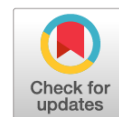


DOI: <https://doi.org/10.17816/EID112115>

Чувствительность *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам и пол пациента: систематический обзор и метаанализ

С.А. Семёнов, Г.Р. Хасанова

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Распространение резистентности микроорганизмов к антибиотикам — глобальная проблема современности, которая в последние годы сильнее обострилась в связи со значительным ростом потребления антибиотиков, в том числе и бесконтрольного на фоне пандемии COVID-19. Прямым следствием распространения нечувствительных к антибиотикам штаммов пневмококков является ограничение возможностей лечения таких пациентов и ухудшение прогноза.

Цель исследования — выяснить, является ли пол фактором, ассоциированным с развитием заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными штаммами *Streptococcus pneumoniae*.

Материалы и методы. С использованием электронных баз данных PubMed, ScienceDirect, Google Scholar был проведён поиск статей, опубликованных за период с января 1980 по декабрь 2020 г.; отобраны исследования на английском и русском языках. Отбор статей и метаанализ осуществлялись в соответствии с рекомендациями PRISMA Group и MOOSE. После объединения данных рассчитано отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Проводилась оценка гетерогенности.

Результаты. После применения критериев исключения для анализа была отобрана 41 публикация с охватом 16 635 пациентов с инвазивными и неинвазивными формами пневмококковой инфекции, из них 36 исследований типа «случай — контроль», 5 кросс-секционных. Получены следующие результаты: пол пациента не влияет на частоту выделения штаммов пневмококка, нечувствительных к пенициллину (ОШ=0,92, 95% ДИ 0,82–1,03, $I^2=7\%$), резистентных к пенициллину (ОШ=0,85, 95% ДИ 0,67–1,07, $I^2=1\%$), нечувствительных к эритромицину (ОШ=0,80, 95% ДИ 0,51–1,24, $I^2=0\%$). Мужской пол ассоциирован с резистентностью пневмококка к левофлоксацину (ОШ=1,85, 95% ДИ 1,03–3,33, $I^2=0\%$).

Выводы. Пол пациента не является фактором, ассоциированным с выделением нечувствительных и резистентных к пенициллину и эритромицину штаммов *S. pneumoniae*. При этом мужской пол, вероятно, повышает шанс выделения левофлоксацин-резистентных пневмококков у взрослых с инвазивными пневмококковыми инфекциями.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; *Streptococcus pneumoniae*; пневмококк; факторы риска; пол; систематический обзор; метаанализ.

Как цитировать

Семёнов С.А., Хасанова Г.Р. Чувствительность *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам и пол пациента: систематический обзор и метаанализ // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2022. Т. 27, № 3. С. 184–200. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID112115>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID112115>

Sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* to antibiotics and the sex of the patient: A systematic review and meta-analysis

Sergey A. Semenov, Gulshat R. Khasanova

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The spread of microbial resistance to antibiotics is a recent global problem, which has become more acute in recent years because of a significant increase in the consumption of antibiotics, against the background of the COVID-19 pandemic. A direct consequence of the spread of antibiotic-insensitive strains of pneumococci limits the treatment options for such patients and deterioration of the prognosis.

AIM: To determine whether sex is a factor associated with the development of diseases caused by antibiotic-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*.

MATERIALS AND METHODS: Using the electronic databases PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar, a search was conducted for articles published from January 1980 to December 2020, and studies in English and Russian were selected. The selection of articles and meta-analysis was based on the recommendations of the PRISMA Group and MOOSE. After combining the data, the odds ratio (OR) was calculated with a 95% confidence interval (95% CI). Heterogeneity was assessed.

RESULTS: After applying the exclusion criteria, 41 publications covering 16635 patients with invasive and non-invasive forms of pneumococcal infection were selected for analysis. Of these, 36 case-control studies and 5 cross-sectional studies were identified. Accordingly, the sex of the patient does not affect the frequency of isolation of pneumococcal strains insensitive to penicillin (odds ratio [OR]=0.92, 95% confidence interval [CI] 0.82–1.03, $I^2=7\%$), resistant to penicillin (OR=0.85, 95% CI 0.67–1.07, $I^2=1\%$), and insensitive to erythromycin (OR=0.80, 95% CI 0.51–1.24, $I^2=0\%$). Male sex is associated with pneumococcal resistance to levofloxacin (OR=1.85, 95% CI 1.03–3.33, $I^2=0\%$).

CONCLUSIONS: The sex of the patient is not a factor associated with the isolation of *S. pneumoniae* strains insensitive and resistant to penicillin and erythromycin. Moreover, the male sex probably increases the chance of isolation of levofloxacin-resistant pneumococci in adults with invasive pneumococcal infections.

Keywords: antibiotic resistance; *Streptococcus pneumoniae*; pneumococcus; risk factor; sex; systematic review; meta-analysis.

To cite this article

Semenov SA, Khasanova GR. Sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* to antibiotics and the sex of the patient: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2022;27(3):184–200. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID112115>

Received: 26.10.2022

Accepted: 18.11.2022

Published: 28.11.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Инфекция, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, ежегодно вызывает около 14,5 млн случаев тяжёлых пневмококковых заболеваний, включая пневмонию, менингит и сепсис у детей до 5 лет, более 500 тыс. из которых завершается летальным исходом [1]. Распространение резистентности микроорганизмов к антибиотикам — глобальная проблема современности. В ряде стран Европы распространённость в популяции штаммов пневмококка со сниженной чувствительностью к пенициллину достигает 25–50%; в глобальном масштабе доля нечувствительных к пенициллину пневмококков оценивается в 33%. Доля пневмококков, резистентных к макролидам, превышает 20%, достигая в отдельных регионах, например, в Китае, 50–100% [2]. Выделение резистентных к антибиотикам штаммов *S. pneumoniae* значительно повышает вероятность неблагоприятного прогноза при инвазивных пневмококковых инфекциях [3].

В последние годы проблема антибиотикорезистентности ещё более обострилась в связи со значительным ростом потребления антибиотиков, в том числе бесконтрольного на фоне пандемии COVID-19 [4, 5]. Исследования, проведённые в разных странах, в том числе и в России, демонстрируют сохранение актуальности *S. pneumoniae* как этиологического фактора бактериальной коинфекции у лиц с COVID-19 [6, 7].

Основным фактором риска развития антибиотикорезистентности является массовое часто необоснованное потребление антибиотиков [8]. При этом резистентные штаммы нередко выделяются и у лиц, никогда антибиотики не принимавших [9]. Ранее проводились исследования по оценке связи частоты выделения устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов с разными факторами, такими как возраст, сопутствующие заболевания, оперативные вмешательства, нозокомиальные инфекции, предшествующий приём антибиотиков, госпитализация, перенесённые инфекции [10–16]. Пол человека, по-видимому, тоже может быть каким-то образом связан с данным явлением. В частности, авторы метаанализа по оценке роли различных факторов в развитии антибиотикорезистентности *Escherichia coli* пришли к выводу, что нечувствительные к фторхинолонам и бета-лактамам антибиотикам штаммы микроорганизма чаще обнаруживаются у мужчин [10, 16].

Цель исследования — выяснить, является ли пол фактором, ассоциированным с развитием заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными штаммами *S. pneumoniae*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стратегия поиска и критерии отбора

Поиск источников осуществлялся в поисковых системах PubMed, ScienceDirect и Google Scholar; отобраны исследования типа «случай — контроль» и кросс-секционные,

опубликованные за период с января 1980 по декабрь 2020 г. (рис. 1). Группу «случай» в данных исследованиях составили пациенты, у которых были выделены нечувствительные (резистентные) к антибиотикам изоляты, группу «контроль» — чувствительные. Исследуемым фактором риска являлся мужской пол. Для поиска были использованы следующие ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcus, antibiotic, antimicrobial, resistance, resistant, risk factors. Поиск статей и метаанализ осуществлялись в соответствии с рекомендациями PRISMA Group и MOOSE [17, 18]. Качество когортных исследований и исследований типа «случай — контроль» оценивалось по шкале Ньюкасл–Оттава. Качественным считалось исследование с оценкой 7 баллов или более [19]. Количественная оценка качества кросс-секционных исследований не проводилась.

Отбор статей для последующего анализа проводился по следующим критериям:

- исследование оригинальное;
- в исследовании изучалась антибиотикорезистентность пневмококков;
- в исследовании проводилось сравнение по полу или представлены данные для такого сравнения (для проведения метаанализа);
- чувствительность к антибиотикам определялась согласно требованиям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) и Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) (США) [20, 21].

Критерии исключения:

- исследования на животных;
- истории болезни;
- рефераты;
- материалы конференций;
- повторные публикации;
- неопубликованные материалы;
- обзоры и редакционные статьи;
- наличие только одной публикации по какому-либо антибиотику.

В итоге были отобраны статьи с результатами исследований факторов риска нечувствительности и резистентности к трём антибиотикам — пенициллину, левофлоксацину и эритромицину.

