Влияние факторов риска, связанных с оказанием медицинской помощи, на резистентность Streptococcus pneumoniae к пенициллину (мета-анализ)

Семёнов С. А.
врач-эпидемиолог[1]
ORCID: 0000-0003-3437-832X, eLibrary SPIN: 8774-6450

Хасанова Г. Р.
д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины[2]
ORCID: 0000-0002-1733-2576, eLibrary SPIN: 6704-2840

1 – Автономное учреждение Чувашской Республики "Городская стоматологическая поликлиника" Министерства здравоохранения Чувашской Республики, г. Чебоксары
2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

***Автор для корреспонденции:** Семёнов Сергей Александрович; e-mail: sergejsemenov596@gmail.com*
***Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.*
***Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Актуальность. Для разработки мер борьбы с устойчивостью микроорганизмов к антибактериальным препаратам важно исследовать факторы, ассоциированные с развитием антибиотикорезистентности **Цель исследования.** Провести систематический обзор и метаанализ исследований ассоциации отдельных факторов, связанных с оказанием медицинской помощи, с развитием заболеваний, вызванных пенициллин-резистентными (или нечувствительными) штаммами Streptococcus pneumoniae. **Методы.** Был проведен поиск литературы с использованием электронных баз данных PubMed, ScienceDirect, GoogleScholar. Глубина поиска - с января 1980 г. по декабрь 2024 г. Отобраны исследования на английском языке. Отбор статей и мета-анализ осуществлялись в соответствии с рекомендациями PRISMA Group и MOOSE. **Выводы.** Предшествующий прием бета-лактамных антибиотиков в течение 1 или 3 месяцев (ОШ=2,74, 95% ДИ1,44-5,2, p=0,002,I^2=0и ОШ=2,12 (95%ДИ 1,62-2,78, p=0,001,I^2=38%,соответственно), госпитализация в последние полгода (ОШ= 1,45, 95% ДИ 1,06-1,99, p=0,02, I^2=19%), нозокомиальный характер инфекции (ОШ= 2,13, 95% ДИ 2,66-2,72, p=0,001, I^2=22%), пневмония, перенесенная в течение последнего года (ОШ= 1,85, 95% ДИ 1,29-2,66, p=0,001, I^2=43%) явились значимыми факторами риска развития нечувствительности пневмококков к пенициллину. Значимыми факторами риска развития резистентности пневмококков к пенициллину являются прием антибиотиков в последние 3 месяца до обследования и госпитализация в последние полгода (ОШ= 2,42, 95% ДИ 1,45-4,04, p=0,001, I^2=79%).

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, Streptococcus pneumoniae, пневмококк, пневмококковая инфекция, факторы риска, резистентность к пенициллину, чувствительность к пенициллину

doi: 10.29234/2308-9113-2025-13-4-72-89

Для цитирования: Семёнов С. А., Хасанова Г. Р. Влияние факторов риска, связанных с оказанием медицинской помощи, на резистентность Streptococcus pneumoniae к пенициллину (мета-анализ). *Медицина* 2025; 13(4): 72-89

Введение

Пенициллин с момента его создания стал активно применяться для лечения пневмоний. Его появление вызвало настоящую революцию в терапии пневмококковой инфекции с впечатляющим снижением показателей летальности от различных ее форм [1]. Однако уже с 60-х годов прошлого века начали фиксироваться случаи неудачных исходов, связанных с отсутствием ожидаемой эффективности пенициллина при лечении пневмоний [2]. В настоящее время распространение резистентности микроорганизмов к антибиотикам стало глобальной проблемой. В отдельных странах Европы доля выделенных штаммов пневмококка со сниженной чувствительностью к пенициллину достигает 25–50%, а в глобальном масштабе оценивается в 33% [3]. Имеются подтверждения того, что выделение резистентных к антибиотикам штаммов Streptococcus pneumoniae является фактором риска летального исхода при инвазивных пневмококковых инфекциях [4]. Проблема резистентности пневмококков к антибиотикам еще более усугубилась в условиях пандемии COVID-19, когда наряду с массовым и часто бесконтрольным приемом антибиотиков населением возросла и частота регистрации пневмоний, не только вирусных, но и с вовлечением бактериальной флоры, в том числе и пневмококков [4].

Для разработки мер борьбы с устойчивостью микроорганизмов к антибактериальным препаратам важно исследовать факторы, ассоциированные с развитием антибиотикорезистентности.

В систематических обзорах, изучавших факторы риска резистентности других микроорганизмов (MRSA, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae) к бета-лактамным антибиотикам, установлена роль предшествующего приема антибиотиков, пребывания в отделениях реанимации, искусственной вентиляции легких, центральной венозной катетеризации, трахеостомии, мужского пола, сахарного диабета, перенесенных ранее заболеваний почек, длительного приема кортикостероидов в качестве факторов риска развития устойчивости к антибиотикам [5-8]. В тоже время, в исследованиях, изучавших факторы риска нечувствительности пневмококков к пенициллину, имеются существенные расхождения в результатах [4]. Метаанализы по изучению этого вопроса ранее не выполнялись.

