Larisa Savrasova

ORCID 0000-0001-8916-5968

Invazīvas pneimokoku slimības biežums un ar to saistītie faktori Latvijas iedzīvotāju populācijā periodā no 2012. līdz 2022. gadam

Promocijas darbs – disertācija – zinātnes doktora grāda "zinātnes doktors (*Ph. D.*)" iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – veselības un sporta zinātnes

Apakšnozare – sabiedrības veselība

Promocijas darba vadītājas:

Dr. med. profesore **Anita Villeruša**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības institūts, Latvija

Dr. med. profesore **Indra Zeltiņa**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas katedra, Latvija

Anotācija

Ievads. Invazīva pneimokoku slimība (IPS), neraugoties uz vakcinācijas pret pneimokoku infekciju ieviešanu un uzlabojumiem diagnostikā un ārstēšanā, joprojām ir nozīmīgs sabiedrības veselības apdraudējums. Slimības izraisītājs *Streptococcus pneumoniae* spēj radīt smagas invazīvas infekcijas, īpaši bērniem, senioriem un personām ar hroniskām slimībām. Pneimokoku konjugēto vakcīnu (PCV) ieviešana ir būtiski samazinājusi vakcīnas serotipu izraisītu IPS incidenci un IPS letāla iznākuma izredzes. Tomēr tiek konstatēts serotipu aizvietošanās fenomens, pieaugot PCV sastāvā neietilpstošu *S. pneumoniae* serotipu cirkulācijai. Turklāt aktuāla ir antimikrobiālās rezistences problēma, kas var ietekmēt IPS klīnisko iznākumu.

Darba mērķis bija raksturot invazīvas pneimokoku slimības biežumu Latvijas populācijā, cirkulējošo *Streptococcus pneumoniae* serotipu dinamiku un to jutību pret antimikrobiālajiem līdzekļiem periodā no 2012. līdz 2022. gadam, kā arī noskaidrot saistību starp IPS pacientu demogrāfiskiem un slimības gaitu ietekmējošiem faktoriem un letālu slimības iznākumu.

Materiāls un metodes. Tika veikts šķērsgriezuma pētījums. Darbā tika izmantoti dati no Valsts infekcijas slimību uzraudzības un monitoringa sistēmas no 2012. līdz 2022. gadam, analizējot 811 reģistrētus IPS gadījumus. Kopumā tika analizētas šādas SSK-10 diagnozes: B95.3 – *Streptococcus pneumoniae* kā citās nodaļās klasificētu slimību ierosinātājs, A40.3 – *Streptococcus pneumoniae* sepse, G00.1 – pneimokoku meningīts, J13 – *Streptococcus pneumoniae* ierosināta pneimonija. Pēc tam datu kopa tika papildināta ar informāciju no HIV/AIDS un C hepatīta pacientu reģistra, no cukura diabēta, tuberkulozes un onkoloģisko slimību reģistriem un no medicīniskajām apliecībām par nāves cēloni. IPS iznākums tika klasificēts kā letāls, ja nāves cēlonis kaut vienai no diagnozēm tika noteikts A40.3, A40.9, A41.9, J10.0, J11.0, J13, J15.4, J15.9, J18.0, J18.1, J18.8, J18.9, J44.0, J85.1, G00.1, G00.2, G00.9, G03.9, G04.2, G04.9 un 30 dienu laikā no saslimšanas datuma līdz nāves iestāšanās datumam. Ar daudzfaktoru loģistiskās regresijas palīdzību tika pētīta saistība starp IPS pacientu dzimuma un vecuma grupām, IPS klīniskām izpausmēm, *S. pneumoniae* antimikrobiālo rezistenci, IPS pacientu blakusslimībām un letālu slimības iznākumu.

Rezultāti. Pētījuma rezultāti liecina, ka laika posmā no 2012. līdz 2022. gadam Latvijā tika reģistrēti 811 invazīvas pneimokoku slimības gadījumi, ar vidējo saslimstības biežumu 3,8 uz 100 000 iedzīvotāju. Lineārā regresija liecina par pakāpenisku ilgtermiņa tendenci IPS saslimstības pieaugumā. No pētāmajā periodā reģistrētajiem 811 IPS gadījumiem 752 jeb 92,7 % tika serotipēti. No identificētajiem 55 *S. pneumoniae* serotipiem visbiežāk sastopamais bija 3. (17,4 %; 131/752) un 19A (10,9 %; 82/752) serotips. Mirušajiem pacientiem, kuriem

tika noteikti *S. pneumoniae* serotipi, visbiežāk tika konstatēts *S. pneumoniae* 3. serotips (19,2 %, 51/265; 95 % TI 14,68–24,52), 19A serotips (13,6 %, 36/265; 95 % TI 9,70–18,31) un 8. serotips (7,9 %, 21/265; 95 % TI 4,97–11,86). Šie trīs serotipu veidi kopumā atrasti 40,7 % (108/265; 95 % TI 34,78–46,94) mirušo pacientu. Kopējā IPS letalitāte pētāmajā periodā sasniedza 34,4 % (279/811). Lineārā regresija norāda uz ilgtermiņa tendenci ar pakāpenisku letālu gadījumu skaita pieaugumu. Antimikrobiālā jutība pret penicilīnu, eritromicīnu vai cefotaksīmu/ceftriaksonu tika pārbaudīta 89,9 % (729/811; 95 % TI 87,61–91,88) *S. pneumoniae* izolātiem no IPS pacientu gadījumiem. Cefotaksīmam/ceftriaksonam ir ievērojami zemāka rezistence – 1,2 % (8/670; 95 % TI 0,52–2,34) salīdzinājumā ar penicilīnu ($p = 0,001$) un eritromicīnu ($p < 0,001$). IPS pacientiem, vecumā 65 gadi un vairāk, neatkarīgi no dzimuma, IPS klīniskajām izpausmēm, *S. pneumoniae* serotipu grupām, rezistenci pret antimikrobiālajiem līdzekļiem un blakusslimībām ir augstākas IPS letāla iznākuma izredzes. Arī vīriešiem neatkarīgi no citiem minētajiem faktoriem ir augstākas IPS letāla iznākuma izredzes.

Secinājumi. Invazīvas pneimokoku slimības incidences biežums Latvijā pētāmajā periodā pakāpeniski pieaug. Šajā periodā *S. pneumoniae* 3. (17,4 %) un 19A (10,9 %) serotips ir visbiežāk konstatētais pacientiem ar IPS, kā arī pacientiem ar letālu IPS iznākumu. Pastāv statistiski ticami augstākas letāla iznākuma izredzes IPS pacientiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem, kā arī vīriešiem.

Atslēgvārdi: invazīva pneimokoku slimība, incidence, pneimokoku konjugētas vakcīnas, blakusslimības, gala iznākums – nāve, antimikrobiālā rezistence (AMR), *S. pneumoniae* serotipi.

Abstract

Incidence of Invasive Pneumococcal Disease and Associated Factors in Latvian Population During 2012–2022

Introduction. Invasive pneumococcal disease remains a significant public health concern despite the introduction of pneumococcal vaccination and improvements in diagnostics and treatment. The causative agent, Streptococcus pneumoniae, can cause severe invasive infections, particularly among children, the elderly, and individuals with chronic conditions. The introduction of pneumococcal conjugate vaccines (PCV) has substantially reduced the incidence and mortality of IPD caused by vaccine-covered serotypes. However, the phenomenon of serotype replacement has been observed, with an increasing circulation of S. pneumoniae serotypes not included in PCV formulations. Furthermore, antimicrobial resistance continues to pose a challenge, potentially affecting the clinical outcomes of IPD.

Aim. The aim of this study was to characterize the incidence of invasive pneumococcal disease in the Latvian population, to analyze the dynamics of circulating Streptococcus pneumoniae serotypes and their susceptibility to antimicrobial agents during the period from 2012 to 2022, and to determine associations between demographic and clinical factors influencing disease progression and IPD-related mortality.

Materials and Methods. A cross-sectional study was conducted using data from the National Infectious Disease Surveillance and Monitoring System for the years 2012–2022, including 811 registered IPD cases. The analysis covered ICD-10 diagnoses B95.3, A40.3, G00.1, and J13. Data were supplemented with information from national registries of HIV/AIDS, hepatitis C, diabetes, tuberculosis, and oncological diseases, as well as death certificates. The outcome was classified as fatal if any of the relevant diagnoses (A40.3, A40.9, A41.9, J10.0, J11.0, J13, J15.4, J15.9, J18.0, J18.1, J18.8, J18.9, J44.0, J85.1, G00.1, G00.2, G00.9, G03.9, G04.2, G04.9) were recorded as the underlying cause of death. Multivariable logistic regression was used to explore associations between sex, age group, clinical manifestations, antimicrobial resistance, comorbidities, and fatal outcome among IPD patients.

Results. Between 2012 and 2022, 811 cases of IPD were reported in Latvia, with a mean annual incidence rate of 3.8 per 100,000 population. Linear regression analysis indicated a gradual long-term increasing trend in IPD incidence. Of the total cases, 92.7 % (n = 752) were serotyped, identifying 55 S. pneumoniae serotypes. The most frequent were serotypes 3 (17.4 %) and 19A (10.9 %). Among fatal cases, serotypes 3 (19.2 %), 19A (13.6 %), and 8 (7.9 %) were most commonly detected, accounting together for 40.7 % of all typed fatal cases.

The overall IPD case fatality rate during the study period was 34.4 %, showing a long-term increasing trend. Antimicrobial susceptibility testing was performed for 89.9 % of isolates. Resistance was lowest for cefotaxime/ceftriaxone (1.2 %), significantly lower than for penicillin ($p = 0.001$) and erythromycin ($p < 0.001$). Higher odds of fatal outcomes were observed among patients aged ≥65 years and among males, regardless of clinical presentation, serotype group, antimicrobial resistance, or comorbidities.

Conclusions. During the study period, the incidence rate of invasive pneumococcal disease in Latvia showed a gradual upward trend. Serotypes 3 (17.4 %) and 19A (10.9 %) were the most common among IPD patients and were also associated with fatal outcomes. Older age (≥65 years) and male sex were statistically significant risk factors for death among IPD patients.

Keywords: invasive pneumococcal disease, incidence, pneumococcal conjugate vaccines, comorbidities, mortality, antimicrobial resistance, AMR, *S. pneumoniae* serotypes.

Satura rādītājs

Anotācija ... 3

Abstract ... 5

Darbā izmantotie saīsinājumi ... 9

Ievads ... 11
Darba mērķis ... 13
Darba uzdevumi ... 13
Darba hipotēzes ... 13
Darba novitāte ... 13
Konceptuālais modelis ... 14
Ētiskie aspekti ... 14

1. Literatūras apskats ... 15
1.1. Invazīvas pneimokoku slimības raksturojums un tās incidence ... 15
1.2. Invazīvas pneimokoku slimības incidence saistībā ar vecumu un dzimumu ... 16
1.3. Invazīvas pneimokoku slimības klīniskās izpausmes ... 18
1.3.1. Biežākās invazīvas pneimokoku slimības klīniskās izpausmes ... 18
1.3.2. Invazīvas pneimokoku slimības klīniskās izpausmes saistībā ar slimības iznākumu ... 19
1.4. Invazīvas pneimokoku slimības izraisītājs *Streptococcus pneumoniae* un tā serotipi ... 20
1.4.1. *Streptococcus pneumoniae* serotipi pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību ... 21
1.4.2. Pneimokoku konjugēto vakcīnu ietekme uz *Streptococcus pneumoniae* serotipu epidemioloģiju ... 22
1.4.3. *Streptococcus pneumoniae* rezistence pret antimikrobiālajiem līdzekļiem pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību ... 24
1.4.4. *Streptococcus pneumoniae* serotipu un to antimikrobiālās rezistences saistība ar invazīvas pneimokoku slimības iznākumu ... 26
1.5. Invazīvas pneimokoku slimības iznākuma saistība ar pacientu vecumu, dzimumu un blakusslimībām ... 28
1.6. Invazīvas pneimokoku slimības epidemioloģiskā uzraudzība Latvijā ... 30
1.7. *Streptococcus pneumoniae* laboratoriskā diagnostika ... 33

2. Materiāli un metodes ... 34
2.1. Datu avoti un to vākšana ... 34
2.2. Pētāmie mainīgie un to grupēšana ... 36
2.2.1. Atkarīgais mainīgais ... 36
2.2.2. Neatkarīgie mainīgie ... 36
2.3. Pētījuma dizains ... 39
2.4. Statistiskā analīze ... 39
2.4.1. Šķērsgriezuma pētījuma daļa ... 39
2.4.2. Gadījumu–kontroles pētījuma daļa ... 40

3. Rezultāti ... 41
3.1. Pētāmās populācijas raksturojums ... 41
3.2. Invazīvu pneimokoku slimības incidence Latvijā no 2012. līdz 2022. gadam ... 42
3.2.1. Gadījumu skaits un saslimstība ar invazīvu pneimokoku slimību. Saslimstības tendences ... 42
3.2.2. Invazīvas pneimokoku slimības incidence Latvijas reģionos ... 43

3.2.3. Invazīvas pneimokoku slimības gadījumu sadalījums un incidences biežums vecuma grupās ... 45
3.2.4. Invazīvas pneimokoku slimības gadījumu sadalījums un incidences biežums dzimuma grupās ... 48
3.3. Izdalītie *Streptococcus pneumoniae* serotipi pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību ... 49
3.4. *Streptococcus pneumoniae* serotipu antimikrobiālā jutība, kas noteikta pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību ... 52
3.5. Klīniskās izpausmes pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību ... 53
3.5.1. Invazīvas pneimokoku slimības klīniskā izpausme "ar meningītu" ... 54
3.5.2. Invazīvas pneimokoku slimības klīniskā izpausme "sepse" ... 55
3.5.3. Invazīvas pneimokoku slimības klīniskā izpausme "ar pneimoniju" ... 56
3.6. Letāli iznākumi pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību ... 56
3.6.1. Pacientu ar invazīvas pneimokoku slimības letāliem iznākumiem vecums un dzimums ... 57
3.6.2. Izdalītie *Streptococcus pneumoniae* serotipi un to antimikrobiālā jutība pacientiem ar invazīvas pneimokoku slimības letāliem iznākumiem ... 59
3.6.3. Klīniskās izpausmes pacientiem ar letālu invazīvas pneimokoku slimības iznākumu ... 62
3.6.4. Daudzfaktoru analīze letāla iznākuma izredžu noteikšanai ... 65
3.7. Invazīvas pneimokoku slimības pacientu blakusslimības un to saistība ar letāliem iznākumiem ... 67
3.7.1. Ir vismaz viena no pētītajām blakusslimībām invazīvas pneimokoku slimības pacientiem ... 67
3.7.2. HIV/AIDS diagnoze pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību ... 70
3.7.3. Onkoloģiskās slimības pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību ... 72
3.7.4. Cukura diabēts pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību ... 75
3.7.5. Tuberkuloze pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību ... 78
3.7.6. C vīrushepatīts invazīvas pneimokoku slimības pacientiem ... 80
4. Diskusija ... 83
4.1. Promocijas darba ierobežojumi ... 90
4.2. Promocijas darba priekšrocības ... 92
Secinājumi ... 95
Priekšlikumi ... 96
Publikāciju un ziņojumu saraksts par promocijas darba tēmu ... 97
Literatūras un avotu saraksts ... 99
Pateicības ... 108
Pielikumi ... 109

Darbā izmantotie saīsinājumi

Saīsinājums	Atšifrējums latviešu valodā	Atšifrējums angļu valodā
APC	vidējās procentuālās izmaiņas gadā	*Annual Percent Change*
ATVK	Administratīvo teritoriju un teritoriālā iedalījuma vienību klasifikators	*Classification of Administrative Territories and Territorial Units*
AMR	antimikrobiālā rezistence	*Antimicrobial resistance*
ASV	Amerikas Savienotās Valstis	*United Stats of Amerika*
DALY	pēc nespējas samērotie dzīves gadi	*Disability adjusted life years*
ECDC	Eiropas Slimību profilakses un kontroles centrs	*European Centre for Disease Prevention and Control*
ES/EEZ	Eiropas Savienība / Eiropas Ekonomikas zona	*European Union / European Economic Area*
EUCAST	Eiropas Antimikrobiālās jutības noteikšanas komiteja	*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*
HCV	hronisks C vīrushepatīts	*Chronic hepatitis C virus*
IA	izredžu attiecības	*Odds ratio*
IPS	invazīva pneimokoku slimība	*Invasive pneumococcal disease*
KPL	kopējais riska personlaiks	*Total person-time at risk*
NFI	nefarmaceitiskās intervences	*Non-pharmaceutical interventions*
NMRL	Nacionālā mikrobioloģijas references laboratorija	*National Microbiology Reference Laboratory*
NonVacc	*S. pneumoniae* serotipu grupa, kas nav iekļauta nevienā no esošajām vakcīnām pret pneimokoku infekciju	*Streptococcus pneumoniae non-vaccine serotypes*
NVD	Nacionālais veselības dienests	*National health service*
PCV10	10-valenta pneimokoku konjugēta vakcīna	*Pneumococcal 10-valent conjugate vaccine*
PCV13	13-valenta pneimokoku konjugēta vakcīna	*Pneumococcal 13-valent conjugate vaccine*
PCV15	15-valenta pneimokoku konjugēta vakcīna	*Pneumococcal 15-valent conjugate vaccine*
PCV20	20-valenta pneimokoku konjugēta vakcīna	*Pneumococcal 20-valent conjugate vaccine*
PCV7	7-valenta pneimokoku konjugēta vakcīna	*Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine*
PPSV23	23-valenta pneimokoku polisaharīdu vakcīna	*23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*
PVO	Pasaules Veselības organizācija	*World health organization*

RA	riska attiecība	*Risk ratio*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*	*Streptococcus pneumoniae*
SPKC	Slimību profilakses un kontroles centrs	*Centre for disease prevention and control of Latvia*
SSK-10	Starptautiskais slimību klasifikators, 10. versija	*International Classification of Diseases, 10-version*
TESSy	Eiropas uzraudzības sistēma	*The European Surveillance System*
TI	ticamības intervāls	*Confidence interval*
VISUMS	Valsts infekcijas slimību uzraudzības un monitoringa sistēma	*National Infectious Disease Surveillance and Monitoring System*

Ievads

Invazīva pneimokoku slimība (IPS), neskatoties uz pieejamām vakcīnām, joprojām ir nozīmīgs izaicinājums sabiedrības veselībā un globāli ir viens no nozīmīgākajiem nāves cēloņiem bērniem un senioriem (Scelfo et al., 2021). Invazīvas pneimokoku slimības izraisītājs ir grampozitīvs, oportūnistisks patogēns *Streptococcus pneumoniae,* kas kolonizē cilvēka augšējo elpceļu gļotādu un bieži ir daļa no normālas floras. Savukārt, nokļūstot asinīs, likvorā vai citā parasti sterilā šķidrumā, izraisa smagas invazīvas slimības formas (Weiser et al., 2018; Rodgers et al., 2021). *S. pneumoniae* ir vairāk nekā 100 dažādi serotipi. Tiem ir raksturīgas dažādas virulences pakāpes, slimību izraisošais potenciāls un ģeogrāfiskā izplatība, kas ietekmē IPS incidenci (Rodgers et al., 2021).