Существует различие в параметрах определения резистентности штаммов *S. pneumoniae* к левофлоксацину в M100-S30 от CLSI и в требованиях EUCAST [20, 21]. В частности, M100-S30 указывает, что штаммы, имеющие МПК более 2 мкг/мл в отношении левофлоксацина и зону подавления роста в 16 мм при диск-диффузионном методе (диск с левофлоксацином 5 мкг), являются нечувствительными, а по требованиям EUCAST такие штаммы следует считать полностью резистентными. При анализе мы учитывали такие штаммы как резистентные. Нечувствительными к пенициллину считались штаммы, имеющие МПК более 0,06 мг/л в соответствии с менингеальным критерием

PRISMA 2009 Блок-схема

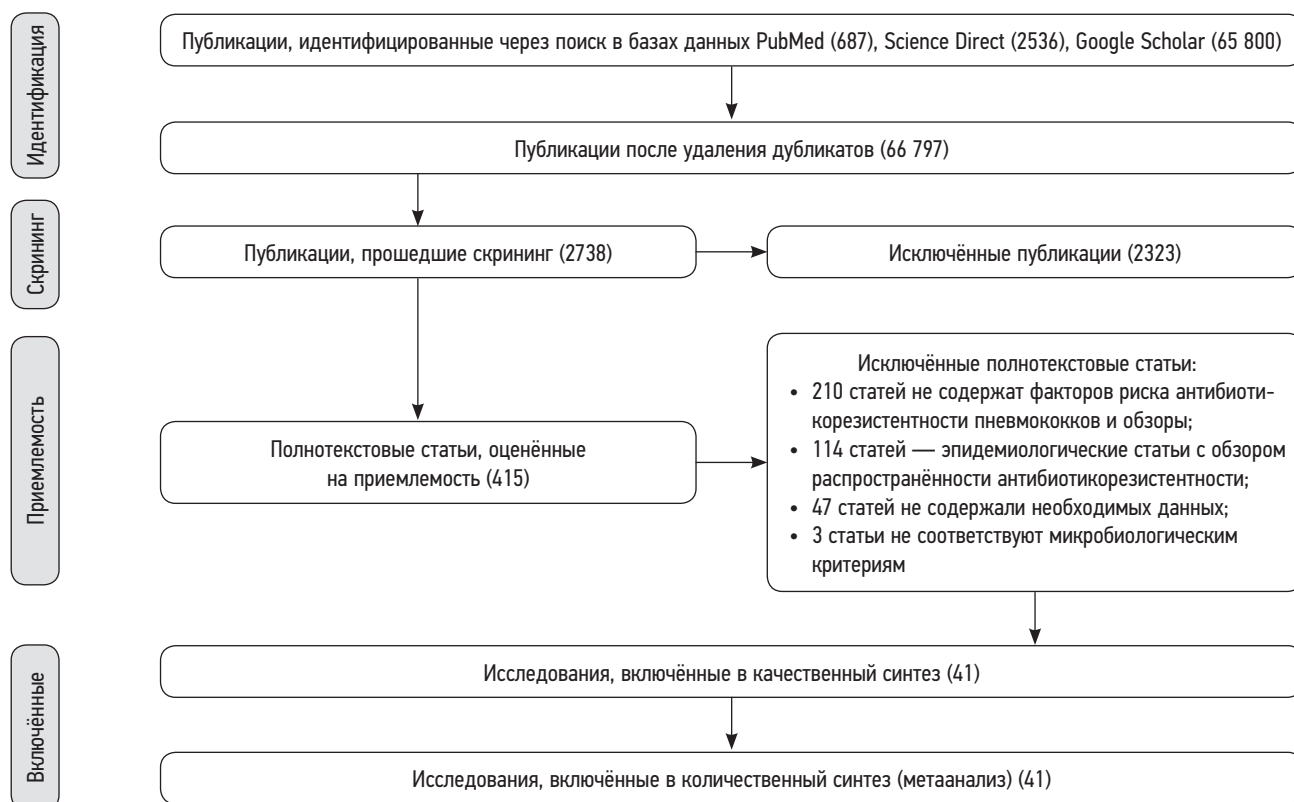


Рис. 1. Стратегия поиска и отбора литературных данных для включения в метаанализ.

Fig. 1. Strategy of search and selection of literature data for inclusion in meta-analysis.

нечувствительности к пенициллину EUCAST и CLSI. В качестве критерия резистентности к пенициллину выбран критерий CLSI для перорального приема, МПК более 2 мг/л по пенициллину. Нечувствительными к эритромицину считались штаммы, имеющие МПК более 0,25 мг/л.

Статистический анализ

Проведён метаанализ с расчётом общего отношения шансов (ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Для объединения оценок эффекта использовалась модель случайных эффектов [метод DerSimonian и Laird (MetaXL v.5.3)] и метод Мантела–Хензела (Review Manager 5.4). Степень гетерогенности оценена с помощью коэффициента I^2 . Гетерогенность в исследованиях считалась статистически значимой при $I^2 > 40\%$. Использовалось программное расширение MetaXL v.5.3 для приложения Excel 2007 Microsoft Windows 7 (http://www.epigear.com/index_files/metaxl.html) и программное обеспечение Review Manager 5.4 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014, Копенгаген, Дания), а также Microsoft Office Excel 2010. Оценка смещения публикаций проводилась при количестве исследований в метаанализе 5 и более с определением индекса асимметрии Luis Furuya-Kanamori (LFK index) [22, 23].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе поиска в базах данных PubMed, ScienceDirect, Google Scholar для проведения систематического обзора было найдено 69 023 статьи. После удаления дубликатов осталось 66 797 статей.

После проведённого скрининга публикаций с применением критериев включения и исключения было отобрано 415 полнотекстовых статей, из которых пригодной для систематического обзора оказалась 41 статья, 36 исследований имели дизайн «случай — контроль», 5 были кросс-секционными (рис. 1). Из 41 статьи в 32 изучались факторы риска нечувствительности пневмококков к пенициллину; в 8 — факторы риска резистентности пневмококков к пенициллину; в 3 — факторы риска резистентности пневмококков к левофлоксацину, в 3 — факторы риска нечувствительности пневмококков к эритромицину (табл. 1) [24–63]. В исследованиях Т. Tajima и соавт. (2013), J.M. Nava и соавт. (1994), H.Y. Tsai и соавт. (2013), М. Hotomi и соавт. (2013) одновременно имелись данные о нечувствительности и резистентности пневмококков к пенициллину, в исследовании Т. Ishida и соавт. (2008) — о нечувствительности пневмококков к пенициллину и эритромицину (табл. 1) [24–28]. Во всех случаях штаммы возбудителей

Таблица 1. Статьи, включённые в систематический обзор, с анализируемым показателем «пол» [24–63]
Table 1. Articles included in the systematic review with analyzed indicator “sex” [24–63]

Исследование	Страна	Популяция	Дизайн исследования	Размер выборки (случаи/контроли)	Отобранные материалы	Имеются данные для метаанализа	Проводился многофакторный анализ	Оценка качества, баллы
Статьи, включённые в систематический обзор по критерию нечувствительности к пенициллину <i>Streptococcus pneumoniae</i>								
R. Pallares и соавт. (1987) [34]	Испания	Европейцы	Случай — контроль	24/48	Кровь	Да	Да	8
J.M. Nava и соавт. (1994) [25]	Испания	Европейцы	Случай — контроль	88/286	Кровь, бронхоальвеолярный аспират, цереброспинальная жидкость	Да	Да	8
L. Setchanova (1995) [30]	Болгария	Европейцы	Случай — контроль	43/60	Кровь, мокрота, выделяемое из уха, из пазух, цереброспинальная жидкость, назофарингеальный мазок	Да	Нет	8
H.J. Lee и соавт. (1995) [52]	Южная Корея	Азиаты	Кросс-секционное	79/36	Кровь, выделяемое из уха, из пазухи, мокрота, цереброспинальная жидкость, назофарингеальный мазок	Да	Нет	Нет
J.P. Bedos и соавт. (1996) [50]	Франция	Европейцы	Случай — контроль	302/1624	Кровь, мокрота, плевральная жидкость, бронхоальвеолярный лаваж, выделения из уха и конъюнктивы, бронхиальный и трахеальный аспират	Да	Да	8
S.B. Kronenberger и соавт. (1996) [38]	США	Смешанная	Случай — контроль	29/180	Кровь, цереброспинальная жидкость	Да	Нет	8
S.B. Mannheimer и соавт. (1996) [39]	США	Смешанная	Случай — контроль	24/24	Кровь, мокрота, слёзная жидкость	Да	Нет	7
M.P. Fairchok и соавт. (1996) [40]	США	Смешанная	Случай — контроль	25/27	Кровь, выделяемое из уха, из пазухи, мокрота, цереброспинальная жидкость	Да	Нет	7
A.J. Clavo-Sanchez и соавт. (1997) [35]	Испания	Европейцы	Случай — контроль	47/48	Кровь, плевральная жидкость, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, асцитическая жидкость, выделения из уха и конъюнктивы	Да	Да	7
K. Adwan и соавт. (1999) [37]	Палестина	Азиаты	Случай — контроль	99/14	Назофарингеальный мазок	Да	Нет	8

