькими возбудителями нозокомиальных инфекций.

В подобной ситуации межбольничной эвакуации выбор эмпирической антибактериальной терапии осуществляется в условиях недостатка информации. Чрезвычайно важным для успешного лечения пациентов, поступающих из других стационаров, является раннее начало эмпирической антибактериальной терапии антибактериальным препаратом, который с наибольшей вероятностью будет эффективным в отношении резистентных возбудителей нозокомиальных инфекций. Вторым, не менее важным условием является выполнение в кратчайшие сроки микробиологического исследования

с идентификацией микроорганизмов и спектра чувствительности к антибактериальной терапии.

В практике Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова МЧС России при поступлении пациента из другого стационара рутинно выполняется микробиологический скрининг, направленный на выявление возбудителей нозокомиальных инфекций, при этом в более 80% случаев (69 из 85) выявлялись грамотрицательные MDR- и XDR- микроорганизмы (69). При поступлении пациента в ОРИТ основой успешной микробиологической диагностики является забор сред для исследования в возможно более ранние сроки. Материал для исследования должен быть забран в достаточном объеме и из всех доступных локусов – носоглотка, прямая кишка, бронхиальные смывы, кровь, замена внутрисосудистых и уретрального катетера с их последующим исследованием и, что особенно важно, весь материал для бактериологического исследования должен быть взят до начала проведения эмпирической антибактериальной терапии. Подобный подход может осуществляться также на этапе межбольничной эвакуации тяжелобольных и пострадавших в ЧС, особенно если речь идет о медицинской эвакуации на дальние расстояния в течение нескольких часов или даже суток.

Учитывая распространенность госпитальной грамотрицательной флоры, комбинация цефтолозана и тазобактама представляется перспективной в качестве стартовой эмпирической терапии, будучи эффективной в отношении

наиболее часто встречающихся проявлений нозокомиальной инфекции – ОИАИ, инфекции мочевых путей, нозокомиальной пневмонии, в том числе при развитии сепсиса и септического шока [27].

Доступность дженериков препаратов карбапенемов делает использование защищенных цефалоспоринов в качестве компонентов первой линии антибактериальной терапии пациентам с высоким риском наличия MDR/XDR-микроорганизмов на первый взгляд экономически малопривлекательным. В то же время фармакоэкономический анализ показал высокую фармакоэкономическую эффективность применения цефтолозана-тазобактама в комбинации с метронидазолом при лечении осложнённых нозокомиальных интраабдоминальных инфекций [36]. В повседневной практике цефтолазан-тазобактам может применяться как в монотерапии, так и в комбинациях, что, несомненно, имеет большой шанс на клиническую эффективность эмпирически подобранной схемы антибактериальной терапии.

По нашему мнению, принимая во внимание высокую клиническую и фармакоэкономическую эффективность терапии цефтолозаном-тазобактамом, его применение в виде монотерапии или в комбинациях может рассматриваться в качестве стартовой эмпирической терапии у пациентов с высоким риском наличия грамотрицательных MDR/XDR-микроорганизмов не только на этапе стационарного лечения, но и межбольничной эвакуации.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гуманенко Е.К., Огарков П.И., Лебедев В.Ф., Бояринцев В.В., Кузин А.А. Инфекционные осложнения политравм: микробиологические и эпидемиологические аспекты // Вестник хирургии. 2006. Т.165, №5. С. 56-62.
2. Рудь А.А. Прогнозирование, диагностика и профилактика инфекционных осложнений при политравмах: Дис. ... к.м.н. СПб., 2008.
3. Lachiewicz A.M., Hauck C.G., Weber D.J., Cairns B.A., van Duin D. Bacterial infections after burn injuries: impact of multidrug resistance // Clinical Infectious Diseases. 2017; 65(12): 2130-6.
4. Лебедев В.Ф. Клинические, эпидемиологические и микробиологические аспекты посттравматического сепсиса // Материалы II съезда анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада РФ. Архангельск, 2003. С. 247-248.
5. Селезнев А.Н., Багненко С.Ф., Шапот Ю.Б., Курыгин А.А. Травматическая болезнь и ее осложнения: Руководство для врачей. СПб., 2004.
6. Черненькая Т.В., Годков М.А. «Проблемные» полирезистентные бактерии — возбудители внутрибольничных инфекций у пациентов в критических состояниях (обзор литературы) // Журнал им. Н.В.Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2015. №3. С. 30-35.
7. Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Методические рекомендации. М., 2018.
8. Strich J.R., Palmore T.N. Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Pathogens in the Intensive Care Unit // Infect Dis Clin North Am. 2017; 31(3): 535-550.
9. Emine A., Nizam D. Healthcare-associated infections in Intensive Care Units: epidemiology and infection control in low-to-middle income countries // The journal of infection in developing countries. 2015; 9(10): 1040-1045.
10. Kalanuria A.A., Zai W., Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. Critical Care 2014, 18:208.
11. Яковлев С.В., Суворова М.П. Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей // Урология. 2016. № 3, прил. 3. С. 43-62.
12. Van Nieuwkoop C., Bonten T.N., Van't Wout J.W. Risk factors for bacteremia with uropathogen not cultured from urine in adults with febrile urinary tract infection // Clin. Infect. Dis. 2010; 50: 69-72.
13. Horcajada J.P., Shaw E., Padilla B. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicenter cohort study in the era of antimicrobial resistance // Clin. Microbiol. Infect. 2013; 19: 962-968.
14. Goodlet K.J., Nicolau D.P., Nailor M.D. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections // Therapeutics and Clinical Risk Management 2016;12: 1811-1826.