Цель исследования

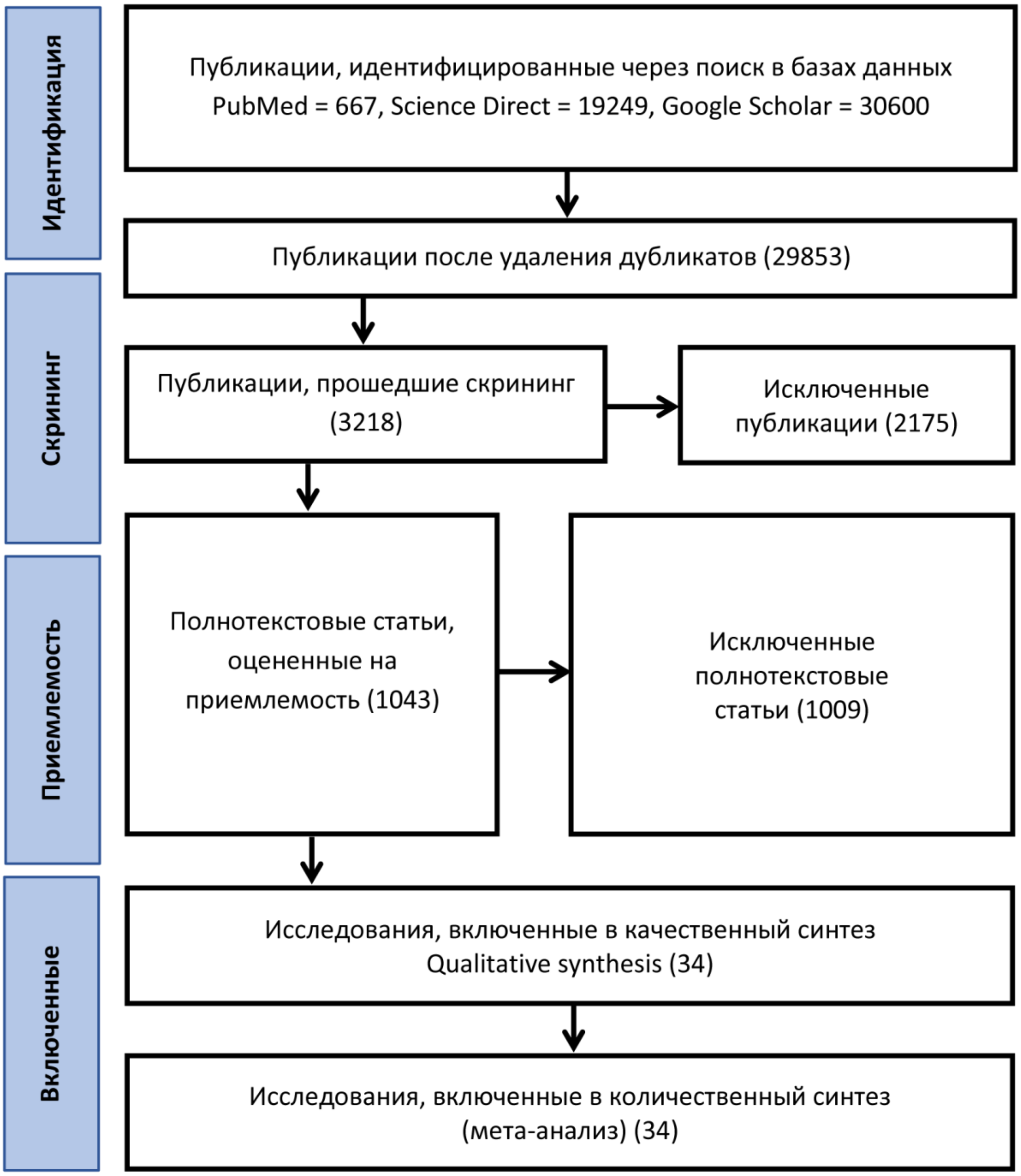
Цель исследования: провести систематический обзор и метаанализ исследований об ассоциации отдельных факторов, связанных с оказанием медицинской помощи, с развитием заболеваний, вызванных пенициллин-резистентными (или нечувствительными) штаммами Streptococcus pneumoniae.

Методы и материалы

Стратегия поиска и критерии отбора

Поиск источников осуществлялся в поисковых системах PubMed, ScienceDirect, Google Scholar. Время публикации – с 1 января 1980 года по 31 декабря 2024 года; отобраны исследования «случай-контроль» и поперечные (срезовые) (рисунок 1).

Рисунок 1. Стратегия поиска и отбора литературных данных для включения в мета-анализ (PRISMA 2009 Блок-схема)



Группой «случаев» считали пациентов, у которых выделяли нечувствительные (резистентные) к антибиотикам изоляты, группой контроля – чувствительные. Для поиска были использованы следующие ключевые слова: “Streptococcus pneumoniae”, “pneumococci”, “antibiotic”, “antimicrobial”, “resistance”, “resistant”, “risk factors”. Отбор статей и мета-анализ осуществляли в соответствии с рекомендациями PRISMA Group и MOOSE [9-10]. Отобраны статьи на факторы риска нечувствительности и резистентности к пенициллину. Качество исследований типа «случай-контроль» оценивали по Шкале Ньюкасл-Оттава; качественным считалось исследование с оценкой в 7 или более баллов [11]. Количественная оценка качества поперечных (срезовых) исследований не проводилась.

Нечувствительными к пенициллину считали штаммы, имеющие минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) отсечения 0,06 мг/л, в соответствии с «менингеальным критерием» нечувствительности к пенициллину EUCAST и CLSI [12,13]. В качестве критерия резистентности к пенициллину выбран критерий CLSI для перорального приема, МИК отсечения 2 мг/л по пенициллину [13]. Факторы риска нечувствительности к пенициллину и полной резистентности к нему оценивались отдельно.

Отбор статей проводился последующим критериям: оригинальные исследования; в исследовании изучалась антибиотикорезистентность пневмококков и данные представлены для пневмококков; представлены количественные данные для проведения мета-анализа; чувствительность к пенициллину определялась согласно требованиям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам и Института клинических и лабораторных стандартов, США [12-13]. Критерия исключения: исследования на животных, истории болезни, рефераты, материалы конференций, повторные публикации, неопубликованные материалы, обзоры и редакционные статьи.

