



β -лактамазы

маленькие враги большой терапии

БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ: МАЛЕНЬКИЕ ВРАГИ БОЛЬШОЙ ТЕРАПИИ

Автор: Артём Ильенков
Редакция: Алексей недосугов, Cornu Ammonis
Оформление: Матвей Карпов
Верстка: Cornu Ammonis

Онлайн-версия

ВВЕДЕНИЕ

Открытие пенициллина Александром Флемингом в 1928 году ознаменовало новую эру медицины, сделав излечимыми многие бактериальные инфекции и позволив безопасно проводить сложные операции.¹³ С момента внедрения пенициллина в клиническую практику в 1940-х годах β-лактамы антибиотики стали и остаются одними из важнейших средств лечения бактериальных инфекций.^{10,12} Однако уже в первые годы их применения появились резистентные штаммы: так, к концу 1940-х у *Staphylococcus aureus* повсеместно выявлялась устойчивость к пенициллину¹⁴ вследствие продукции фермента, разрушающего этот антибиотик (пенициллиназы). В течение последующих десятилетий фармацевтика разработала новые β-лактамы (цефалоспорины, карбапенемы и др.) для преодоления резистентности, но и бактерии не стояли на месте.

Сегодня β-лактамы антибиотики являются самой широко применяемой группой противомикробных препаратов,⁵ поэтому борьба с резистентностью к ним имеет критически важное значение. Основную роль в развитии устойчивости играют ферменты — β-лактамазы, которые инактивируют антибиотик ещё до того, как он достигнет своей мишени. За десятилетия использования пенициллина и его производных микроорганизмы выработали впечатляющий арсенал защитных ферментов.⁷

Первые β-лактамазы были выявлены уже в середине XX века — буквально через несколько лет после внедрения пенициллина. Однако сами эти ферменты существовали задолго до появления антибиотиков, будучи эволюционно связаны с пенициллин-связывающими белками (ПСБ) бактерий.³ С течением времени они эволюционировали от узкоспектрных пенициллиназ, активных только против бензилпенициллина, до современных карбапенемаз, способных разрушать почти весь спектр β-лактамов.

Каждое новое поколение антибиотиков вызывало ответную реакцию у бактерий: мутации, горизонтальный перенос генов и появление всё более устойчивых ферментов. Так, в 1960-х был впервые описан плазмидный фермент TEM-1 (названный в честь пациента Темоньера), который стремительно распространился среди *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae*. Позднее появились SHV-1 у *Klebsiella pneumoniae* и семейство CTX-M, ставшее ведущей причиной резистентности *E. coli*, *Klebsiella*, *Shigella* spp. и *Salmonella enterica*. Точечные мутации в генах TEM и SHV привели к возникновению β-лактамаз расширенного спектра (БРСЛ, ESBL — Extended-spectrum β-lactamases), способных инактивировать цефалоспорины III поколения.

Параллельно появились новые классы ферментов: цефалоспорины AmpC и металло-β-лактамазы (MBL), зависящие от ионов цинка. Сегодня β-лактамазы — наиболее

распространённый механизм резистентности у грамотрицательных бактерий.¹³ Описано более 8000 разновидностей этих ферментов.^{9,15}

Таким образом, эволюция β-лактамаз — это непрекращающаяся гонка вооружений между микробами и фармакологами: появление нового β-лактама почти неизбежно сопровождается возникновением фермента, способного его разрушить. Этот процесс — основа нарастающей антибиотикорезистентности. Однако именно понимание структуры и функций β-лактамаз позволяет создавать таргетные ингибиторы и разрабатывать молекулы, способные обходить или подавлять бактериальные механизмы защиты.⁶

За десятилетия клинического применения β-лактамов бактерии выработали множество разнообразных β-лактамаз. Эти ферменты существовали у бактерий задолго до эры современных антибиотиков, будучи эволюционно связанными с пенициллин-связывающими белками (ПСБ) бактерий.³ В настоящее время описано более 8000 β-лактамаз, способных разрушать β-лактамное кольцо.^{9,15} Такая быстрая эволюция обусловлена как спонтанными мутациями, так и распространением генов β-лактамаз между бактериями посредством плазмид и других мобильных элементов ДНК. Для медицины это означает постоянное появление «супербактерий», создающих серьёзную угрозу неэффективности терапии.⁶

КЛАССИФИКАЦИИ β-ЛАКТАМАЗ

β-Лактамазы представляют собой чрезвычайно разнообразное семейство ферментов, поэтому для их систематизации используются две основные классификационные системы. Молекулярная классификация Эмблера делит β-лактамазы на четыре класса — A, B, C и D — по сходству аминокислотной последовательности и структурным особенностям активного центра.¹ Ферменты классов A, C и D — это сериновые β-лактамазы, в активном центре которых ключевую роль играет остаток серина, тогда как класс B — это металло-β-лактамазы (MBL), использующие для гидролиза ион цинка.¹

Другой широко используемый подход — функциональная классификация Буша-Жакоби-Медейроса, основанная на спектре гидролизующих антибиотиков и чувствительности к ингибиторам.^{1,3} В этой функциональной схеме β-лактамазы разделяются на несколько групп:

- Группа 1 — цефалоспорины класса C (AmpC, Amber-class C cephalosporinase). Характерна устойчивость к действию клавулановой кислоты и преимущественный гидролиз цефалоспоринов.
- Группа 2 — сериновые β-лактамазы классов A и D. Наиболее обширная группа, включающая несколько подклассов:

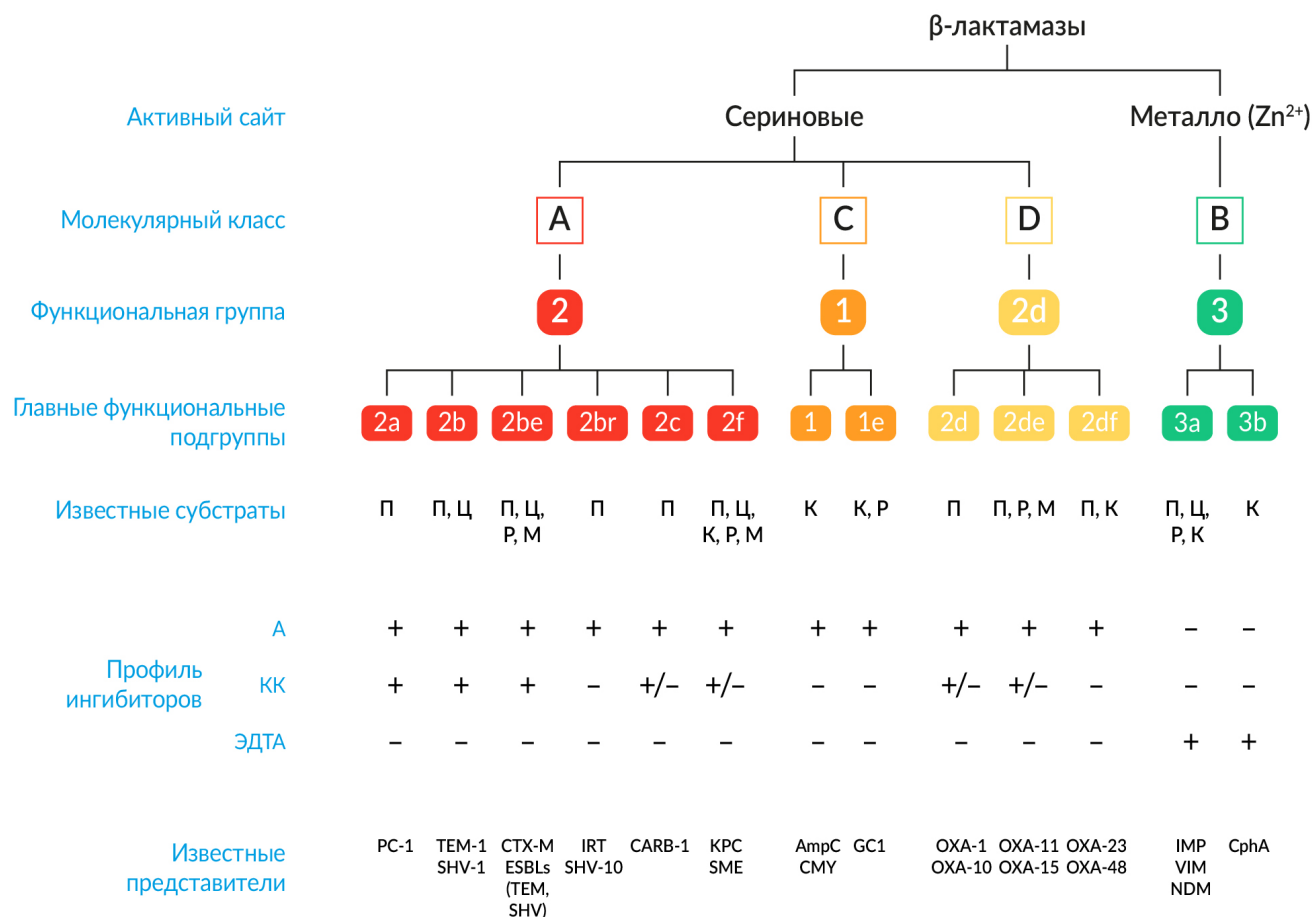


Рисунок 1 | Молекулярная и функциональная классификации бета-лактамаз.

П – пенициллин, Ц – цефалоспорины, Р – цефалоспорины расширенного спектра, М – монобактамы, К – карбапенемы, А – авибактамы, КК – клавулановая кислота.

- 2a — стафилококковые пенициллиназы,
- 2b — β-лактамазы широкого спектра действия (например, TEM-1 – Temoniera-1),
- 2be — β-лактамазы расширенного спектра,
- 2br — ингибитор-резистентные β-лактамазы,
- 2f — карбапенемазы классов А и D (например, KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase и OXA-48 – Oxacillinase-48), Большинство β-лактамаз группы 2 чувствительны к ингибиторам, таким как клавулановая кислота, за исключением 2br и части 2f.