IPS ir ievērojams slogs sabiedrības veselībai, jo infekcijai ir smaga slimības gaita, lielākoties saistīta ar hospitalizāciju un nelabvēlīgu iznākumu. Pasaules Veselības organizācija (PVO) aprēķināja, ka ik gadu *S. pneumoniae* izraisa 1,6 miljonus nāves gadījumu (WHO, 2008). Nozīmīgs ir arī fakts, ka pasaulē *S. pneumoniae* 5 % gadījumu ir nāves cēlonis bērniem līdz piecu gadu vecumam (Grant et al., 2023). Arī vecāka gadagājuma cilvēkiem, īpaši personām vecumā no 65 gadiem, un personām ar hroniskām slimībām IPS risks ir lielāks un biežāk ir novērots letāls iznākums. IPS klīnisko slogu palielina noteikti *S. pneumoniae* serotipi, jo atsevišķiem serotipiem tiek novērota biežāka to nēsāšana un smagāka slimības gaita. Turklāt infekcijai tiek novērots arī ekonomiskais slogs, jo IPS rada ievērojamus veselības aprūpes izdevumus saistībā ar hospitalizāciju, komplikāciju ārstēšanu un ilgtermiņa aprūpi. Papildus tiešajām medicīniskajām izmaksām IPS bieži vien rada arī netiešās izmaksas. Tās saistītas ar ilgstošu darba nespēju, kas ietekmē ekonomisko produktivitāti (Blasi et al., 2012; Drijkoningen, 2014; Mohanty et al., 2024).

S. pneumoniae uzrāda pieaugošu rezistenci pret vairāku grupu antibiotikām, tostarp β-laktāmiem, makrolīdiem un fluorhinoloniem. Antimikrobiālā rezistence sarežģī ārstēšanas procesu un var novest pie nevēlama slimības iznākuma (Scelfo et al., 2021). Svarīgi arī atzīmēt, ka 2017. gadā PVO iekļāva *S. pneumoniae* patogēnu sarakstā, kurš tika izveidots ar mērķi virzīt un veicināt pētījumus un jaunu antibiotiku izstrādi, lai risinātu globālas pieaugošās rezistences problēmu pret antimikrobiālajiem medikamentiem. Saraksts tika atjaunots 2024. gadā, iekļaujot jaunus patogēnus un piešķirot *S. pneumoniae* makrolīdu-rezistentu patogēnu statusu (WHO, 2024).

2007. gadā sākās globālā pneimokoku konjugētas vakcīnas ieviešana, kas samazināja gan saslimstības līmeni, gan pneimokoku izraisīto slimību slogu, samazinot vakcīnās iekļauto serotipu izplatību valstīs, kur vakcinācija ar PCV iekļauta imunizācijas programmā. Tomēr

miljoniem bērnu joprojām nav imunizēti, īpaši valstīs ar vidējiem un zemiem ienākumiem ierobežota finansējuma dēļ (Rodgers et al., 2021).

Eiropas Slimību profilakses un kontroles centra dati liecina, ka IPS saslimstības līmenis no 2010. līdz 2022. gadam paliek stabils – 4–5 gadījumi gadā uz 100 000 iedzīvotāju, izņemot Covid-19 pandēmijas laiku, 2020. un 2021. gadu, kad gadījumu skaits samazinājās līdz vidēji trim gadījumiem gadā uz 100 000 iedzīvotāju (ECDC, 2025). Imunizācijas stratēģija pret pneimokoku infekciju ietver pamatvakcinācijas kursa pabeigšanu pirmajā dzīves gadā un revakcināciju viena gada vecumā vai vēlāk (Scelfo et al., 2021). Vakcinācija pret pneimokoku infekciju Latvijā tika uzsākta 2010. gadā, ieviešot bērnu vakcinācijas kalendārā PCV7 vakcīnu. 2012. gadā vakcīna tika nomainīta uz PCV10, kura tika izmantota līdz 2023. gada beigām, un vakcinācijas shēma sastāvēja no trim devām: divas pamata devas divu un četru mēnešu vecumā un viena balstvakcinācija 12–15 mēnešu vecumā. Kopš 2024. gada vakcinācijas programmā tika iekļauta PCV15 ar tādu pašu vakcinācijas shēmu (Regulation, 2000).

Invazīvai pneimokoku slimībai ir vairāki riska faktori, kuri veicina personu palielinātu uzņēmību minētai infekcijai. Viens no faktoriem ir vecums, jo bērni vecumā līdz diviem gadiem un vecāka gadagājuma cilvēki (65 gadi un vairāk) ir īpaši uzņēmīgi pret IPS viņu vājākas imūnsistēmas vai blakusslimību dēļ. Vairāki ar veselību saistīti faktori arī palielina IPS risku, piemēram, HIV infekcija, sirpjveida šūnu anēmija, iedzimta vai iegūta asplēnija, komplementa deficīts un citi imūnsistēmas traucējumi, kā arī diabēts, sirds vai nieru slimības. Iepriekš pārslimota elpceļu vīrusu infekcija, īpaši gripa, vājina imūno aizsardzību, padarot indivīdus uzņēmīgākus pret vairākām bakteriālām infekcijām, tostarp IPS. IPS risku var palielināt arī bērnu pirmsskolas izglītības iestādes apmeklēšana, nesena antibiotiku lietošana, tabakas dūmu iedarbība un dzīvošana pārapdzīvotos apstākļos. IPS gadījumu skaits ievērojami pieaug aukstajos gada mēnešos, iespējams, sakarā ar palielinātu uzturēšanos telpās un ilgstošāku kontaktu ar citām personām. Ir atzīmēts, ka afroamerikāņiem, indiāņiem, Aļaskas eskimosiem, mikronēziešiem un Austrālijas un Jaunzēlandes aborigēnu populācijām ir augstāks saslimstības līmenis ar IPS, iespējams, ģenētiskas uzņēmības, ierobežotas piekļuves veselības aprūpei vai aizkavētas vakcinācijas dēļ. Minētie riska faktori mijiedarbojas un padara noteiktas populāciju grupas īpaši neaizsargātas pret IPS. Tas īpaši nosaka mērķtiecīgas profilakses pasākumu nozīmi riska grupām (Mohanty et al., 2023).

Darba mērķis

Raksturot invazīvas pneimokoku slimības biežumu Latvijas populācijā, cirkulējošo *Streptococcus pneumoniae* serotipu dinamiku un to jutību pret antimikrobiālajiem līdzekļiem periodā no 2012. līdz 2022. gadam. Noskaidrot saistību starp IPS pacientu demogrāfiskajiem un slimību raksturojošiem faktoriem un letālu slimības iznākumu.

Darba uzdevumi

1. Izpētīt invazīvas pneimokoku slimības incidences izmaiņas Latvijā laikā no 2012. līdz 2022. gadam, izvērtējot atšķirības reģionos, vecuma un dzimuma grupās.
2. Raksturot IPS pacientiem izdalītos *S. pneumoniae* serotipus, to dinamiku un jutību pret antimikrobiālajiem līdzekļiem laika periodā, kā arī noskaidrot to saistību ar letālu iznākumu.
3. Raksturot IPS pacientu slimības klīniskās izpausmes un noskaidrot to saistību ar letālu iznākumu.
4. Noskaidrot IPS pacientu blakusslimību, kā HIV/AIDS, onkoloģiskas saslimšanas, C vīrushepatīts, cukura diabēts, tuberkuloze, saistību ar letālu iznākumu.
5. Noskaidrot saistību starp IPS pacientu raksturojošiem demogrāfiskiem faktoriem (vecums, dzimums) un letālu iznākumu.

Darba hipotēzes

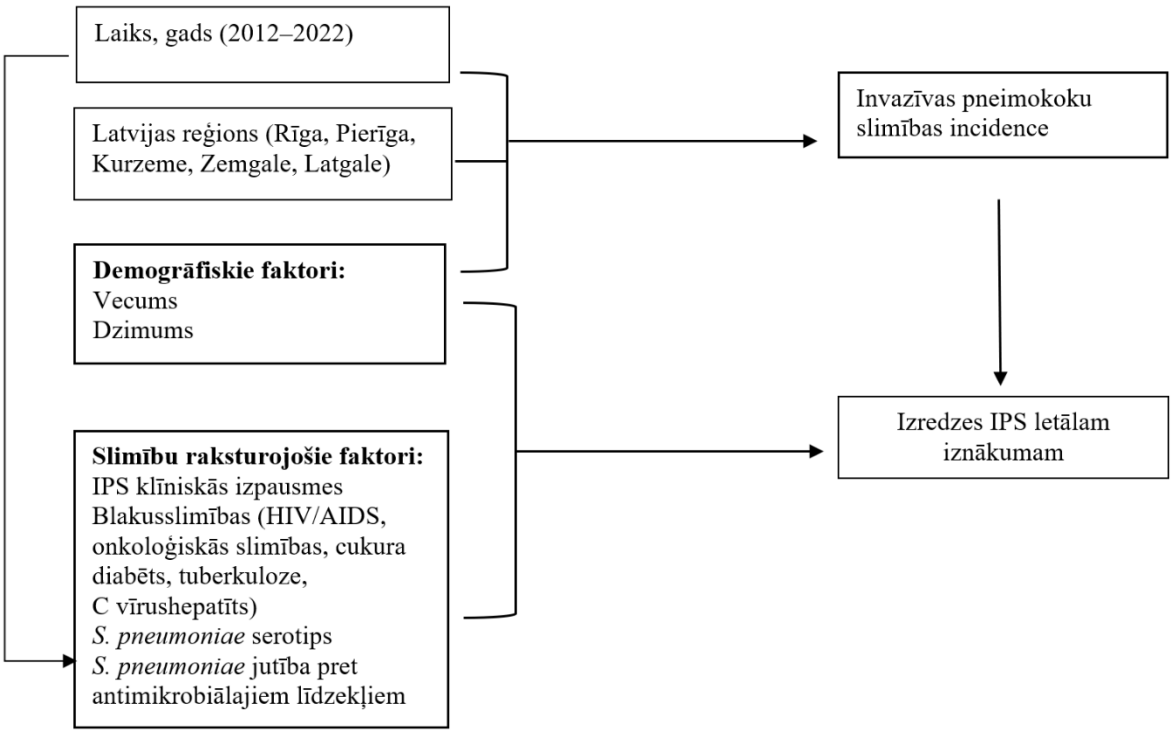
1. Invazīvas pneimokoku slimības incidencei Latvijā ir pieauguma tendence.
2. Letalitāte pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību ir saistīta ar personas demogrāfiskajiem un slimības gaitu ietekmējošiem faktoriem – gan hroniskajām slimībām, gan IPS klīniskajām izpausmēm.
3. Letalitāte pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību ir saistīta ar inficēšanos ar vakcīnas sastāvā neiekļautajiem un pret antimikrobiālajiem līdzekļiem rezistentajiem *S. pneumoniae* serotipiem.

Darba novitāte

Šis promocijas darbs ir nozīmīgs invazīvas pneimokoku slimības izpētē Latvijā, jo pētījums sniedz detalizētu IPS incidences un tendenču epidemioloģisko analīzi laikā, *S. pneumoniae* serotipu un antimikrobiālās rezistences raksturojumu ilgtermiņā (2012.–2022. gads). Pētījumā pirmo reizi padziļināti tika analizētas IPS incidences izmaiņas Latvijā kopumā, reģionos, dažādās vecuma grupās un dzimumos. Promocijas darbā tika veikts padziļināts ieskats *S. pneumoniae* serotipu dinamikā pēc PCV10 vakcīnas ieviešanas Latvijā. Pētījums raksturo *S. pneumoniae* antimikrobiālās rezistences tendences pret galvenajām antibiotiku klasēm (penicilīnu, eritromicīnu un cefotaksīmu/ceftriaksonu). Promocijas darba

ietvaros veiktajā pētījumā pirmo reizi Latvijā tika noskaidrota saistība starp IPS letāliem iznākumiem un vairākiem pacientu raksturojošiem faktoriem. Tas ietvēra demogrāfiskos (vecums, dzimums), slimību raksturojošos (IPS klīniskās izpausmes) un ar pacientu atsevišķām blakusslimībām (HIV/AIDS, onkoloģija, cukura diabēts, tuberkuloze, C vīrushepatīts) saistītos faktorus. Šis pētījums ir pamats uz pierādījumiem balstītu sabiedrības veselības lēmumu pieņemšanai, un tā rezultāti sniedz pārliecinošu zinātnisko pamatojumu Latvijas nesenajam lēmumam pāriet uz plašāka spektra PCV bērnu imunizācijas programmā, kā arī aktualizē vakcinācijas pret pneimokoku infekcijas nepieciešamību riska grupām.

Konceptuālais modelis



Ētiskie aspekti

Pētījumam tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja Nr. 1/28.06.2018, kā arī Slimību profilakses un kontroles centra Ētikas komitejas atļauja Nr. 6.1-1/2024/3.

1. Literatūras apskats

1.1. Invazīvas pneimokoku slimības raksturojums un tās incidence

Invazīva pneimokoku slimība ir infekcijas slimība, kuras izraisītāju *Streptococcus pneumoniae* baktēriju identificē pacientu parasti sterilajos šķidrumos (asinīs, cerebrospinālajā šķidrumā vai kādā citā parasti sterilajā materiālā) (COMMISSION, 2018; Houseman et al., 2019). Eiropas Komisijas pieņemtajā lēmumā "par infekcijas slimībām un ar tām saistītajiem īpašajiem veselības jautājumiem, uz kuriem attiecas epidemioloģiskā uzraudzība, kā arī par attiecīgo gadījumu definīcijām" IPS tiek definēta, ņemot vērā vairākus kritērijus. Būtiskākie gadījumu definēšanai ir laboratoriskie kritēriji, un, lai noteiktu IPS, ir jāveic viens no šādiem testiem: *Streptococcus pneumoniae* izolēšana no parasti sterila materiāla; *Streptococcus pneumoniae* nukleīnskābes noteikšana parasti sterilā materiālā; *Streptococcus pneumoniae* antigēna noteikšana parasti sterilā materiālā. Ja vismaz viens no minētajiem testiem ir pozitīvs, IPS gadījums tiek klasificēts kā apstiprināts (COMMISSION, 2018).

Neskatoties uz pieejamām vakcīnām, IPS joprojām ir nozīmīgs izaicinājums sabiedrības veselībai un globāli viens no nozīmīgākajiem nāves cēloņiem bērniem un vecāka gadagājuma cilvēkiem (Scelfo et al., 2021). Šī infekcija rada ievērojamu slogu veselības aprūpes sistēmām visā pasaulē, jo tai ir smaga slimības gaita, kas lielākoties saistīta ar hospitalizāciju un nelabvēlīgu iznākumu. Piemēram, Itālijā 5 % no visām hospitalizācijām tika saistītas ar *S. pneumoniae* izraisītām slimībām, uzrādot infekcijas būtisku ietekmi uz veselības aprūpes resursiem un nepieciešamību pēc specializētas ārstēšanas un aprūpes. Latīņamerikā un Karību jūras reģionā katru gadu IPS izraisa līdz pat 28 000 nāves gadījumu un 182 000 hospitalizāciju (Narvaez et al., 2021).

Lai gan IPS epizodes pārsvarā ir sporādiskas, tomēr laiku pa laikam tiek reģistrēti arī uzliesmojumi (Zivich et al., 2018). Šādi uzliesmojumi konstatēti īpašās augsta riska grupās, piemēram, pārapdzīvotās un slēgtās populācijās (Balicer et al., 2010; Zivich et al., 2018). Tos galvenokārt izraisa ļoti virulenti *S. pneumoniae* serotipi, kas reti sastopami cilvēku aizdegunē ārpus uzliesmojuma vietas (Balicer et al., 2010; Schillberg et al., 2014; Zivich et al., 2018). Pārnešanu no cilvēka uz cilvēku šādos gadījumos veicina pārapdzīvotība un slikti sadzīves apstākļi. Lielākā daļa ziņoto uzliesmojumu notikuši slimnīcās (33 %) vai militārajās struktūrvienībās (17 %). Visizplatītākās pacientu vecuma kategorijas uzliesmojumos bija gados vecāki pieaugušie (50 gadi un vairāk) – 60,3 %, jauni pieaugušie (no 18 līdz 25 gadiem) – 34,2 % un pieaugušie (no 26 līdz 49 gadiem) – 28,8 %. Lielākā daļa uzliesmojumu reģistrēti ASV (43,6 %), Apvienotajā Karalistē (24,5 %) un Kanādā (7,4 %) (Zivich et al., 2018). Kanādas pētījuma dati liecina, ka IPS rādītāji no 2007. līdz 2009. gadam bija stabili – aptuveni 8,0 uz 100 000 iedzīvotāju, bet 2010. gadā pieauga līdz 14,1 uz 100 000 iedzīvotāju. Starp

pacientiem bija liels bezpajumtnieku (11,8 %) un aizliegto vielu lietotāju (13,6 %) īpatsvars (Schillberg et al., 2014).