Отобраны исследования, где изучались факторы риска, связанные с оказанием медицинской помощи, и приемом антибиотиков: 1) эпизод госпитализации в предыдущие 3 месяца до обследования, 2) эпизод госпитализации в предыдущие 6 месяцев до обследования, 3) эпизод госпитализации в предыдущие 12 месяцев до обследования, 4) нозокомиальная инфекция, 5) прием любых антибиотиков в последний месяц, 6) прием любых антибиотиков в последние 3 месяца, 7) прием любых антибиотиков в последние 6 месяцев, 8) прием любых антибиотиков в последние 12 месяцев, 9) прием β-лактамных антибиотиков в последний месяц, 10) прием β-лактамных антибиотиков в последние 3 месяца, 11) прием не β-лактамных антибиотиков в последние 3 месяца, 12) пневмония, перенесенная в течение последних 12 месяцев. В данной статье не рассмотрены факторы риска антибиотикорезистентности пневмококков, изученные только в одном исследовании или в нескольких исследованиях с невозможностью объединения данных.

Статистический анализ

Для дихотомических переменных рассчитаны отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Использован метод Мантела-Хензела. Степень гетерогенности оценена с помощью коэффициента I^2. Гетерогенность в исследованиях считалась статистически значимой при I^2>40%. Построение «форест» и воронкообразных диаграмм выполнено с помощью программного обеспечения Review Manager 5.4 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014, Копенгаген, Дания), Microsoft Office Excel 2010, MetaXLv.5.3 для приложения Excel 2007 Microsoft Windows 7 (http://www.epigear.com/index_files/metaxl.html). Результаты метаанализа мы считали значимыми при p <0,05. Оценка смещения публикаций проводилась при количестве исследований в мета-анализе 5 и более с определением индекса асимметрии Luis Furuya–Kanamori (LFK index) [14-15]. Была проведена мета-регрессия для исследований со значимой гетерогенностью и количеством исследований более 5. При проведении мета-регрессии было рассмотрено влияние на итоговый результат систематических ошибок отбора (группы высокого риска приема антибиотиков, высокого риска выявления антибиотикорезистентности), систематических ошибок измерения (используемые методы идентификации и проведения анализа) и других модераторов эффекта (временной период проведения исследования, соотношение по полу и возрасту, территория проживания).

Результаты

В ходе поиска из баз данных PubMed, ScienceDirect, Google Scholar для проведения систематического обзора было найдено 50516 статьи, после удаления дубликатов осталось 29853 статьи.

После проведенного скрининга публикаций для полнотекстового анализа были отобраны 1043 статьи. На следующем этапе было исключено 1009 полнотекстовых статей, из них 969 статей были обзорами, 24 статьи не содержали всех необходимых данных, 16 статей не подходили по микробиологическим показателям. В итоге пригодными для систематического обзора оказались 34 статьи, из них 32 – дизайна «случай-контроль» и 2 – поперечные (срезовые) (рисунок 1, таблица 1) [16-49]. В исследованиях Nava, 1994 и Clavo-Sanchez, 1997 одновременно имелись данные о нечувствительности и резистентности пневмококков к пенициллину [20,31]. Общее количество выделенных изолятов от пациентов, включенных в исследования, составило 7868.

Таблица 1. Базовые характеристики и оценка качества включенных исследований [16-49]

Название статьи	Страна	Этническая группа	Дизайн	Случаи/ контроли	Факторы риска*	Имеются ли данные для мета-анализа	Проводился ли многофакторный анализ	Оценка качества в баллах
Статьи, включенные в систематический обзор по критерию нечувствительности к пенициллину Streptococcus pneumoniae. МИК отсечения 0,06 мг/л								
Pallares 1987	Испания	Европейцы	Случай-контроль	24/48	1,4,5,11	Да	Да	8
Garcia-Leoni 1992	Испания	Европейцы	Случай-контроль	59/80	1,4,5,8	Да	Нет	7
Nava 1994	Испания	Европейцы	Случай-контроль	88/286	2,7,11	Да	Да	8
Welby 1994	США	Смешанная	Случай-контроль	35/101	8	Да	Нет	7
Block 1995	США	Смешанная	Случай-контроль	48/109	7	Да	Нет	7
Lee 1995	Южная Корея	Азиаты	Поперечное (срезовое)	79/36	1,4	Да	Нет	Нет
Friedland 1995	Южная Африка	Смешанная	Случай-контроль	25/53	4,10	Да	Нет	7
Setchanova 1995	Болгария	Европейцы	Случай-контроль	43/ 60	1,7,11,12	Да	Нет	8
Arnold 1996	США	Смешанная	Случай-контроль	40/60	10,11	Да	Да	8
Bedos 1996	Франция	Европейцы	Случай-контроль	302/1624	1,4,5	Да	Да	8
Kronenberger 1996	США	Смешанная	Случай-контроль	29/180	1,4,7	Да	Нет	8
Meynard 1996	Франция	Европейцы	Случай-контроль	14/35	1,7,11,12	Да	Да	8
Mannheimer 1996	США	Смешанная	Случай-контроль	24/24	3,6,9	Да	Нет	7
Fairchok1996	США	Смешанная	Случай-контроль	25/27	8*	Да	Нет	7
Clavo-Sanchez 1997	Испания	Европейцы	Случай-контроль	47/48	2,4,5,11	Да	Да	7
Einarsson 1998	Исландия	Европейцы	Случай-контроль	36/36	7	Да	Нет	7
Adwan1999	Палестина	Азиаты	Случай-контроль	99/14	6,10	Да	Нет	8
Deeks 1999	Аргентина, Уругвай	Смешанная	Случай-контроль	99/175	1,4,7,11,12	Да	Да	8
Kellner 1999	Канада	Смешанная	Случай-контроль	99/483	2,6	Да	Да	8
Tsolia 1999	Греция	Европейцы	Поперечное (срезовое)	12/95	6,7	Да	Нет	Нет
Winston 1999	США	Смешанная	Случай-контроль	65/411	1,7	Да	Нет	7
Dejthevaporn 2000	Таиланд	Азиаты	Случай-контроль	73/51	1,4,7	Да	Да	8
Haddad 2000	США	Смешанная	Случай-контроль	12/288	2	Да	Нет	8
Ciftc i2001	Турция	Смешанная	Случай-контроль	39/71	1,7,9	Да	Да	7
Roberts 2001	США	Смешанная	Случай-контроль	50/50	2,7,11,12	Да	Нет	7
Kellner 2002	Канада	Смешанная	Случай-контроль	30/45	6	Да	Да	8
Kim 2002	Южная Корея	Азиаты	Случай-контроль	74/77	2,4	Да	Да	8
Klepser 2003	США	Смешанная	Случай-контроль	89/142	6	Да	Нет	7
Ruhe 2003	США	Смешанная	Случай-контроль	98/205	4	Да	Да	8
Yanagihara 2004	Япония	Азиаты	Случай-контроль	129/177	11	Да	Нет	7
Ishida 2008	Япония	Азиаты	Случай-контроль	64/77	7	Да	Да	8
Tsai 2013	Тайвань	Азиаты	Случай-контроль	249/81	3	Да	Да	8
Статьи, включенные в метаанализ по критерию резистентности к пенициллину Streptococcus pneumoniae. МИК отсечения 2 мг/л.								
Nava 1994	Испания	Европейцы	Случай-контроль	21/353	2,4,7	Да	Да	8
Ruhe 2004	США	Смешанная	Случай-контроль	33/270	2,4	Да	Да	8
Choi 2012	Южная Корея	Азиаты	Случай-контроль	39/78	4,5	Да	Нет	7
Clavo-Sanchez 1997	Испания	Европейцы	Случай-контроль	47/48	7	Да	Да	7