- Группа 3 — метало-β-лактамазы класса В. К ним относятся ферменты, такие как IMP (Imipenemase), VIM (Verona Integron-encoded Metallo-β-lactamase) и NDM (New Delhi Metallo-β-lactamase). Эти β-лактамазы инактивируют карбапенемы, устойчивы к действию ингибиторов и представляют собой один из самых грозных механизмов резистентности.¹

Обе системы классификации дополняют друг друга: в клинической практике чаще оперируют понятиями классов А–D, но функциональные группы позволяют предсказать, какие антибиотики фермент способен гидролизовать и какие ингибиторы могут ему противодействовать.² Номенклатура отдельных β-лактамаз исторически складывалась хаотично (ферменты получали названия по месту об-

наружения, свойствам или даже имени пациента), но сейчас принято присваивать новым ферментам порядковые номера в рамках семейств (например, TEM-1, TEM-2 и т.д.).² Ниже будет приведено описание основных классов А, В, С, D β-лактамаз, наиболее значимых в клинике.

Существует ещё одна практическая классификация β-лактамаз, которая в клинической практике используется значительно чаще, чем формальные вышеописанные классификации. Она основана на функциональном делении β-лактамаз в зависимости от того, какие антибиотики они способны гидролизировать:

- Узкоспектрные β-лактамазы (Narrow-spectrum β-lactamases). Гидролизуют только "старые" пенициллины (например, ампициллин, бензилпенициллин), а также некоторые цефалоспорины 1 поколения, такие как цефалексин и цефазолин. Эти ферменты чувствительны к ингибиторам β-лактамаз (например, клавулановой кислоте).
- β-лактамазы расширенного спектра. Помимо пенициллинов, они инактивируют цефалоспорины 3–5 поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим), а также азтреонам.
- Карбапенемазы. Самая угрожающая группа: эти ферменты способны гидролизировать практически все β-лактамы антибиотики — от пенициллинов и цефалоспоринов до карбапенемов (имипенем, меропенем, дорипенем и др.).

Класс А

Класс А (по Эмблеру) – самая обширная группа сериновых β-лактамаз. Эти ферменты обычно обладают широким спектром действия, гидролизуют пенициллины и многие цефалоспорины. Классическим примером являются плазмидные пенициллиназы Temonega-1 (имя пациента из Греции, у которого впервые выделили штамм *E. coli*, продуцирующий TEM-1) и Sulfhydryl Variable-1 (SHV-1), широко распространившиеся среди кишечных бактерий и ставшие причиной резистентности к ампициллину у *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* уже в 1960–70-х годах.² До появления БЛРС именно TEM-1 оставалась основным фактором устойчивости к пенициллинам у *E. coli* и гонококков, а SHV-1 — у *K. pneumoniae*.² Позднее, путем точечных мутаций в генах TEM/SHV возникли БЛРС, способные разрушать цефалоспорины третьего поколения. Первые БЛРС (например, TEM-3, SHV-2) появились в 1980-х, а в 2000-х по всему миру распространились новые семейства БЛРС, главным образом CTX-M, ставшие наиболее распространенными β-лактамазами этого типа.² Ферменты класса А включают также серьезные карбапенемазы — например, KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), впервые выявленную в 2001 г. и ныне эндемичную во многих регионах. KPC относится к так называемым сериновым карбапенемазам и способна гидролизовать карбапенемы, что обуславливает крайне высокий уровень резистентности возбудителей.¹³ В целом, классу А принадлежит множество клинически значимых β-лактамаз: помимо упомянутых TEM, SHV, CTX-M и KPC сюда входят и другие плазмидные β-лактамазы широкого спектра (например, PER, VEB, GES), а также хромосомные пенициллиназы некоторых Грам+ бактерий (фермент PC1 у *S. aureus*, обусловивший неэффективность пенициллина при стафилококковых инфекциях). Большинство β-лактамаз класса А эффективно подавляются классическими ингибиторами (клавулановой кислотой, тазобактамом), за исключением некоторых карбапенемаз (KPC) и мутантных БЛРС, устойчивых к ингибиторам (так называемые IRT — inhibitor-resistant TEM) — для них требуются новые ингибиторы.

Класс В

Класс В – это металло-β-лактамазы (MBL), фундаментально отличные по механизму действия. В активном центре MBL содержат ионы Zn²⁺, которые непосредственно активируют воду для гидролиза β-лактамного кольца. Эти ферменты способны разрушать практически все β-лактамы антибиотиков, включая карбапенемы (исключение составляют лишь монобактамы, например азтреонам, который MBL гидролизуют крайне слабо).¹ Металло-β-лактамазы обладают самым широким спектром гидролиза среди всех классов и потому представляют особую угрозу. К настоящему времени описано несколько десятков видов MBL, разделяемых на подгруппы B1, B2, B3. К клинически наиболее значимым относятся подгруппа B1: это приобретенные плазмидные карбапенемазы NDM, VIM, IMP, распространившиеся по всему миру.¹³ Названия многих из них отражают географическое происхождение — например, New Delhi MBL (NDM) впервые выявлена в Индии в 2008 г., Verona integron MBL (VIM) — в Европе, Imipenemase (IMP) — в Японии. MBL подгруппы B3 (например, GIM, SIM) встречаются реже и обычно локальны. Подгруппа B2 (ферменты типа CphA) характерна для *Aeromonas* и гидролизует в основном только карбапе-

немы.¹ Металло-β-лактамазы часто обнаруживаются у полирезистентных госпитальных штаммов, сочетающих сразу несколько механизмов устойчивости. Так, бактерии, продуцирующие MBL, почти всегда одновременно устойчивы к фторхинолонам, аминогликозидам и другим антибиотикам.¹ Важнейшая проблема класса В — отсутствие эффективных ингибиторов в клинической практике: ни клавулановая кислота, ни другие доступные ингибиторы сериновых β-лактамаз не подавляют MBL.¹ Поэтому появление MBL (например, распространение NDM) резко ограничивает выбор антибиотикотерапии. Некоторые MBL являются приобретенными (плазмидными), другие же изначально присутствуют на хромосоме отдельных бактерий (например, L1 у *Stenotrophomonas maltophilia*, CcrA/CfiA у *Bacteroides fragilis*), однако последние обычно слабо экспрессируются и имеют меньшее клиническое значение.¹ Появление мобильных MBL в Enterobacterales и неферментерах с конца 1990-х привело к формированию штаммов с практически панрезистентным фенотипом.

Класс С

Класс С — это AmpC-тип β-лактамаз, иначе называемые цефалоспориноазами. Эти сериновые ферменты обычно не переносятся плазмидами, а закодированы в хромосомах многих грамотрицательных бактерий.¹³ В нормальных условиях гены ampC у этих видов мало экспрессируются, поэтому первоначально штаммы чувствительны к β-лактамам. Однако под действием мутаций или индукции некоторыми антибиотиками синтез AmpC резко усиливается, что приводит к высоким уровням резистентности.¹³ Классическими продуцентами AmpC являются возбудители из группы ESC (enterobacter, serratia, citrobacter) — например, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, а также *Pseudomonas aeruginosa*.² У этих бактерий повышенная экспрессия хромосомной AmpC приводит к устойчивости к большинству цефалоспоринов, включая цефтриаксон, цефотаксим и др.² Кроме того, β-лактамазы класса С способны гидролизовать цефамицины (Цефокситин), многие пенициллины и монобактамы азтреонам.² В норме их активность недостаточна против карбапенемов, однако при сочетании с нарушением проницаемости мембран (потерей поринов) даже AmpC-β-лактамаза может обеспечивать устойчивость к карбапенемам.² Клиническая значимость AmpC возросла с обнаружением плазмидных вариантов этих ферментов: такие гены, как blaCMY, blaDHA, blaFOX были перенесены с хромосомных AmpC некоторых видов (*C. freundii*, *Morganella morganii*, *Enterobacter*) на плазмиды и распространились среди *E. coli*, *Klebsiella* и других патогенов.^{2,13} Плазмидные AmpC (иногда их называют цефаминазами) обычно гиперэкспрессируются за счет сильных промоторов и высокого числа копий гена, что делает их носителей высокоустойчивыми. Важное практическое отличие: ингибиторы первого поколения (клавуланат, тазобактам, сульбактам) плохо подавляют AmpC, поэтому инфекции, вызванные AmpC-продуцентами, не лечатся комбинированными препаратами типа амоксициллин-клавуланат или пиперациллин-тазобактам. К счастью, новые ингибиторы (например, авибактам, ваборбактам, релебактам, дурлобактам, энметазобактам) эффективно инактивируют большинство β-лактамаз класса С, что расширяет возможности терапии (см. ниже).²

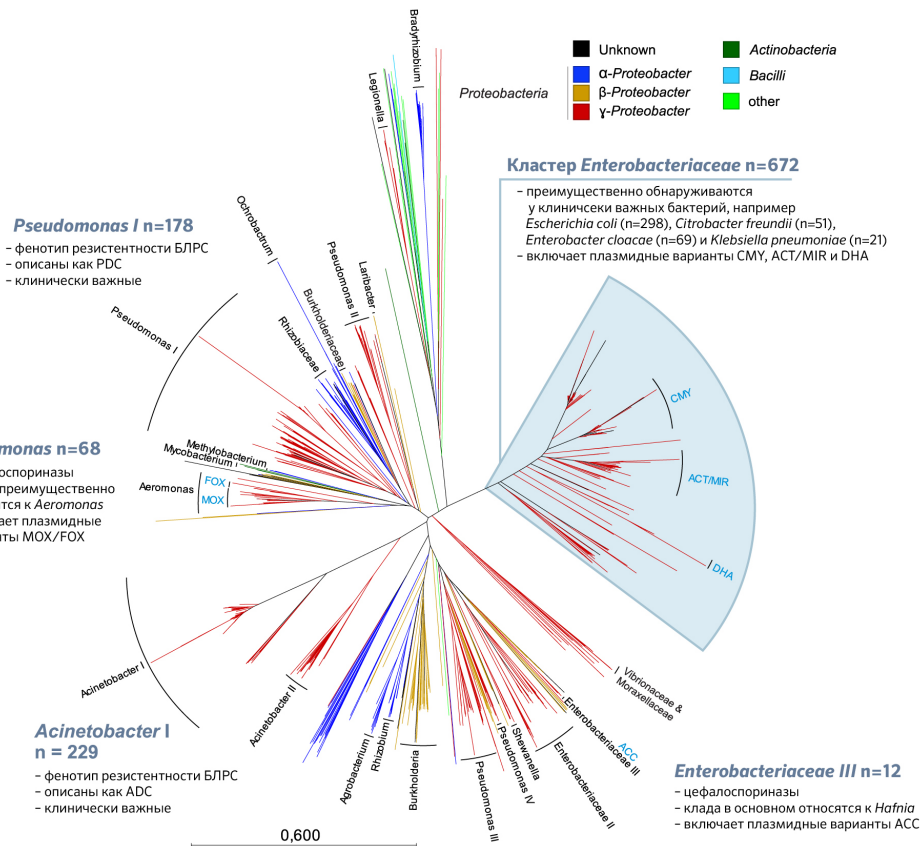


Рисунок 4 | Филогенетическое древо, включающее 1851 бета-лактамазу класса C.