15. Sartelli M., Chichom-Mefire A., Labricciosa F.M. et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of in-traabdominal infections // World Journal of Emergency Surgery. 2017; 12: 29.
16. Mulani M.S., Kamble E.E., Kumkaret S.N. et al. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance // Frontiers in Microbiology. April 2019. Vol. 10. Art. 539.
17. Founou R.C., Founou L.L., Essack S.Y. Clinical and economic impact of antibiotic re-sistance in developing countries: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2017, Dec.21; 12(12): e0189621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189621>
18. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // Lancet Infect. Dis. 18; 318-327.
19. Vincent J.L., Rello J., Marshall J. et al. International study of the prevalence and out-comes of infection in intensive care units // JAMA. 2009; 302(21): 2323-2329.
20. Santajit S., Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens // Biomed. Res. Int. 2016; 2016:2475067.
21. Jacoby G.A., Munoz-Price L.S. The new beta-lactamases // NEJM. 2005. Vol.352. № 4. P. 380-391.
22. Giedraitiene A., Vitkauskienė A., Nagnienė R., Pavilionis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinical important bacteria // Medicina (Kaunas). 2011; 47(3): 137-46.
23. Wright G.D. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification // Advanced drug delivery reviews. 2005. Vol.57. №10. P. 1451-1470.
24. Schweizer H.P. Efflux as a mechanism of resistance to antimicrobials in Pseudomonas aeruginosa and related bacteria: unanswered questions // Genetics and molecular research. 2003. Vol. 2. №. 1. P. 48-62.
25. Lavery G., Gorman S.P., Gilmore B.F. Biomolecular mechanisms of Pseudomonas aeruginosa and Escherichia Coli biofilm formation // Pathogens. 2014. Vol. 3. № 3. P. 596-623.
26. Шайдуллина Э.Р., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Сухорюкова М.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность нозокомиальных карбапенемазопродуцирующих штаммов Enterobacteriales в России: результаты эпидемиологического исследования 2014-2016 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018. Т.20. №4. С. 362-369.
27. Karaiskos I., Giamarellou H. Carbapenem-sparing strategies for ESBL producers: when and how // Antibiotics. 2020; 9: 61.
28. Sebaaly J., Woods J.A., Wargo K.A. A Review of Ceftolozane /Tazobactam for the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant Pathogens // Infectious Diseases in Clinical Practice. 2018. Vol. 26. № 4.
29. Giacobbe D.R., Bassetti M., De Rosa F.G. et al. Ceftolozane/tazobactam: place in therapy // Expert Review of Anti-infective Therapy. ISSN: 1478-7210.