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Исследование	Страна	Популяция	Дизайн исследования	Размер выборки (случаи/контроли)	Отобранные материалы	Имеются данные для метаанализа	Проводился многофакторный анализ	Оценка качества, баллы
K.E. Rowland и соавт. (2000) [29]	Австралия	Смешанная	Кросс-секционное	14/54	Кровь, цереброспинальная жидкость	Да	Нет	Нет
J. Haddad и соавт. (2000) [41]	США	Смешанная	Случай — контроль	12/288	Выделяемое из уха, назофарингеальный мазок	Да	Нет	8
C. Dejthevarom и соавт. (2000) [46]	Таиланд	Азиаты	Случай — контроль	73/51	Кровь, мокрота, плевральная жидкость, бронхоальвеолярный лаваж	Да	Да	8
J.P. Metlay и соавт. (2000) [42]	США	Смешанная	Случай — контроль	44/148	Кровь, плевральная жидкость	Да	Да	8
E. Ciftci и соавт. (2001) [48]	Турция	Смешанная	Случай — контроль	39/71	Назофарингеальный мазок	Да	Да	7
R.B. Roberts и соавт. (2001) [43]	США	Смешанная	Случай — контроль	50/50	Кровь, мокрота	Да	Нет	7
D. Denno и соавт. (2002) [32]	Гана	Африканцы	Кросс-секционное	53/98	Назофарингеальный мазок	Да	Нет	Нет
B.N. Kim и соавт. (2002) [53]	Южная Корея	Азиаты	Случай — контроль	74/77	Кровь	Да	Да	8
J.D. Kellner и соавт. (2002) [36]	Канада	Смешанная	Случай — контроль	30/45	Кровь, цереброспинальная жидкость	Да	Да	8
M.E. Klerseg и соавт. (2003) [44]	США	Смешанная	Случай — контроль	89/142	Кровь, назофарингеальный мазок	Да	Да	8
A.S. Levin и соавт. (2003) [31]	Бразилия	Смешанная	Случай — контроль	30/109	Кровь	Да	Да	8
K. Muhlemann и соавт. (2003) [49]	Швейцария	Европейцы	Случай — контроль	157/1022	Назофарингеальный мазок	Да	Да	8
J.J. Ruhe и соавт. (2003) [45]	США	Смешанная	Случай — контроль	98/205	Кровь	Да	Да	8

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Исследование	Страна	Популяция	Дизайн исследования	Размер выборки (случаи/контроли)	Отобранные материалы	Имеются данные для метаанализа	Проводился многофакторный анализ	Оценка качества, баллы
K.A. Buie и соавт. (2004) [51]	ЮАР	Смешанная	Случай — контроль	132/852	Кровь, цереброспинальная жидкость	Да	Да	8
K. Yaparlıgaga и соавт. (2004) [55]	Япония	Азиаты	Случай — контроль	129/177	Мокрота, кровь	Да	Нет	7
S. Chen и соавт. (2006) [47]	Тайвань	Азиаты	Случай — контроль	28/17	Цереброспинальная жидкость	Да	Нет	8
T. Ishida и соавт. (2008) [28]	Япония	Азиаты	Случай — контроль	64/77	Мокрота, кровь	Да	Да	8
J.S. Song и соавт. (2011) [54]	Южная Корея	Азиаты	Случай — контроль	28/122	Кровь	Да	Да	8
M. Notomi и соавт. (2013) [27]	Япония	Азиаты	Кросс-секционное	158/93	Выделяемое из уха, назофарингеальный мазок	Да	Нет	Нет
T. Tajima и соавт. (2013) [24]	Япония	Азиаты	Случай — контроль	507/225	Назофарингеальный мазок, кровь, мокрота, выделяемое из уха	Да	Нет	8
H.Y. Tsai и соавт. (2013) [26]	Тайвань	Азиаты	Случай — контроль	249/81	Мокрота	Да	Да	8
J. Yuayan и соавт. (2014) [33]	Германия	Европейцы	Кросс-секционное	7/16	Кровь, мокрота, выделяемое из уха, из пазухи, мокрота, цереброспинальная жидкость	Да	Нет	Нет
Статьи, включённые в систематический обзор по критерию резистентности к пенициллину <i>Streptococcus pneumoniae</i>								
J.M. Nava и соавт. (1994) [25]	Испания	Европейцы	Случай — контроль	21/383	Кровь, бронхоальвеолярный аспират, цереброспинальная жидкость	Да	Да	8
C. Feldman и соавт. (1999) [59]	ЮАР	Смешанная	Случай — контроль	6/105	Кровь	Да	Да	8
D. Gomez-Barreto и соавт. (2000) [57]	Мексика	Смешанная	Случай — контроль	25/24	Стерильные в норме среды	Да	Нет	7

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Исследование	Страна	Популяция	Дизайн исследования	Размер выборки (случаи/контроли)	Отобранные материалы	Имеются данные для метаанализа	Проводился многофакторный анализ	Оценка качества, баллы
J.J. Ruhe и соавт. (2004) [58]	США	Смешанная	Случай — контроль	33/270	Кровь	Да	Да	8
M. Notomi и соавт. (2013) [27]	Япония	Азиаты	Кросс-секционное	54/197	Выделяемое из уха, назофарингеальный мазок	Да	Нет	Нет
T. Tajima и соавт. (2013) [24]	Япония	Азиаты	Случай — контроль	135/595	Назофарингеальный мазок, кровь, мокрота, выделяемое из уха	Да	Нет	8
H.Y. Tsai и соавт. (2013) [26]	Тайвань	Азиаты	Случай — контроль	101/229	Мокрота	Да	Да	8
J.A. Kargowsky и соавт. (2018) [56]	Канада	Смешанная	Случай — контроль	192/5809	Кровь, цереброспинальная жидкость, другие стерильные среды	Да	Нет	7
Статьи, включённые в систематический обзор по критерию резистентности к левофлоксацину <i>Streptococcus pneumoniae</i>								
M.C. Isea-Pena и соавт. (2013) [62]	Испания	Европейцы	Случай — контроль	20/102	Кровь, цереброспинальная и перикардальная жидкости	Да	Да	8
S.I. Kang и соавт. (2014) [60]	Южная Корея, Тайвань, Гонгконг	Азиаты	Случай — контроль	39/490	Кровь, содержимое респираторного тракта	Да	Да	8
H. Seok и соавт. (2018) [61]	Южная Корея	Азиаты	Случай — контроль	28/56	Кровь, содержимое респираторного тракта	Да	Да	8
S.E. Beekmann и соавт. (2006) [63]	США	Смешанная	Случай — контроль	75/75	Кровь, выделения из уха и нижних дыхательных путей, цереброваскулярная жидкость	Да	Да	7
T. Ishida и соавт. (2008) [28]	Япония	Азиаты	Случай — контроль	23/118	Мокрота, кровь	Да	Да	8
J.S. Song и соавт. (2011) [54]	Южная Корея	Азиаты	Случай — контроль	107/43	Кровь	Да	Да	8

были выделены от больных инвазивными и неинвазивными пневмококковыми инфекциями.

Исследования, включённые в систематический обзор по оценке связи нечувствительности выделенных пневмококков к пенициллину с полом пациента, проведены в Австралии, Болгарии, Бразилии, Гане, Германии, Испании, Канаде, Палестине, США, Таиланде, на Тайване, в Турции, Швейцарии, Франции, ЮАР, Южной Кореи и Японии в период с 1981 по 2016 г. [24–55]. Общее количество изолятов пневмококков в исследованиях, отобранных для метаанализа, составило 9215 (табл. 1).

Все авторы статей на основе проведённого многофакторного анализа приходят к выводу об отсутствии влияния пола пациента на нечувствительность к пенициллину пневмококков. Данный факт подтверждается и проведённым нами метаанализом ($OR=0,92$, 95% ДИ 0,82–1,03, $I^2=7\%$) (рис. 2). Публикационные смещения и асимметрия, в том числе при проведении анализа чувствительности, не выявлены.

Пол как фактор риска развития резистентности пневмококков к пенициллину изучался в исследованиях, проведённых в Испании, Канаде, Мексике, США, на Тайване,