Варианты, связанные с плазмидами, обозначены синим цветом (CMY, ACT/MIR, DHA, ACC, FOX и MOX); ветви окрашены в зависимости от бактерий (класса). Основные клады обозначены в соответствии с их самым низким общим таксономическим уровнем.

Класс D2 n=344

- различные классы ОХА
- преимущественно БЛРС (1, 18, 45) и узкого спектра (9, 12, 22, 29, 42, 144)
- в клинике наиболее распространена клада 1

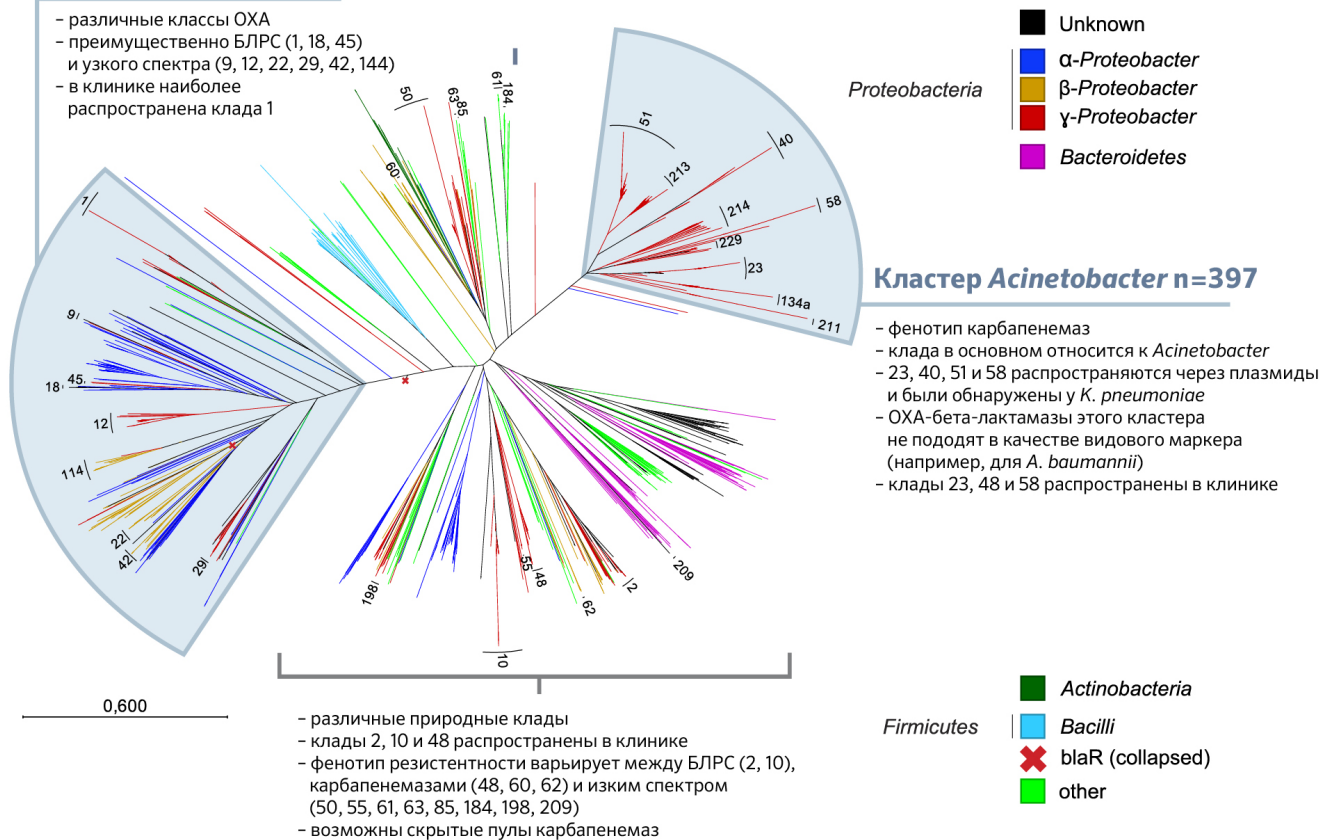


Рисунок 5 | Филогенетическое древо 1843 вариантов β-лактамаз класса D.

Всего указано 433 blaR-подобных рецепторных последовательностей, но они свернуты (красный крестик); ветви окрашены в зависимости от организма (класса). Клады обозначены в соответствии с описанной группой ОХА.

Таблица 1 | Классификация по Амблеру и краткая характеристика бета-лактамаз.

Класс	Тип β-лактам-мазы (группа)	Основные β-лактамазы	Разрушаемые антибиотики	Бактерии-продуценты	Передача гена (плазмидная/хромосомная)
A	2a (пенициллиназы)	PC1 (стафилококковая β-лактамаза)	Пенициллины (в особенности бензилпенициллин)	<i>Staphylococcus aureus</i> (90% штаммов, вызывает пенициллинорезистентность)	Плазмидная (чаще) либо в интегоне (ген <i>blaZ</i>)
A	2b (широкого спектра)	TEM-1, SHV-1	Ампициллин и др. аминопенициллины; цефалоспорины I поколения	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (TEM-1); <i>K. pneumoniae</i> (SHV-1)	Плазмидная (широко распространена)
A	2be (расширенного спектра, ESBL)	CTX-M-15, TEM-3, SHV-2 и др. ESBL	Цефалоспорины II–IV поколений (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим и др.), азтреонам	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> (чаще всего); также <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> и др.	Плазмидная (эпидемическое распространение)
A	2br (ингибитор-устойчивые)	Ингибитор-резистентные TEM (IRT): напр. TEM-30, TEM-50; реже SHV-10	Ампициллин и др. пенициллины (спектр как у TEM-1), но невосприимчивы к клавуланату и сульбактаму	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (штаммы с IRT-TEM ферментами)	Плазмидная (варианты гена <i>bla_TEM-1</i> с мутациями)
A	2c (карбенициллиназы)	PSE-1, CARB-3	Карбенициллин, тикарциллин (расширенный спектр пенициллинов)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (штаммы, продуцирующие PSE/Carb ферменты); также встречаются у <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> и др. грамотрицательных	Плазмидная (обычно ген в интегоне у госпитальных штаммов)
A	2f (карбапенемазы класса A)	KPC-2/3, NMC-A/IMI-1, SME-1 (а также GES-5 и др.)	Карбапенемы (имипенем, меропенем); также большинство пенициллинов и цефалоспоринов	<i>K. pneumoniae</i> (KPC – глобально распространен); <i>Enterobacter cloacae</i> (NMC-A, IMI-1); встречаются также у <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> и др.	Плазмидная (например, KPC в переносимых плаزمидях); некоторые – хромосомная (<i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> ; гены <i>NMC/IMI</i> , <i>SME</i>)
B	3a (MBL широкого спектра, подкласс B1/B3)	IMP-1, VIM-1, NDM-1 (а также их многочисленные варианты)	Пенициллины, цефалоспорины всех поколений, карбапенемы (монобактамы не гидролизуются)	<i>P. aeruginosa</i> (IMP, VIM); <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> и др. <i>Enterobacteriales</i> (NDM, VIM); <i>Acinetobacter baumannii</i> (VIM, NDM)	Плазмидная (чаще всего в интегонах класса 1)
B	3b (MBL узкого спектра, подкласс B2)	CphA (IMIS)	Преимущественно карбапенемы (имипенем) – узкая специализация	<i>Aeromonas hydrophila</i> и др. виды <i>Aeromonas</i> (бактерии, у которых обнаружены ферменты типа CphA)	Хромосомная (врожденная у некоторых видов)
C	1 (цефалоспорины AmpC)	AmpC (хромосомные аналоги: AmpC <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp. и др.); плазмидные AmpC: CMY-2, DHA-1, FOX-1 и др.	Цефалоспорины I–III поколений, цефамидины (цефокситин); сниженная активность также против аминопенициллинов	<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>P. aeruginosa</i> (индуцибельные хромосомные AmpC); <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (при приобретении плазмидных AmpC типа CMY, DHA)	Хромосомная (у природных продуцентов AmpC) либо плазмидная (перенос генов <i>ampC</i> в другие виды)
D	2d (оксациллиназы)	Узкий спектр: OXA-1, OXA-10 (пенициллиназы)	Оксациллин, клоксациллин, ампициллин (основные)	<i>E. coli</i> (OXA-1, плазмидная β-лактамаза); <i>P. aeruginosa</i> (OXA-10 и производные) <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> spp. (OXA-48 и родственные, распространяются в Европе); <i>A. baumannii</i> (OXA-23, -24, -58 – главные карбапенемазы этого вида)	Плазмидная (большинство: OXA-1, -48 переносятся плазмидами); у ацинетобактер возможна хромосомная интеграция OXA-гена (OXA-23 может быть на плазмиде или хромосоме)

Примечание: β-лактамазы класса A (группа 2) обычно ингибируются классическими ингибиторами (клавулановой кислотой, сульбактамом, тазобактамом), за исключением некоторых 2br-мутантов и карбапенемаз.

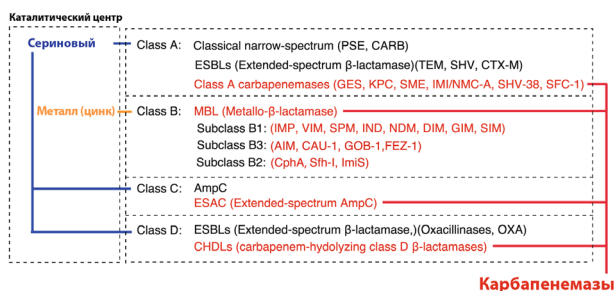
Наиболее распространены и клинически значимы приобретенные MBL семейств IMP, VIM и NDM, которые выявлены по всему миру у различных грамотрицательных бактерий. Например, *bla_NDM-1* впервые обнаружен у *K. pneumoniae* (Индия, 2007) и затем быстро распространился среди энтеробактерий по миру.

Индукция синтеза AmpC у таких бактерий, как *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* и др., приводит к развитию резистентности при применении цефалоспоринов. Плазмидные AmpC (например, CMY-2, DHA-1) получили широкое распространение и могут вызывать устойчивость у *E. coli*, *Klebsiella* и других изначально не имевших AmpC видов.