Savukārt 2022. gadā Eiropas Savienībā / Eiropas Ekonomikas zonā (ES/EEZ) tika ziņots par 17 700 apstiprinātiem IPS gadījumiem jeb 5,1 gadījumu uz 100 000 iedzīvotāju (ECDC, 2025). Šis rādītājs līdzinās 2018. un 2019. gadā novērotai slimības incidencei un liecina par IPS atgriešanos pirms Covid-19 pandēmijas epidemioloģiskajā līmenī. Saskaņā ar ECDC ziņojumu Covid-19 pandēmijas laikā tika novērots IPS incidences kritums, 2020. gadā samazinoties līdz 2,8 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju un 2021. gadā – līdz 2,7 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju (ECDC, 2025). Salīdzinājumam, 2018. gadā ES/EEZ tika reģistrēti 24 663 apstiprināti IPS gadījumi, ar incidenci 6,4 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (ECDC, 2020). Turklāt laikā no 2014. līdz 2018. gadam novēro pieaugošu IPS incidenci. Vācijas dati norāda, ka arī bērniem IPS incidence pieauga no 2014. līdz 2019. gadam no 2,7 uz 4,2 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju (Weaver et al., 2024). Dānijas infekciju uzraudzības dati arī skaidri parāda, ka IPS incidence bija zema Covid-19 pandēmijas laikā, tas ir 2020. gadā (6,3 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju) un 2021. gadā (6,0 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju), savukārt pēc 2021. gada sekoja ievērojams pieaugums 2022. gadā (9,4 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju) un 2023. gadā (10,5 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju) ar rādītājiem, kas gandrīz atgriezās 2019. gada līmenī (ECDC, 2025). Līdzīga tendence novērota arī Itālijā, kur IPS incidence pēc Covid-19 pandēmijas strauji pieauga līdz 14,63 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju 2023. gadā (Cocchio et al., 2024). Tas norāda, ka nefarmaceitiskās intervences (NFI), kas tika piemērotas Covid-19 pandēmijas kontrolei (piemēram, masku lietošana, distancēšanās, ceļošanas ierobežojumi), ievērojami samazināja respiratoro patogēnu, tostarp *S. pneumoniae*, cirkulāciju. Pēc NFI atvieglošanas IPS incidence atgriezās pirms pandēmijas rādītāju līmenī.

1.2. Invazīvas pneimokoku slimības incidence saistībā ar vecumu un dzimumu

Datu apkopojumi no dažādām valstīm norāda, ka visaugstākā IPS incidence ir bērniem līdz pieciem gadiem, īpaši zīdaiņiem, un vecāka gadagājuma cilvēkiem (65 gadi un vairāk). 2022. gadā zīdaiņiem bija visaugstākā saslimstība – 13,4 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju, bet incidence pieaugušajiem vecumā no 65 gadiem bija 12,6 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (ECDC, 2025). Turpretim Itālijas 2018. gada pētījuma dati liecina, ka pieaugušajiem no 65 gadiem ir visaugstākais vecuma specifiskais incidences rādītājs – 18,7 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju, savukārt zīdaiņiem incidence bija mazāka – 14,4 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (Cocchio et al., 2024). Līdzīgu vecuma sadalījumu apstiprina gan Latvijas dati ar visaugstāko IPS saslimstību cilvēkiem vecumā no 65 gadiem un zīdaiņiem (Savrasova

et al., 2021), gan arī starptautiski pētījumi, kuri detalizētāk dod ieskatu gados vecāka gadagājuma cilvēku vecuma specifiskajā IPS incidencē. Piemēram, saskaņā ar Īrijas 2023. gada datiem augstākie vecuma specifiskās incidences rādītāji tika novēroti personām virs 85 gadu vecuma (49,7 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju), kam sekoja vecuma grupas no 75 līdz 85 gadiem (35,9 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju) un no 65 līdz 75 gadiem (17,5 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju) (Humphreys et al., 2023). ASV veiktajā pētījumā tika aprakstīts, ka IPS risks statistiski ticami pieaug līdz ar vecumu un personām no 65 gadiem novērots augstākais saslimstības līmenis, pat samērojot rezultātus pēc blakusslimībām, novecošanās atzīmēta kā būtisks riska faktors. Gados vecākiem pieaugušajiem bieži novēro smagākas IPS klīniskās izpausmes un augstāku komplikāciju risku, salīdzinot ar jaunākām vecumgrupām (Grant et al., 2023). Arī Korejas pētījuma dati norāda, ka visaugstākais saslimstības līmenis tika novērots pieaugušajiem vecumā no 65 gadiem (32,1 uz 100 000 iedzīvotāju, 54,8 %) (Lee, 2023). Taizemē 47 % IPS gadījumu tika reģistrēti bērniem līdz pieciem gadiem un senioriem, kas vecāki par 65 gadiem (Phongsamart et al., 2022). Augstā IPS incidence zīdaiņiem, iespējams, atspoguļo kombinēto imūnās sistēmas nenobriedumu, intensīvu kolonizāciju un vakcinācijas kursa nepilnīgumu, kamēr senioru paaugstināto risku nosaka imūnsenescences procesi, pamatslimības, zemāka vakcīnas inducēta aizsardzība un biežāka ekspozīcija veselības aprūpes vidē.

Šī tendence novērojama arī dzimumu griezumā – vīriešiem visās vecumgrupās ir konsekventi augstāka IPS incidence. Piemēram, Nīderlandē vairāku gadu garumā vīriešiem fiksēts 1,5–2 reizes augstāks saslimstības risks nekā sievietēm (Wagenvoort et al., 2017). Šo apstiprina arī Šveices pētījuma dati, kuros laikā no 2012. līdz 2022. gadam tika konstatēti augstāki IPS saslimstības rādītāji vīriešiem, salīdzinot ar sievietēm (Albrich et al., 2025). Arī ilgtermiņa pētījumā Itālijā no 2007. līdz 2023. gadam, kas fokusējas uz IPS pacientiem no 65 gadiem, ziņots, ka lielākā daļa pacientu (55,2 %) bija vīrieši (Cocchio et al., 2024). Līdzīgi plašā uzraudzības datu pētījumā Anglijā, kurā analizēti vairāk nekā 21 000 laboratoriski apstiprinātu IPS gadījumu laikā no 2014. līdz 2018. gadam, vīriešu (50,3 %) ar IPS bija nedaudz vairāk nekā sieviešu (49,7 %) (Amin-Chowdhury et al., 2021). Kohortas pētījums Spānijā arī atklāja vīriešu vairākumu visās analizētajās vecumgrupās (< 15 gadi, 15–65 gadi un > 65 gadi) (Sousa et al., 2018). Kopumā augstāka IPS incidence vīriešiem, visticamāk, skaidrojama ar vairāku faktoru kopdarbību, piemēram, dzīvesveidu, jo smēķēšana un pārmērīga alkohola lietošana – paradumi, kas statistiski izplatītāki vīriešu populācijā, – ir neatkarīgi IPS riska faktori. Smēķētājiem IPS izredžu attiecības sasniedz 4,1, bet pārmērīgas alkohola lietošanas gadījumā – 3,0 (Cruickshank et al., 2014).

1.3. Invazīvas pneimokoku slimības klīniskās izpausmes

1.3.1. Biežākās invazīvas pneimokoku slimības klīniskās izpausmes

IPS klīniskās izpausmes ir daudzveidīgas un atkarīgas no pacienta vecuma un riska faktoriem, ko apstiprina vairāki pētījumi.

Bērnu populācijā novērojamās IPS formas variē atkarībā no pacienta riska grupas. Pētījumā Andalūzijā, Spānijā, konstatēts, ka vispārējā bērnu populācijā (vecumā līdz 14 gadiem) visizplatītākā klīniskā izpausme bija invazīva pneimonija (44 %), kam sekoja primārā bakteriēmija (35 %) un meningīts (19 %). Diviem pacientiem (16,7 % meningīta gadījumu) attīstījās neiroloģiskas sekas pēc IPS, kas uzsver pneimokoku meningīta smago ietekmi, pat neskatoties uz ārstēšanu (de Felipe et al., 2022). Savukārt pētījums Kanādā norāda uz bakteriēmijas un sepses dominanci specifiskās bērnu apakšgrupās. Augsta riska grupu bērniem (ar noteiktām blakusslimībām) kā klīniski biežākā izpausme tika reģistrēta sepse (86 %), kam ar ievērojami mazāku biežumu sekoja invazīva bakteriāla pneimonija (4 %) un meningīts (4 %) (Van Warmerdam et al., 2023). Līdzīga tendence novērota bērniem ar atkārtotām IPS epizodēm (30 dienas un vairāk no iepriekšējas IPS epizodes), kur bakteriēmija bija biežākā izpausme gan primārajā (36 %), gan sekundārajā (44 %) slimības epizodē. Otrajā vietā esošajā IPS epizodē ierindojās invazīva pneimonija – 18,3 %, nākamā visbiežāk sastopamā klīniskā izpausme bija meningīts 14,4 % (Murad et al., 2022).

Pieaugušajiem Eiropā bakteriēmiska pneimonija, pneimonija un bakteriēmija pastāvīgi tiek ziņotas kā visbiežākās IPS klīniskās izpausmes (ECDC, 2025). Retrospektīvā pētījumā, kas tika veikts Horvātijā un aptvēra periodu no 2010. līdz 2022. gadam, bakteriēmiska pneimonija veidoja 66,3 % no visām pieaugušo IPS hospitalizācijām (Civljak et al., 2024). Dati no multinacionāla pētījuma Korejā liecina, ka pneimonija ar bakteriēmiju bija visizplatītākā IPS klīniskā izpausme pieaugušo vidū, sastādot 64,3 % gadījumu, nākamās biežākās bija bakteriēmija (13,5 %) un meningīts (9,4 %) (Kim et al., 2018). IPS var manifestēties arī kā septisks artrīts, kas īpaši skar gados vecākus pacientus. Apvienotajā Karalistē, kurā pacientu vidējais vecums bija 68 gadi, 1,7 % no visiem IPS gadījumiem tika klasificēti kā septisks artrīts. Lielākajai daļai (67 %) šo pacientu vienlaikus tika diagnosticēta arī cita pneimokoku infekcija, visbiežāk pneimonija (Hyams et al., 2021).

Cita Apvienotajā Karalistē veiktā pētījuma dati liecina, ka pneimonija bija biežākā IPS klīniskā izpausme visās vecumgrupās, veidojot 69,9 %. Tai sekoja sepse vai bakteriēmija – 11,4 % – un meningīts – 8,1 % (Amin-Chowdhury et al., 2020). Līdzīga situācija novērota arī pētījumā Šveicē, kur periodā no 2012. līdz 2022. gadam IPS ar pneimonijas klīnisko izpausmi ik gadu konstatēta vairāk nekā 70 % no visiem gadījumiem (Albrich et al., 2025).

Pneimokoku meningīts ir retāk sastopams nekā bakteriēmiska pneimonija, tomēr tā ir visnopietnākā IPS izpausme (Li et al., 2025). Tas parasti veido 10 līdz 20 % no IPS gadījumiem Eiropā (Mook-Kanamori et al., 2011). Slimības process ietver baktēriju hematogēnu izplatīšanos uz centrālo nervu sistēmu, kur tā šķērso asins-smadzeņu barjeru. Nonākot subarahnoidālajā telpā, pneimokoki strauji vairojas, izraisot masīvu iekaisumu. Šis iekaisums izraisa smadzeņu tūsku, paaugstinātu intrakraniālo spiedienu, vaskulītu, kas var izraisīt insultu, kā arī tiešu neironu un kohleāro struktūru bojājumu (Bewersdorf et al., 2018).

Pneimokoku sepse var rasties no fokālas infekcijas, piemēram, pneimonijas vai meningīta, vai arī tā var izpausties kā primāra bakteriēmija, kur *S. pneumoniae* tiek atrasts asinsritē (Civljak et al., 2024). Pieaugušajiem primāra bakteriēmija ir retāk sastopama nekā bakteriālā pneimokoku pneimonija un ir saistīta ar sliktāku prognozi (Civljak et al., 2024).

1.3.2. Invazīvas pneimokoku slimības klīniskās izpausmes saistībā ar slimības iznākumu

Bakteriēmijas klātbūtne ietekmē pneimokoku pneimonijas prognozi. Starptautisks kohortas pētījums pierādīja, ka pacientiem ar bakteriēmisku pneimoniju ir ievērojami smagāki klīniskie iznākumi: pagarināta hospitalizācija, ilgāks atveseļošanās periods un intrahospitālās letalitātes pieaugums par 63 % salīdzinājumā ar nebakteriēmisku pneimoniju. Turklāt letalitātes rādītājs IPS gadījumos ar bakteriēmiju pēdējo 50 gadu laikā saglabājies nemainīgi augsts (ap 20 %), neskatoties uz intensīvās terapijas tehnoloģiju attīstību un moderna plaša spektra antibiotiku pieejamību (Bordon, 2015). Bakteriēmiskai pneimokoku pneimonijai raksturīgas biežas lokālas komplikācijas, jo īpaši infekcijas izplatīšanās pleiras dobumā ar pleirīta un empiēmas veidošanos. Šo komplikāciju biežumu būtiski ietekmē populācijā cirkulējošie *S. pneumoniae* serotipi. Piemēram, Nīderlandes epidemioloģiskā uzraudzība pēc PCV7 ieviešanas konstatēja 1. serotipa dominanci, kas korelēja ar četrkārtīgu empiēmas incidences pieaugumu gados vecāku pacientu grupā (Wagenvoort et al., 2016).

Lai arī pneimokoku meningīts nav visbiežākā IPS forma, tas izceļas ar īpaši smagu klīnisko gaitu un augstiem letalitātes rādītājiem. Dienvidāfrikas pētījumā, kurā analizēti bakteriālie meningīti, *S. pneumoniae* bija otrs biežākais izraisītājs (32 % gadījumu) ar visaugstāko letalitāti. Kopēja intrahospitālā letalitāte pneimokoku meningīta pacientiem sasniedza 41 %. *S. pneumoniae* meningīta smagumu nosaka arī slimības ļoti straujā progresēšana, proti, mediānais laiks no hospitalizācijas līdz nāvei bija tikai trīs dienas (starpkvartiļu diapazons 1–6 dienas) (Meiring et al., 2022). Pneimokoku meningīts pat gadījumos ar labvēlīgāku prognozi var noritēt ar paliekošām sekām. Andalūzijas pētījumā bērnu vidū netika reģistrēts neviens letāls iznākums, kas varētu liecināt par vakcinācijas vai terapijas pozitīvo efektu, tomēr 3 % pacientu, kas pārslimoja pneimokoku meningītu, attīstījās

neiroloģiskas sekas (de Felipe et al., 2022). Arī citas IPS formas ir saistītas ar ilgtermiņa riskiem. Pacientiem ar pneimokoku izraisītu septisko artrītu viena gada letalitāte sasniedza 31 %, un 43 % no izdzīvojušajiem konstatēja samazinātu locītavu kustīgumu jeb ilgtermiņa funkcionālos traucējumus (Hyams et al., 2021). Visaptverošs 20 gadu prospektīvs kohortas pētījums Nīderlandē dokumentēja, ka 20 % no stacionētiem pieaugušajiem pacientiem ar pneimokoku meningītu nomirst, turklāt meningīts ir statistiski nozīmīgs neatkarīgs nāves riska faktors IPS gadījumā (Koelman et al., 2022). Citā pētījumā noskaidrots, ka starp tiem, kas izdzīvo, 30 līdz 52 % paliek ar pastāvīgām neiroloģiskām sekām (Li et al., 2025). Jau pieminētajā Nīderlandes kohortas pētījumā noskaidroja, ka 34 % izdzīvojušo pēc IPS meningīta bija ar pastāvīgiem neiroloģiskiem traucējumiem, no kuriem visbiežākais bija dzirdes zudums, kas skāra 27 % pacientu (Koelman et al., 2022). Citas nozīmīgas ilgtermiņa sekas ir fokāli neiroloģiski deficīti (piemēram, vājums vai paralīze), krampji un novājinoši kognitīvie traucējumi, kas ietekmē atmiņu, uzmanību un izpildfunkcijas (Koelman et al., 2022).

Eiropas epidemioloģiskie dati konsekventi apliecina, ka sepse un primāra bakteriēmija ieņem dominējošu vietu IPS letālu klīnisko izpausmju hierarhijā. Spānijā veiktā stacionāro pacientu datubāzu analīzē (2016–2020) tika konstatēts, ka pneimokoku sepses letalitāte bija 23,7 %, kas būtiski pārsniedza gan pneimokoku pneimonijas letalitāti (8,5 %), gan pneimokoku meningīta letalitāti (10,0 %) tajā pašā kohortā (Gil-Prieto et al., 2023). Līdzīgi rezultāti iegūti retrospektīvā pētījumā pieaugušajiem ar invazīvu pneimokoku slimību Horvātijā, kur visaugstākā letalitāte tika novērota pacientiem ar primāru bakteriēmiju (30,8 %), salīdzinot ar bakteriēmisku pneimoniju (15,5 %) un meningītu (10,1 %) (Civljak et al., 2024).