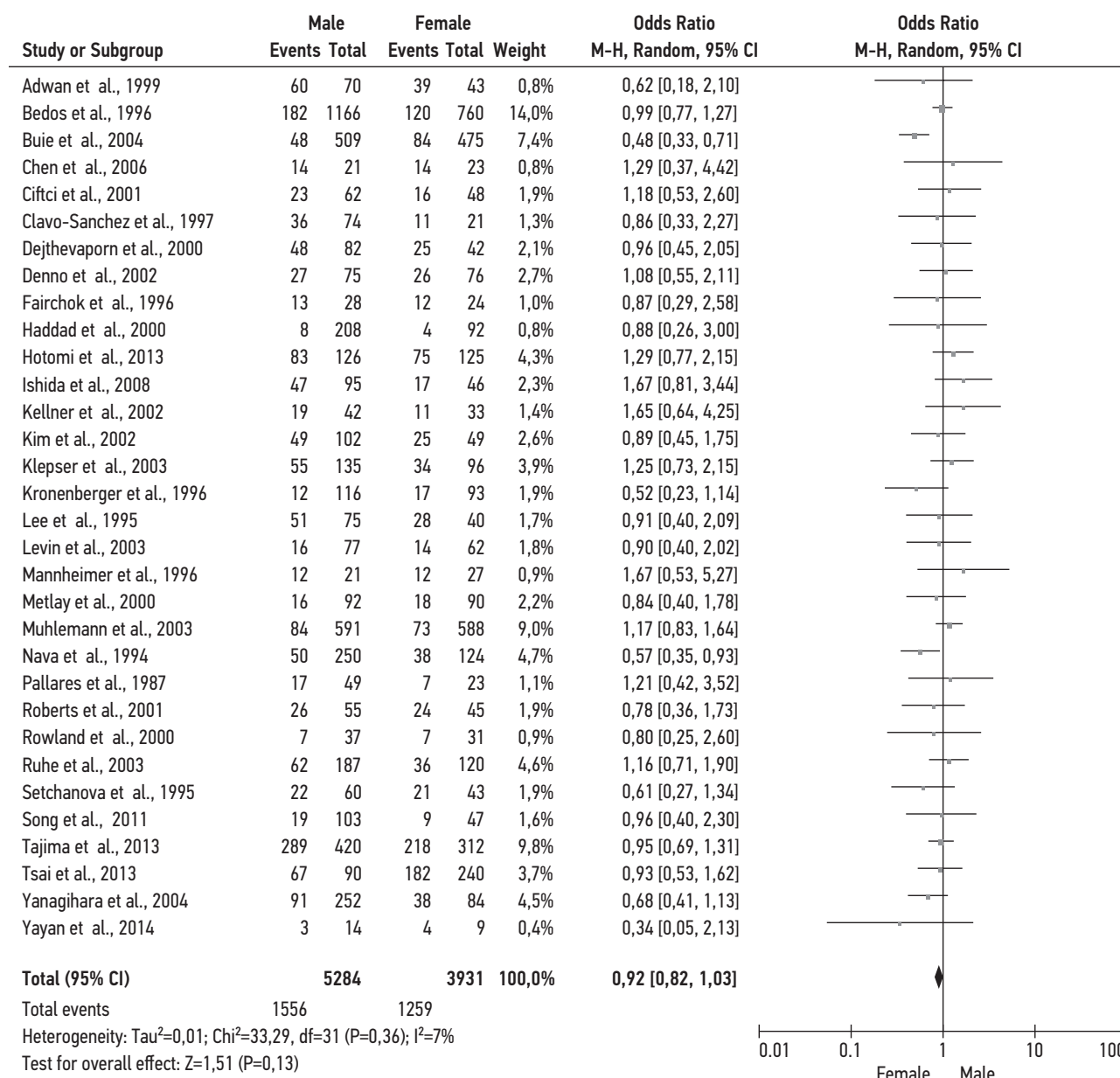


Рис. 2. Forest-диаграмма: метаанализ связи нечувствительности пневмококков к пенициллину с мужским полом пациента. Events — количество случаев (нечувствительные штаммы); Total — общее количество пациентов; Weight — взвешенный размер эффекта; Odds Ratio — отношение шансов; M-H — критерий Мантеля–Хензеля; Random — модель случайных эффектов; 95% CI — 95% доверительный интервал.

Fig. 2. Forest-plot: meta-analysis of the sensitivity of pneumococci to penicillin and the male sex of the patient. Events — number of cases (insensitive strains); Total — total number of patients; Weight — weighted effect size; Odds Ratio — odds ratio; M-H — Mantel–Hensel criterion; Random — random effects model; 95% CI — 95% confidence interval.

в ЮАР, Японии [24–27, 29, 56–58]. Общее количество изолятов пневмококков в исследованиях, отобранных для метаанализа, составило 7959 (табл. 1). По результатам метаанализа связь между полом пациента и пенициллин-резистентностью пневмококков не выявлена (ОШ=0,85, 95% ДИ 0,67–1,07, $I^2=1\%$) (рис. 3).

Интересный результат получен при метаанализе связи пола пациентов с резистентностью пневмококков к левофлоксацину. Исследования проводились в Южной Корее, Гонконге, на Тайване в 2008–2009 гг., в Южной Корее в 2011–2017 гг., а также в Испании в 2007–2011 гг. [60–62]. Общее количество изолятов пневмококков

в исследованиях, отобранных для данного метаанализа, составило 735 (табл. 1).

Частота выделения резистентных к левофлоксацину штаммов *S. pneumoniae* у мужчин в сравнении с женщинами была выше во всех исследованиях, однако различия не были статистически значимыми. Тем не менее в метаанализе нами получены значимые результаты о наличии более высокого риска выделения левофлоксацин-резистентных пневмококков у мужчин по сравнению с женщинами (ОШ=1,85, 95% ДИ 1,03–3,33) при отсутствии гетерогенности, что может быть объяснено увеличением объема суммарной выборки (рис. 4).

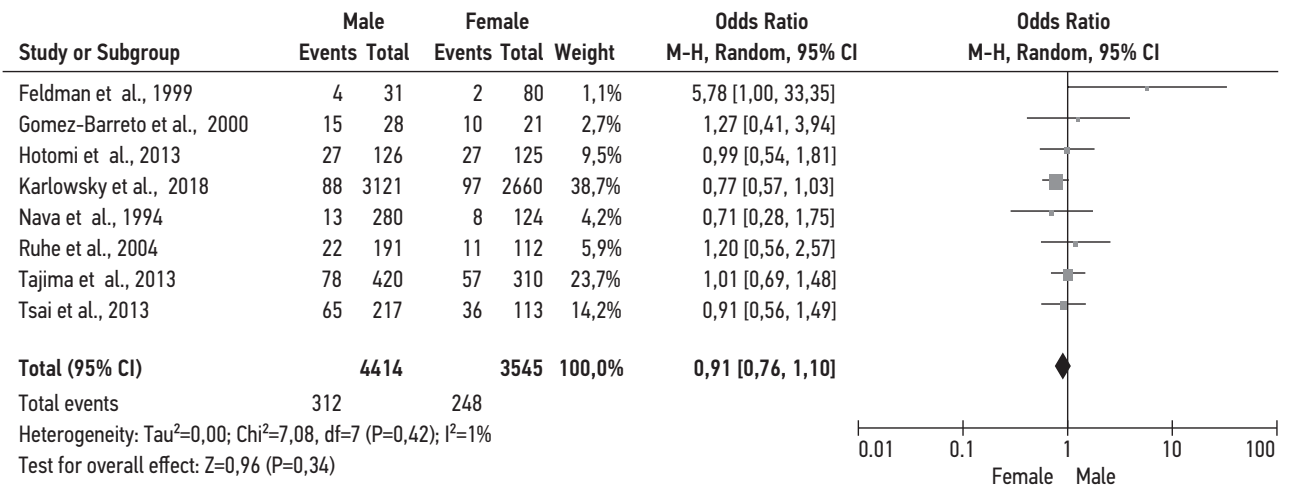


Рис. 3. Forest-диаграмма: метаанализ связи резистентности пневмококков к пенициллину с мужским полом пациента. Events — количество случаев (резистентные штаммы); Total — общее количество пациентов; Weight — взвешенный размер эффекта; Odds Ratio — отношение шансов; M-H — критерий Мантеля–Хензеля; Random — модель случайных эффектов; 95% CI — 95% доверительный интервал.

Fig. 3. Forest-plot: meta-analysis of pneumococcal resistance to penicillin and the male sex of the patient. Events — number of cases (resistant strains); Total — total number of patients; Weight — weighted effect size; Odds Ratio — odds ratio; M-H — Mantel–Hensel criterion; Random — random effects model; 95% CI — 95% confidence interval.

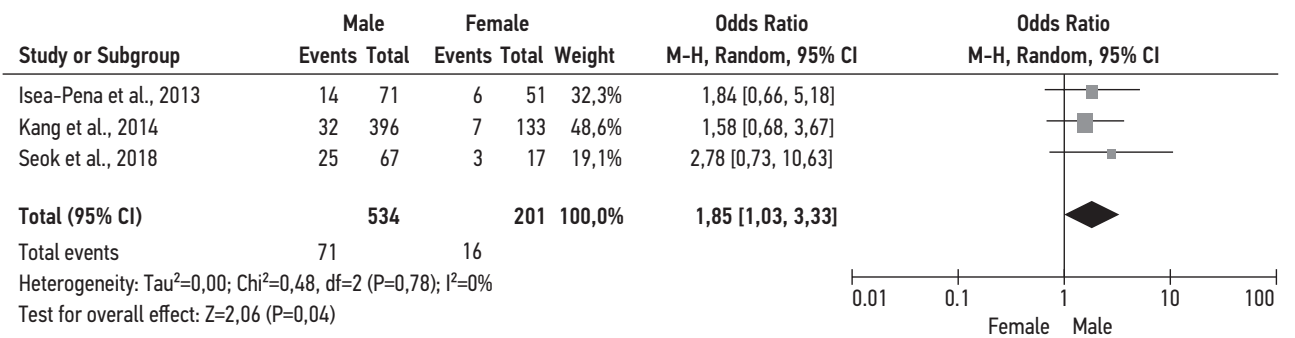


Рис. 4. Forest-диаграмма: метаанализ связи резистентности пневмококков к левофлоксацину с мужским полом пациента. Events — количество случаев (резистентные штаммы); Total — общее количество пациентов; Weight — взвешенный размер эффекта; Odds Ratio — отношение шансов; M-H — критерий Мантеля–Хензеля; Random — модель случайных эффектов; 95% CI — 95% доверительный интервал.