Несколько оксациллиназ (OXA-11, OXA-14 – OXA-20) являются ESBL-модификациями, гидролизующими цефалоспорины расширенного спектра. Карбапенемазы класса D включают семейства OXA-48-like (энтеробактерии) и OXA-23-like (ацинетобактер) – эти ферменты широко распространились в госпитальной среде по всему миру.^{1–3}

Класс D

Класс D – это семейство так называемых оксациллиназ (ОХА-ферментов). Они также относятся к сериновым β -лактамазам, но обладают рядом отличий (например, другой механизм активации серина в активном центре). Название «оксациллиназы» связано с тем, что первые выявленные ферменты этого класса гидролизуют оксациллин и кли-оксациллин — антистафилококковые пенициллины. Класс D включает десятки ферментов, большинство из которых обнаружены у грамотрицательных бактерий. Некоторые ОХА- β -лактамазы имеют узкий спектр (разрушают преимущественно пенициллин и оксациллин) — примером служит ОХА-1, часто встречающаяся у *E. coli*. Однако наибольшее клиническое значение имеют ОХА, способные гидролизовать карбапенемы. К ним относятся прежде всего ОХА-48 и родственные ферменты у *Enterobacterales*, а также многочисленные ОХА у *Acinetobacter baumannii* (группы ОХА-23, -24/40, -58 и др.).¹³ ОХА-48 впервые выявлена в начале 2000-х в Турции, ныне её плазмидные гены широко распространены среди кишечных палочек и клебсиелл в Европе, Северной Африке и других регионах. Этот фермент отличается тем, что гидролизует карбапенемы менее эффективно, чем классические карбапенемазы (KPC, NDM), однако достаточно для клинической резистентности. Кроме того, ОХА-48 не разрушает цефалоспорины III-V поколений (что маскирует её присутствие в стандартных тестах чувствительности) — из-за этих особенностей обнаружение ОХА-48 представляет диагностическую сложность.⁵ В то же время другие представители класса D у *A. baumannii* — ОХА-23, ОХА-24/40, ОХА-58 — являются одной из главных причин высокой устойчивости ацинетобактеров к карбапенемам.¹³ Гены ОХА-карбапенемаз обычно находятся в составе мобильных элементов генома (например,



Карбапенемазы

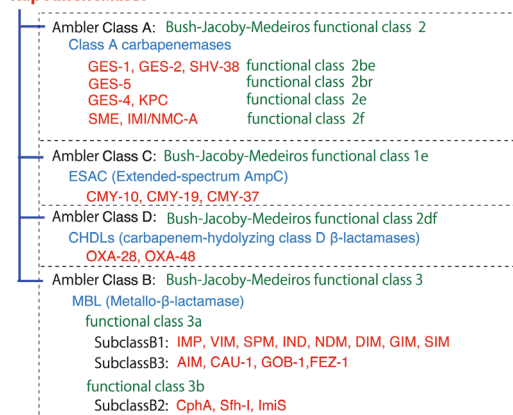


Рисунок 6 | Классификация карбапенемаз.

Карбапенемазы представлены во всех классах, от А до D, системы классификации Амблера.

транспозоны Tn2006/Tn2007 для ОХА-23) и легко распространяются среди госпитальных штаммов *A. baumannii*. Следует отметить, что оксациллиназы класса D, как правило, не чувствительны к клавулонату и другим ингибиторам старого поколения.² Новый ингибитор авибактам способен частично подавлять некоторые ОХА (в частности, ОХА-48), что используется на практике в комбинации цефтазидим-авибактам для лечения инфекций, вызванных ОХА-48-продуцентами.⁵ В целом, распространение ОХА-карбапенемаз, особенно в сочетании с другими механизмами резистентности, существенно ограничивает эффективность β -лактамов.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ β -ЛАКТАМАЗ

β -Лактамные антибиотики уничтожают бактерии, связываясь с их ферментами синтеза клеточной стенки — пенициллин-связывающими белками (ПСБ), которые имеют в активном центре серин. ПСБ представляют собой ферменты с транспептидазной и карбоксипептидазной активностью, участвующие в финальных этапах синтеза пептидогликана — поперечной сшивке его цепей и удалении концевых аминокислот. В результате β -лактамы присоединяются к ПСБ (образуя ковалентный ацил-фермент), и жизненно важный фермент блокируется, что приводит к гибели клетки. β -Лактамазы действуют по схожему принципу, но с обратным исходом: они тоже присоединяют молекулу β -лактама к своему активному центру (формируя комплекс фермент-антибиотик), однако затем быстро гидролизуют (расщепляют) β -лактамное кольцо и высвобождают инактивированный антибиотик. Иными словами, β -лактамаза выступает как ловушка: она необратимо (в рамках жизни бактерии) нарушает структуру антибиотика, при этом сам фермент регенерируется и может разрушать следующие молекулы. На химическом уровне сериновые β -лактамазы осуществляют нуклеофильное присоединение β -лактама к активному серину с образованием ацил-энзима, после чего молекула воды гидролизует этот ковалентный комплекс, разрывая β -лактамное кольцо.⁶ Для β -лактамаз эта реакция протекает очень быстро (в миллисекундных масшта-

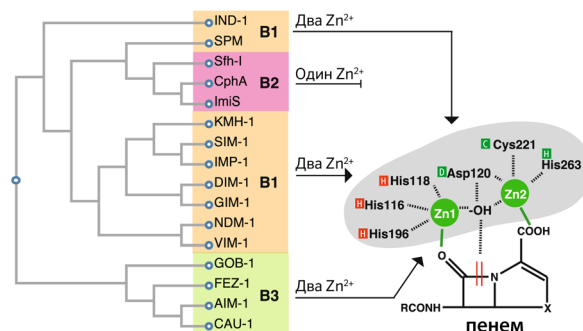


Рисунок 7 | Филогенетическое дерево семейства металло- β -лактамаз класса B.

Металло- β -лактамазы (MBL) подразделяются на три подкласса (B1, B2, B3) на основе их аминокислотных последовательностей. Подклассы B1 и B3 характеризуются наличием двух молекул Zn^{2+} в активном центре фермента, что обеспечивает более широкий спектр субстратов. В то же время подкласс B2, имеющий только одну молекулу Zn^{2+} в активном центре, обладает более узким спектром субстратов по сравнению с подклассами B1 и B3.

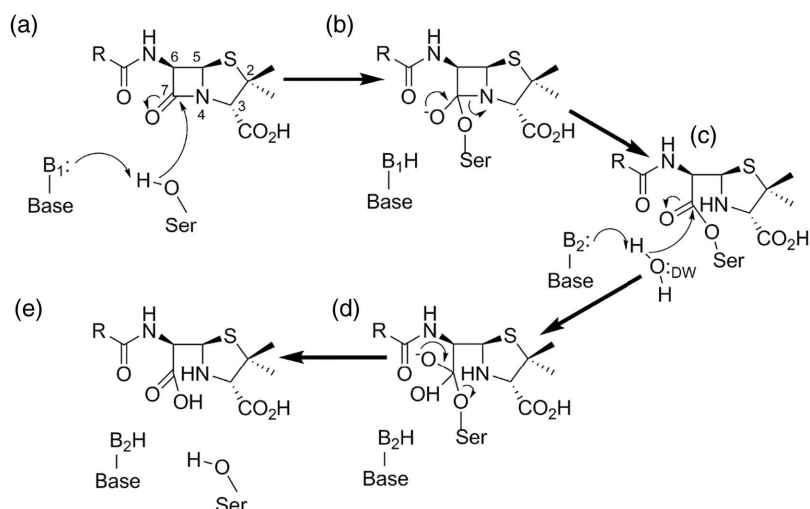


Рисунок 9 | Механистическая схема работы сериновых β-лактамаз.

На рисунке показан гидролиз обобщенного пенициллинового субстрата. (a) Общее основание B1 активирует серин (Ser) для нуклеофильной атаки на амидный карбонильный атом углерода (C7), что приводит к образованию ковалентного ацилферментного промежуточного продукта (c) через тетраэдрическое

оксианионное переходное состояние ацилирования (b). Общее основание B2 активирует молекулу деацилирующей воды (DW) для нуклеофильной атаки на карбонильную группу ацилфермента, высвобождая продукт - пенициллоат (e) через тетраэдрическое переходное состояние деацилирования (d).

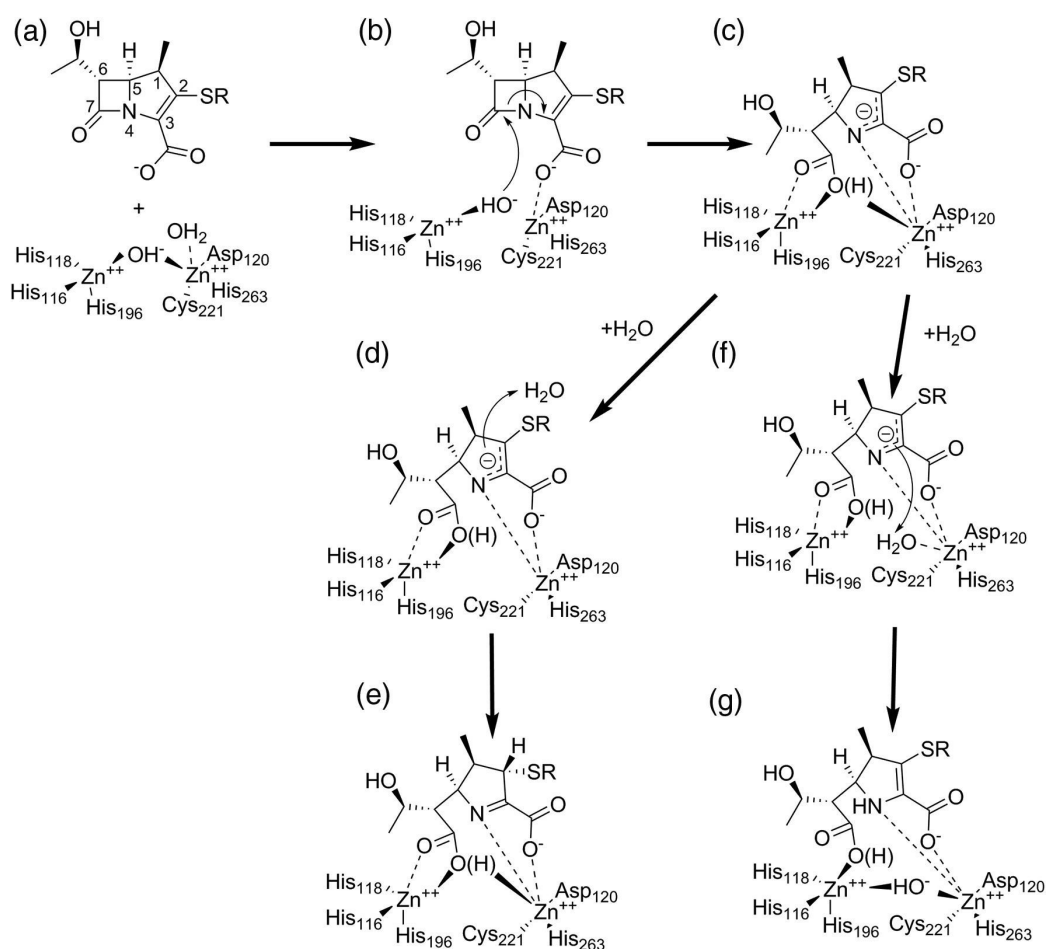


Рисунок 10 | Возможный механизм гидролиза карбапенемов бинуклеарными металло-β-лактамазами класса В.