* Примечание: 1. Госпитализация в последние 3 месяца до обследования; 2. Госпитализация в последние 6 месяцев до обследования; 3. Госпитализация в последние 12 месяцев до обследования; 4. Нозокомиальная

инфекция; 5. Пневмония в последние 12 месяцев; 6. Прием любых антибиотиков в последний месяц; 7. Прием любых антибиотиков в последние 3 месяца; 8. Прием любых антибиотиков в последние 6 месяцев; 9. Прием любых антибиотиков в последние 12 месяцев; 10. Прием β-лактамных антибиотиков в последний месяц; 11. Прием β-лактамных антибиотиков в последние 3 месяца; 12. Прием не β-лактамных антибиотиков в последние 3 месяца.

Результаты метаанализа суммированы в таблице 2.

Таблица 2. Результаты мета-анализа

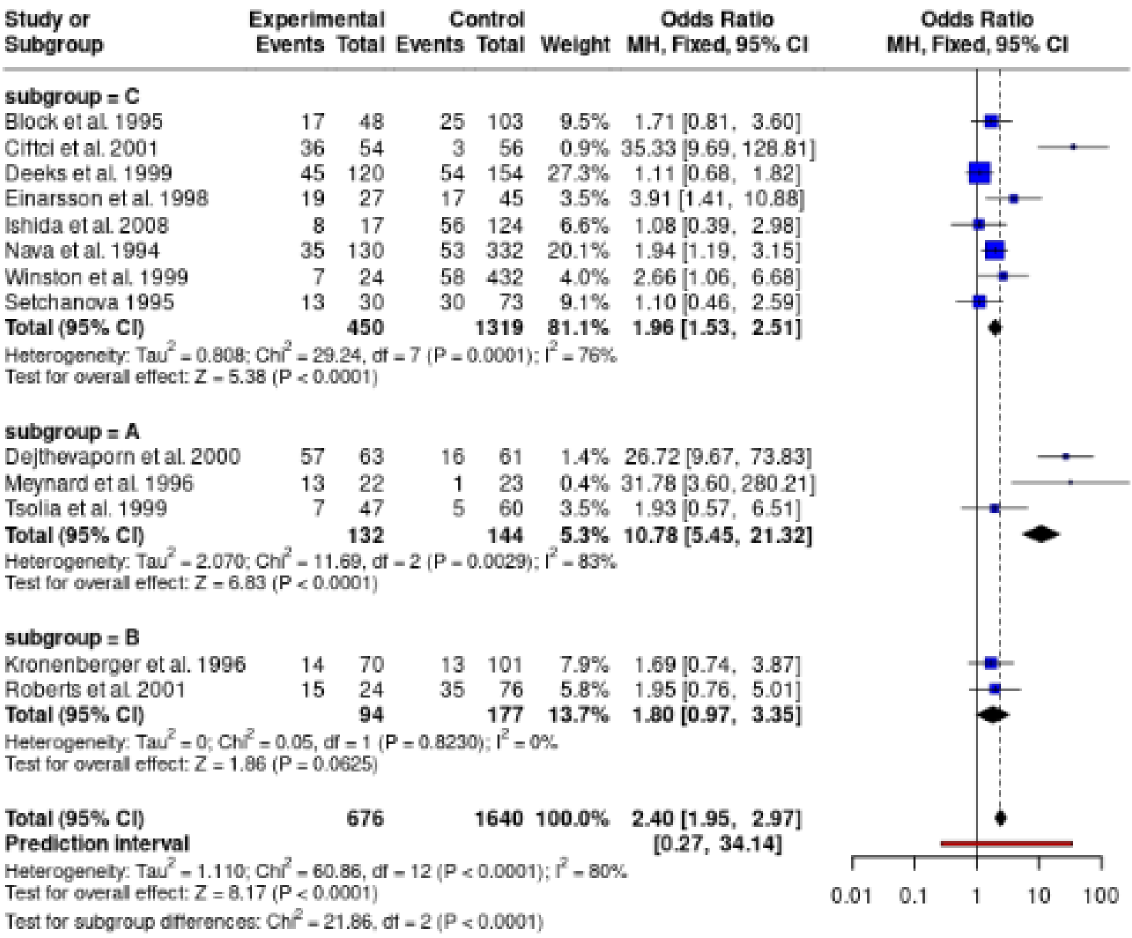
Фактор риска	Количество исследований	Количество лиц с фактором риска в группе «случаев»	Общая численность группы «случаев»	Количество лиц с фактором риска в группе «контроля»	Общая численность группы «контроля»	Результат мета-анализа, (95% ДИ)	P	I^2, %
Результаты мета-анализа по факторам риска нечувствительности к пенициллину Streptococcus pneumoniae: МИК отсечения 0,06 мг/л								
Прием β-лактамных антибиотиков в последний месяц	3	57	81	107	210	2,74 (1,44-5,2)	0,002	0
Прием любых антибиотиков в последний месяц	6	137	282	196	770	2,93 (2,1-4,08)	0,001	37
Прием β-лактамных антибиотиков в последние 3 мес.	9	147	308	387	1249	2,12 (1,62-2,78)	0,001	38
Прием любых антибиотиков в последние 3 месяца	13	286	676	366	1640	2,4 (1,95-2,97)	0,001	80
Прием не β-лактамных антибиотиков в последние 3 месяца	4	37	154	62	268	1,3 (0,8-2,12)	0,29	77
Прием любых антибиотиков в последние 6 месяцев	3	45	109	75	214	2,21 (1,26-3,87)	0,006	39
Прием любых антибиотиков в последние 12 месяцев	2	41	66	18	87	6,72 (3,09-14,65)	0,001	0
Госпитализация в последние 3 месяца	11	233	786	577	2761	1,64 (1,36-1,99)	0,001	70
Госпитализация в последние 6 месяцев	6	89	266	274	1364	1,45 (1,06-1,99)	0,02	19
Госпитализация в последние 12 месяцев	2	124	164	159	235	1,44 (0,91-2,29)	0,12	0
Нозокомиальная инфекция	11	172	379	727	3099	2,13 (1,66-2,72)	0,001	22
Пневмония в последние 12 месяцев	4	49	169	383	2063	1,85 (1,29-2,66)	0,001	43
Результаты мета-анализа по факторам риска резистентности к пенициллину Streptococcuspneumoniae: МИК отсечения 2 мг/л								
Прием β-лактамных антибиотиков в последние 3 месяца	2	17	82	28	387	2,7 (1,37-5,34)	0,004	60
Госпитализация в последние 6 месяцев	3	27	194	51	666	2,42 (1,45-4,04)	0,001	79
Нозокомиальная инфекция	2	7	22	50	376	**2,43 (0,9-6,5)**	0,08	0