Fig. 4. Forest-plot: meta-analysis of pneumococcal resistance to levofloxacin and the male sex of the patient. Events — number of cases (resistant strains); Total — total number of patients; Weight — weighted effect size; Odds Ratio — odds ratio; M-H — Mantel–Hensel criterion; Random — random effects model; 95% CI — 95% confidence interval.

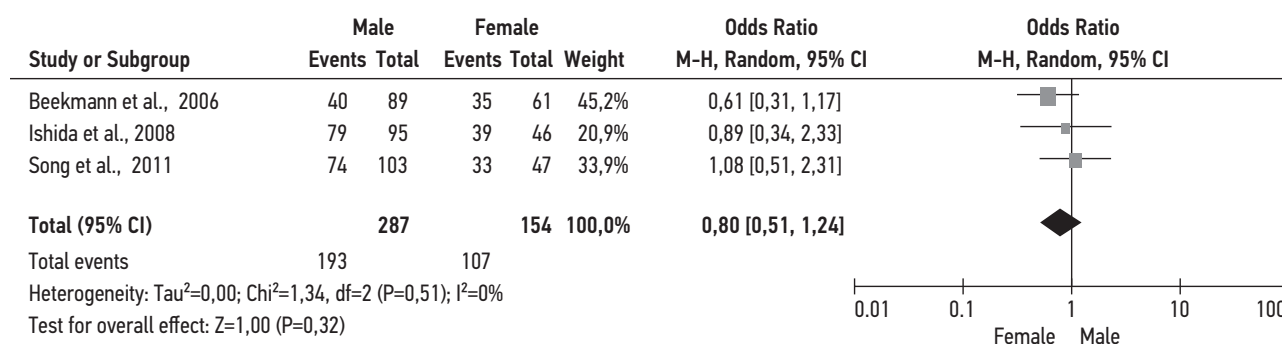


Рис. 5. Forest-диаграмма: метаанализ связи нечувствительности пневмококков к макролидам с мужским полом пациента. Events — количество случаев (нечувствительные штаммы); Total — общее количество пациентов; Weight — взвешенный размер эффекта; Odds Ratio — отношение шансов; M-H — критерий Мантеля–Хензеля; Random — модель случайных эффектов; 95% CI — 95% доверительный интервал.

Fig. 5. Forest-plot: meta-analysis of the sensitivity of pneumococci to macrolides and the male sex of the patient. Events — number of cases (resistant strains); Total — total number of patients; Weight — weighted effect size; Odds Ratio — odds ratio; M-H — Mantel–Hensel criterion; Random — random effects model; 95% CI — 95% confidence interval.

В исследованиях S.E. Beekmann и соавт. (США), T. Ishida и соавт. (Япония), J.S. Song и соавт. (Южная Корея) изучались факторы риска нечувствительности пневмококков к эритромицину [28, 54, 63]. Общее количество изолятов пневмококков в исследованиях, отобранных для метаанализа, составило 441 (табл. 1). По данным метаанализа пол пациента не является фактором риска нечувствительности пневмококков к эритромицину (ОШ=0,80, 95% ДИ 0,51–1,24) при отсутствии гетерогенности (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем систематическом обзоре и метаанализе мы постарались оценить вероятность наличия связи пола больных инвазивными и неинвазивными формами пневмококковой инфекции с выделением от них антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae*. Резистентные к антибиотикам пневмококки обнаруживаются на всех континентах и во всех странах [1]. Прямым следствием распространения нечувствительных к антибиотикам штаммов пневмококков является ограничение возможностей лечения таких пациентов и ухудшение прогноза. Исследование факторов, ассоциированных с выделением резистентных штаммов от больных или носителей, имеет важное значение как для профилактической медицины, так и для определения стратегий эмпирической терапии бактериальных инфекций. Отдельные авторы считают, что пол пациента может быть фактором, ассоциированным с частотой выделения резистентных к антибиотикам штаммов пневмококков [64]. Связь антибиотикорезистентности с полом продемонстрирована и для некоторых других микроорганизмов [10, 16]. В доступной нам литературе систематические обзоры, посвященные анализу упомянутой связи, отсутствуют, ввиду чего нами был проведен данный метаанализ.

После проведенного поиска в базах PubMed, ScienceDirect, Google Scholar с глубиной 40 лет в систематический обзор и метаанализ было отобрано 41 исследование, из них 36 исследований типа «случай — контроль» и 5 кросс-секционных.

Проведенный анализ позволяет сделать вывод об отсутствии связи пола пациента с выделением резистентных и нечувствительных к пенициллину и эритромицину штаммов *S. pneumoniae*. При этом исследований, посвященных изучению связи нечувствительности пневмококков к эритромицину с полом пациента, небольшое количество, поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Несмотря на то что авторы исследований факторов риска резистентности пневмококков к левофлоксацину не связывают её с полом, проведенный нами метаанализ показал наличие такой связи. Стоит упомянуть, что аналогичная связь была ранее продемонстрирована для *E. coli* [10]. Возможно, у этого явления есть биологическое обоснование. К примеру, исследователи из Китая в 2017 г. опубликовали данные, свидетельствующие о том, что бактерицидное действие офлоксацина и ципрофлоксацина на *Ureaplasma* spp., имеющие в гене топоизомеразы IV мутации, ответственные за резистентность к фторхинолонам, усиливается под действием фитоэстрогена — биоханина А [65]. Для получения окончательного ответа на данный вопрос, вероятно, требуется проведение дополнительных исследований.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет некоторые ограничения, которые могли повлиять на результаты. Во-первых, в настоящем исследовании были использованы только опубликованные исследования из трёх баз данных. Другие потенциальные кандидаты для систематического

обзора (опубликованные в других базах данных, а также неопубликованные исследования) могли быть пропущены. Во-вторых, рассмотрены факторы риска чувствительности и резистентности пневмококков к пенициллину, левофлоксацину и эритромицину, тогда как факторы риска резистентности к другим группам антибиотиков (например, к тетрациклину, клиндамицину) не анализировались. В-третьих, отобранные для анализа статьи по исследованию факторов риска резистентности пневмококков к левофлоксацину и эритромицину включали только больных инвазивными формами инфекции — пневмониями, менингитами и бактериемиями, что может давать смещение результатов, несмотря на отсутствие статистически значимой гетерогенности. Помимо этого, возможности данного анализа были ограничены небольшим количеством публикаций относительно резистентности пневмококков к левофлоксацину и эритромицину.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пол пациента не является фактором, ассоциированным с выделением нечувствительных и резистентных к пенициллину и эритромицину штаммов *S. pneumoniae*. При этом мужской пол, вероятно, повышает шанс выделения левофлоксацин-резистентных пневмококков у взрослых с инвазивными пневмококковыми инфекциями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide, 2000–2012 // *Wkly Epidemiol.* 2013. Vol. 88, N 17. P. 173–180.
2. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева М.А., и др. Чувствительность к антибиотикам, клональное и серотиповое разнообразие пневмококков у детей с острым средним отитом в г. Москве // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016. Т. 18, № 2. С. 84–92.
3. Neuman M.I., Kelley M., Harper M.B., et al. Factors associated with antimicrobial resistance and mortality in pneumococcal bacteremia // *J Emerg Med.* 2007. Vol. 32, N 4. P. 349–357. doi: 10.1016/j.jemermed.2006.08.014
4. Nestler M.J., Godbout E., Lee K., et al. Impact of COVID-19 on pneumonia-focused antibiotic use at an academic medical center // *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020. Vol. 42, N 7. P. 915–916. doi: 10.1017/ice.2020.362
5. Buehrle D.L., Decker B.K., Wagener M.M., et al. Antibiotic consumption and stewardship at a hospital outside of an early coronavirus disease 2019 epicenter // *Antimicrob Agents Chemother.* 2020. Vol. 64, N 11. P. e01011–20. doi: 10.1128/AAC.01011–20
6. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Estela Moreno-García E., et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study // *Clin Microbiol Infect.* 2021. Vol. 27, N 1. P. 83–88. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
7. Sharov K.S. SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March–May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections // *J Glob Health.* 2020. Vol. 10, N 2. P. e020504. doi: 10.7189/jogh.10.020504
8. Семенов С.А., Хасанова Г.Р. Факторы риска формирования резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам // *Практическая медицина.* 2020. Т. 18, № 6. С. 113–118. doi: 10.32000/2072-1757-2020-6-113-118
9. Metlay J.P., Fishman N.O., Joffe M.M., et al. Macrolide resistance in adults with bacteremic pneumococcal pneumonia // *Emerg Infect Dis.* 2006. Vol. 12, N 8. P. 1223–1230. doi: 10.3201/eid1708.060017
10. Zhu D.M., Li Q.H., Shen Y., et al. Risk factors for quinolone-resistant *Escherichia coli* infection: a systematic review and meta-analysis // *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020. Vol. 9, N 1. P. 2–11. doi: 10.1186/s13756-019-0675-3
11. Li J., Li Y., Song N., Chen Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: A meta-analysis // *J Glob Antimicrob Resist.* 2020. Vol. 21. P. 306–313. doi: 10.1016/j.jgar.2019.09.006
12. Wu M., Tong X., Liu S., et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy Chinese population: A system review and meta-analysis // *PLoS One.* 2019. Vol. 14, N 10. P. e0223599. doi: 10.1371/journal.pone.0223599

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Г.Р. Хасанова — написание статьи, прочтение, одобрение, направление рукописи на публикацию; С.А. Семёнов — поисково-аналитическая работа, написание статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). G.R. Khasanova — writing an article, reading, approving, sending the manuscript for publication; S.A. Semenov — search and analytical work, writing the article.