(a) Связывание субстрата вытесняет гидроксид Zn-мостика в терминальное положение (b), что позволяет атаковать расщепляемый карбонил. (c) Анионный промежуточный продукт с делокализованным отрицательным зарядом вокруг пирролинового кольца разрешается либо (d) протонированием на C2

свободными молекулами воды, образуя (e) Δ1-пирролин, либо (f) протонированием на N4 поступающей водой в позиции мостика, образуя (g) Δ2-пирролиновый продукт. (Обратите внимание, что, как показано, связанная с Zn «апикальная» вода вытесняется субстратом; в некоторых предложениях указано, что при связывании субстрата она перемещается в позицию мостика).

Таблица 2 | Клинически значимые β-лактамазы различных классов

Класс (Ambler)	Механизм фермента	Примеры β-лактамаз	Характеристика и спектр действия
A	Сериновая β-лактамаза (активный серин)	TEM-1, SHV-1, CTX-M-15, KPC-2 и др.	Широкий спектр: гидролизуют пенициллины и многие цефалоспорины. Мутантные варианты (ESBL) расщепляют цефалоспорины III поколения и азтреонам. Некоторые являются карбапенемазами (например, KPC). Большинство ингибируются клавулановой кислотой и др. ингибиторами.
B	Металло-β-лактамаза (требует Zn ²⁺)	NDM-1, VIM-2, IMP-1 и др.	Гидролизует широкий спектр β-лактамов, включая карбапенемы. Не чувствительна к классическим ингибиторам (клавуланат и др.). Характерно отсутствие активности против монобактамов (азтреонама)
C	Сериновая цефалоспориноаза (AmpC-типа)	AmpC (хромосомная цефалоспориноаза Enterobacteriaceae), CMY-2, DHA-1 и др. плазмидные AmpC	Гидролизует цефалоспорины II–III поколений и цефамицины; слабее действует на карбапенемы. Часто хромосомные (например, у <i>Enterobacter</i> , <i>Pseudomonas</i>) с индуцибельной экспрессией; также встречаются плазмидные варианты. Не ингибируется клавуланатом, но подавляется ингибиторами новой генерации (авибактам и др.).
D	Сериновая оксациллиназа	OXA-1, OXA-10, OXA-48, OXA-23 и др.	Разнообразная группа ферментов. Некоторые узкого спектра (гидролизуют преимущественно оксациллин/клоксациллин и пенициллины), другие приобрели расширенный спектр (OXA-11, -14 и др. способны гидролизовать цефалоспорины), а отдельные являются карбапенемазами (OXA-48 у <i>Enterobacterales</i> , OXA-23 у <i>Acinetobacter</i> и др.). Ингибируются клавуланатом слабо; отдельные представители (OXA-48) подавляются авибактамом

приимчивой к большинству доступных β-лактамов. В результате, во многих больницах появились мультирезистентные штаммы, продуцирующие одновременно β-лактамазы разных классов и обладающие устойчивостью к нескольким группам антибиотиков. Например, карбапенем-резистентные энтеробактерии с металло-β-лактамазами (NDM, VIM) обычно также несут гены ферментов БРЛС/AmpC и другие гены устойчивости, обеспечивая резистентность ко всем β-лактамам, фторхинолонам, аминогликозидам и др.¹ Такая комбинация механизмов серьёзно ограничивает выбор эффективной терапии и повышает летальность инфекций.

ОСНОВНЫЕ β-ЛАКТАМАЗЫ У БАКТЕРИЙ ГРУППЫ ESKAPE

В группу ESKAPE входят шесть проблемных патогенов, ответственных за большинство внутрибольничных инфекций и отличающихся множественной устойчивостью: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.* (наименование ESKAPE образовано первыми буквами латинских родов). Роль β-лактамаз в резистентности у этих возбудителей неодинакова:

Enterococcus faecium

Enterococcus faecium — кишечный грамположительный кокк, природно устойчивый ко многим β-лактамам. Устойчивость энтерококков к пенициллину/ампициллину чаще связана с аномально низким сродством ПСБ (мутация PBP5) и образованием слабосвязывающих пенициллин-связывающих белков. Собственные β-лактамазы энтерококки продуцируют редко; тем не менее у некоторых штаммов *E. faecalis* описана плазмидная пенициллиназа (аналогичная стафилококковой), придающая им устойчивость к пенициллину, но подавляемая ингибиторами. В целом же вклад β-лактамаз в антибиотикорезистентность энтерококков невелик — куда более актуальны модификации ПСБ и устойчивость к гликопептидам (ванкомицину). Такие штаммы обозначаются как VRE (Vancomycin-Resistant Enterococci)

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus — один из ключевых нозокомиальных возбудителей. *S. aureus* — грамположительный кокк, против которого изначально был чрезвычайно эффективен пенициллин, однако уже через несколько лет после начала его применения ситуация изменилась. *S. aureus* быстро приобрел плазмиду с геном β-лактамазы (фермента β-лактамазы класса A, известного как пенициллиназа BlaZ), и уже к 1950-м более 80 % изолятов стафилококков были пенициллин-резистентными.¹⁴ В современной популяции *S. aureus* свыше 90 % штаммов продуцируют β-лактамазу BlaZ,⁵ вследствие чего естественные пенициллины (пенициллин G, ампициллин) практически не применяются для стафилококковых инфекций. Проблему частично решили разработкой β-лактамазоустойчивых пенициллинов (метициллина, оксациллина и др.), однако в 1960-х появился новый механизм резистентности — измененный PBP2a, не чувствительный к связыванию β-лактамами (MRSA). Тем не менее β-лактамаза остается важным фактором: *S. aureus* по-прежнему сохраняет ген blaZ на мобильном элементе (транспозоне), часто в составе мультирезистентных плазмид.⁵ Этот фермент гидролизует пенициллин и аминопенициллины, а также ослабляет действие цефалоспоринов 1-го поколения, но подавляется клавулановой кислотой, поэтому оксациллинчувствительные стафилококки обычно успешно лечатся ингибиторзащищенными пенициллинами. Для лечения же MRSA требуются совсем другие группы антибиотиков (ванкомицин, линезолид и др.), так как β-лактамазы не играют роли при метициллинорезистентности.

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae — грамотрицательная энтеробактерия, один из самых известных представителей семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующих β-лактамазы. *K. pneumoniae* обладает врожденной хромосомной β-лактамазой широкого спектра SHV-1 (Ambler класс A), которая обеспечивает природную устойчивость к ампициллину. В дополнение к этому, клебсиеллы легко приобретают плазмидные β-лактамазные гены. Начиная с 1980-х основными проблемами стали БРЛС (например, TEM- и SHV-мутанты,

а затем семейство CTX-M) — их распространение привело к неэффективности цефалоспоринов III поколения при многих госпитальных штаммах *Klebsiella*.² В 2000-х появилась еще более грозная угроза — карбапенемазы. *K. pneumoniae* стала первой энтеробактерией, в которой выявили плазмидную карбапенем-гидролизующую β-лактамазу KPC.¹³ Вслед за KPC у клебсиелл появились и другие карбапенемазы: металло-β-лактамазы (NDM, VIM) и OXA-48. Сегодня *K. pneumoniae* считается корифеем по части β-лактамаз: в отдельных штаммах находят сразу несколько ферментов (например, одновременно KPC и VIM, или OXA-48 и CTX-M и т.д.). Эти механизмы в совокупности делают многих клебсиелл практически неуязвимыми к β-лактамным антибиотикам. Всемирная организация здравоохранения отнесла карбапенем-резистентные *K. pneumoniae* к патогенам критического приоритета. Для успешного лечения инфекций, вызванных такими штаммами, требуются комбинированные препараты с новыми ингибиторами (про них — далее в тексте).

Acinetobacter baumannii

Acinetobacter baumannii — неферментирующая грамотрицательная палочка, один из ведущих возбудителей госпитальных пневмоний, сепсиса у реанимационных больных. *A. baumannii* обладает поразительной способностью развивать резистентность. Главный механизм устойчивости к β-лактамам у этого патогена — продукция карбапенемаз OXA-класса D. Известно несколько групп ферментов: OXA-23, OXA-24/40, OXA-58 и др., которые распространяются клонами *A. baumannii* по всему миру.¹³ Эти β-лактамазы не родственные по происхождению OXA-48 энтеробактерий, но функционально сходны: они инактивируют карбапенемы, зачастую не затрагивая расширенные цефалоспорины (поэтому *Acinetobacter* может оставаться чувствительным к цефтазидиму, но устойчивым к имипенему). Помимо OXA, у *A. baumannii* описаны и металло-β-лактамазы (NDM, VIM), однако они встречаются реже. Еще один фермент — хромосомная цефалоспориноаза AmpC (ADC) класса C — тоже присутствует у всех ацинетобактеров, но его роль в резистентности второстепенна по сравнению с карбапенемазами. В силу множественной лекарственной устойчивости (как β-лактамазной, так и за счет эффлюкса, поринов и пр.) *A. baumannii* включен в число особо опасных патогенов, против которых срочно нужны новые антибиотики. Лечение тяжелых инфекций, вызванных карбапенем-резистентным *Acinetobacter* (Carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB)), крайне затруднено; применяют комбинации полимиксинов, тигециклина, высоких доз сульбактама и новые препараты (например, цефалоспорины с ингибитором дулобактамом).