1.4. Invazīvas pneimokoku slimības izraisītājs *Streptococcus pneumoniae* un tā serotipi

Streptococcus pneumoniae pirmo reizi izolēja Luijs Pastērs 1881. gadā no trakumsērgas pacienta siekalām, un jau 1883. gadā tika aprakstīta tā saistība ar lobāro pneimoniju, skaidri nodalot šo slimības formu no citiem pneimonijas veidiem. Gadu vēlāk, 1884. gadā, Kristiāns Grams izstrādāja klasisko Grama krāsojumu, tādējādi radot iespēju laboratoriski atšķirt *S. pneumoniae* no citām baktērijām un ievērojami atvieglojot patogēna identificēšanu klīniskajos paraugos. Nākamajās desmitgadēs (1915–1945) pētnieki detalizēti raksturoja pneimokoku kapsulāro polisaharīdu ķīmisko struktūru un antigēnās īpašības, pierādot, ka kapsulā esošie polisaharīdi ir centrālais virulences faktors, un atverot ceļu mērķtiecīgai vakcīnu izstrādei (Gierke et al., 2021). Morfoloģiski *S. pneumoniae* ir grampozitīvs lancetveida diplokoks, fakultatīvi anaerobs mikroorganisms ar polisaharīdu kapsulu, kas būtiski veicina tā patogenitāti, ļaujot baktērijai izvairīties no saimnieka imūnās atbildes (Gierke et al., 2021). Līdz 2020. gadam identificēti aptuveni 100 *S. pneumoniae* serotipi, kuru klasifikāciju nosaka

kapsulāro polisaharīdu antigēnu atšķirības. *S. pneumoniae* serotipu daudzveidība ietekmē ne tikai pneimokoku virulenci, bet arī infekciju epidemioloģiju un vakcīnu efektivitāti. Parasti *S. pneumoniae* kolonizē cilvēka augšējo elpceļu gļotādu un var būt normālas mikrobiotas sastāvdaļa: tā nesēja biežums svārstās no 5 līdz 90 % atkarībā no vecuma, sociālajiem apstākļiem un citiem riska faktoriem. Tomēr, iekļūstot asinīs, cerebrospinālajā šķidrumā vai citos sterilos audos, baktērija izraisa smagas invazīvas slimības formas (Rodgers et al., 2021; Weiser et al., 2018). Transmisija galvenokārt notiek ar elpceļu pilieniem, bet slimības attīstību nosaka serotipa virulence, vides apstākļi un saimnieka imūnās sistēmas stāvoklis (Gierke et al., 2021).

1.4.1. *Streptococcus pneumoniae* serotipi pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību

Streptococcus pneumoniae virulence ir cieši saistīta ar tā polisaharīdu kapsulu, kuras strukturālā daudzveidība nosaka vairāk nekā 100 identificēto serotipu pastāvēšanu. Serotipam ir tieša ietekme uz slimības smagumu un klīnisko iznākumu. Pētījumi liecina, ka 1., 7F un 8. serotips ir saistīts ar zemāku letāla iznākuma risku IPS gadījumā, turpretī 3., 6A, 6B, 9N un 19F serotips tiek asociēts ar statistiski nozīmīgi augstāku letalitāti (Weinberger et al., 2010). Pastāv apgriezta korelācija starp serotipa invazivitāti un tā spēju kolonizēt nazofaringeālo telpu. Mazāk invazīvi, bet biežāk nēsāti serotipi parasti ir spēcīgāk iekapsulēti. Šī īpašība tiem ļauj ilgstoši persistēt saimnieka aizdegunē, neskatoties uz zemāku virulenci. Savukārt augsti invazīvie serotipi biežāk izraisa akūtu infekciju īsi pēc transmisijas un retāk tiek konstatēti kā asimptomātiskas nēsāšanas izraisītāji (Lee, 2023). Veseli pieaugušie izstrādā antivielas pret kapsulas polisaharīdu dažu nedēļu laikā pēc kolonizācijas ar pneimokokiem. Personas, kurām samazināta spēja ražot antivielas pret kapsulas polisaharīdu, paliek uzņēmīgas pret infekciju arī kolonizācijas laikā. Antivielu līmenis un kvalitāte pret kapsulas polisaharīdiem samazinās līdz ar vecumu. Vecākiem vakcinētiem cilvēkiem IgG līmenis samazinās un antivielas kļūst mazāk efektīvas (Lee, 2023). Saimnieka imūnā atbilde, kas vērsta pret kapsulas polisaharīdiem, ir galvenais aizsardzības mehānisms. Veseli indivīdi pēc kolonizācijas dažu nedēļu laikā izstrādā specifiskas antivielas. Tomēr personām ar imūnās sistēmas traucējumiem, kā arī gados vecākiem cilvēkiem šī spēja ir samazināta. Ar vecumu samazinās ne tikai IgG antivielu līmenis, bet arī to efektivitāte, padarot seniorus par paaugstināta riska grupu (Lee, 2023).

Dominējošo serotipu spektrs būtiski atšķiras starp vecumgrupām un ģeogrāfiskiem reģioniem. Pieaugušo un senioru populācijā vairākos pētījumos kā viens no vadošajiem serotipiem tiek identificēts 3. *S. pneumoniae* serotips. Tā prevalence ir īpaši augsta pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem (Koreja, Turcija, Taizeme) (Hascelik et al., 2023; Olarte et al., 2017;

Phongsamart et al., 2022). Līdzās tam pieaugušajiem bieži tiek konstatēts arī 19F, 1., 35B un citi serotipi (Hascelik et al., 2023; Olarte et al., 2017).

Bērnu populācijā serotipu daudzveidība ir plašāka nekā pieaugušajiem. Pirms vakcinācijas un agrīnā pēcvakcinācijas ērā Taizemē dominēja tādi serotipi kā 6A, 6B, 14., 19A un 23F (Phongsamart et al., 2022). Pētījumi pierādījuši, ka reģionālās atšķirības ir nozīmīgas, piemēram, Korejā bērniem, īpaši jaunākiem par vienu gadu, kā dominējošais tika konstatēts 10A serotips (Olarte et al., 2017), savukārt pētījumā Andalūzijā, Spānijā, kā biežākais tika minēts 3., 19A un 7F serotips (de Felipe et al., 2022).

1.4.2. Pneimokoku konjugēto vakcīnu ietekme uz *Streptococcus pneumoniae* serotipu epidemioloģiju

Pneimokoku konjugēto vakcīnu ieviešana nacionālajos imunizācijas kalendāros ir radikāli mainījusi IPS epidemioloģiju. Veiktie pētījumi norāda uz vairākām nozīmīgām tendencēm. Pirmkārt, vakcīnas sastāvā esošu serotipu samazināšanās pacientiem ar IPS. Piemēram, dati no Korejas uzskatāmi parāda vakcinācijas efektivitāti, kur pēc PCV ieviešanas PCV7 vakcīnā iekļauto serotipu īpatsvars IPS gadījumos samazinājās līdz 9,3 % (H.-Y. Kim et al., 2021). Līdzīgi Kanādā – bērniem, kuriem tika konstatēta infekcija ar PCV13 vakcīnas serotipiem, tikai 10 % bija pilnībā vakcinēti atbilstoši vecumam, kas apliecina vakcīnas spēju aizsargāt tikai atbilstoši imunizētos indivīdus (Murad et al., 2022). Japānā veiktā pētījumā, kurā izvērtēts piecpadsmit vakcīnregulējamu PCV infekciju slimības slogs laikā no 2008. līdz 2020. gadam, konstatēta būtiska IPS gadījumu mazināšanās. Periodā pirms Covid-19 pandēmijas (2008–2019) tika konstatēta IPS gadījumu skaita samazināšanās, ko sekmēja PCV13 vakcīnā iekļautie serotipi. Šīs vakcīnas iekļaušana imunizācijas programmā nozīmīgi samazināja DALY rādītājus – no 8319 DALY 2008. gadā līdz 3053 DALY 2019. gadā. Tieši tās mērķētā iedarbība uz populācijā cirkulējošiem serotipiem bija lielākais ieguldījums situācijas uzlabošanā. Turklāt 2020. gadā IPS slogs samazinājās vēl par 51 % salīdzinājumā ar 2019. gadu, kas, visticamāk, saistīts ar plaša mēroga sabiedrības veselības pasākumiem, kas ieviesti Covid-19 pandēmijas ierobežošanai (Kitano, 2021).

Otrkārt, laika gaitā notiek *S. pneumoniae* serotipu relatīva aizvietošana, pieaugot to IPS gadījumu īpatsvaram, kurus izraisa PCV vakcīnas sastāvā neesošie *S. pneumoniae* serotipi. Vakcīnas radītā ekoloģiskā niša veicina to serotipu izplatību, kas nav iekļauti vakcīnu sastāvā. ASV veiktais pētījums parādīja, ka, lai gan PCV vakcīnu sastāvā esošu serotipu izraisītā IPS ir samazinājusies, ievērojamu slimības gadījumu daļu (17,9 %) izraisa PCV vakcīnu sastāvā neesošie serotipi. Kā nozīmīgākie jaunie izraisītāji tika identificēts 22F un 20. serotips (Schulz et al., 2022). Arī pētījums centrālajā Taizemē identificēja PCV vakcīnas sastāvā neesošo *S. pneumoniae* serotipu, piemēram, 15B/C, 15A/F un 23A, cirkulāciju (Phongsamart et al.,

2022). Kanādas pētījums arī skaidri apliecina šo fenomenu, kur PCV vakcīnas sastāvā neesošo *S. pneumoniae* serotipu īpatsvars IPS gadījumos pieauga no 42 % pirmsvakcinācijas periodā līdz 73,3 % pēc PCV13 ieviešanas (Murad et al., 2022). Dati no visas pasaules liecina par serotipu aizvietošanas fenomenu kā sekas vakcinācijas ieviešanai. Pētījumi Brazīlijā (PCV10), Taivānā (PCV13) un Andalūzijā, Spānijā (PCV13), uzrāda vienotu tendenci – strauji un statistiski nozīmīgi samazinās PCV vakcīnas sastāvā esošie *S. pneumoniae* serotipi IPS pacientiem, kam seko vienlīdz nozīmīgs PCV vakcīnas sastāvā neesošo *S. pneumoniae* serotipu īpatsvara pieaugums. Brazīlijā pēc PCV10 ieviešanas par dominējošo kļuva PCV vakcīnas sastāvā neesošais 15B, 12F, 3., 17F un 19A *S. pneumoniae* serotips (Reis et al., 2024). Taivānā pēc PCV13 ieviešanas vēsturiski dominējošo 3. serotipu aizstāja PCV vakcīnas sastāvā neesošais 15A un 23A *S. pneumoniae* serotips, kuru prevalence līdz 2020. gadam pieauga attiecīgi līdz 22 un 30,4 %. 19A serotipa biežums statistiski ticami samazinājās no 35 % 2010. gadā līdz 4,3 % 2020. gadā ($p < 0,001$). 19F serotipa biežums statistiski ticami pieauga no 2010. līdz 2015. gadam, bet pēc tam samazinājās ($p = 0,010$). 15A serotipa biežums statistiski ticami pieauga no 0 % 2010. gadā līdz 22 % 2020. gadā ($p = 0,007$). 23A serotipa biežums statistiski ticami pieauga no 0 % 2010. gadā līdz 30,4 % 2020. gadā ($p < 0,001$) (Huang et al., 2023). Andalūzijā PCV vakcīnu sastāvā esošu *S. pneumoniae* serotipu īpatsvars IPS gadījumos bērniem samazinājās no 88 % pirms-PCV13 periodā līdz 28 % pēc tās ieviešanas, savukārt par vadošajiem PCV vakcīnas sastāvā neesošo *S. pneumoniae* serotipiem kļuva 24F (15 %), 11A (8,3 %) un 22F (6,7 %) (de Felipe et al., 2022).

Serotipu aizvietošanas ietekme nav viendabīga starp vecumgrupām. Kamēr bērnu vakcinācija sniedz vislielākos tiešos ieguvumus, PCV vakcīnas sastāvā neesošo *S. pneumoniae* serotipu radītais slogs arvien vairāk skar pieaugušos un gados vecākus cilvēkus. Spānijas dati rāda, ka, lai gan bērniem IPS gadījumu skaits, ko izraisa PCV13 serotipi, samazinājās par 88 %, pieaugušajiem parādījās jauni dominējošie PCV vakcīnas sastāvā neesošie *S. pneumoniae* serotipi, īpaši 8. serotips (De-Miguel et al., 2021). Līdzīga tendence novērota Grenlandē, kur pēc PCV13 ieviešanas PCV vakcīnas sastāvā neesošo *S. pneumoniae* serotipu izraisītas IPS gadījumu skaits pieauga tieši senioru (≥ 60 gadi) vidū. Tas norāda, ka pūļa imunitāte, ko rada bērnu vakcinācija, var būt nepietiekama, lai pasargātu seniorus no jaunu, cirkulējošu, PCV vakcīnas sastāvā neesošu *S. pneumoniae* celmu invāzijas (Nikolova et al., 2021).

Treškārt, neskatoties uz 3. serotipa iekļaušanu PCV13, PCV15, PCV20 un PPSV23 vakcīnās, tas joprojām ir viens no vadošajiem IPS izraisītājiem pieaugušo vidū daudzos reģionos. Tas norāda uz suboptimālu vakcīnas inducēto imūno atbildi pret šo konkrēto serotipu un rada izaicinājumus sabiedrības veselībai (Schulz et al., 2022).

Vairāku valstu pētījumi parāda PCV13 priekšrocības pret PCV10, īpaši attiecībā uz aizsardzību pret 19A serotipu. Pēc pārejas no PCV13 uz PCV10 Beļģijā 19A serotipa izraisītas IPS gadījumu skaits bērniem pieauga desmitkārtīgi, liekot valstij atgriezties pie PCV13 (Desmet et al., 2018). Līdzīgi novērojumi Zviedrijā un Jaunzēlandē apstiprināja, ka PCV10 nenodrošina pietiekamu krustenisko aizsardzību pret 19A serotipu (Anglemyer et al., 2022; Naucler et al., 2017). Šos datus apstiprināja arī PVO, 2019. gadā publicējot nostāju, kas norāda uz PCV13 priekšrocībām aizsardzībā pret 19A serotipu (WHO, 2019).

ASV pēc PCV vakcīnas ieviešanas vakcinācijas kalendārā IPS gadījumu skaits, kuru izraisa 4. serotips, kas ir gan PCV7, gan PCV13 sastāvā, samazinājās visās vecumgrupās jau pēc PCV7 ieviešanas un turpināja samazināties arī uzreiz pēc PCV13 ieviešanas (Moore et al., 2015). Tomēr kopš 2013. gada tiek novērota 4. serotipa izraisīto IPS gadījumu pieauguma tendence pieaugušajiem no 0,1 gadījuma uz 100 000 iedzīvotāju 2010. gadā līdz 0,3 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju 2018. gadā. Apskatot atsevišķi rezultātus dažādām riska grupām, tika noteikts, ka IPS 4. serotipa incidence bezpajumtniekiem statistiski ticami pieauga no nulles (0) 2010. gadā līdz 301 uz 100 000 iedzīvotāju 2018. gadā. Arī atsevišķās ASV teritorijās tika novērots statistiski ticams IPS 4. serotipa incidences pieaugums sociāli neaizsargātajā riska grupā. Toties citi riska faktori, kā alkohola lietošana, smēķēšana, hroniskas slimības, neuzrādīja statistiski ticamas atšķirības IPS 4. serotipa incidences pieaugumā bezpajumtniekiem un ne-bezpajumtniekiem. Tas liek domāt, ka veselības uzvedības atšķirības starp bezpajumtniekiem un ne-bezpajumtniekiem vienas pašas varbūt neizskaidro IPS 4. serotipa incidences pieaugumu (Beall et al., 2021).

1.4.3. *Streptococcus pneumoniae* rezistence pret antimikrobiālajiem līdzekļiem pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību

S. pneumoniae antimikrobiālā rezistence ir nozīmīgs sabiedrības veselības izaicinājums. Pirmo penicilīnrezistento *S. pneumoniae* serotipu Austrālijā aprakstīja jau 1967. gadā (Bullen, 1975), un kopš tā laika antibakteriālo medikamentu iedarbībai nejutīgo izolātu īpatsvars ir pakāpeniski palielinājies gandrīz visos pasaules reģionos. Mūsdienās *S. pneumoniae* antimikrobiālās rezistences izplatība ir liela klīniska un sabiedrības veselības problēma Eiropā. Rezistences modeļi ievērojami atšķiras atkarībā no antibiotiku klases, *S. pneumoniae* serotipa un ģeogrāfiskā reģiona, ko galvenokārt nosaka atšķirības antibiotiku patēriņā un specifisku rezistentu klonu cirkulācijā. *S. pneumoniae* rezistence pret penicilīnu, kas vēsturiski ir IPS pamata ārstēšanas preparāts, joprojām ir būtisks izaicinājums (Nuermberger, 2004).

Visaugstākie rezistences rādītāji ziņoti Āzijas valstīs, īpaši Ķīnā un Vjetnamā, kam seko Koreja, kur 2012. gadā rezistence pret penicilīnu sasniedza 64 % (Kim et al., 2012; Torumkuney et al., 2016). Vienpadsmit Āzijas valstu (2008. gada – 2009. gada) infekciju

epidemioloģiskās uzraudzības dati liecina, ka pret penicilīnu rezistento *S. pneumoniae* īpatsvars pacientiem ar meningītu ir 57,9 % un pret ceftriaksonu – 0,1 % (Kim et al., 2012). *S. pneumoniae* rezistences pieaugums pret penicilīnu ir novērots arī Korejā, kur 2011. gadā IPS gadījumos bija 10,5 %, bet 2023. gadā jau 26,6 %, savukārt bērniem līdz piecu gadu vecumam rezistence pret penicilīnu bija pat 41,9 %, un pat pārsniedza rezistenci senioru grupā (35,4 %) (Kim et al., 2018). Līdzīgas tendences ziņotas arī citur. Spānijā primārā bakteriēmija un sepse, kas saistītas ar rezistentu *S. pneumoniae,* parāda augstākus letalitātes rādītājus (Gil-Prieto et al., 2023), savukārt Turcijā 57–70 % no pieaugušajiem ar IPS ir konstatēta pret penicilīnu rezistenta *S. pneumoniae* (Hascelik et al., 2023), bet Kolumbijā rezistenti pret penicilīnu bija 58 % kolonizācijas izolātu bērniem līdz piecu gadu vecumam (Gámez et al., 2021).