30. Zhanel G.G., Chang P., Adam H. et al. Ceftolozane/Tazobactam: A Novel Cepha-losporin/b-Lactamase Inhibitor Combination with Activity Against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli // *Drugs*. 2014; 74: 31–51.
31. Chandorkar G., Huntington J.A., Gotfried M.H. et al. Intrapulmonary penetration of ceftolozane/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects // *J. Antimicrob. Chemother.* 2012. Oct; 67(10): 2463-9.
32. Caro L., Larson K., Nicolau D. Lung penetration and PK/PD attainment in pulmonary epithelial lining fluid (ELF) following 3 g administration of Ceftolozane/Tazobactam (TOL/TAZ) to ventilated, critically-ill patients // 28th Annual European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Madrid, Spain; April 21–24, 2018. abstr P2225.
33. Xiao A.J., Miller B.W., Huntington J.A., Nicolau D.P. Ceftolozane/tazobactam phar-macokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia // *J Clin Pharmacol*. 2016; Jan; 56(1): 56-66.
34. Инструкция по медицинскому применению препарата Зербакс® ЛП МЗ России 005085. 31.10.2019.
35. Lindberg O., De Geer L., Chew M.S. Nonadherence to antibiotic guidelines in patients admitted to ICU with sepsis is associated with increased mortality: A registry-based, retrospec-tive cohort study // *Eur J Anaesthesiol*. 2020; Feb; 37(2): 113-120.
36. Дьяков И.Н., Зырянов С.К., Хачатрян Н.Н. Фармакоэкономическая оценка применения препарата цефтолозан + тазобактам при лечении осложнённых нозокомиальных интраабдоминальных инфекций // *Качественная клиническая практика*. 2019. №2. С. 55-68.
- REFERENCES
1. Gumanenko E.K., Ogarkov P.I., Lebedev V.F., Boyarintsev V.V., Kuzin A.A. *Infectious Complications of Polytram. Microbiological and Epidemiological Aspects. Vestnik Khirurgii = Annals of Surgery*. 2006; 165; 5: 56-62 (In Russ.).
2. Rud' A.A. *Prognozirovanie, diagnostika i profilaktika infektsionnykh oslozhneniy pri politravmakh = Forecasting, Diagnosing and Preventing Infectious Complications in Polytrams. Candidate's thesis in Medicine. St. Petersburg Publ., 2008 (In Russ.)*.
3. Lachiewicz A.M., Hauck C.G., Weber D.J., Cairns B.A., van Duin D. Bacterial Infections after Burn Injuries: Impact of Multidrug Resistance. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 65; 12: 2130-6.
4. Lebedev V.F. *Klinicheskie, epidemiologicheskie i mikrobiologicheskie aspekty posttravmaticheskogo sepsisa = Clinical, Epidemiological and Microbiological Aspects of Post-Traumatic Sepsis. Materialy II s'ezda anesteziologov-reanimatologov Severo-Zapada RF. Arkhangel'sk Publ., 2003; 247-248 (In Russ.)*.
5. Seleznev A.N., Bagnenko S.F., Shapot Yu.B., Kurygin A.A. *Travmaticheskaya bolezn i ee oslozhneniya. Rukovodstvo dlya vrachey = Traumatic Disease and its Complications. St. Petersburg Publ., 2004 (In Russ.)*.
6. Chernenkaya T.V., Godkov M.A. "Problematic" Polyresistant Bacteria are the Pathogens of Hospital-Acquired Infections in Patients in Critical Conditions. Literature review. *Zhurnal im. N.V.Sklifosovskogo. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch.* 2015; 3: 30–35 (In Russ.).
7. Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Protsenko D.N. *Programma SKAT strategiya kontrolya antimikrobnoy terapii pri okazanii statsionarnoy meditsinskoy pomoshchi. Metodicheskie rekomendatsii = The SCAT Program Antimicrobial Therapy Control Strategy in the Provision of Inpatient Care. Moscow Publ., 2018 (In Russ.)*.
8. Strich J.R., Palmore T.N. Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Pathogens in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2017; 31; 3: 535-550.
9. Emine A., Nizam D. Healthcare-Associated Infections in Intensive Care Units: Epidemiology and Infection Control in Low-To-Middle Income Countries. The journal of infection in developing countries. 2015; 9; 10: 1040-1045.
10. Kalanuria A.A., Zai W., Mirski M. Ventilator-Associated Pneumonia in the ICU. *Critical Care*. 2014; 18: 208.
11. Yakovlev S.V., Suvorova M.P. Nosocomial urinary tract infections. *Urologiya*. 2016; 3; 3: 43-62 (In Russ.).
12. Van Nieuwkoop C., Bonten T.N., Van't Wout J.W. Risk Factors for Bacteremia with Uropathogen not Cultured from Urine in Adults with Febrile Urinary Tract Infection. *Clin. Infect. Dis*. 2010; 50: 69-72.
13. Horcajada J.P., Shaw E., Padilla B. Healthcare-Associated, Community-Acquired and Hospital-Acquired Bacteremic Urinary Tract Infections in Hospitalized Patients: a Prospective Multicenter Cohort Study in the Era of Antimicrobial Resistance. *Clin. Microbiol. Infect*. 2013; 19: 962-968.
14. Goodlet K.J., Nicolau D.P., Nailor M.D. Ceftolozane/tazobactam and Cefazidime/Avibactam for the Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infections. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016; 12: 1811-1826.