13. Voor A.F., Mourik K., Beishuizen B., et al. Acquisition of multidrug-resistant Enterobacterales during international travel: a systematic review of clinical and microbiological characteristics and meta-analyses // *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020. Vol. 9, N 1. P. 71–85. doi: 10.1186/s13756-020-00733-6
14. Meyer J.M., Silliman N.P., Wang W., et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: The surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993–1999 // *Ann Intern Med*. 2002. Vol. 136, N 1. P. 13–24. doi: 10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00008
15. Zhao P., Li X.J., Zhang S.F., et al. Social behaviour risk factors for drug resistant tuberculosis in mainland China: a meta-analysis // *J Int Med Res*. 2012. Vol. 40, N 2. P. 436–445. doi: 10.1177/147323001204000205
16. Larramendy S., Deglaire V., Dusollier P., et al. Risk factors of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* community acquired urinary tract infections: a systematic review // *Infect Drug Resist*. 2020. Vol. 13. P. 3945–3955. doi: 10.2147/IDR.S269033
17. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // *BMJ*. 2009. Vol. 339, N 1. P. e2535. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
18. Stroup D.F., Berlin J.A., Morton S.C., et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group // *JAMA*. 2000. Vol. 283, N 15. P. 2008–2012. doi: 10.1001/jama.283.15.2008
19. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses // *Eur J Epidemiol*. 2010. Vol. 25, N 9. P. 603–605. doi: 10.1007/s10654-010-9491-z
20. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021 [Internet]. EUCAST. 2021. Available from: <http://www.eucast.org> Accessed: Nov 21, 2022.
21. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI supplement M100. 30th ed. Wayne (PA): CLSI, 2020. 332 p.
22. Sterne J.A., Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis // *J Clin Epidemiol*. 2001. Vol. 54, N 10. P. 1046–1055. doi: 10.1016/s0895-4356(01)00377-8
23. Doi S.A.R., Barendregt J.J., Khan S., et al. Advances in the meta-analysis of heterogeneous clinical trials II: The quality effects model // *Contemp Clin Trials*. 2015. Vol. 45, pt A. P. 123–129. doi: 10.1016/j.cct.2015.05.010
24. Tajima T., Sato Y., Toyonaga Y., et al. Nationwide survey of the development of drug-resistant pathogens in the pediatric field in 2007 and 2010: drug sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* in Japan // *J Infect Chemother*. 2013. Vol. 19, N 3. P. 510–516. doi: 10.1007/s10156-013-0593-x
25. Nava J.M., Bella F., Garau J., et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study // *Clin Infect Dis*. 1994. Vol. 19, N 5. P. 884–890. doi: 10.1093/clinids/19.5.884
26. Tsai H.Y., Lauderdale T.L., Wang J.T., et al. Updated antibiotic resistance and clinical spectrum of infections caused by *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan: Emphasis risk factors for penicillin nonsusceptibilities // *J Microbiol Immunol Infect*. 2013. Vol. 46, N 5. P. 345–351. doi: 10.1016/j.jmii.2012.07.012
27. Hotomi M., Togawa A., Kono M., et al. PspA family distribution, antimicrobial resistance and serotype of *Streptococcus pneumoniae* isolated from upper respiratory tract infections in Japan // *Plos One*. 2013. Vol. 8, N 3. P. e58124. doi: 10.1371/journal.pone.0058124
28. Ishida T., Maniwa K., Kagioka H., et al. Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* isolated from adult patients with community-acquired pneumonia in Japan // *Respirology*. 2008. Vol. 13, N 2. P. 240–246. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01214x
29. Rowland K.E., Turnidge J.D. The impact of penicillin resistance on the outcome of invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in children // *Aust N Z J Med*. 2000. Vol. 30, N 4. P. 441–449. doi: 10.1111/j.1445-5994.2000.tb02049.x
30. Setchanova L. Clinical isolates and nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in hospital for infectious diseases, Sofia, Bulgaria, 1991–1993 // *Microb Drug Resist*. 1995. Vol. 1, N 1. P. 79–84. doi: 10.1089/mdr.1995.1.79
31. Levin A.S., Sessegolo J.F., Teixeira L.M., et al. Factors associated with penicillin-nonsusceptible pneumococcal infections in Brazil // *Braz J Med Biol Res*. 2003. Vol. 36, N 6. P. 807–813. doi: 10.1590/s0100-879x2003000600017
32. Denno D., Frimpong E., Gregory M., Steele R. Nasopharyngeal carriage and susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Kumasi, Ghana // *West Afr J Med*. 1996. Vol. 21, N 3. P. 233–236.
33. Yayan J. The comparative development of elevated resistance to macrolides in community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* // *Drug Des Devel Ther*. 2014. Vol. 8. P. 1733–1743. doi: 10.2147/DDDT.S71349
34. Pallares R., Gudiol F., Linares J., et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumoniae caused by penicillin-resistant pneumococci // *N Engl J Med*. 1987. Vol. 317, N 1. P. 18–22. doi: 10.1056/NEJM198707023170104
35. Clavo-Sanchez A.J., Giron-Gonzalez J., Lopez-Prieto D., et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a multicenter study // *Clin Infect Dis*. 1997. Vol. 24, N 6. P. 1052–1059. doi: 10.1086/513628
36. Kellner J.D., Scheifele D.W., Halperin S.A., et al. Outcome of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* meningitis: a nested case-control study // *Pediatr Infect Dis J*. 2002. Vol. 21, N 10. P. 903–909. doi: 10.1097/00006454-200210000-00004
37. Adwan K., Abu-Hasan N., Hamdan A., Al-Khalili S. High incidence of penicillin resistance amongst clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in northern Palestine // *J Med Microbiol*. 1999. Vol. 48, N 12. P. 1107–1110. doi: 10.1099/00222615-48-12-1107
38. Kronenberg C.B., Hoffman R.E., Lezotte D.C., et al. Invasive penicillin-resistant pneumococcal infections: a prevalence and historical cohort study // *Emerg Infect Dis*. 1996. Vol. 2, N 2. P. 121–124. doi: 10.3201/eid0202.960207
39. Mannheimer S.B., Riley L.W., Roberts R.B. Association of penicillin-resistant pneumococci with residence in a pediatric chronic care facility // *J Infect Dis*. 1996. Vol. 174, N 3. P. 513–519. doi: 10.1093/infdis/174.3.513
40. Fairchok M.P., Ashton W.S., Fischer G.W. Carriage of penicillin-resistant pneumococci in a military population in Washington, DC: risk factors and correlation with clinical isolates // *Clin Infect Dis*. 1996. Vol. 22, N 6. P. 966–972. doi: 10.1093/clinids/22.6.966