2022. gadā ECDC dati no 12 ziņojošajām valstīm norādīja, ka 82 % IPS izolātu ir jutīgi, savukārt 4,9 % uzrādīja vidēju jutību un 12,8 % bija pilnībā rezistenti pret penicilīnu. Interesanti, ka šie apkopotie skaitļi ne vienmēr parāda reģionālās atšķirības. Tajā pašā gadā Rumānija (47 %) un Spānija (28 %) arī ziņoja par ļoti augstiem rezistences rādītājiem pret penicilīnu, savukārt šie rādītāji Nīderlandē (2,1 %) un Beļģijā (1,3 %) bija salīdzinoši zemi (ECDC, 2025).

Rezistence pret makrolīdiem (eritromicīns, klaritromicīns) arī ir plaši izplatīta. Honkongā tā sasniedz 85 %, kamēr Kanādā – 25 %, bet Apvienotajā Karalistē – ap 7 % (Waight et al., 2015). Dienvidkorejā 2017.–2019. gadā pacientiem ar invazīvo pneimokoku slimību, *S. pneumoniae* izolātu vidū tika konstatēta augsta rezistence pret eritromicīnu (80,3 %) un klindamicīnu (66,7 %) (Kim et al., 2023). Multirezistences īpatsvars virs 50 % bieži raksturo dominējošos 19F, 19A, 6B serotipus (Dai et al., 2023; Shi et al., 2023). Cefalosporīnu rezistence galvenokārt saistīta ar mutācijām PBP1a, PBP1b un PBP2x (Li et al., 2016). Lai gan Japānas, Dienvidāfrikas un ASV pētījumos pret ceftriaksonu rezistenti *S. pneumoniae* izolāti IPS pacientiem reti pārsniedz 10 % (Kawaguchiya et al., 2021; Lee et al., 2018), dažos Austrumāzijas reģionos attiecīgais īpatsvars pat sasniedz 30 % (Kawaguchiya et al., 2021). Rezistence nav vienmērīgi izplatīta *S. pneumoniae* serotipu vidū. Dažos pētījumos īpaši rezistenti pret ceftriaksonu bija 11., 19A, 19F, 15B un 23A *S. pneumoniae* serotipi (Yoon et al., 2022). Korejā 19A serotipa izolāti uzrāda vairāk nekā 80 % rezistenci pret ceftriaksonu, savukārt 3. serotips pārsvarā bija jutīgs pret ceftriaksonu (Yoon et al., 2022). Taizemē veiktajā pētījumā konstatēts, ka lielākā daļa (43 %) no serotipētiem 19A serotipa izolātiem IPS pacientiem bija rezistenti pret antimikrobiālajiem līdzekļiem (Phongsamart et al., 2022). Ķīnā tika noskaidrots, ka lielākā daļa (48,6 %) no pozitīvajiem *S. pneumoniae* izolātiem pacientiem ar IPS bija rezistenti pret biežāk lietotām antibiotikām. Tika novērota rezistence pret citām β-laktāma antibiotikām, piemēram, amoksicilīnu un cefotaksīmu, attiecīgi 27,7 % un 27,2 %.

Augsts *S. pneumoniae* izolātu īpatsvars (97,6 %) tika klasificēts kā multirezistents, proti, nejutīgs pret vismaz vienu līdzekli trijās vai vairākās pretmikrobu kategorijās. Visaugstākā rezistence tika novērota 19F, 19A, 6B, 23F un 6A *S. pneumoniae* serotipiem (Dai et al., 2023).

Rezistence pret makrolīdiem daudzos Eiropas reģionos bieži ir izplatītāka nekā penicilīna rezistence. Tas daļēji tiek saistīts ar plašu makrolīdu lietošanu monoterapijā sadzīvē iegūtu elpceļu infekciju ārstēšanā (Manika & Kioumis, 2011). 2022. gadā 19 % Eiropas IPS izolātu tika ziņoti kā rezistenti pret eritromicīnu. Ir ziņots, ka rādītāji svārstās no mazāk nekā 5 % Ziemeļvalstīs, piemēram, Zviedrijā un Somijā, līdz vairāk nekā 50 % Dienvideiropas valstīs, piemēram, Grieķijā, kas ir ziņojusi par augstākiem rezistences rādītājiem pret eritromicīnu ES/EEZ valstīs (ECDC, 2025; Manika & Kioumis, 2011).

PCV ieviešana būtiski mainījusi serotipu epidemioloģiju un līdz ar to arī rezistenci. Taivānā pēc PCV13 ieviešanas *S. pneumoniae* rezistence pret penicilīnu IPS gadījumos statistiski ticami samazinājās no 82 % 2010. gadā līdz 47 % 2020. gadā, tomēr augsti rādītāji joprojām saglabājas pret eritromicīnu un klindamicīnu (Huang et al., 2023). Pretēji Jaunzēlandē, pārejot no PCV13 uz PCV10, 19A serotipa rezistentu izolātu īpatsvars IPS pacientiem palielinājās līdz 65 % 2019. gadā (Anglemyer et al., 2022). Mozambikas dati norāda, ka pēc PCV10 ieviešanas samazinājās IPS īpatsvars HIV pozitīviem bērniem, kam tika konstatētas pret penicilīnu rezistentas *S. pneumoniae* (Valenciano et al., 2021).

S. pneumoniae rezistences attīstību un tās lielāku īpatsvaru parasti veicina neatbilstoša antibiotiku lietošana, ilgstoša uzturēšanās veselības aprūpes iestādēs, kā arī vairākas citas hroniskas blakusslimības un lielāks vecums (Camara et al., 2021; Kolozsvari et al., 2019).

1.4.4. *Streptococcus pneumoniae* serotipu un to antimikrobiālās rezistences saistība ar invazīvas pneimokoku slimības iznākumu

Neskatoties uz panākumiem antimikrobiālajā terapijā un aprūpē, IPS joprojām ir cēlonis milzīgam nāves gadījumu skaitam visā pasaulē. 2008. gadā PVO veiktie aprēķini norāda, ka *S. pneumoniae* bija izraisījis 541 000 nāves gadījumu bērniem, kas jaunāki par pieciem gadiem (Civljak et al., 2024; Scelfo et al., 2021). Neraugoties uz epidemioloģiskajām tendencēm, kas sniedz visaptverošu ieskatu cirkulējošo *S. pneumoniae* serotipu spektrā, būtiskākais jautājums klīnicistu un sabiedrības veselības speciālistu skatījumā ir, vai inficējošais serotips ietekmē IPS iznākumu.

Dažādu valstu pētījumi apliecina, ka IPS gadījumos, kurus izraisījis 3., 6A, 11A, 15A, 19F un 31. *S. pneumoniae* serotips, pacientiem konstatēts statistiski nozīmīgi augstāks letalitātes risks (Darkwah et al., 2025). Ziņotie letalitātes rādītāji minētiem serotipiem ir īpaši augsti: 31. serotips – 31,4 %, 11A – 30,1 %, 6A – 29,7 %, 19F – 28,6 %, turklāt 3. serotips

Šveices kohortā uzrādīja 1,26 reizes augstākas IPS letāla iznākuma izredzes salīdzinājumā ar 14. *S. pneumoniae* serotipu (Albrich et al., 2025).

Pretēji tam 1., 5., 7F un 8. serotips bija saistīti ar statistiski ticami zemāku letalitātes risku salīdzinājumā ar 14. serotipu. Viszemākā letalitāte tika konstatēta 1. serotipam – 9,9 % (Darkwah et al., 2025). Minētie dati liecina, ka IPS letalitāte, iespējams, ir saistīta ar inficējošā *S. pneumoniae* serotipa antigēnu un bioloģiskajām īpašībām. *S. pneumoniae* serotipiem raksturīga atšķirīga invazivitāte: daļai serotipu tā ir augsta, tomēr tie izraisa relatīvi vieglu klīnisko gaitu, savukārt citi serotipi, lai gan invazē retāk, IPS gadījumā ir saistīti ar būtiski augstāku letalitāti. Nīderlandē veiktajā pētījumā tika pierādīts, ka *S. pneumoniae* serotipiem ar zemu invazīvo potenciālu, kā 3., 6., 19. un 23. serotipam, ir korelācija ar smagāku klīnisko gaitu, kas izpaužas ar meningītu un bakteriēmiju, kā arī augstāka IPS letalitāte. Savukārt izteikti invazīvi *S. pneumoniae* serotipi (1., 5. un 7. serotips) biežāk bija saistīti ar salīdzinoši vieglākām slimības izpausmēm (Méroc et al., 2023).

IPS slogs sniedzas krietni pāri akūtajam hospitalizācijas periodam. Pieejamie dati liecina par IPS ilgtermiņa ietekmi uz pacientu izdzīvošanu. Dažādos pētījumos tika analizēta letalitāte ārpus tradicionālā 30 dienu novērošanas perioda. Apvienotajā Karalistē veiktā prospektīvā kohortas pētījumā tika analizēta gan 30 dienu letalitāte, gan ilgtermiņa izdzīvošana līdz septiņiem gadiem pēc IPS diagnozes noteikšanas. Pētījumā apstiprināta 3., 6A, 9N un 19F serotipa saistība ar paaugstinātu 30 dienu letalitāti. Savukārt ilgtermiņa izdzīvošanas analīzē 1. serotipa izraisīta IPS bija saistīta ar zemāku nāves risku (HR = 0,51; 95 % TI 0,30–0,86), bet 9N serotips – ar augstāku nāves risku (HR = 2,30; 95 % TI 1,29–4,37) (Hughes et al., 2016). Divdesmit gadu populācijas kohortas pētījumā konstatēts, ka bērniem ar IPS īstermiņā (< 30 dienām) bija būtiski augstāks nāves risks nekā kontroles grupā (aHR = 8,78; 95 % TI 3,33–23,18). Savukārt vidēja termiņa (30–90 dienas) un ilgtermiņa (> 90 dienām) novērošanas periodā statistiski nozīmīgas atšķirības starp bērniem ar IPS un kontroles grupu netika konstatētas. Tas liecina, ka iespējams bērniem, kuri pārdzīvo IPS akūto periodu, ilgtermiņa izdzīvošana būtiski neatšķiras no kontroles pediatriskās populācijas (Versluys et al., 2022).

Svarīgs aspekts ir AMR saistība ar IPS iznākumiem. Pētījumu rezultāti ir pretrunīgi, tomēr rāda, ka AMR sekas nav viennozīmīgas un variē atkarībā no klīniskās izpausmes IPS pacientu populācijās un no rūpīgas būtisko jaucējfaktoru korekcijas veiktajos pētījumos. Populācijā balstītā pneimokoku meningīta pētījumā konstatēts, ka *S. pneumoniae* izolātu rezistence pret pirmās izvēles cefalosporīnu/cefotaksīmu nebija statistiski ticami saistīta ar letalitāti, pagarinātu hospitalizācijas vai atrašanās ilgumu intensīvajā terapijā. Līdzīgas tendences novērotas arī Ķīnā veiktajā pētījumā, kurā pacientiem ar IPS, neraugoties uz

makrolīdu rezistences īpatsvaru, kas pārsniedza 85 %, letalitāte saglabājās relatīvi zema (5,5 %) (Tao et al., 2022).

Pārliecinošie pierādījumi par antimikrobiālās rezistences saistību ar letālu iznākumu iegūti plaša mēroga daudzvalstu pētījumā. Minētajā darbā analizēti dati par 2921 invazīvas pneimokoku slimības gadījumu, kuri 2010. gadā reģistrēti 17 Eiropas valstīs. Daudzfaktoru analīze parādīja, ka neatkarīgi letalitāti ietekmējoši faktori ir lielāks pacientu vecums, klīniska meningīta forma un rezistence pret penicilīnu (Navarro-Torne et al., 2015).

No pētījumu rezultātiem jāsecina, ka *S. pneumoniae* klīnisko un epidemioloģisko nozīmi nosaka tā kapsulas polisaharīdu serotipu daudzveidība, jo atsevišķi serotipi ir saistīti ar augstāku vai zemāku IPS letalitāti. Savukārt dažu valstu imunizācijas programmās iekļautā PCV būtiski samazina IPS incidenci, ko izraisa vakcīnas sastāvā esošie serotipi, taču vienlaikus veicina to *S. pneumoniae* serotipu īpatsvara pieaugumu populācijā, kas nav iekļauti vakcīnas sastāvā, īpaši gados vecāku personu vidū. *S. pneumoniae* antimikrobiālā rezistence turpina pieaugt un īpaši skar noteiktus serotipus. *S. pneumoniae* rezistence pret penicilīnu var būt neatkarīgs nāves riska faktors, kamēr rezistence pret makrolīdiem un cefalosporīniem nav viennozīmīgi saistīta ar IPS klīnisko iznākumu. Savukārt vecums, pamatslimības un imūnsupresija pastiprina serotipa un rezistences saistību gan ar IPS smagumu, gan ar letāla iznākuma iespējamību.

1.5. Invazīvas pneimokoku slimības iznākuma saistība ar pacientu vecumu, dzimumu un blakusslimībām

Pacienta vecums, imūnais stāvoklis un citu blakusslimību esamība būtiski ietekmē gan uzņēmību pret IPS, gan tās iznākumu. Epidemioloģiskie novērojumi liecina, ka IPS riska grupa ir seniori vecumā no 65 gadiem un zīdaiņi. Gados vecāki cilvēki ir ne tikai uzņēmīgāki pret IPS, bet arī ievērojami biežāk saskaras ar smagu klīnisko manifestāciju un letāla iznākuma risku. IPS letalitātes rādītāji var svārstīties 15–20 % vispārējā pieaugušo populācijā līdz pat 30–40 % vecāka gadagājuma pieaugušajiem (Kulkarni et al., 2023). Riska faktori gan IPS, gan tās letālam iznākumam ir cukura diabēts, hroniskas plaušu slimības (piemēram, hroniska obstruktīva plaušu slimība), hroniskas sirds slimības, funkcionāla asplēnija un dažādi imūnsupresīvi stāvokļi, tostarp HIV infekcija un ļaundabīgi audzēji (Cheong & Song, 2024). Ar vecumu saistītā imūnsistēmas funkciju samazināšanās (imūnsenescence) veicina paaugstinātu uzņēmību pret IPS un līdz ar to arī paaugstinātu letāla iznākuma risku. Turklāt serotipam specifiskās letalitātes atšķirības ir visizteiktākās un vislabāk novērojamas senioru populācijā (Civljak et al., 2024). Pieaugušajiem vecumā līdz 64 gadiem ar hroniskām slimībām, ieskaitot , diabētu, hronisku sirds mazspēju, aknu slimības un hronisku nieru slimību, kā arī imūnkompromitējošiem stāvokļiem un smēķēšanu ir 4,7 reizes augstāks IPS risks salīdzinājumā

ar veseliem pieaugušajiem. Personām ar hroniskām plaušu slimībām IPS risks ir 10,6 reizes augstāks salīdzinājumā ar veseliem pieaugušajiem (Zhang et al., 2018). Vairāku valstu pētījumu dati norādīja uz faktoriem, kuri biežāk bija saistīti ar letālu IPS iznākumu. Visbūtiskākie no tiem bija lielāks vecums (IA = 3,04; 95 % TI 2,50–3,68), ilgstoša dzīvošana sociālās aprūpes iestādē (IA = 1,62; 95 % TI 1,13–2,32) un citu intrahospitālo infekciju klātbūtne (IA = 2,10; 95 % TI 1,52–2,89). IPS pacientiem ar septisko šoku tika novērotas augstākas letāla iznākuma izredzes (IA = 13,35; 95 % TI 4,54–39,31). Hronisku pamatslimību (IA = 2,34; 95 % TI 1,78–3,09), ļaundabīgu audzēju (IA = 5,34; 95 % TI 2,07–13,74), imūnsupresijas (IA = 1,67; 95 % TI 1,31–2,14) un pārmērīgas alkohola lietošanas (IA = 3,14; 95 % TI 2,13–4,64) klātbūtne tāpat statistiski nozīmīgi palielināja letāla iznākuma izredzes (Chen et al., 2021). Prospektīva Dienvidāfrikā īstenota kohortas pētījuma rezultāti liecina, ka IPS pacientiem ar HIV infekciju letalitātes izredzes bija statistiski nozīmīgi augstākas, salīdzinot ar HIV negatīviem indivīdiem (samērotas IA = 2,4; 95 % TI 1,6–3,5; $p < 0,001$). Pamatslimību klātbūtne trīskāršoja pneimokoku meningīta letāla iznākuma izredzes (samērotas IA = 2,8; 95 %TI: 1,9–4,0; $p < 0,001$) (Meiring et al., 2022). Pacientiem ar onkoloģiskām slimībām IPS incidence un letalitāte ir ievērojami augstāka nekā vispārējā populācijā. Kanādas populācijas pētījumi rāda, ka pēc PCV iekļaušanas bērnu imunizācijas programmā IPS incidences līmenis būtiski samazinājās visās imūnsupresēto vecumgrupās. Iepriekšējā analīzē konstatēts, ka lielāko daļu imūnkompromitēto pieaugušo veido pacienti ar hroniskām sirds vai plaušu slimībām, kā arī cukura diabētu (Shigayeva et al., 2016). Pētījumā, kurā analizēta IPS koinfekcija ar HCV infekciju, konstatēts, ka HCV pozitīviem IPS pacientiem letāla iznākuma izredzes bija 1,71 reizi augstākas nekā IPS pacientiem bez HCV (samērotas IA = 1,71; 95 % TI 1,15–2,54; $p < 0,001$). Turklāt HCV pozitīvajiem pacientiem biežāk attīstījās IPS komplikācijas, tostarp celulīts, akūta nieru mazspēja, aknu mazspēja un peritonīts (piemēram, celulīts: samērotas IA = 3,40; 95 % TI 1,81–6,39; $p < 0,001$). Šie dati apstiprina, ka hroniska HCV infekcija ir neatkarīgs riska faktors, kas saistīts ar IPS letalitāti un komplikācijām (Marrie et al., 2017).