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa — еще один неферментер (неферментеры — это грамотрицательные палочки, которые не ферментируют глюкозу в анаэробных условиях. К ним относятся также *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* и другие.), грозный оппортунистический патоген. *P. aeruginosa* обладает природной устойчивостью ко многим антибиотикам за счет малой проницаемости внешней мембраны и активных эффлюкс-систем. В отношении β-лактамов у синегнойной палочки главную роль играет хромосомная AmpC-β-лактамаза (Ambler класс C), также называемая

пенициллиназой типа PDC. Базально она экспрессируется слабо, но у мутантных штаммов или под действием индукторов уровень синтеза AmpC/PDC резко возрастает, что приводит к устойчивости к карбоксипенициллинам, большинству цефалоспоринов и ингибитор-защищенным пенициллинам. Таким образом, у *P. aeruginosa* может развиваться резистентность к цефтазидиму, пиперациллину/тазобактаму и др. за счет гиперпродукции AmpC. В отличие от энтеробактерий, классических плазмидных БРЛС типа CTX-M у синегнойной палочки не встречается, однако описаны свои разновидности β-лактамаз расширенного спектра (PER, VEB, GES и др., Ambler класс A). Кроме того, *P. aeruginosa* нередко получает плазмиды с карбапенемазами — прежде всего металло-β-лактамазами VIM и IMP, реже NDM. В некоторых географических регионах до 20–30 % карбапенем-резистентных штаммов синегнойной палочки продуцируют MBL. В совокупности перечисленные механизмы делают *P. aeruginosa* трудно поддающимся терапии патогеном, особенно у ослабленных и реанимационных пациентов (где распространены так называемые XDR-штаммы с экстремальной резистентностью). Для лечения тяжелых инфекций, вызванных *Pseudomonas*, нередко требуются комбинации (например, цефтазидим/авибактам + азтреонам, цефтолозан/тазобактам и др.).^{2,13}

Enterobacter spp.

Enterobacter spp. — под этим названием обычно подразумеваются виды *E. cloacae*, *E. hormaechei*, *E. aerogenes* (ныне *Klebsiella aerogenes*) и родственные. Они, как и цитробактер, серрация, имеют индуцибельную хромосомную AmpC-β-лактамазу (Ambler класс C), которая при мутациях derepression начинает постоянно выражаться в больших количествах.¹³ Такие мутанты появляются спонтанно под влиянием β-лактамных антибиотиков и объясняют феномен «прорыва» терапии цефалоспорином: например, при лечении *Enterobacter* цефалоспорином третьего поколения сначала может наблюдаться улучшение, а затем состояние ухудшается из-за селекции штамма с гиперпродукцией AmpC и инаktivацией препарата. Поэтому инфекции, вызванные *Enterobacter*, не рекомендуется лечить цефтриаксоном и цефотаксимом — предпочтительны карбапенемы или цефепим, менее подверженный гидролизу AmpC. Помимо хромосомной AmpC, энтеробактеры способны получать плазмиды с β-лактамазами: у них встречаются БРЛС (CTX-M, TEM и др.), а с 2010-х ширится распространение карбапенемаз (KPC, NDM и др.), часто в составе конгломерата генов (например, плазмиды с bla_KPC также несут гены БРЛС). Карбапенем-резистентные *Enterobacter* наряду с карбапенем-резистентными клебсиеллами и эшерихиями отнесены к критическим патогенам по классификации ВОЗ.

Shigella spp.

Shigella spp. — близкородственный *E. coli* род, вызывающий бактериальную дизентерию. Исторически *Shigella* быстро приобрели плазмидные β-лактамазы узкого спектра, что сделало их устойчивыми к ампициллину еще во второй половине XX века. К примеру, многие изоляты *Shigella dysenteriae* и *S. flexneri* продуцируют TEM-1 или OXA-1, обеспечивая резистентность к ампициллину и амоксициллину. В клинике это привело к отказу от ампициллина как терапии шигеллеза. Вместо него предпочтение отдали ко-тримок-

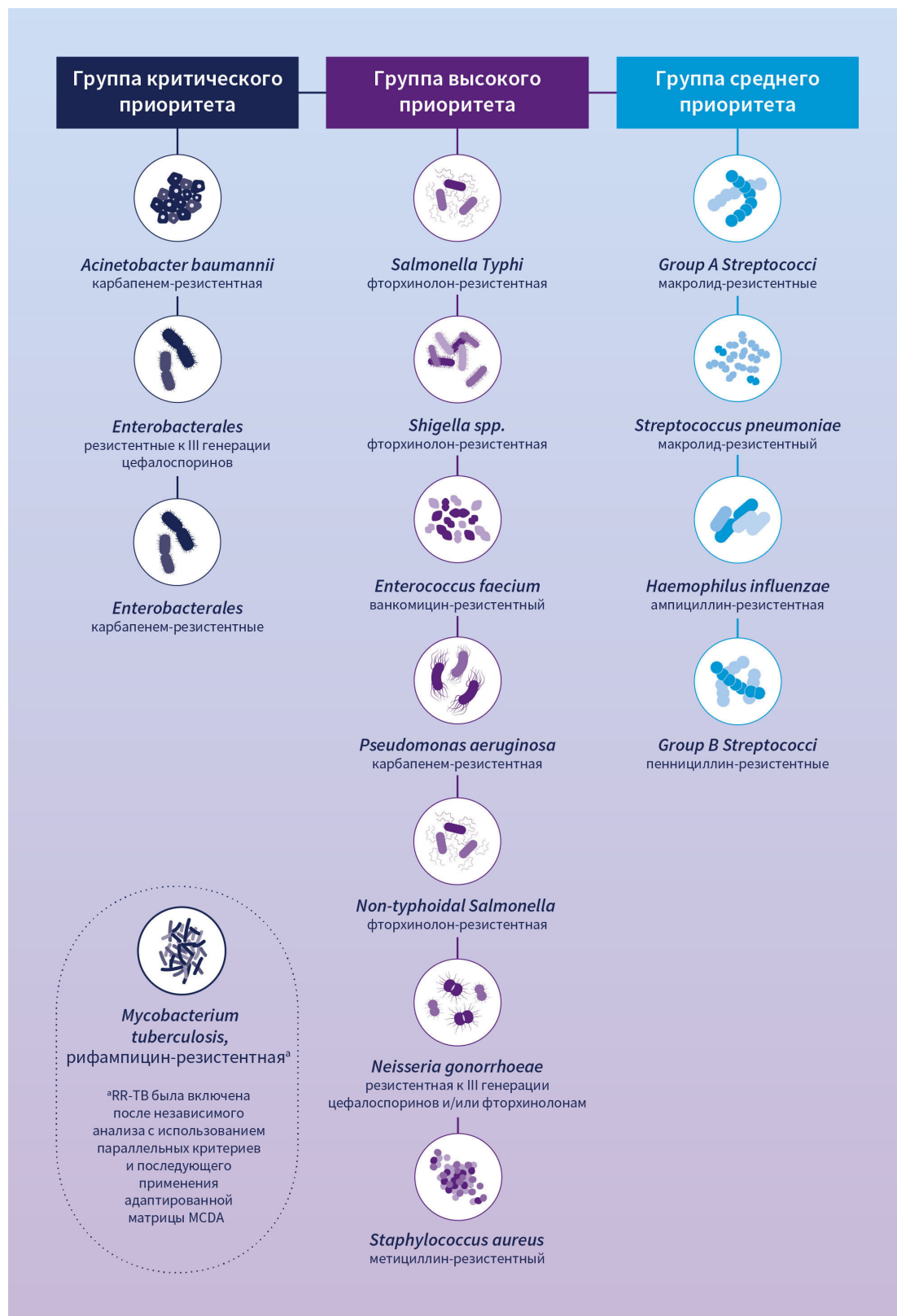


Рисунок 11 | Список лекарственно-устойчивых бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека согласно ВОЗ, 2024.

сазолу, фторхинолонам или цефалоспорином. Однако со временем у шигелл по всему миру стали появляться β-лактамазы расширенного спектра. Сейчас зарегистрированы штаммы *Shigella sonnei* и *S. flexneri*, продуцирующие CTX-M типы ESBL (например, CTX-M-15, -14 и др.). Это приводит к устойчивости ко всем цефалоспорином III поколения — традиционному резерву при тяжелом течении шигеллеза у детей. Также описаны случаи приобретения плазмид AmpC (CMY-2) шигеллами, хотя реже, чем у сальмонелл.²⁰

Salmonella spp.

Salmonella spp. — *Salmonella enterica* (тифозные и нетифозные серовары) приобрела широкий набор β-лактамаз, влияющих на эффективность терапии. В 1980–90-х у кишечных сальмонелл (*S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*) распространились плазмидные TEM-1 и PSE-1, обеспечив устойчивости к ампициллину и карбоксипенициллину. У *S. Typhi* множественная резистентность была связана с плазмидами, содержащими TEM-1 и гены устойчивости к другим препаратам, что привело к отказу от ампициллина и хлорамфеникола. Серьезной проблемой стало распространение устойчивости к цефтриаксону. Основные механизмы — продукция БРЛС (чаще CTX-M-15) и плазмидной AmpC (чаще CMY-2). Эти β-лактамазы выявлены у различных сероваров *Salmonella* по всему миру. Особенно часто CMY-2 встречается в США и Европе. Описаны также единичные случаи карбапенемаз (например, NDM-1 у *S. Typhimurium* в Индии).^{20,21}

N. gonorrhoea

N. gonorrhoea — гонококк изначально была чувствительна к пенициллину, но уже в 1970-х появились штаммы, продуцирующие плазмидные β-лактамазы типа TEM-1 (PPNG — penicillinase-producing *N. gonorrhoeae*), разрушающие пенициллины и их производные. Распространение гена bla_{TEM} привело к отказу от пенициллина и переходу на цефалоспорины III поколения (например, цефтриаксон). Кроме β-лактамаз, у гонококков выявлены хромосомные мутации, повышающие минимальную ингибирующую концентрацию (MIC) пенициллина — мозаичные аллели гена *penA* (модифицированный PBP2) и мутации в регуляторных участках насоса mtrCDE, снижающие проникновение препарата. Такие штаммы обозначают как CPRNG — chromosomally mediated penicillin-resistant *N. gonorrhoeae*. Однако выраженная резистентность (>16 ЕД пенициллина) чаще обусловлена именно продукцией β-лактамазы. Таким образом, у *N. gonorrhoeae* обладает несколькими механизмами резистентности: β-лактамазы играют важную, но не основную роль, уступая по значимости хромосомным мутациям в мишенях и системах транспорта.²⁰

Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae — частый возбудитель респираторных инфекций — активно продуцирует β-лактамазы. Наиболее распространены плазмидные ферменты класса A: TEM-1 и ROB-1. Они гидролизуют ампициллин и амоксициллин, но чувствительны к ингибиторам (например, клавуланату). К 1990-м годам 15–30% изолятов по миру продуцировали β-лактамазу, а в некоторых странах Азии доля превышала 50%. Более сложный механизм — BLNAR (β-lactamase-negative ampicillin-resistant) — связан с мута-

циями в гене *ftsI*, кодирующем PBP3. Эти штаммы устойчивы к ампициллину, несмотря на отсутствие β-лактамазы. Отдельно выделяют BLPACR (β-lactamase positive, amoxicillin-clavulanate resistant), где сочетаются фермент и модифицированная мишень. К счастью, их доля невелика (<5%). В клинике наличие β-лактамазы исключает применение ампициллина. Предпочтение отдают амоксициллин/клавуланату или цефалоспорином II–III поколений, активным как против β-лактамазопозитивных, так и против большинства BLNAR. При менингите используют цефотаксим или цефтриаксон. Лабораторно маркером β-лактамазы служит положительный тест с нитроцефином. Однако отрицательный результат не исключает BLNAR — такие штаммы выявляются по повышенному MIC при отсутствии фермента. Вне Японии доля BLNAR остаётся умеренной (до 10%).