Предшествовавший прием антибиотиков

Прием антибиотиков в течение определенного периода времени, предшествовавшего заболеванию, изучался во многих исследованиях. По результатам данного мета-анализа риск развития нечувствительности пневмококков к пенициллину мало зависит от давности приема антибиотиков, по крайней мере в пределах 1 года (таблица 2). Для большинства изученных вариантов исследуемого фактора риска показана связь предшествовавшего приема антибиотика с развитием нечувствительности к пенициллину, в том числе и тогда, когда условие было задано как «прием любого антибиотика». Отсутствие связи продемонстрировано лишь для предшествовавшего приема не β-лактамных антибиотиков в последние 3 месяца. Несмотря на наличие в некоторых мета-анализах гетерогенности, анализ чувствительности не выявил публикационных смещений в исследованиях.

При проведении мета-регрессии в мета-анализе связи нечувствительности пневмококков к пенициллину и приема любых антибиотиков в последние 3 месяца, использование Е-тестов смещало результат мета-анализа, существенно повышало размер эффекта (p=0,02) (рисунок 2). Это подтверждает тот факт, что прием любых антибиотиков в последние 3 месяца является фактором риска нечувствительности пневмококков к пенициллину (таблица 2, рисунок 2).

Рисунок 2. Forest plot. Мета-анализ связи приема любых антибиотиков в последние 3 месяца с нечувствительностью к пенициллину (МИК отсечения 0,06 мг/л).



Примечание: subgroup=A – использовался только Е-тест при определении МИК; subgroup=B– использовались Е-тест и тест микроразведения при определении МИК; subgroup=C –использовался только тест микроразведения при определении МИК. Experimental – пациенты, принимавшие антибиотики в последние 3 месяца; Control – лица, не принимавшие антибиотики в последние 3 месяца; Events – количество антибиотикорезистентных штаммов в группе.

Предшествовавшая госпитализация

Факт госпитализации в течение последних 3 или 6 месяцев до данного эпизода заболевания повышает риск выделения нечувствительныхк пенициллину пневмококков, а госпитализация, имевшая место в последние 6 месяцев увеличивает также и риск резистентности к пенициллину (таблица 2). Анамнестические указания на госпитализацию в течение последних 12 месяцев не связаны с увеличением риска развития нечувствительности к пенициллину. При анализе чувствительности в мета-анализе, объединявшем исследования, изучавшие влияние госпитализации в последние 6 месяцев на резистентность к пенициллину, исключение исследования Nava 1994 [31] снижает гетерогенность, при неизменности результата. При проведении метарегрессии установлено, что гетерогенность в мета-анализе связи госпитализации в последние 3 месяца и нечувствительности пневмококков к пенициллину частично объясняется влиянием исследований из Северной Америки и исследований, не использовавших рекомендации CLSI (τ^2 =0,12, I^2 = 40,7%, R^2 = 74,7%). Влияние данных факторов не изменяет общего результата мета-анализа. В целом, в проведенных мета-анализах по влиянию госпитализации на развитие устойчивости пневмококков к антибиотикам асимметрии и публикационных смешений не обнаружено.

Нозокомиальные инфекции

В одиннадцати исследованиях, изучавших факторы риска нечувствительности пневмококка к пенициллину, выявлена нечувствительность, но не резистентность микроорганизма к антибиотику при подтверждении нозокомиального характера пневмонии. Публикационных смещений в обоих мета-анализах не обнаружено.

Предшествовавшие заболевания

Проведенный мета-анализ показывает повышение риска выделения нечувствительных к пенициллину штаммов пневмококков у больных, перенесших пневмонию в течение последнего года. Проведенный анализ чувствительности показывает, что исключение исследования Pallares (1987) [16] нивелирует гетерогенность (I^2=0%); при этом результат мета-анализа не изменяется (ОШ= 1,66, 95% ДИ 1,13-2,42, p=0,009).