41. Haddad J., Saiman L., San Gabriel P., et al. Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in children with chronic otitis media with effusion and recurrent otitis media undergoing ventilating tube placement // *Pediatr Infect Dis J*. 2000. Vol. 19, N 5. P. 432–427. doi: 10.1097/00006454-200005000-00008
42. Metlay J.P., Hofmann J., Cetron M.S., et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia // *Clin Infect Dis*. 2000. Vol. 30, N 3. P. 520–528. doi: 10.1086/313716
43. Roberts R.B., Tomasz A., Corso A., et al. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in metropolitan New York hospitals: case control study and molecular typing of resistant isolates // *Microb Drug Resist*. 2001. Vol. 7, N 2. P. 137–152. doi: 10.1089/10766290152045011
44. Klepser M.E., Klepser D.G., Ernst E.J., et al. Health care resource utilization associated with treatment of penicillin-susceptible and -nonsusceptible isolates of *Streptococcus pneumoniae* // *Pharmacotherapy*. 2003. Vol. 23, N 3. P. 349–359. doi: 10.1592/phco.23.3.349.32105
45. Ruhe J.J., Hasbun R. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: duration of previous antibiotic use and association with penicillin resistance // *Clin Infect Dis*. 2003. Vol. 36, N 9. P. 1132–1138. doi: 10.1086/374556
46. Dejthevaporn C., Vibhagool A., Thakkestian A., et al. Risk factors for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* acquisition in patients in Bangkok // *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2000. Vol. 31, N 4. P. 679–683.
47. Chen S., Yen M., Chiu C., et al. Clinical observation of meningitis caused by penicillin-susceptible and -non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* in Taiwanese children // *Ann Trop Paediatr*. 2006. Vol. 26, N 3. P. 181–185. doi: 10.1179/146532806X120264
48. Ciftci E., Dogru U., Aysev D., et al. Investigation of risk factors for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* carriage in Turkish children // *Pediatr Int*. 2001. Vol. 43, N 4. P. 385–390. doi: 10.1046/j.1442-200x.2001.01422x
49. Muhlemann K., Matter H.C., Tauber M.G., et al. Nationwide surveillance of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with respiratory infection, Switzerland, 1998–1999 // *J Infect Dis*. 2003. Vol. 187, N 4. P. 589–596. doi: 10.1086/367994
50. Bedos J.P., Chevret S., Chastang C., et al. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey // *Clin Infect Dis*. 1996. Vol. 22, N 1. P. 63–72. doi: 10.1093/clinids/22.1.63
51. Buie K.A., Klugman K.P., von Gottberg A., et al. Gender as a risk factor for both antibiotic resistance and infection with pediatric serogroups/serotypes, in HIV-infected and -uninfected adults with pneumococcal bacteremia // *J Infect Dis*. 2004. Vol. 189, N 11. P. 1996–2000. doi: 10.1086/386548
52. Lee H.J., Park J.Y., Jang S.H., et al. High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a university hospital in Korea // *Clin Infect Dis*. 1995. Vol. 20, N 4. P. 826–835. doi: 10.1093/clinids/20.4.826
53. Kim B.N., Bae L.G., Kim M.N., et al. Risk factors for penicillin resistance and mortality in Korean adults with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002. Vol. 21, N 1. P. 35–42. doi: 10.1007/s10096-001-0650-8
54. Song J.S., Choe P.G., Song K.H., et al. Risk factors for 30-day mortality in adult patients with pneumococcal bacteraemia, and the impact of antimicrobial resistance on clinical outcomes // *Epidemiol Infect*. 2011. Vol. 140, N 7. P. 1267–1276. doi: 10.1017/S0950268811001816
55. Yanagihara K., Otsu Y., Ohno H., et al. Clinical characteristics of pneumonia caused by penicillin resistant and sensitive *Streptococcus pneumoniae* in Japan // *Intern Med*. 2004. Vol. 43, N 11. P. 1029–1033. doi: 10.2169/internalmedicine.43.1029
56. Karlowsky J.A., Adam H.J., Golden A.R., et al. Antimicrobial susceptibility testing of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* from Canadian patients: the SAVE study, 2011–15 // *J Antimicrob Chemother*. 2018. Vol. 73, N 7. P. vii5–vii11. doi: 10.1093/jac/dky156
57. Gomez-Barreto D., Calderon-Jaimes E., Rodriguez R.S., et al. Clinical outcome of invasive infections in children caused by highly penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* compared with infections caused by penicillin-susceptible strains // *Arch Med Res*. 2000. Vol. 31, N 6. P. 592–598. doi: 10.1016/s0188-4409(00)00244-7
58. Ruhe J.J., Myers L., Mushatt D., et al. High-level penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: identification of a low-risk subgroup // *Clin Infect Dis*. 2004. Vol. 38, N 4. P. 508–514. doi: 10.1086/381197
59. Feldman C., Glatthaar M., Morar R., et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia in HIV-seropositive and HIV-seronegative adults // *Chest*. 1999. Vol. 116, N 1. P. 107–114. doi: 10.1378/chest.116.1.107
60. Kang C.I., Song J.H., Huh K., et al. Risk factors for levofloxacin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumococcal pneumonia: a nested case-control study // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014. Vol. 33, N 1. P. 55–59. doi: 10.1007/s10096-013-1928-3
61. Seok H., Kang C.I., Huh K., et al. Risk factors for community-onset pneumonia caused by levofloxacin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* // *Microb Drug Resist*. 2018. Vol. 24, N 9. P. 1412–1416. doi: 10.1089/mdr.2017.0416
62. Isea-Pena M.C., Sanz-Moreno J.C., Esteban J., et al. Risk factors and clinical significance of invasive infections caused by levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae* // *Infection*. 2013. Vol. 41, N 5. P. 935–939. doi: 10.1007/s15010-013-0481-4
63. Beekmann S.E., Diekema D.J., Heilmann K.P., et al. Macrolide use identified as risk factor for macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a 17-center case-control study // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006. Vol. 25, N 5. P. 335–339. doi: 10.1007/s10096-006-0137-8
64. Kim L., McGee L., Tomczyk S., et al. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in pre- and post-conjugate vaccine eras: a United States perspective // *Clin Microbiol Rev*. 2016. Vol. 29, N 3. P. 525–552. doi: 10.1128/CMR.00058-15
65. Hong J., Chao Q., Yanping Z., et al. Biochanin A partially restores the activity of ofloxacin and ciprofloxacin against topoisomerase IV mutation-associated fluoroquinolone-resistant *Ureaplasma* species // *J Med Microbiol*. 2017. Vol. 66, N 11. P. 1545–1553. doi: 10.1099/jmm.0.000598

REFERENCES

1. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide, 2000–2012. *Wkly Epidemiol.* 2013;88(17):173–180.
2. Mayansky NA, Alyabyeva NM, Lazareva MA, et al. Antibiotic sensitivity, clonal and gray typical diversity of pneumococci in children with acute otitis media in Moscow. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2016;18(2):84–92. (In Russ).
3. Neuman MI, Kelley M, Harper MB, et al. Factors associated with antimicrobial resistance and mortality in pneumococcal bacteremia. *J Emerg Med.* 2007;32(4):349–357. doi: 10.1016/j.jemermed.2006.08.014
4. Nestler MJ, Godbout E, Lee K, et al. Impact of COVID-19 on pneumonia-focused antibiotic use at an academic medical center. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;42(7):915–916. doi: 10.1017/ice.2020.362
5. Buehrle DL, Decker BK, Wagener MM, et al. Antibiotic consumption and stewardship at a hospital outside of an early coronavirus disease 2019 epicenter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(11):e01011–20. doi: 10.1128/AAC.01011-20
6. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Estela Moreno-García E, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):83–88. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
7. Sharov KS. SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March-May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections. *J Glob Health.* 2020;10(2):e020504. doi: 10.7189/jogh.10.020504
8. Semenov SA, Khasanova GR. Risk factors for the formation of *Streptococcus pneumoniae* resistance to antibiotics. *Practical Medicine.* 2020;18(6):113–118. (In Russ). doi: 10.32000/2072-1757-2020-6-113-118
9. Metlay JP, Fishman NO, Joffe MM, et al. Macrolide resistance in adults with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(8):1223–1230. doi: 10.3201/eid1208.060017
10. Zhu DM, Li QH, Shen Y, et al. Risk factors for quinolone-resistant *Escherichia coli* infection: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(1):2–11. doi: 10.1186/s13756-019-0675-3
11. Li J, Li Y, Song N, Chen Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: A meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;21:306–313. doi: 10.1016/j.jgar.2019.09.006
12. Wu M, Tong X, Liu S, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy Chinese population: A system review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223599. doi: 10.1371/journal.pone.0223599
13. Voor AF, Mourik K, Beishuizen B, et al. Acquisition of multidrug-resistant Enterobacterales during international travel: a systematic review of clinical and microbiological characteristics and meta-analyses. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(1):71–85. doi: 10.1186/s13756-020-00733-6
14. Meyer JM, Silliman NP, Wang W, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: The surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993–1999. *Ann Intern Med.* 2002;136(1):13–24. doi: 10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00008
15. Zhao P, Li XJ, Zhang SF, et al. Social behaviour risk factors for drug resistant tuberculosis in mainland China: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2012;40(2):436–445. doi: 10.1177/147323001204000205
16. Larramendy S, Deglaire V, Dusollier P, et al. Risk factors of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* community acquired urinary tract infections: a systematic review. *Infect Drug Resist.* 2020;13:3945–3955. doi: 10.2147/IDR.S269033
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339(1):e2535. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
18. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008–2012. doi: 10.1001/jama.283.15.2008
19. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603–605. doi: 10.1007/s10654-010-9491-z
20. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021 [Internet]. EUCAST. 2021. Available from: <http://www.eucast.org> Accessed: Nov 21, 2022.
21. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI supplement M100.* 30th ed. Wayne (PA): CLSI; 2020. 332 p.
22. Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(10):1046–1055. doi: 10.1016/s0895-4356(01)00377-8
23. Doi SAR, Barendregt JJ, Khan S, et al. Advances in the meta-analysis of heterogeneous clinical trials II: The quality effects model. *Contemp Clin Trials.* 2015;45(Pt A):123–129. doi: 10.1016/j.cct.2015.05.010
24. Tajima T, Sato Y, Toyonaga Y, et al. Nationwide survey of the development of drug-resistant pathogens in the pediatric field in 2007 and 2010: drug sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *J Infect Chemother.* 2013;19(3):510–516. doi: 10.1007/s10156-013-0593-x
25. Nava JM, Bella F, Garau J, et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study. *Clin Infect Dis.* 1994;19(5):884–890. doi: 10.1093/clinids/19.5.884
26. Tsai HY, Lauderdale TL, Wang JT, et al. Updated antibiotic resistance and clinical spectrum of infections caused by *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan: emphasis risk factors for penicillin nonsusceptibilities. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013;46(5):345–351. doi: 10.1016/j.jmii.2012.07.012
27. Hotomi M, Togawa A, Kono M, et al. PspA family distribution, antimicrobial resistance and serotype of *Streptococcus pneumoniae* isolated from upper respiratory tract infections in Japan. *Plos One.* 2013;8(3):e58124. doi: 10.1371/journal.pone.0058124
28. Ishida T, Maniwa K, Kagioka H, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* isolated from adult patients with community-acquired pneumonia in Japan. *Respirology.* 2008;13(2):240–246. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01214x
29. Rowland KE, Turnidge JD. The impact of penicillin resistance on the outcome of invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in children. *Aust N Z J Med.* 2000;30(4):441–449. doi: 10.1111/j.1445-5994.2000.tb02049.x