ПОЧЕМУ β-ЛАКТАМАЗЫ ЧАЩЕ ВСТРЕЧАЮТСЯ У ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ?

Отчетливо заметна разница между грамположительными и грамотрицательными бактериями в стратегии противодействия β-лактамам антибиотикам. Грамположительные (*Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* и др.) имеют толстую клеточную стенку, но не обладают внешней мембраной. Если они продуцируют β-лактамазу, этот фермент выделяется во внешнюю среду и может диффундировать. В результате часть молекул антибиотика действительно инактивируется, но другая часть все же достигает бактериальных ПСБ и блокирует синтез стенки. Поэтому у грамположительных эволюционно менее выгодно производство β-лактамаз (эффект недостаточно полный), и основной путь приобретенной резистентности у них — модификация мишени. Так, *Streptococcus pneumoniae* вырабатывает измененные пенициллин-связывающие белки, понижающие сродство ко всем β-лактамам, что делает его устойчивым (при этом никаких β-лактамаз у пневмококка нет). *S. aureus* после эпохи пенициллиназы BlaZ тоже преодолел метициллин за счет мутантного PBP2a, а не новой β-лактамазы. Грамотрицательные бактерии, напротив, имеют тонкую клеточную стенку, окруженную внешней мембраной, образующей периплазматическое пространство — замкнутую среду вокруг клеточной стенки. β-Лактамазы у грамотрицательных локализуются именно в периплазме, где они могут задерживаться в высокой концентрации. Когда через порыны внешней мембраны проникает молекула антибиотика, она сразу попадает в «ловушку» периплазматической β-лактамазы и разрушается до того, как достичь ПСБ на внутренней мембране. Такой механизм очень эффективен, поэтому грам- эволюционно приобрели множество β-лактамаз и широко распространили их гены. К тому же у грамотрицательных плазмиды и другие мобильные элементы горизонтального переноса играют большую роль, что способствует обмену генами β-лактамаз между различными видами.^{13,14} В результате именно среди грамотрицательных (энтеробактерий, неферментеров) мы наблюдаем наибольшее разнообразие β-лактамаз и наиболее выраженные проблемы с лекарственной устойчивостью. У грамположительных же долгое время была известна лишь одна плазмидная β-лактамаза (стафилококковая пенициллиназа), а остальные механизмы (изменение PBP у пневмококков, MRSA, об-

разование толерантных L-форм и др.) преобладали. Тем не менее, ситуацию нельзя упрощать: некоторые грамотрицательные (например, *Mycobacterium tuberculosis*) вообще не имеют β-лактамаз, а некоторые грамположительные (анаэробы типа *Bacteroides fragilis*) как раз продуцируют β-лактамазы (например, фермент СерА у *B. fragilis*). Но в целом, клинически значимые β-лактамазы гораздо чаще встречаются и приносят проблемы именно у грамотрицательных патогенов.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Влияние β-лактамаз на выбор антибиотиков

Наличие у бактерии того или иного гена β-лактамазы существенно влияет на выбор эффективного антибиотика. Врачам важно учитывать характер β-лактамаз при выборе препарата. Например, при инфекциях, вызванных продуцентами БРЛС (расширенного спектра β-лактамаз, чаще всего *E. coli* или *Klebsiella*), установлено, что наилучшие результаты дает терапия карбапенемами. Карбапенемы (ме-

Таблица 3 | Самые изучаемые бета-лактамазы.

β-лак-тамаза	Класс	Активность	Пути ингибирования	Пути ингибирования	Система экспорта	Микроорганизмы
BPS / PenA	A	Бета-лактамазы расширенного спектра	Классические	Нет	Sec (lipo)	<i>B. pseudomallei</i>
BKC-1	A	Карбапенемазы	Классические	Да	Sec / Tat	<i>K. pneumoniae</i>
BLAC	A	Бета-лактамазы узкого спектра	Нового поколения*	Нет	Tat	<i>M. tuberculosis</i>
CTX-M	A	Бета-лактамазы расширенного спектра	Тазобактам	Да	Sec	<i>Enterobacteriaceae</i>
GES	A	Бета-лактамазы расширенного спектра / карбапенемазы	Классические	Да	Sec	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i>
KPC	A	Бета-лактамазы расширенного спектра / карбапенемазы	Нового поколения*	Да	Sec	<i>K. pneumoniae</i>
L2	A	Бета-лактамазы расширенного спектра	Классические	Нет	Tat	<i>S. maltophilia</i>
PC1	A	Бета-лактамазы узкого спектра	Классические	Нет	Sec (lipo)	<i>S. aureus</i> , <i>Bacill</i>
TEM	A	Бета-лактамазы узкого спектра / Бета-лактамазы расширенного спектра	Классические	Да	Sec	<i>Enterobacteriaceae</i>
SHV	A	Бета-лактамазы узкого спектра / Бета-лактамазы расширенного спектра	Классические	Да	Sec	<i>K. pneumoniae</i>
IMP	B1	Карбапенемазы	—	Да	Sec	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>A. baumannii</i>
NDM	B1	Карбапенемазы	—	Да	Sec (lipo)	<i>Enterobacteriaceae</i>
VIM	B1	Карбапенемазы	—	Да	Sec	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae</i>
AIM	B3	Карбапенемазы	—	Да	Sec	<i>P. aeruginosa</i>
L1	B3	Карбапенемазы	—	Нет	Sec	<i>S. maltophilia</i>
AmpC / EC	C	Бета-лактамазы узкого спектра / Бета-лактамазы расширенного спектра	Нового поколения*	Да	Sec	<i>Enterobacteriaceae</i>
DHA-1	C	Бета-лактамазы расширенного спектра	Классические	Да	Sec	<i>M. morganii</i> , <i>S. enteritidis</i> <i>Enterobacteriaceae</i>
CMY	C	Бета-лактамазы расширенного спектра	Нового поколения*	Да	Sec	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>
OXA-10	D	Бета-лактамазы расширенного спектра	Нового поколения*	Да	Sec	<i>P. aeruginosa</i>
OXA-48	D	Карбапенемазы	Нового поколения*	Да	Sec	<i>K. pneumoniae</i>
OXA-198	D	Карбапенемазы	Нового поколения*	Нет	Sec	<i>P. aeruginosa</i>

Колонка «ингибирование» указывает на чувствительность к классическим ингибиторам, таким как клавулановая кислота, тазобактам или сульбактам, либо к ингибиторам нового поколения, таким как авибактам, ваборбактам и релебактам; символ * обозначает, что только некоторые представители определенной филогенетической группы чувствительны к ингибированию даже этими новыми соединениями. Как видно из колонки «экспорт», большинство ферментов транслокируются через систему Sec, включая β-лактамазы с «липобоксом» (обозначены как «lipo»), которые в конечном итоге локализируются в мембране за счет ацилирования их N-концевого цистеина.

ропеном, имипенем и др.) устойчивы к гидролизу большинством БРЛС,⁸ поэтому являются препаратами выбора для тяжелых инфекций, вызванных БРЛС-продуцирующими энтеробактериями. Напротив, применение цефалоспоринов при таких инфекциях сопряжено с высоким риском неуспеха и селекции резистентных клонов. Аналогично, при инфекциях, вызванных бактериями с мощными AmpC-β-лактамазами (например, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*), неэффективны многие пенициллины и цефалоспорины, особенно третьего поколения.² Предпочтение отдают карбапенемам или цефепиму, который менее подвержен гидролизу AmpC за счет структуры молекулы. В случае грамотрицательных неферментеров (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter*), уже изначально резистентных к ряду β-лактамов, выбор терапии тоже диктуется β-лактамазами: синегнойная палочка, гиперпродуцирующая AmpC, нечувствительна к пиперациллин/тазобактаму и цефтазидиму, но может ответить на карбапенем или цефепим; *A. baumannii* с OXA-карбапенемазой не лечится имипенемом, зато может быть чувствительна к комбинации сульбактам + цефалоспорин (цефоперазон, цефепим).

Для клинически значимого подбора терапии ключевую роль играет лабораторная диагностика. По рекомендациям European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), антибиотики-маркеры помогают заподозрить тип β-лактамазы: пенициллин — маркер стафилококковой β-лактамазы; ампициллин ± нитроцефин — маркер у *H. influenzae*; цефотаксим/цефтазидим ± клавуланат — маркер ESBL у *Enterobacteriales*; цефокситин — для AmpC; карбапенемы с ингибиторами — для карбапенемаз. Грамотная интерпретация этих тестов позволяет вовремя перейти на эффективную терапию и избежать неудачи лечения.