Cukura diabēts pasliktina vairākus imūnās atbildes aspektus, tostarp neitrofilu funkciju un citokīnu ražošanu, kas palielina infekciju, piemēram, IPS, risku (Cilloniz & Torres, 2024). Pētījumos noskaidrots, ka pneimokoku pneimonijas risks ir par 1,4 reizēm lielāks un IPS risks ir no 1,4 līdz 4,6 reizēm lielāks personām ar diabētu (Cilloniz & Torres, 2024). Taču ir arī pretēji rezultāti, piemēram, lielā populācijā balstītā kohortas pētījumā par pacientiem ar pneimokoku bakteriēmiju atklāts, ka pēc jaucējfaktoru (piemēram, vecuma un citu blakusslimību) samērošanas diabēta pacientiem nebija augstāka 30 dienu vai 90 dienu letalitāte salīdzinājumā ar pacientiem bez diabēta (Reimar & Thomsen, 2004).

Neskatoties uz plašu pneimokoku konjugēto vakcīnu izmantošanu bērnu imunizācijas programmās, IPS joprojām rada nozīmīgu slimības slogu pediatriskajā populācijā, īpaši zīdaiņiem un bērniem līdz piecu gadu vecumam. Vjetnamā veiktā pētījumā tika noskaidrots, ka letalitāte bērniem līdz piecu gadu vecumam ir 9,9 % un ievērojama letālu iznākumu daļa (33,3 %) iestājas bērniem ar vismaz vienu pamatslimību (Do et al., 2025). Kā jau iepriekš minēts, pētījumi liecina, ka bērniem, kuri izdzīvo IPS akūto fāzi, ilgtermiņa letalitātes risks atbilst vispārējās populācijas līmeņa riskam (Versluys et al., 2022). Kanādā īstenotā retrospektīva kohortas pētījuma rezultāti rāda, ka 68,9 % bērnu ar IPS bija konstatēta vismaz viena pamatslimība. No visiem IPS pacientiem 43,3 % gadījumu tika diagnosticēts imūndeficīts. Sekundārais imūndeficīts aptvēra 31,6 % IPS gadījumu un visbiežāk (19,4 %) bija saistīts ar ļaundabīgo audzēju slimībām. Sekundāro imūndeficītu sastopamība šajā populācijā bija aptuveni divas reizes augstāka nekā primāro imūndeficītu biežums (14,4 %). Turklāt 13,3 % bērnu bija nozīmēta imūnsupresīva terapija, pārsvarā (7,9 %) onkoloģisku indikāciju dēļ. Citas biežāk reģistrētās pamatslimības IPS pacientiem bija hroniskas neiroloģiskas saslimšanas (10 %) un hroniskas sirds vai plaušu slimības (8,3 %) (Murad et al., 2022).

Apskatot esošos pētījumus, var secināt, ka IPS iznākumu nosaka gan saimniekorganisma faktori, gan paša patogēna īpašības. IPS vecuma īpašības nosaka, ka slimības smagums īpaši izteikts zīdaiņiem un senioru vecumā. Bērniem līdz piecu gadu vecumam IPS incidence ir augsta, bet letalitāte – zema. Turpretī cilvēkiem, kas vecāki par 65 gadiem, gan saslimstības, gan letalitātes risks būtiski pieaug. Blakusslimības un imūnsupresīvi stāvokļi, piemēram, ļaundabīgi audzēji, HIV infekcija, sekundāri vai primāri imūndeficīti, cukura diabēts, hroniskas sirds, plaušu, aknu un nieru patoloģijas, kā arī kaitīgi ieradumi, piemēram, pārmērīga alkohola lietošana, būtiski paaugstina IPS letāla iznākuma izredzes. Šie faktori paaugstina gan pašu IPS risku, gan letāla iznākuma izredzes. Bērniem ar IPS vairāk nekā pusē gadījumu ir vismaz viena blakusslimība, biežāk imūndeficīts vai neiroloģiski traucējumi, tomēr, pārdzīvojot akūto fāzi, viņu izdzīvošana pēc pārciestas IPS izlīdzinās ar vispārējo pediatrisko populāciju.

1.6. Invazīvas pneimokoku slimības epidemioloģiskā uzraudzība Latvijā

Slimību profilakses un kontroles centrs (SPKC), pēc Epidemioloģiskās drošības likuma, valstī nodrošina epidemioloģisko uzraudzību, vāc, uzkrāj un analizē datus gan par cilvēku saslimstību ar infekcijas slimībām, gan iedzīvotāju vakcināciju un imunitāti. Arī 2012. gada 3. aprīļa Ministru kabineta noteikumi Nr. 241 "Slimību profilakses un kontroles centra nolikums" nosaka vairākas SPKC funkcijas, tostarp veikt infekcijas slimību epidemioloģisko uzraudzību, monitoringu un izlūkošanu. Infekcijas slimību uzskaitījums, kuru epidemioloģisko

uzraudzību, izlūkošanu un monitoringu nodrošina SPKC, ir noteikts 1999. gada 5. janvāra Ministru kabineta noteikumos Nr. 7 "Infekcijas slimību reģistrācijas kārtība" (turpmāk tekstā – Noteikumi).

Saskaņā ar Noteikumiem IPS pakļauta obligātai ziņošanai, kā arī reģistrācijai un uzskaitei SPKC (Noteikumu 2. pielikums "Reģistrējamās infekcijas slimības").

IPS ir iedalīta trešajā infekcijas slimību grupā, kas nozīmē, "ja tiek konstatēta infekcijas slimība vai rodas profesionāli pamatotas aizdomas par pacienta inficēšanos ar infekcijas slimību, ārstniecības persona triju darbdienu laikā rakstiski ziņo Slimību profilakses un kontroles centra attiecīgās reģionālās nodaļas epidemiologam, nosūtot aizpildītu Steidzamā paziņojuma veidlapu (kabinets, 2006a) pa faksu, pa pastu, ar kurjeru vai elektroniski, un par ziņošanas faktu izdara ierakstu pacienta medicīniskajā dokumentācijā" (Noteikumu 7.3. punkts). Turklāt jebkura laboratorija, kura IPS izraisītāju *S. pneumoniae* izolēja, noteica *S. pneumoniae* nukleīnskābi vai antigēnu parasti sterilā materiālā (Noteikumu 3. pielikums "Reģistrējamie laboratoriski konstatētie infekcijas slimību izraisītāji, to noteikšanas metodes un izmeklējamie paraugi"), "ziņo Slimību profilakses un kontroles centra attiecīgās reģionālās nodaļas epidemiologam, nosūtot aizpildītu Steidzamā paziņojuma veidlapu pa faksu, pa pastu, ar kurjeru vai elektroniski, un par ziņošanas faktu izdara ierakstu pacienta medicīniskajā dokumentācijā".

Ievērojot Noteikumu $9.^5$ punkta prasības, katra laboratorija pēc *S. pneumoniae* mikroorganismu kultūras izdalīšanas no likvora vai cita parasti sterila klīniskā materiāla nodrošina izdalītā izraisītāja tipēšanu, nosakot *S. pneumoniae* serotipu. Ja laboratorijā nav tehnisku iespēju noteikt izraisītāja serotipu vai sugu, laboratorijas vadītājs vai viņa pilnvarotā persona nosūta izdalītā izraisītāja kultūru detalizētai izmeklēšanai uz Nacionālo mikrobioloģijas references laboratoriju (NMRL).

Saņemot Steidzamā paziņojuma veidlapu par IPS, SPKC atbildīgā persona izveido Ziņojumu Valsts infekcijas slimību uzraudzības un monitoringa sistēmā (VISUMS), manuāli ievadot informāciju sistēmā no Steidzamā paziņojuma, proti, pacienta datus: vārds, uzvārds, personas kods, dzimums, vecums (gados, ja bērns līdz diviem gadiem, tad mēnešos), dzīvesvieta, tālruņa numurs; iespējamo diagnozi, kuru norādījusi ārstniecības persona; citu informāciju, ja tāda ir (slimības norise, simptomi, letāls iznākums (ja ir), saslimšanas datums, hospitalizācijas datums, hospitalizācijas vieta, informācija par veikto laboratorisko pārbaudi).

SPKC reģionālās nodaļas epidemiologa rīcība IPS gadījuma identificēšanā:

1) balstoties uz Ziņojumā norādīto teritoriju, saņem informāciju par jaunizveidotu Ziņojumu VISUMS;

2) izskata Ziņojumu, verificē to un VISUMS izveido Gadījumu (turpmāk tekstā – pacienta kartīte);
3) uzsāk papildu informācijas vākšanu, lai nodrošinātu pilnvērtīgu gadījuma epidemioloģisko izmeklēšanu un, ja nepieciešams, pretepidēmijas pasākumu organizēšanu:
   a. Sazinās ar IPS pacienta ģimenes ārstu, noskaidro informāciju par vakcināciju pret pneimokoku infekciju. Tādējādi papildinot VISUMS izveidoto pacienta kartīti ar informāciju par saņemtās vakcīnas nosaukumu, devu skaitu, vakcinācijas datumu un preparāta sērijas numuru.
   b. Sazinās ar IPS ārstējošo ārstu slimnīcā, precizē hospitalizācijas un izrakstīšanas datumus, kā arī pacienta slimības gaitu un papildina VISUMS pacienta kartīti ar informāciju atbilstošos lauciņos.
   c. Sazinās ar laboratoriju vai NMRL, noskaidro informāciju par paņemto bioloģiskā materiāla veidu, materiāla ņemšanas datumu, materiāla nogādāšanas datumu laboratorijā, izdalītā *S. pneumoniae* serotipu un *S. pneumoniae* antimikrobiālo jutību pret penicilīnu, eritromicīnu, cefriaksonu/cefotaksīmu (ja informācija netika atsūtīta Steidzamajā paziņojumā no laboratorijas) un papildina VISUMS pacienta kartīti ar informāciju par laboratorisko diagnostiku;
4) veicot datu tīrīšanu, tiek izslēgti gadījumi, kuros VISUMS gadījumu kartītēs norādīts, ka izmeklējamais materiāls ir iztriepe no kakla, nazofaringeālā iztriepe, bronhu skalojums. Tiek izslēgti arī gadījumi, kuros asinīs, likvorā, pleiras šķidrumā vai citā parasti sterilā materiālā atrasts cits izraisītājs (piemēram, *Streptococcus oralis* vai *Group B streptococcus*);
5) tālāk tiek izskatīta katra IPS VISUMS gadījuma kartīte, verificēta esošā informācija, lai noskaidrotu, vai gadījums atbilst 2018. gada 22. jūnija Eiropas Komisijas lēmumam Nr. 2018/945 "par infekcijas slimībām un ar tām saistītajiem īpašajiem veselības jautājumiem, uz kuriem attiecina epidemioloģisko uzraudzību, kā arī par attiecīgo gadījumu definīcijām" (tālāk tekstā – ES gadījuma definīcija) (COMMISSION, 2018);
6) akceptē IPS gadījumu ar noteikto IPS atbilstošu galīgo diagnozi.

1.7. *Streptococcus pneumoniae* laboratoriskā diagnostika

S. pneumoniae identifikācija

Izmeklējamo materiālu ar tamponu uzsien uz 5 % aitas asins agara. Uzsējumus inkubē kapnofilos apstākļos termostatā 36 ± 1° C 24–48 stundas. Identifikācijai izvēlas raksturīgas kolonijas – vidēja lieluma, ar α hemolīzi, sagatavo preparātu un krāso pēc *Grama*. Iztriepē novēro grampozitīvus diplokokus. Identifikāciju veic ar optohīna testu VITEK® 2 COMPACT sistēmā.

S. pneumoniae serotipēšana

Serotipu noteikšanai lieto divas metodes: lateksa aglutināciju un *Quellung* testu (*ImmuLex^{TM}Pneumotest*; *Quellung reaction* (*SSI®Pneumotest*)) (*Statens Serum Institut*, *Denmark*). Visus izolātus, kuri netipējas ar komplektā iekļautajiem serumiem, klasificē kā netipējamus.

S. pneumonieae antimikrobiālās jutības noteikšana

Antibakteriālo jutību nosaka atbilstoši Eiropas Antimikrobiālās jutības noteikšanas komitejas (EUCAST) standartam, izmantojot disku difūzijas un E testa metodes (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*. *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters*). Izmantojamā barotne ir *Mueller-Hinton* agars ar 5 % asins piedevu un 20 mg/L β-NAD (MH-F), pagatavo 0,5 *McFarland* standartu, inkubē 5 % CO2, 35 ± 1 °C, 18 ± 2 stundas. Rezultātus interpretē atbilstoši EUCAST standartam.

2. Materiāli un metodes

2.1. Datu avoti un to vākšana

Promocijas darba izstrādē izmantoti un pieprasīti dati no vairākiem avotiem:

- Valsts infekcijas slimību uzraudzības un monitoringa sistēmas;
- HIV/AIDS pacientu reģistra (kabinets, 2008b);
- C hepatīta pacientu reģistra (kabinets, 2008a);
- SPKC uzturētā Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzes – Medicīniskā apliecība par nāves cēloni (kabinets, 2006b);
- Cukura diabēta pacientu reģistra (kabinets, 2014a);
- Tuberkulozes pacientu reģistra (kabinets, 2014b);
- Vēža pacientu reģistra (kabineta, 2014);
- Centrālās statistikas pārvaldes datu bāzes IRD041. Iedzīvotāji pēc dzimuma un vecuma reģionos, valstspilsētās un novados gada sākumā 2012.–2024.

Pētījumā iekļauto IPS gadījumu atlase tika veidota, izmantojot daudzpakāpju metodi no SPKC VISUMS. Vispirms no VISUMS tika atlasīti IPS gadījumi ar atbilstošu diagnozi un akceptācijas datumu no 01.01.2012. līdz 31.12.2022. Tika atlasītas IPS atbilstošās galīgās diagnozes saskaņā ar SSK-10:

- B95.3 – *Streptococcus pneumoniae* kā citās nodaļās klasificētu slimību ierosinātājs;
- A40.3 – *Streptococcus pneumoniae* sepse;
- G00.1 – pneimokoku meningīts;
- J13 – *Streptococcus pneumoniae* ierosināta pneimonija.

Datu kopas veidošanas principi SPKC

Datu kopas veidošanai par IPS pacientiem laika periodā no 2012. līdz 2022. gadam no VISUMS sistēmā esošās pacientu kartītes tika atlasīti šādi dati:

- vecums – bērniem līdz divu gadu vecumam – mēnešos, pārējiem IPS pacientiem – gados;
- dzimums – vīrietis vai sieviete;
- personas kods – 11 simboli: nepieciešams, lai pārbaudītu IPS pacientu esamību citu slimību reģistros (cukura diabēta, tuberkulozes, onkoloģisko slimību, HIV/AIDS un C hepatīta pacientu reģistros), kā arī Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzē;
- teritorija – IPS pacienta dzīvesvietas statistiskais reģions saskaņā ar administratīvo teritoriju un teritoriālā iedalījuma vienību klasifikatoru;

- akceptācijas datums – datums, kad epidemiologs pabeidza epidemioloģisku izlūkošanu un akceptēja IPS gadījumu VISUMS, līdz ar to gadījums tika iekļauts epidemioloģiskās uzraudzības statistikā (dd.mm.gggg.);
- saslimšanas datums – datums, kad saskaņā ar ārstniecības personas datiem sākās slimības simptomi (dd.mm.gggg.);
- hospitalizācijas datums – datums, kad saskaņā ar ārstniecības personas datiem IPS pacients tika hospitalizēts (dd.mm.gggg.);
- izrakstīšanas datums – datums, kad saskaņā ar ārstniecības personas datiem IPS pacients tika izrakstīts no stacionāra (dd.mm.gggg.);
- materiāla veids – IPS pacienta materiāls, kas tika nosūtīts laboratoriskai izmeklēšanai. Atbildes tika sadalītas četrās kategorijās: "Asinis", "Likvors", "Asinis un likvors", "Pleiras šķidrums";
- *S. pneumoniae* serotips – IPS pacienta izmeklējamajā materiālā konstatētais *S. pneumoniae* serotips. Atbildēs tika norādīti konstatētie serotipu nosaukumi (piemēram, 3., 14., 19A utt.) vai "nav zināms" (ja VISUMS pacientu kartītē nebija informācijas par *S. pneumoniae* serotipēšanas veikšanu), "netipēts" (ja VISUMS pacientu kartītē norādīts, ka identificētā *S. pneumoniae* netika serotipēta) vai "netipējams" (ja VISUMS pacientu kartītē norādīts, ka identificēto *S. pneumoniae* neizdevās serotipēt);
- antimikrobiālā jutība pret penicilīnu – informācija no VISUMS pacienta kartītes tika sadalīta četrās kategorijās: jutīgs, vāji jutīgs, nejutīgs, nav datu (ja laboratorija nav atsūtījusi datus vai norādījusi, ka jutība netika noteikta);
- antimikrobiālā jutība pret eritromicīnu – informācija no VISUMS pacientu kartītes tika sadalīta četrās kategorijās: jutīgs, vāji jutīgs, nejutīgs, nav datu (ja laboratorija nav atsūtījusi datus vai norādījusi, ka jutība netika noteikta);
- antimikrobiālā jutība pret cefriaksonu/cefotaksīmu – informācija no VISUMS pacientu kartītes tika sadalīta četrās kategorijās: jutīgs, vāji jutīgs, nejutīgs, nav datu (ja laboratorija nav atsūtījusi datus vai norādījusi, ka jutība netika noteikta).