30. Setchanova L. Clinical isolates and nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in hospital for infectious diseases, Sofia, Bulgaria, 1991–1993. *Microb Drug Resist*. 1995;1(1):79–84. doi: 10.1089/mdr.1995.1.79
31. Levin AS, Sessegolo JF, Teixeira LM, et al. Factors associated with penicillin-nonsusceptible pneumococcal infections in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(6):807–813. doi: 10.1590/s0100-879x2003000600017
32. Denno D, Frimpong E, Gregory M, Steele R. Nasopharyngeal carriage and susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Kumasi, Ghana. *West Afr J Med*. 1996;21(3):233–236.
33. Yayan J. The comparative development of elevated resistance to macrolides in community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1733–1743. doi: 10.2147/DDDT.S71349
34. Pallares R, Gudiol F, Linares J, et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumoniae caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med*. 1987;317(1):18–22. doi: 10.1056/NEJM198707023170104
35. Clavo-Sanchez AJ, Giron-Gonzalez J, Lopez-Prieto D, et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a multicenter study. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1052–1059. doi: 10.1086/513628
36. Kellner JD, Scheifele DW, Halperin SA, et al. Outcome of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* meningitis: a nested case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(10):903–909. doi: 10.1097/00006454-200210000-00004
37. Adwan K, Abu-Hasan N, Hamdan A, Al-Khalili S. High incidence of penicillin resistance amongst clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in northern Palestine. *J Med Microbiol*. 1999;48(12):1107–1110. doi: 10.1099/00222615-48-12-1107
38. Kronenberger CB, Hoffman RE, Lezotte DC, et al. Invasive penicillin-resistant pneumococcal infections: a prevalence and historical cohort study. *Emerg Infect Dis*. 1996;2(2):121–124. doi: 10.3201/eid0202.960207
39. Mannheimer SB, Riley LW, Roberts RB. Association of penicillin-resistant pneumococci with residence in a pediatric chronic care facility. *J Infect Dis*. 1996;174(3):513–519. doi: 10.1093/infdis/174.3.513
40. Fairchok MP, Ashton WS, Fischer GW. Carriage of penicillin-resistant pneumococci in a military population in Washington, DC: risk factors and correlation with clinical isolates. *Clin Infect Dis*. 1996;22(6):966–972. doi: 10.1093/clinids/22.6.966
41. Haddad J, Saiman L, San Gabriel P, et al. Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in children with chronic otitis media with effusion and recurrent otitis media undergoing ventilating tube placement. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(5):432–427. doi: 10.1097/00006454-200005000-00008
42. Metlay JP, Hofmann J, Cetron MS, et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2000;30(3):520–528. doi: 10.1086/313716
43. Roberts RB, Tomasz A, Corso A, et al. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in metropolitan New York hospitals: case control study and molecular typing of resistant isolates. *Microb Drug Resist*. 2001;7(2):137–152. doi: 10.1089/10766290152045011
44. Klepser ME, Klepser DG, Ernst EJ, et al. Health care resource utilization associated with treatment of penicillin-susceptible and -nonsusceptible isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Pharmacotherapy*. 2003;23(3):349–359. doi: 10.1592/phco.23.3.349.32105
45. Ruhe JJ, Hasbun R. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: duration of previous antibiotic use and association with penicillin resistance. *Clin Infect Dis*. 2003;36(9):1132–1138. doi: 10.1086/374556
46. Dejthavorn C, Vibhagool A, Thakkinstian A, et al. Risk factors for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* acquisition in patients in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2000;31(4):679–683.
47. Chen S, Yen M, Chiu C, et al. Clinical observation of meningitis caused by penicillin-susceptible and -non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* in Taiwanese children. *Ann Trop Paediatr*. 2006;26(3):181–185. doi: 10.1179/146532806X120264
48. Ciftci E, Dogru U, Aysev D, et al. Investigation of risk factors for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* carriage in Turkish children. *Pediatr Int*. 2001;43(4):385–390. doi: 10.1046/j.1442-200x.2001.01422x
49. Muhlemann K, Matter HC, Tauber MG, et al. Nationwide surveillance of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with respiratory infection, Switzerland, 1998–1999. *J Infect Dis*. 2003;187(4):589–596. doi: 10.1086/367994
50. Bedos JP, Chevret S, Chastang C, et al. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. *Clin Infect Dis*. 1996;22(1):63–72. doi: 10.1093/clinids/22.1.63
51. Buie KA, Klugman KP, von Gottberg A, et al. Gender as a risk factor for both antibiotic resistance and infection with pediatric serogroups/serotypes, in HIV-infected and -uninfected adults with pneumococcal bacteremia. *J Infect Dis*. 2004;189(11):1996–2000. doi: 10.1086/386548
52. Lee HJ, Park JY, Jang SH, et al. High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a university hospital in Korea. *Clin Infect Dis*. 1995;20(4):826–835. doi: 10.1093/clinids/20.4.826
53. Kim BN, Bae LG, Kim MN, et al. Risk factors for penicillin resistance and mortality in Korean adults with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(1):35–42. doi: 10.1007/s10096-001-0650-8
54. Song JS, Choe PG, Song KH, et al. Risk factors for 30-day mortality in adult patients with pneumococcal bacteraemia, and the impact of antimicrobial resistance on clinical outcomes. *Epidemiol Infect*. 2011;140(7):1267–1276. doi: 10.1017/S0950268811001816
55. Yanagihara K, Otsu Y, Ohno H, et al. Clinical characteristics of pneumonia caused by penicillin resistant and sensitive *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *Intern Med*. 2004;43(11):1029–1033. doi: 10.2169/internalmedicine.43.1029
56. Karlowisky JA, Adam HJ, Golden AR, et al. Antimicrobial susceptibility testing of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* from Canadian patients: the SAVE study, 2011–15. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(7):vii5–vii11. doi: 10.1093/jac/dky156
57. Gomez-Barreto D, Calderon-Jaimes E, Rodriguez RS et al. Clinical outcome of invasive infections in children caused by highly penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* compared with infections caused by penicillin-susceptible strains. *Arch Med Res*. 2000;31(6):592–598. doi: 10.1016/s0188-4409(00)00244-7

58. Ruhe JJ, Myers L, Mushatt D, et al. High-level penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: identification of a low-risk subgroup. *Clin Infect Dis*. 2004;38(4):508–514. doi: 10.1086/381197
59. Feldman C, Glatthaar M, Morar R, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia in HIV-seropositive and HIV-seronegative adults. *Chest*. 1999;116(1):107–114. doi: 10.1378/chest.116.1.107
60. Kang CI, Song JH, Huh K, et al. Risk factors for levofloxacin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumococcal pneumonia: a nested case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(1):55–59. doi: 10.1007/s10096-013-1928-3
61. Seok H, Kang CI, Huh K, et al. Risk factors for community-onset pneumonia caused by levofloxacin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist*. 2018;24(9):1412–1416. doi: 10.1089/mdr.2017.0416
62. Isea-Pena MC, Sanz-Moreno JC, Esteban J, et al. Risk factors and clinical significance of invasive infections caused by levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Infection*. 2013;41(5):935–939. doi: 10.1007/s15010-013-0481-4
63. Beekmann SE, Diekema DJ, Heilmann KP, et al. Macrolide use identified as risk factor for macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a 17-center case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(5):335–339. doi: 10.1007/s10096-006-0137-8
64. Kim L, McGee L, Tomczyk S, et al. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in pre- and post-conjugate vaccine eras: a United States perspective. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):525–552. doi: 10.1128/CMR.00058-15
65. Hong J, Chao Q, Yanping Z, et al. Biochanin A partially restores the activity of ofloxacin and ciprofloxacin against topoisomerase IV mutation-associated fluoroquinolone-resistant *Ureaplasma* species. *J Med Microbiol*. 2017;66(11):1545–1553. doi: 10.1099/jmm.0.000598

ОБ АВТОРАХ

* **Хасанова Гульшат Рашатовна**, д.м.н.,
профессор, академик РАН;
адрес: Россия, 420000, Казань, ул. Бутлерова, д. 49;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1733-2576>;
eLibrary SPIN: 6704-2840; e-mail: gulshatra@mail.ru

Семёнов Сергей Александрович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3437-832X>;
eLibrary SPIN: 8774-6450; e-mail: sergejsemenov596@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Gulshat R. Khasanova**, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor, Acad. RAS;
address: 49, Butlerov St., Kazan, 420000, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1733-2576>;
eLibrary SPIN: 6704-2840; e-mail: gulshatra@mail.ru

Sergey A. Semenov, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3437-832X>;
eLibrary SPIN: 8774-6450; e-mail: sergejsemenov596@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author