Обсуждение

В настоящем систематическом обзоре и мета-анализе мы постарались оценить влияние некоторых факторов риска развития нечувствительности и резистентности Streptococcus pneumoniae к пенициллину. Резистентность пневмококков к антибиотикам обнаружена на всех континентах и во всех странах и является растущей проблемой общественного здравоохранения [4, 50]. Во множестве работ исследованы самые разные факторы риска, но единодушия ученых в этом вопросе не наблюдается. Даже результаты многофакторного анализа в разных исследованиях иногда диаметрально противоположны.

Проведенный анализ подтверждает, что предшествовавший прием антибиотиков является важнейшим фактором риска снижения чувствительности Streptococcus pneumoniae к пенициллину. Нами установлено, что прием антибиотиков (по данным исследований, не проводивших детализацию по классам принимавшихся антибиотиков) когда-либо в течение года, предшествовавшего обследованию, увеличивает риск выделения из биологического материала нечувствительных к пенициллину штаммов Streptococcus pneumoniae. В ранее проведенных мета-анализах, изучавших факторы риска резистентности других микроорганизмов к бета-лактамным антибиотикам (карбапенем-резистетных Klebsiella pneumoniae, метициллин-резистетных Staphylococcus aureus, экстремально-устойчивых к бета-лактамным антибиотикам Escherichia coli), выявлено влияние предшествовавшего приема иных групп антибиотиков, таких как хинолоны, аминогликозиды, гликопептиды [6,8,51-53]. В данном метаанализе эффект развития нечувствительности обусловлен, вероятнее всего, предшествовавшим приемом именно β –лактамных антибиотиков (возможно, пероральных аминопенициллинов как наиболее часто используемых в амбулаторной практике). Это подтверждается и отсутствием связи нечувствительности с предшествующим приемом антибиотиков в том случае, если условием включения в исследование явился «прием не β–лактамных антибиотиков в течение последних 3 месяцев».

Выявлено влияние предшествующей госпитализации в течение 6 месяцев до проведенного обследования на выделение из мокроты пациентов нечувствительных/резистентных к пенициллину штаммов, что может быть объяснено вероятным назначением антибиотиков во время нахождения в стационаре, а также колонизацией в этот период слизистых дыхательных путей пациентов устойчивыми штаммами микробов.

По данным литературы, предшествующая госпитализация, вне зависимости от срока давности, влияет на риск колонизации биологических локусов карбапенем-резистетными Klebsiella pneumoniae, метициллин-резистетными Staphylococcus aureus, экстремально-устойчивыми к бета-лактамным антибиотикам Escherichia coli и хинолон-резистентными Escherichia coli [5,6,53].

Проведенный нами мета-анализ показывает, что риск инфекций, вызванных нечувствительными к пенициллину пневмококками, выше при внутрибольничной пневмококковой инфекции, при этом нозокомиальный характер пневмококковой инфекции не связан с увеличением риска резистентности к пенициллину.

Разница в значимости факторов риска между колонизацией нечувствительными к пенициллину штаммами пневмококков и колонизацией пенициллин-резистентными пневмококками в случаях нозокомиальной инфекции может говорить о том, что нечувствительные к пенициллину штаммы распространены в стационарах. В то же время, распространение штаммов пневмококков, имеющих полную резистентность к пенициллину, с большей вероятностью, связано с фактом предшествующего приема антибиотиков, а не госпитализацией.

Заключение

Значимыми факторами, ассоциированными с выделением от больных пневмококковой инфекцией штаммов, нечувствительных к пенициллину, являются: эпизод приема бета-лактамных антибиотиков, отмеченный в течение года, предшествовавшего обследованию, наличие в анамнезе больного факта госпитализации в течение 6 месяцев и перенесенной в течение последнего года пневмонии. Риск развития резистентности пневмококков к пенициллину у пневмококков повышает предшествующий прием антибиотиков когда-либо в течение последних 3 месяцев и факт госпитализации в течение последних 6 месяцев.

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, направление рукописи на публикацию.

Литература

1. Карапетян Т.А. Внебольничная пневмония сегодня (обзор литературы*). Вестник Санкт-Петербургского университета* 2008;1(11):3-13.

2. Linares J., Ardanuy C., Pallares R., Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in Streptococcus pneumoniae over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(5): 402-410.doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03182.x

3. 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;18(2): 84–92.

4. Neuman M.I., Kelley M., Harper M.B., et al. Factors associated with antimicrobial resistence and mortality in pneumococcal bacteremia. *J Emerg Med* 2007; 32(4): 349–357. doi: 10.1016/j.jemermed.2006.08.014

5. 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; 9(1): 2–11. doi: 10.1186/s13756-019-0675-3

6. 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

7. 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; 9(1): 71–85. doi: 15.1186/s13756-020-00733-6

8. Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A., et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(1):26-38.doi: 10.1093/jac/dkm416

9. 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

10. 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; 283(5):2008–2012. doi: 10.1001/jama.283.15.2008

11. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemio*l 2010; 25(9): 603–605. doi: 10.1007/s10654-010-9491-z

12. 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.

13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI supplement M100. 30th ed. Wayne (PA): *CLSI* 2020: 332 p.