Ингибиторы β-лактамаз и новые комбинации

Для борьбы с бактериальными β-лактамазами были разработаны специальные ингибиторы β-лактамаз — вещества, необратимо блокирующие активность фермента. Клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам — первые ингибиторы, внедренные в практику. Они значительно расширили спектр действия пенициллинов и цефалоспоринов при лечении инфекций, вызванных продуцентами β-лактамаз класса A. Так, комбинации амоксициллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, ампициллин/сульбактам эффективно действовали на штаммы, продуцирующие узкоспекторные β-лактамазы (TEM-1, SHV-1) и многие БРЛС. Однако ингибиторы первого поколения не активны против большинства ферментов классов B, C и D. Поэтому при появлении у бактерий AmpC, металло-β-лактамаз или OXA-оксациллиназа эффективность старых ингибиторзащищенных комбинаций резко падала.²

Среди этих веществ особое место занимает сульбактам, обладающий двойным действием: он не только ингибирует ферменты класса A, но и проявляет собственную бактерицидную активность против *Acinetobacter baumannii*, связываясь с его RBP-1a, -1b и -3. Это делает его «адресным» антибиотиком. Появление карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii* вновь вернуло интерес к сульбактаму, особенно в виде новой комбинации с дурлобактамом — мощным ингибитором β-лактамаз классов A, C и D. В 2023 году фиксированная комбинация сульбактам/дурлобактам

была одобрена FDA для лечения инфекций, вызванных CRAB (carbapenem-resistant *A. baumannii*).^{24,25}

В 2010-х годах произошел прорыв: были созданы новые ингибиторы несравнимо большей мощности и спектра. К ним относятся: авибактам и родственные диазабициклоктаноны (ингибируют класс A, C и часть D),² ваборбактам (бороновыи ингибитор, активный против KPC и др.), релебактам (ингибитор, комбинируемый с имипенемом). Уже одобрены и применяются несколько новых комбинаций: цефтазидим/авибактам, меропенем/ваборбактам, имипенем/циластатин/релебактам. Особое значение они имеют для лечения инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями с KPC-карбапенемазами, в частности, введение авибактама и других новых ингибиторов значительно улучшило исходы у пациентов с такими инфекциями.¹¹ Новые ингибиторы эффективно «воскрешают» действие соответствующих β-лактамов против многих устойчивых патогенов. Например, авибактам блокирует KPC и OXA-48, благодаря чему комбинация цефтазидим/авибактам активна против продуцирующих их *K. pneumoniae*; Ваборбактам подавляет KPC, и меропенем/ваборбактам стал ценным оружием против KPC-продуцентов. Однако у этих средств есть ограничения: они не действуют на MBL (NDM, VIM и др.).¹¹ К сожалению, в ряде регионов именно металло-β-лактамазы стали доминирующими (например, NDM широко распространена на Индийском субконтиненте и на Ближнем Востоке).¹¹ Кроме того, наблюдается рост доля MBL и в ответ на широкое применение цефтазидим/авибактама (карбапенемазы KPC подавлены, но нишу занимают MBL).¹¹ Поскольку коммерческих ингибиторов против MBL пока нет,¹⁰ для лечения инфекций, вызванных NDM-/VIM-продуцентами, применяют особые комбинации. Одним из решений стало сочетание монобактама азтреонама с ингибитором авибактамом: азтреонам устойчив к гидролизу MBL, но разрушается другими β-лактамазами, однако присутствующий авибактам защитит азтреонам от БРЛС и AmpC, благодаря чему азтреонам проявит бактерицидный эффект. На практике такую схему реализуют, например, сочетанным введением цефтазидим/авибактама и азтреонама — исследования показали высокую синергичность этой комбинации против MBL-продуцентов.¹¹ В некоторых странах уже доступна фиксированная комбинация азтреонам/авибактам.

Другой ответ на проблему MBL — цефидерокол, сидерофорный цефалоспорин. Его молекула специально модифицирована для проникновения внутрь грамотрицательных бактерий с минимальным сопротивлением. Основу действия составляет механизм «троянского коня»: бактерия воспринимает молекулу цефидерокола как железосодержащий субстрат и активно транспортирует её внутрь клетки через железозависимые порины. В отличие от других цефалоспоринов, которые пассивно проникают через мембрану, цефидерокол использует энергозависимую систему захвата Fe³⁺, что позволяет ему достигать высокой концентрации в периплазматическом пространстве. Оказавшись внутри, цефидерокол связывается с ПСБ, нарушая синтез пептидогликана и вызывая лизис клетки — как и другие β-лактамы. Однако его структура дополнительно защищает β-лактамноое кольцо от действия ферментов: цефидерокол устойчив к разрушению большинством β-лактамаз, включая сериновые (KPC, OXA) и металло-β-лактамазы (NDM, VIM, IMP).^{4, 23}

Это делает его ценным резервным препаратом в терапии инфекций, вызванных панрезистентными грамотрицательными патогенами, особенно *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *Enterobacterales* с MBL.

Перспективы борьбы с резистентностью

Непрерывное появление новых β -лактамаз заставляет искать дополнительные способы борьбы с ними. Научные группы по всему миру продолжают разрабатывать новые ингибиторы: как вещества β -лактамной структуры, так и принципиально иных химических классов. В стадии клинических испытаний находятся ингибиторы для борьбы с металло- β -лактамазами (например, препараты на основе каптоприла, бисморфалинового производного ANT431 и др.). Перспективен подход «двойных ингибиторов», сочетающих в одной молекуле активность против сериновых и металло- β -лактамаз. Также ведутся исследования

по созданию вакцин против распространенных β -лактамаз с целью снизить колонизацию продуцентов у пациентов. Рассматриваются возможности применения фаговых ферментов или молекул РНК для подавления генов *bla* у возбудителей. Однако в ближайшей перспективе главными остаются классические пути: разработка новых антибиотиков, устойчивых к существующим β -лактамазам, и новых β -лактамазных ингибиторов. К счастью, за последние годы фармацевтическая индустрия активно взялась за эту проблему. В клинику уже внедряются несколько новых комбинаций β -лактама с ингибитором, а в исследовательском pipeline находится еще больше препаратов.² Таким образом, хотя эра β -лактамных антибиотиков осложнилась пандемией β -лактамаз, совместными усилиями ученых и клиницистов продолжается поиск решений, позволяющих удержать преимущество в этой «гонке вооружений» с бактериальной резистентностью.

Источники:

1. Berglund F. [и др.]. An updated phylogeny of the metallo- β -lactamases // *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021. № 1 (76). С. 117–123.
2. Boyd S. E. [и др.]. Metallo- β -Lactamases: Structure, Function, Epidemiology, Treatment Options, and the Development Pipeline // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020. № 10 (64). С. e00397–20.
3. Bush K., Bradford P. A. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors // *Nature Reviews. Microbiology*. 2019. № 5 (17). С. 295–306.
4. Bush K., Jacoby G. A. Updated Functional Classification of β -Lactamases // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010. № 3 (54). С. 969–976.
5. Fröhlich C. [и др.]. Evolution of β -lactamase-mediated cefiderocol resistance // *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022. № 9 (77). С. 2429–2436.
6. Hirvonen V. H. A., Spencer J., Kamp M. W. van der Antimicrobial Resistance Conferred by OXA-48 β -Lactamases: Towards a Detailed Mechanistic Understanding // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021. № 6 (65). С. e00184–21.
7. Husna A. [и др.]. Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL): Challenges and Opportunities // *Biomedicines*. 2023. № 11 (11). С. 2937.
8. Kaderabkova N. [и др.]. The biogenesis of β -lactamase enzymes // *Microbiology (Reading, England)*. 2022. № 8 (168). С. 001217.
9. Lee N.-Y. [и др.]. Carbapenem Therapy for Bacteremia Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*: Implications of Ertapenem Susceptibility // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012. № 6 (56). С. 2888–2893.
10. Lowy F. D. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus* // *Journal of Clinical Investigation*. 2003. № 9 (111). С. 1265–1273.
11. Mugnier P. D. [и др.]. Worldwide Dissemination of the blaOXA-23 Carbapenemase Gene of *Acinetobacter baumannii* // *Emerging Infectious Diseases*. 2010. № 1 (16). С. 35–40.
12. Naas T. [и др.]. Beta-lactamase database (BLDB) – structure and function // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2017. № 1 (32). С. 917–919.
13. Shi C. [и др.]. Approaches for the discovery of metallo- β -lactamase inhibitors: A review // *Chemical Biology & Drug Design*. 2019. № 2 (94). С. 1427–1440.
14. Shields R. K., Doi Y. Aztreonam Combination Therapy: An Answer to Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria? // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. № 4 (71). С. 1099–1101.
15. Tooke C. L. [и др.]. β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century // *Journal of Molecular Biology*. 2019. № 18 (431). С. 3472–3500.
16. Yousefi B. [и др.]. Cefiderocol in Combating Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Action and Resistance // *Biomedicines*. 2024. № 11 (12). С. 2532.
17. β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century - PubMed [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959050/> (дата обращения: 13.03.2025).
18. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management - PMC [Электронный ресурс]. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4451395/> (дата обращения: 13.03.2025).
19. β -lactamase Database [Электронный ресурс]. URL: <https://ifr48.timone.univ-mrs.fr/beta-lactamase/public/> (дата обращения: 13.03.2025).
20. Husna, A., Rahman, M. M., Badruzzaman, A. T. M., Sikder, M. H., Islam, M. R., Rahman, M. T., Alam, J., & Ashour, H. M. (2023). Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL): Challenges and Opportunities. *Biomedicines*, 11(11), 2937. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112937>
21. Philippon, A., Arlet, G., & Jacoby, G. A. (2002). Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(1), 1–11. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.1.1-11.2002>
22. Ekinci, E., Willen, L., Rodriguez Ruiz, J. P., Maertens, K., Van Heirstraeten, L., Serrano, G., Wautier, M., Deplano, A., Goossens, H., Van Damme, P., Beutels, P., Malhotra-Kumar, S., Martiny, D., & Theeten, H. (2023). *Haemophilus influenzae* carriage and antibiotic resistance profile in Belgian infants over a three-year period (2016–2018). *Frontiers in microbiology*, 14, 1160073. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1160073>
23. Wu, J. Y., Srinivas, P., & Pogue, J. M. (2020). Cefiderocol: A Novel Agent for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms. *Infectious diseases and therapy*, 9(1), 17–40. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00286-6>
24. Wu, J. Y., Srinivas, P., & Pogue, J. M. (2020). Cefiderocol: A Novel Agent for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms. *Infectious diseases and therapy*, 9(1), 17–40. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00286-6>
25. Papp-Wallace, K. M., McLeod, S. M., & Miller, A. A. (2023). Durlabactam, a Broad-Spectrum Serine β -lactamase Inhibitor, Restores Sulbactam Activity Against *Acinetobacter* Species. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 76(Suppl 2), S194–S201. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad095>