Izveidotā IPS gadījumu datu kopa no VISUMS tika nosūtīta SPKC reģistru pārraudzības nodaļai, kur, balstoties uz IPS pacienta personas kodu, datu kopu papildināja ar informāciju no HIV/AIDS un C hepatīta pacientu reģistra, kā arī ar datiem no medicīniskajām apliecībām par nāves cēloni. Pēc tam personas dati tika kodēti un datu kopa nosūtīta Nacionālajam veselības dienestam (NVD), kur tā tika papildināta ar informāciju par pacientu blakusslimībām no atbilstošajiem valsts medicīniskajiem reģistriem (cukura diabēta, tuberkulozes un onkoloģisko slimību pacientu kartēm).

SPKC reģistru pārraudzības nodaļa pēc datu kopas papildināšanas veica datu pseidonimizāciju, IPS pacientu identifikācijas informācijai piešķirot šifru, un nosūtīja datus promocijas darba autorei.

Pētījuma veikšanai tika saņemta Slimību profilakses un kontroles centra atļauja izmantot medicīniskajos dokumentos fiksētos anonimizētos pacienta datus pētījumā Nr. 6.1-1/2024/3, Rīga, Latvija, skat. 1. pielikumu.

2.2. Pētāmie mainīgie un to grupēšana

2.2.1. Atkarīgais mainīgais

Kā atkarīgās pazīmes promocijas darbā tika analizēti:

- IPS jauno gadījumu biežums – incidence;
- nelabvēlīgais IPS iznākums – letāls gadījums.

Par letālu IPS iznākumu tika uzskatīta IPS pacienta nāve, kura reģistrēta VISUMS sistēmā un Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzē un notika 30 dienu laikā pēc saslimšanas pacientam, kuram *S. pneumoniae* tika izdalīta no sterila bioloģiskā materiāla (asinis, likvors, pleiras šķidrums vai cits parasti sterils materiāls), kā arī nāves cēlonis ir vismaz viena no diagnozēm: A40.3, A40.9, A41.9, J10.0, J11.0, J13, J15.4, J15.9, J18.0, J18.1, J18.8, J18.9, J44.0, J85.1, G00.1, G00.2, G00.9, G03.9, G04.2 vai G04.9. Saslimšanas datums tika noteikts, pamatojoties uz Steidzamajā paziņojumā fiksēto saslimšanas datumu (dd.mm.gggg.).

Promocijas darbā atkarīgais mainīgais – IPS letāls iznākums – ir izveidots un dihotomizēts (ir/nav) kā jauns mainīgais.

2.2.2. Neatkarīgie mainīgie

Demogrāfiskie faktori

Vecums (gados) sākotnēji tika analizēts kā nepārtraukts mainīgais, lai raksturotu IPS pacientu vecuma sadalījumu. Vecuma sadalījuma vizualizācijai tika veidota histogramma (skat. 3.1. attēlu), ar to palīdzību tika identificētas iespējamās nevienmērības, kā arī pamatota vecuma grupu izveide. Analīzes vajadzībām vecums tika pārveidots par kategorisku mainīgo, izveidojot trīs vecuma grupas.

Vecuma grupa. Mainīgais izveidots, sagrupējot nepārtraukto mainīgo – pacienta vecumu – grupās. Promocijas darbā izveidotas **trīs vecuma grupas**:

- 0–17 gadi (bērni) – tika apvienoti visi IPS pacienti vecumā no 0 gadiem līdz 17 gadiem (ieskaitot);
- 18–64 gadi (pieaugušie) – tika apvienoti visi IPS pacienti vecumā no 18 gadiem līdz 64 gadiem (ieskaitot);
- 65+ gadi (seniori) – tika apvienoti visi IPS pacienti vecumā no 65 gadiem.

Dzimums – sieviete, vīrietis.

Sociālekonomiskie faktori

Dzīvesvietas reģions – mainīgais izveidots, sagrupējot jau esošā mainīgā "Teritorija" norādītos atbilžu variantus sešās kategorijās:

- Rīga – apvieno iedzīvotājus no visas Rīgas teritorijas;
- Pierīgas reģions – apvieno atbilžu variantus: Salaspils, Ķekavas pagasts, Ropažu novads, Aloja, Sigulda, Mores pagasts;
- Kurzemes reģions – apvieno atbilžu variantus: Liepāja, Pāvilosta, Talsi, Vērgales pagasts, Nīgrandes pagasts, Zaņas pagasts;
- Zemgales reģions – apvieno atbilžu variantus: Jēkabpils, Jelgava, Aizkraukle;
- Vidzemes reģions – apvieno atbilžu variantus: Plāņu pagasts, Grundzāles pagasts, Valka, Burtnieku pagasts, Zilākalna pagasts, Kauguru pagasts, Gulbene, Kocēnu pagasts, Vecates pagasts, Ērģemes pagasts, Smiltene, Rencēnu pagasts, Dikļu pagasts, Ķoņu pagasts, Liepnas pagasts;
- Latgales reģions – apvieno atbilžu variantus: Daugavpils, Viļaka, Audriņu pagasts, Dubnas pagasts, Biķernieku pagasts, Ilūkstes novads.

Slimību raksturojošie faktori

1. **IPS klīniskās izpausmes** noteikšanai tika izmantota informācija par *S. pneumoniae* konstatēšanu klīniskajos paraugos un tika izveidoti četri dihotomie mainīgie (ir/nav):
   - **sepse**, kas ietvēra atbilžu variantus: testēts bioloģiskais materiāls "asinis";
   - **meningīts**, kas ietvēra atbilžu variantus: testēts bioloģiskais materiāls "likvors";
   - **meningīts ar sepsi**, kas ietvēra atbilžu variantus: testēts bioloģiskais materiāls "asinis un likvors";
   - **pneimonija**, kas ietvēra atbilžu variantus: testēts bioloģiskais materiāls "pleiras šķidrums".
2. **Blakusslimības** – izmantota informācija no NVD un SPKC reģistriem par saslimšanas datumu. Datu analīzei izveidoti pieci dihotomie mainīgie:
   - diabēts (ir/nav), kas ietvēra tos IPS pacientus, kuriem mainīgais "Gads, kurā noteikta diabēta diagnoze" ir mazāks vai vienāds ar mainīgo "Saslimšanas datums ar IPS";
   - tuberkuloze (ir/nav), kas ietvēra tos IPS pacientus, kuriem mainīgais "Datums, kad pacients iekļauts reģistrā" ir mazāks vai vienāds ar mainīgo "Saslimšanas datums ar IPS";

- jebkāda onkoloģiskā slimība (ir/nav), kas ietvēra tos IPS pacientus, kuriem mainīgais "Diagnozes noteikšanas datums" ir mazāks vai vienāds ar mainīgo "Saslimšanas datums ar IPS";
- cilvēka imūndeficīta vīruss (ir/nav), kas ietvēra tos IPS pacientus, kuriem mainīgais "HIV infekcijas apstiprināšanas datums Nacionālajā mikrobioloģijas references laboratorijā" ir mazāks vai vienāds ar mainīgo "Saslimšanas datums ar IPS";
- C vīrushepatīts (ir/nav), kas ietvēra tos IPS pacientus, kuriem mainīgais "C hepatīta noteikšanas gads" ir mazāks vai vienāds ar mainīgo "Saslimšanas datums ar IPS".

3. ***S. pneumoniae serotips*** – serotipu sadalījums tika raksturots, aprēķinot noteikto serotipu absolūto skaitu un īpatsvaru no visiem serotipētajiem invazīvajiem izolātiem gan kopumā, gan gados un izvēlētajās apakšgrupās.
4. ***S. pneumoniae serotips* "Serotips PCV"** – izveidots mainīgais, kurā sagrupēti atbilžu varianti no jau esošā mainīgā *S. pneumoniae* serotips atbilstīgi PCV vakcīnas veidam. Atbilžu varianti tika apvienoti deviņās kategorijās:
   - PCV10 – apvieno *S. pneumoniae* 1., 4., 5., 6B, 7F, 9V, 14., 18C, 19F, 23F serotipu;
   - PCV13 ne PCV10 – apvieno *S. pneumoniae* 3., 19A, 6A serotipu;
   - PCV15 ne PCV13 – apvieno *S. pneumoniae* 22F, 33F serotipu;
   - PCV20 ne PCV15 – apvieno *S. pneumoniae* 8., 10A, 11A, 12F, 15B serotipu;
   - PPPV23 – apvieno *S. pneumoniae* 20., 17F, 9N serotipu;
   - NonVacc – apvieno citus atbilžu variantus: citi PCV10, PCV13, PCV15, PCV20, PPPV23 sastāvā neesošie serotipi;
   - nav noteikts *S. pneumoniae* serotips – apvieno atbilžu variantus "Nav zināms", "Netipēts", "Netipējams".
5. **Antimikrobiālās jutības raksturošanai izmantoti trīs mainīgie:**
   - antimikrobiālā jutība pret penicilīnu,
   - antimikrobiālā jutība pret eritromicīnu;
   - antimikrobiālā jutība pret cefriaksonu/cefotaksīmu.

Atbilžu kategorijas dihotomētas: **"ir rezistence"** – apvieno laboratorisko izmeklējumu atbilžu variantus "vāji jutīgs" un "nejutīgs" un **"nav rezistence"** – atbilžu variantu "jutīgs".

2.3. Pētījuma dizains

Promocijas darbs veidots no divām daļām ar atšķirīgiem pētījuma dizainiem. Tika veikts **šķērsgriezuma** pētījums, noskaidrojot ikgadējo IPS incidenci un tās tendences laikā no 2012. līdz 2022. gadam, kā arī raksturoti ikgadējie jaunie gadījumi pēc demogrāfiskiem, IPS slimību raksturojošiem faktoriem, blakusslimībām un letalitātes.

Gadījumu–kontroles pētījuma dizains, raksturojot letālus IPS gadījumus salīdzinājumā ar neletāliem gadījumiem un nosakot dažādu letalitāti ietekmējošo faktoru klātbūtnes spēju palielināt letāla iznākuma izredzes.

2.4. Statistiskā analīze

2.4.1. Šķērsgriezuma pētījuma daļa

- Tika aprēķināts ikgadējais incidences biežums invazīvas pneimokoku slimības raksturošanai pēc izpētes perioda gadiem un vidēji periodā, vecuma grupu un dzimumu griezumā, izmantojot formulu:

  Incidences biežums pēc gadiem $a = (b : c) \cdot 100000$, kur:

  a – ikgadējais incidences biežums;
  b – jaunu gadījumu skaits noteiktā gadā un noteiktā populācijā;
  c – kopējais riska personlaiks noteiktā gadā.

  $$KPL = (\frac{\text{populācija gada sākumā+populācija nākamā gada sākumā}}{2}) \times 1$$

- Tika aprēķināta arī kopējā incidence pētāmajā periodā Latvijas reģionu griezumā vecuma un dzimuma grupām, izmantojot formulu:

  $a = (b : c) \cdot 100000$, kur

  a – kopējais incidences biežums;
  b – jauno IPS gadījumu skaits noteiktā populācijā 11 gadu pētāmajā periodā;
  c – kopējais riska personlaiks, kas tika aprēķināts pēc formulas:

  $$KPL = (\frac{\text{populācija perioda sākumā+populācija perioda beigās}}{2}) \times 11,$$

  11 ir kopējais pētāmajā periodā esošo gadu skaits

- IPS incidences biežuma atšķirību būtiskuma pārbaudei dažādās grupās tika izmantota tiešsaitē pieejamā programmatūra *OpenEpi*, *Comparing 2 Person-Time Rates*.
- Invazīvas pneimokoku slimības tendenču virziena un iespējamo lūzumpunktu identificēšanai tika izmantota *Joinpoint* regresijas analīze. Ar šo metodi tika

modelētas ikgadējo rādītāju izmaiņas laikā, aprēķinot gada procentuālās izmaiņas (APC) un nosakot, vai tendence ir statistiski ticama.

- Papildus vispārējo laika tendenču raksturošanai apakšgrupās tika izmantota arī lineārās regresijas analīze, norādot regresijas vienādojumu un koeficientu (R^2), kas tika aprēķināts ar Puasona metodi.
- Aprakstošajā daļā tika izmantotas šķērstabulas. Kategoriskie mainīgie tika raksturoti ar absolūtajiem skaitļiem un īpatsvaru, aprēķinot 95 % ticamības intervālus. Jauno IPS gadījumu apakšgrupu salīdzināšanai pacientu demogrāfisko, slimību raksturojošo faktoru, blakusslimību un citu kategorisko pazīmju kontekstā tika izmantots hī kvadrāta (χ^2) tests, nosakot arī p vērtības.

2.4.2. Gadījumu–kontroles pētījuma daļa

Par gadījumu tika definēts ar IPS saistīts letāls iznākums, kontroles – izdzīvojušie IPS pacienti vai nomirušie vēlāk par 30 dienām un kuru nāves cēlonis nav saistīts ar invazīvu pneimokoku slimību.

- Lai raksturotu ar letalitāti saistītus faktorus pētījuma atlasē, tika izmantotas aprakstošās statistikas metodes: pazīmes īpatsvara pētāmajās grupās noteikšana, hī kvadrāta tests (turpmāk tekstā – χ^2) atlases grupu salīdzināšanai šķērstabulās.
- Proporciju ticamības intervāli tika aprēķināti, izmantojot tiešsaitē pieejamo programmatūru *Sample Size-Net: Confidence interval for a proportion*.
- Papildus apakšgrupu atšķirību būtiskuma salīdzināšanai šķērstabulās tika noteikta p vērtība.
- Lai noteiktu pētāmo faktoru saistību ar letālu IPS iznākumu, tika izmantots izredžu attiecību aprēķins (turpmāk tekstā – IA). Katra pētāmā faktora un letāla iznākuma saistību analīzei tika veidoti loģistiskās regresijas modeļi, nosakot:
  - nesamērotas letāla iznākuma izredžu attiecības saistībā ar pētāmo faktoru (1. modelis);
  - pēc dzimuma un vecuma samērotas letāla iznākuma izredžu attiecības saistībā ar pētāmo faktoru (2. modelis).

Visiem statistiskiem testiem izvēlētais būtiskuma līmenis bija $< 0{,}05$. Datu analīzei izmantotas datorprogrammas *MS Excel*, *IBM SPSS Statistics (29.0.0.0)*, *Jamovi (2.3.28)* un *Joinpoint (5.4.0.0.)*.

3. Rezultāti

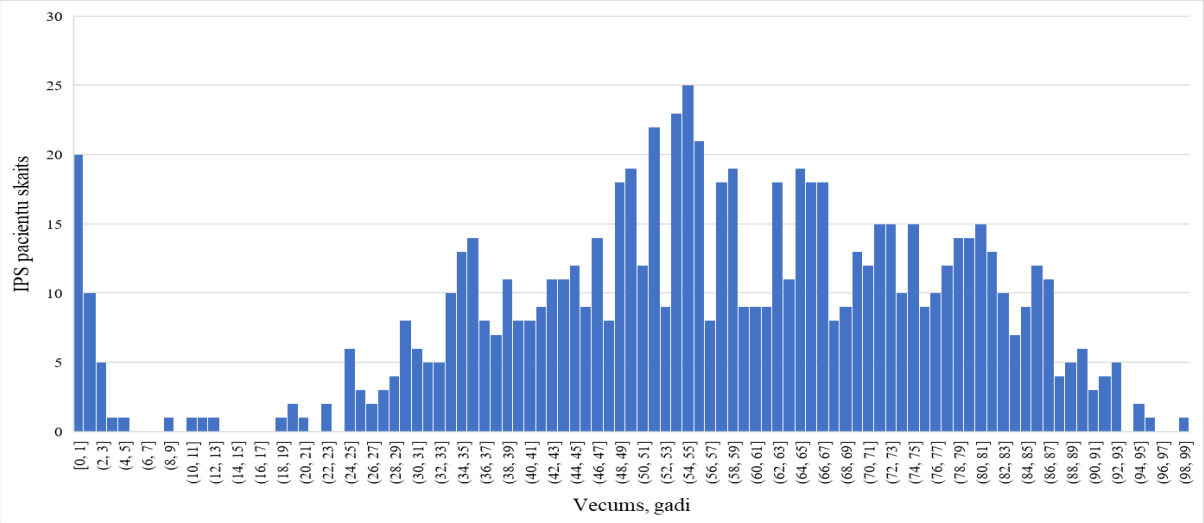
3.1. Pētāmās populācijas raksturojums

Saskaņā ar Slimību profilakses un kontroles centra datiem Latvijā periodā no 2012. līdz 2022. gadam tika reģistrēti 811 invazīvas pneimokoku slimības gadījumi, kas vidēji ir 74 gadījumi gadā jeb 3,8 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju. Minētie 811 IPS gadījumi tika iekļauti promocijas darbā tālākai analīzei (skat. 3.1. tabulu).