14. 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; 45: 123–129. doi: 10.1016/j.cct.2015.05.010

15. Sterne J.A., 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

16. 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

17. 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; 22(1): 63–72. doi: 10.1093/clinids/22.1.63

18. Kronenberger 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; 2(2): 121–124. doi: 10.3201/eid0202.960207

19. 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; 174(3): 513–519. doi: 10.1093/infdis/174.3.513

20. 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; 24(6): 1052–1059. doi: 10.1086/513628

21. Kellner J.D., Ford-Jones E.L. Streptococcus pneumoniae carriage in children attending 59 canadian child care centers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 5(153): 495-502.doi: 10.1001/archpedi.153.5.495

22. Tsolia M., Kouppari G., Zaphiropoulou A. et al. Prevalence and patterns of resistance of Streptococcus pneumoniae strains isolated from carriers attending day care centers in the area of Athens. *Microbial Drug Resistance* 1999;4(5): 171-178.doi: 10.1089/mdr.1999.5.271

23. Winston L.G., Perlman J.L., Rose D.A. et al. Penicillin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae at San Francisco general hospital. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(3): 580-585.doi: 10.1086/598637

24. 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

25. 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; 7(2): 137–152. doi: 10.1089/10766290152045011

26. Ruhe J.J., Hasbun R. Streptococcus pneumoniae bacteremia: duration of previos antibiotic use and association with penicillin resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 36(9): 1132–1138. doi: 10.1086/374556

27. 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

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. 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; 46(5): 345–351. doi: 10.1016/j.jmii.2012.07.012

30. Garcia-Leoni M.E., Cercenado E., Rodeno P., et al. Susceptibility of Streptococcus pneumoniae to penicillin: a prospective microbiological and clinical study. *Clin Infect Dis* 1992; 14(2): 427-435.doi: 10.1093/clinids/14.2.427

31. 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; 19(5):884–890. doi: 10.1093/clinids/19.5.884

32. Block S.L., Harrison C.J., Hedrick J.A., et al. Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(9): 751-759.doi: 10.1097/00006454-199509000-00005

33. Deeks S.L., Palacio R., Ruvinsky R., et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. The Streptococcus pneumoniae Working Group. *Pediatrics* 1999; 103(2): 409-413.doi: 10.1542/peds.103.2.409

34. 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

35. Arnold K.E., Leggiadro R.J., Breiman R.F., et al. Risk factors for carriage of drug-resistant Streptococcus pneumoniae among children in Memphis, Tennessee. *J Pediatr* 1996;128(6): 757-764.doi: 10.1016/s0022-3476(96)70326-8

36. Meynard J.L., Barbut F., Blum L., et al. Risk factors for isolation of Streptococcus pneumoniae with decreased susceptibility to penicillin G from patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Di*s 1996; 22(3): 437-440.doi: 10.1093/clinids/22.3.437

37. Einarsson S., Kristjansson M., Kristinsson K.G., et al. Pneumonia caused by penicillin-non-susceptible and penicillin-susceptible pneumococci in adults: a case-control study. *Scand J Infect Dis* 1998; 30(3): 253-256.doi: 10.1080/00365549850160882

38. 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

39. 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;21(10): 903–909. doi: 10.1097/00006454-200210000-00004

40. Choi S.H., Chung J.W., Sung H., et al. Impact of penicillin nonsusceptibility on clinical outcomes of patients with nonmeningeal Streptococcus pneumoniae bacteremia in the era of the 2008 clinical and laboratory standards institute penicillin breakpoints.*Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(9): 4650-4655.doi: 10.1128/AAC.00239-12

41. 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; 20(4): 826–835. doi: 10.1093/clinids/20.4.826

42. Dejthevaporn 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

43. 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; 38(4):508–514. doi: 10.1086/381197

44. 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

45. 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; 21(1): 35–42. doi: 10.1007/s10096-001-0650-8

46. Friedland I.R. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1995; 14(10):885-90. doi: 10.1097/00006454-199510000-00013

47. Welby P.L., Keller D.S., Cromien J.L., et al. Resistance to penicillin and non-beta-lactam antibiotics of Streptococcus pneumoniae at a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13(4):281-7. doi: 10.1097/00006454-199404000-00007

48. 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; 23(3):349-59. doi: 10.1592/phco.23.3.349.32105

49.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;22(6):966-72. doi: 10.1093/clinids/22.6.966

50. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide, 2000–2012.*Wkly Epidemiol* 2013; 88(17): 173–180.

51. 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

52. Zhu W., Yuan Z., Zhou H. Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020; 9(1): 23. doi: 10.1186/s13756-020-0686-0

53. Liu P., Li X., Luo M., et al. Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection: a meta-analysis. *Microb Drug Resist* 2018; 24(2): 190-198. doi: 10.1089/mdr.2017.0061

The effect of health care associated risk factors on Streptococcus pneumoniae resistance to penicillin. Meta-analysis

Semenov S. A.[1]

Khasanova G. R.[2]

1 – City Dental Clinic, Cheboksary
2 – Kazan state medical university, Kazan

Correspondence author: *Sergey A. Semenov;* ***e-mail:*** *sergejsemenov596@gmail.com*
Conflict of interest. *None declared.*
Funding. *The study had no sponsorship.*

Abstract

Relevance. To develop measures to combat the resistance of microorganisms to antibacterial drugs, it is important to investigate the factors associated with the development of antibiotic resistance. To conduct a systematic review and meta-analysis of studies on the association of individual factors associated with the provision of medical care with the development of diseases caused by penicillin-resistant (or insensitive) strains of Streptococcus pneumoniae. **Methods.** A literature search was conducted using the electronic databases PubMed, ScienceDirect, Google Scholar. The search depth is from January 1980 to December 2024. The studies were selected in English. The selection of articles and meta-analysis were carried out in accordance with the recommendations of the PRISMA Group and MOOSE. **Conclusions.** Previous administration of beta-lactam antibiotics for 1 or 3 months (OR=2.74, 95% CI 1.44-5.2, p=0.002, I2=0 and OR=2.12 (95%CI 1.62-2.78, p=0.001, I2=38%, respectively), hospitalization in the last six months (OR= 1.45, 95% CI 1.06-1.99, p=0.02, I2=19%), nosocomial infection (OR= 2.13, 95% CI 2.66-2.72, p=0.001, I2=22%), pneumonia suffered during the last year (OR= 1.85, 95% DI 1.29-2.66, p=0.001, I2=43%) were significant risk factors for the development of pneumococcal nonsusceptibility to penicillin. Significant risk factors for the development of pneumococcal resistance to penicillin are taking antibiotics in the last 3 months before the examination and hospitalization in the last six months (OR= 2.42, 95% CI 1.45-4.04, p=0.001, I2=79%).