15. Sartelli M., Chichom-Mefire A., Labricciosa F.M. et al. The Management of Intra-Abdominal Infections from a Global Perspective: 2017 WSES guidelines for management of in-traabdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery*. 2017; 12:29.
16. Mulani M.S., Kamble E.E., Kumkaret S.N. et al. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance. *Frontiers in Microbiology*. April 2019; 10: 539.
17. Founou R.C., Founou L.L., Essack S.Y. Clinical and Economic Impact of Antibiotic Resistance in Developing Countries: a Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017, Dec. 21; 12; 12: e0189621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189621>
18. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A. et al. Discovery, Research, and Development of New Antibiotics: the Who Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria and Tuberculosis. *Lancet Infect. Dis*. 18: 318–327.
19. Vincent J.L., Rello J., Marshall J. et al. International Study of the Prevalence and Out-comes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009; 302; 21: 2323-2329.
20. Santayit S., Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed. Res. Int*. 2016; 2016; 2475067.
21. Jacoby G.A., Munoz-Price L.S. The New Beta-Lactamases. *NEJM*. 2005; 352; 4: 380-391.
22. Giedraitiene A., Vitkauskiene A., Nagniene R., Pavilonis A. Antibiotic Resistance Mechanisms of Clinical Important Bacteria. *Medicina (Kaunas)*. 2011; 47; 3: 137-46.
23. Wright G.D. Bacterial Resistance to Antibiotics: Enzymatic Degradation and Modification. *Advanced drug delivery reviews*. 2005; 57; 10: 1451-1470.
24. Schweizer H.P. Efflux as a Mechanism of Resistance to Antimicrobials in *Pseudomonas Aeruginosa* and Related Bacteria: unanswered questions. *Genetics and molecular research*. 2003; 2; 1: 48-62.
25. Lavery G., Gorman S.P., Gilmore B.F. Biomolecular Mechanisms of *Pseudomonas Aeruginosa* and *Escherichia Coli* Biofilm Formation. *Pathogens*. 2014; 3; 3: 596-623.
26. Shaydullina E.R., Eydelshteyn M.V., Skleenova E.Yu., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S. Antibiotic resistance of nosocomial carbapenemazoducing strains *Enterobacteriales* in Russia: results of epidemiological study 2014-2016. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2018; 20; 4: 362-369 (In Russ.).
27. Karaiskos I., Giamarellou H. Carbapenem-Sparing Strategies for ESBL Producers: when and how. *Antibiotics*. 2020; 9: 61.
28. Sebaaly J., Woods J.A., Wargo K.A. A Review of Ceftolozane/Tazobactam for the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant Pathogens. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2018; 26; 4.
29. Giacobbe D.R., Bassetti M., De Rosa F.G. et al. Ceftolozane/Tazobactam: Place in Therapy. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. ISSN: 1478-7210.
30. Zhanel G.G., Chang P., Adam H. et al. Ceftolozane/Tazobactam: A Novel Cepha-losporin/b-Lactamase Inhibitor Combination with Activity Against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli *Drugs*. 2014; 74: 31-51.
31. Chandorkar G., Huntington J.A., Gotfried M.H. et al. Intrapulmonary Penetration of Ceftolozane/Tazobactam and Piperacillin/Tazobactam in Healthy Adult Subjects. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012; Oct; 67; 10: 2463-9.
32. Caro L., Larson K., Nicolau D. Lung Penetration and PK/PD Attainment in Pulmonary Epithelial Lining Fluid (ELF) Following 3 g Administration of Ceftolozane/Tazobactam (TOL/TAZ) to Ventilated, Critically-Ill Patients. 28th Annual European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Madrid, Spain; April 21–24, 2018. abstr P2225.
33. Xiao A.J., Miller B.W., Huntington J.A., Nicolau D.P. Ceftolozane/Tazobactam Phar-macokinetic/Pharmacodynamic-Derived Dose Justification for Phase 3 Studies in Patients with Nosocomial Pneumonia. *J Clin Pharmacol*. 2016; Jan; 56; 1: 56-66.
34. Instructions on the medical use of the drug Zerbax. Ministry of Health of the Russian Federation dated October 31, 2019. No. 005085 (In Russ.).
35. Lindberg O., De Geer L., Chew M.S. Nonadherence to Antibiotic Guidelines in Pa-tients Admitted to ICU with Sepsis is Associated with Increased Mortality: A registry-based, ret-ropective cohort study. *Eur J Anaesthesiol*. 2020; Feb; 37; 2: 113-120.
36. Dyakov I.N., Zyryanov S.K., Khachatryan N.N. Pharmacoeconomic evaluation of the use of the drug ceftolozane + tazobactam in the treatment of complicated nosocomial intraabdominal infections. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2019; 2: 55-68 (In Russ.).

Материал поступил в редакцию 09.07.20; статья принята после рецензирования 09.09.20; статья принята к публикации 30.11.20  
 The material was received 09.07.20; the article after peer review procedure 09.09.20; the Editorial Board accepted the article for publication 30.11.20