Key words: antibiotic resistance, Streptococcus pneumoniae, pneumococcus, risk factors, penicillin resistance, penicillin susceptibility, penicillin

References

1. Karapetyan T.A. Community-acquired pneumonia today (literature review). *Bulletin of St. Petersburg University*. 2008;1(11):3-13. (In Russ).

2. Linares J., Ardanuy C., Pallares R., Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in Streptococcus pneumoniae over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(5):402-410. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03182.x

3. Mayansky N.A., Alyabyeva N.M., Lazareva M.A., 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).

4. Neuman M.I., Kelley M., Harper M.B., et al. Factors associated with antimicrobial resistence and mortality in pneumococcal bacteremia. *J Emerg Med*. 2007;32(4):349–357. doi: 10.1016/j.jemermed.2006.08.014

5. 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;9(1):2–11. doi: 10.1186/s13756-019-0675-3

6. 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

7. 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;9(1):71–85. doi: 10.1186/s13756-020-00733-6

8. Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A., et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(1):26-38. doi: 10.1093/jac/dkm416

9. 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

10. 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;283(15):2008–2012. doi: 10.1001/jama.283.15.2008

11. 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

12. 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.

13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI supplement M100. 30th ed. Wayne (PA): *CLSI*; 2020. 332 p.

14. 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;45(Pt A):123–129. doi: 10.1016/j.cct.2015.05.010

15. Sterne J.A., 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

16. 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

17. 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;22(1):63–72. doi: 10.1093/clinids/22.1.63

18. Kronenberger 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;2(2):121-124. doi: 10.3201/eid0202.960207

19. 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;174(3):513–519. doi: 10.1093/infdis/174.3.513

20. 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;24(6):1052–1059. doi: 10.1086/513628

21. Kellner J.D., Ford-Jones E.L. Streptococcus pneumoniae carriage in children attending 59 canadian child care centers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;5(153):495-502. doi: 10.1001/archpedi.153.5.495

22. Tsolia M., Kouppari G., Zaphiropoulou A., et al. Prevalence and patterns of resistance of Streptococcus pneumoniae strains isolated from carriers attending day care centers in the area of Athens. *Microbial Drug Resistance*. 1999;4(5):171-178. doi: 10.1089/mdr.1999.5.271

23. Winston L.G., Perlman J.L., Rose D.A., et al. Penicillin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae at San Francisco general hospital. *Clin Infect Dis*. 1999;29(3):580-585. doi: 10.1086/598637

24. 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

25. 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;7(2):137–152. doi: 10.1089/10766290152045011

26. Ruhe J.J., 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

27. 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

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. 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;46(5):345–351. doi: 10.1016/j.jmii.2012.07.012

30. Garcia-Leoni M.E., Cercenado E., Rodeno P., et al. Susceptibility of Streptococcus pneumoniae to penicillin: a prospective microbiological and clinical study. *Clin Infect Dis*. 1992;14(2):427-435. doi: 10.1093/clinids/14.2.427

31. 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;19(5):884–890. doi: 10.1093/clinids/19.5.884

32. Block S.L., Harrison C.J., Hedrick J.A., et al. Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14(9):751-759. doi: 10.1097/00006454-199509000-00005

33. Deeks S.L., Palacio R., Ruvinsky R., et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. The Streptococcus pneumoniae Working Group. *Pediatrics*. 1999;103(2):409-413. doi: 10.1542/peds.103.2.409

34. 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

35. Arnold K.E., Leggiadro R.J., Breiman R.F., et al. Risk factors for carriage of drug-resistant Streptococcus pneumoniae among children in Memphis, Tennessee. *JPediatr*. 1996;128(6):757-764. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70326-8

36. Meynard J.L., Barbut F., Blum L., et al. Risk factors for isolation of Streptococcus pneumoniae with decreased susceptibility to penicillin G from patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1996;22(3):437-440. doi: 10.1093/clinids/22.3.437

37. Einarsson S., Kristjansson M., Kristinsson K.G., et al. Pneumonia caused by penicillin-non-susceptible and penicillin-susceptible pneumococci in adults: a case-control study. *Scand J Infect Dis*. 1998;30(3):253-256. doi: 10.1080/00365549850160882

38. 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

39. 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;21(10):903–909. doi: 10.1097/00006454-200210000-00004

40. Choi S.H., Chung J.W., Sung H. et al. Impact of penicillin nonsusceptibility on clinical outcomes of patients with nonmeningeal Streptococcus pneumoniae bacteremia in the era of the 2008 clinical and laboratory standards institute penicillin breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4650-4655. doi: 10.1128/AAC.00239-12

41. 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;20(4):826–835. doi: 10.1093/clinids/20.4.826

42. Dejthevaporn 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.

43. 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;38(4):508–514. doi: 10.1086/381197

44. 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

45. 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;21(1):35–42. doi: 10.1007/s10096-001-0650-8

46. Friedland I.R. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1995; 14(10):885-90. doi: 10.1097/00006454-199510000-00013

47. Welby P.L., Keller D.S., Cromien J.L. et al. Resistance to penicillin and non-beta-lactam antibiotics of Streptococcus pneumoniae at a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13(4):281-7. doi: 10.1097/00006454-199404000-00007

48. 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; 23(3):349-59. doi: 10.1592/phco.23.3.349.32105

49. 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;22(6):966-72. doi: 10.1093/clinids/22.6.966

50. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide, 2000–2012. *Wkly Epidemiol*. 2013;88(17):173–180.

51. 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

52. Zhu W., Yuan Z., Zhou H. Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):23. doi: 10.1186/s13756-020-0686-0

53. Liu P., Li X., Luo M., et al. Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection: a meta-analysis. *Microb Drug Resist*. 2018;24(2):190-198. doi: 10.1089/mdr.2017.0061