3.1. tabula

Pētāmo IPS gadījumu sadalījums dzimuma un vecuma grupās

Gads	Gadījumu skaits	Gadījumu skaits uz 100 000 iedz.	Dzimums		Vecuma grupas, gadi		
			Siev.	Vīr.	0–17	18–64	65+
2012.	56	2,7	17	39	2	35	19
2013.	56	2,8	20	36	3	36	17
2014.	51	2,5	20	31	3	38	10
2015.	87	4,4	32	55	8	52	27
2016	65	3,3	28	37	3	36	26
2017.	75	3,8	31	44	4	43	28
2018.	76	3,9	34	42	1	40	35
2019.	83	4,3	33	50	4	45	34
2020.	67	3,5	27	40	3	38	26
2021.	70	3,7	32	38	5	33	32
2022.	125	6,7	49	76	5	55	65
Kopā	811	–	323	488	41	451	319



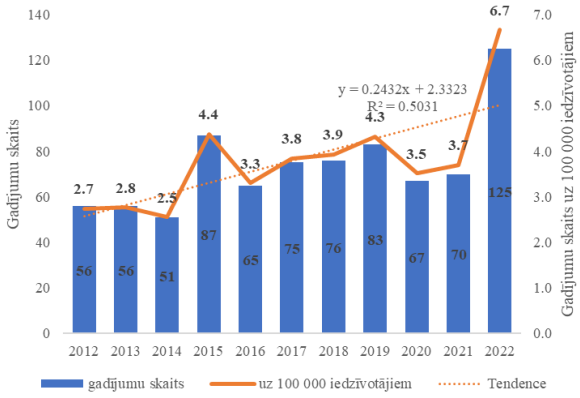
3.1. attēls. **IPS gadījumu sadalījums pēc vecuma**

3.2. Invazīvu pneimokoku slimības incidence Latvijā no 2012. līdz 2022. gadam

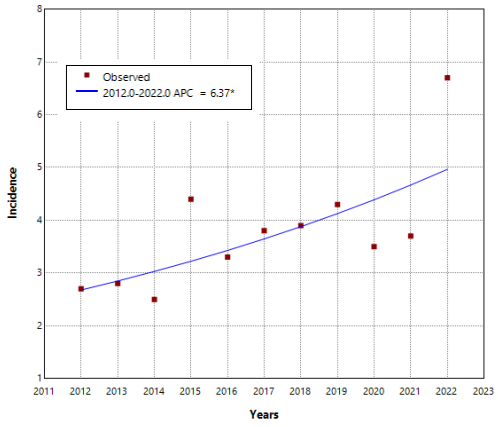
3.2.1. Gadījumu skaits un saslimstība ar invazīvu pneimokoku slimību. Saslimstības tendences

Latvijā kopumā pētāmajā periodā no 2012. līdz 2022. gadam tika reģistrēti 811 IPS gadījumi, kas vidēji gadā ir 74 IPS gadījumi ar kopējo incidences biežumu 3,8 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (95 % TI 3,51–4,02). 2012. un 2013. gadā novērots vienāds incidences biežums – 2,7 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju, kas nedaudz samazinājās 2014. gadā – līdz 2,5 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju. 2015. gadā reģistrēts izteikts incidences biežuma pieaugums – līdz 4,4 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju, kas ir līdz šim augstākais rādītājs. Periodā no 2016. līdz 2021. gadam incidences biežums bija relatīvi stabils, svārstoties no 3,3 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju līdz 4,3 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju. 2022. gadā novērots ievērojams pieaugums – līdz 6,7 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju – augstākais reģistrētais rādītājs izpētes periodā (skat. 3.2. attēlu).

Pamatojoties uz lineārās regresijas vienādojumu (y = 0,2432x + 2,3323, kur y – saslimstības līmenis uz 100 000 iedzīvotāju, bet x – gads (laika posms)), konstatēts, ka katru gadu vidējais IPS saslimstības pieaugums ir aptuveni 0,2432 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju. $R^2 = 0,5031$ norāda uz mērenu korelāciju starp gadiem un saslimstības pieaugumu (skat. 3.2.a attēlu).



3.2.a attēls. **Invazīvas pneimokoku slimības gadījumu skaits un incidence 2012.–2022. gadā**



3.2.b attēls. **Invazīvas pneimokoku slimības incidences tendence 2012.–2022. gadā**

Joinpoint regresijas analīze apstiprina, ka invazīvas pneimokoku slimības incidence Latvijā pētāmajā periodā ir statistiski ticami pieaugusi (modeļa slīpuma koeficients p = 0,008). Incidence vidēji gadā statistiski ticami pieaug par 6,37 % (APC = 6,37 %; 95 % TI 2,67–10,15; p < 0,0001) (skat. 3.2.b attēlu).

3.2.2. Invazīvas pneimokoku slimības incidence Latvijas reģionos

Rezultāti parāda, ka pētāmajā periodā visvairāk IPS gadījumu (640) un visaugstākais kopējais incidences biežums (9,36 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju, 95 % TI 8,65–10,12) novērots **Rīgā**. Turklāt kopējais incidences biežums Rīgas reģionā ir statistiski ticami augstāks par kopējo incidences biežumu valstī periodā no 2012. gada līdz 2022. gadam ($p < 0,0001$), kā arī augstāks par kopējo incidences biežumu katrā no Latvijas reģioniem ($p < 0,0001$).

Pamatojoties uz lineārās regresijas vienādojumu ($y = 0,7884x + 4,5873$, kur y – saslimstības līmenis uz 100 000 iedzīvotāju Rīgas reģionā, bet x – gads (laika posms)), konstatēts, ka katru gadu vidējais IPS saslimstības pieaugums Rīgas reģionā ir aptuveni 0,7884 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju. Lineārās regresijas modeļa kvalitātes rādītājs ($R^2 = 0,6597$) norāda uz ticamu saslimstības līmeņa pieauguma tendenci Rīgas reģionā (skat. 3.3. attēlu). Turklāt arī *Joinpoint* regresijas analīze statistiski ticami apstiprina incidences biežuma pieauguma tendenci Rīgā ($p = 0,001$). Incidence statistiski ticami vidēji gadā pieaug par 8,81 % (APC = 8,81 %; 95 % TI 2,49–15,67; $p = 0,0084$) (skat. 3.4.a. attēlu).

Pierīgas reģionā pētāmajā periodā tika reģistrēts 51 IPS gadījums un kopējais incidences biežums pētāmajā periodā bija 1,23 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (95 % TI 0,85–1,71), kas ir statistiski ticami zemāks salīdzinājumā ar kopējo incidences biežumu Rīgas reģionā ($p < 0,0001$). Netika konstatētas statistiski ticamas incidences biežuma pieauguma vai samazinājuma tendences.

Kurzemes reģionā pētāmajā periodā tika reģistrēti 34 IPS gadījumi un kopējais incidences biežums pētāmajā periodā bija 1,24 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (95 % TI 0,92–1,63), kas ir statistiski ticami zemāks salīdzinājumā ar kopējo incidences biežumu Rīgas reģionā ($p < 0,0001$).

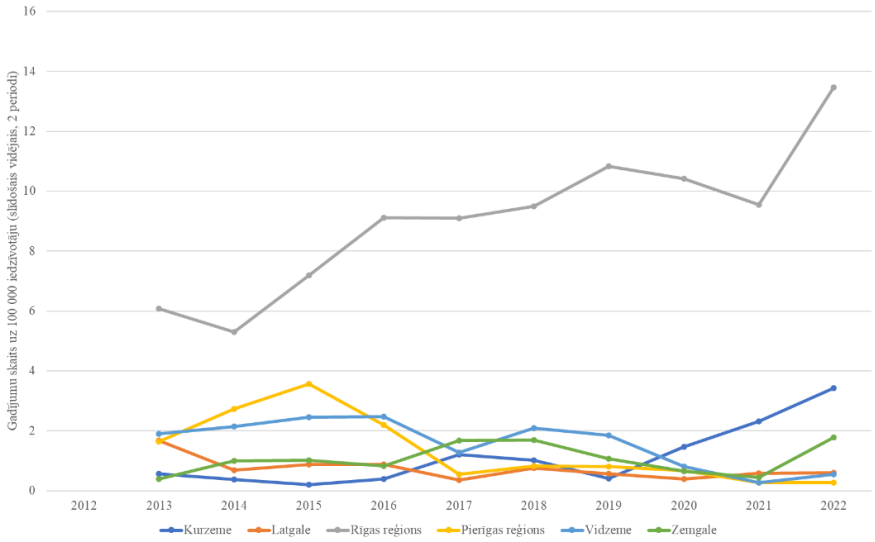
Pamatojoties uz lineārās regresijas vienādojumu ($y = 0,3065x + 0,5604$, kur y – saslimstības līmenis uz 100 000 iedzīvotāju Kurzemes reģionā, bet x – gads (laika posms)), konstatēts, ka katru gadu vidējais IPS saslimstības pieaugums minētajā teritorijā ir aptuveni 0,3065 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju. Lineārās regresijas modeļa kvalitātes rādītājs ($R^2 = 0,5312$) norāda uz ticamu saslimstības līmeņa pieauguma tendenci Kurzemes reģionā (skat. 3.3. attēlu). Turklāt arī *Joinpoint* regresijas analīze statistiski ticami apstiprina incidences pieauguma tendenci Kurzemes reģionā ($p = 0,03$). Incidence statistiski ticami vidēji gadā pieaug par 22,6 % (APC = 22,6 %; 95 % TI 2,64–46,95; $p = 0,028$) (skat. 3.4.b attēlu).

Latgales reģionā pētāmajā periodā tika reģistrēti 25 IPS gadījumi un kopējais incidences biežums pētāmajā periodā bija 0,83 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (95 % TI 0,54–1,22), kas ir statistiski ticami zemāks salīdzinājumā ar kopējo incidences biežumu Rīgas

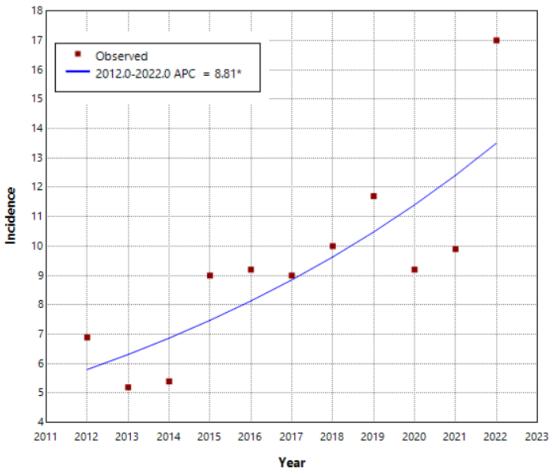
reģionā (p < 0,0001). Netika konstatētas statistiski ticamas incidences biežuma pieauguma vai samazinājuma tendences.

Zemgales reģionā pētāmajā periodā tika reģistrēti 28 IPS gadījumi un kopējais incidences biežums pētāmajā periodā bija 1,06 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (95 % TI 0,70–1,53), kas ir statistiski ticami zemāks salīdzinājumā ar kopējo incidences biežumu Rīgas reģionā (p < 0,0001). Netika konstatētas statistiski ticamas incidences biežuma pieauguma vai samazinājuma tendences.

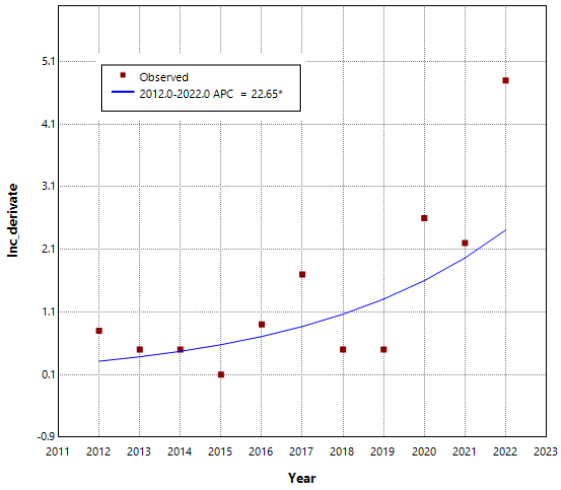
Vidzemes reģionā pētāmajā periodā tika reģistrēti 33 IPS gadījumi un kopējais incidences biežums pētāmajā periodā bija 1,52 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (95 % TI 1,04–2,14), kas ir statistiski ticami zemāks salīdzinājumā ar kopējo incidences biežumu Rīgas reģionā (p < 0,0001). Netika konstatētas statistiski ticamas incidences biežuma pieauguma vai samazinājuma tendences.



3.3. attēls. **Invazīvas pneimokoku slimības incidence Latvijas reģionos (slīdošais vidējais), 2012–2022**



3.4.a attēls. **IPS incidence un tās tendence Rīgas reģionā 2012.–2022. gadā**



3.4.b attēls. **IPS incidence un tās tendence Kurzemes reģionā 2012.–2022. gadā**

3.2.3. Invazīvas pneimokoku slimības gadījumu sadalījums un incidences biežums vecuma grupās

Pētāmajā periodā bērniem vecumā no 0 līdz 17 gadiem tika reģistrēts 41 IPS saslimšanas gadījums, kas veido 5,1 % no visiem reģistrētiem gadījumiem (41/811; 95 % TI 3,65–6,80). Vidējais vecums ir 2,34 gadi, kur minimālais vecums ir nulle (0) gadi, bet maksimālais – 13 gadi, savukārt mediānais vecums – divi gadi. Kopējais incidences biežums pētāmajā periodā bija 1,05 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (95 % TI 0,75–1,43). Šis rādītājs ir statistiski ticami zemāks salīdzinājumā ar incidences biežumu visās pārējās vecuma grupās ($p < 0,001$). Visā pētāmajā periodā saslimstība ar IPS minētajā vecuma grupā saglabājās zemā līmenī. Neliels pieaugums tika novērots 2015. gadā, kad saslimstības līmenis bija 2,3 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (skat. 3.5. attēlu).

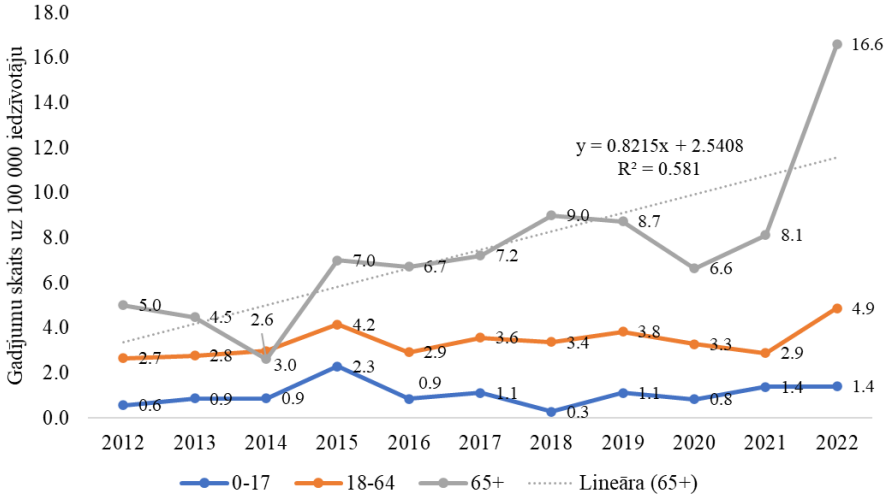
Pētāmajā periodā pieaugušo vecuma grupā no 18 līdz 64 gadiem tika reģistrēts 451 IPS gadījums, kas veido 55,6 % (451/811; 95 % TI 52,11–59,07) no visiem reģistrētiem gadījumiem. Vidējais vecums ir 48 gadi, kur minimālais vecums ir 19 gadi, bet maksimālais – 64 gadi, savukārt mediānais vecums ir 50 gadi. Kopējais saslimstības līmenis pētāmajā periodā bija 3,4 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (95 % TI 3,06–3,68). No 2012. līdz 2015. gadam saslimstības līmenis pieauga par 55,9 %, attiecīgi no 2,7 līdz 4,2 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju. 2016. gadā saslimstība, salīdzinot ar 2015. gadu, samazinājās par 29,5 %, sasniedzot 2,9 gadījumus uz 100 000 iedzīvotāju. 2017. gadā saslimstības līmenis nedaudz pieauga (par 21,8 %) un sasniedza 3,6 gadījumus uz 100 000 iedzīvotāju. No 2018. līdz 2020. gadam saslimstība saglabājās vienādā līmenī ar pavisam neizteiktām svārstībām. 2021. gadā tā samazinājās par 11 %, salīdzinot ar 2020. gadu, sasniedzot 2,9 gadījumus uz 100 000 iedzīvotāju. 2022. gadā saslimstība ar IPS pieauga par 68,7 %, sasniedzot maksimumu visā pētāmajā periodā – 4,9 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (skat. 3.5. attēlu).

Pētāmajā periodā kopā tika reģistrēti 319 IPS gadījumi senioriem vecumā no 65 gadiem, kas veido 39,3 % no visiem gadījumiem (319/811; 95 % TI 35,95–42,79). Vidējais vecums ir 76 gadi, kur minimālais vecums ir 65 gadi, bet maksimālais – 99, savukārt mediānais vecums – 76 gadi. Kopējais incidences biežums pētāmajā periodā bija 7,5 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (95 % TI 6,72–8,39), kas ir visaugstākais starp visām vecuma grupām. Šis rādītājs bija statistiski ticami augstāks salīdzinājumā ar kopējo incidences biežumu bērniem no nulles (0) līdz 17 gadiem un pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 64 gadiem ($p < 0,0001$). Analizējot saslimstības līmeni perioda griezumā senioru vecuma grupā (65 gadi un vairāk), novēro pieaugošu tendenci, īpaši, sākot no 2020. gada. 2012. gadā saslimstības līmenis šajā vecuma grupā bija pieci gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju. 2013. un 2014. gadā tika novērots samazinājums, sasniedzot 2,6 gadījumus uz 100 000 iedzīvotāju 2014. gadā, kas ir par 47,7 % mazāk, salīdzinot ar 2012. gadu (pētāmā perioda sākumu). Tomēr 2015. gadā saslimstība pieauga par 167,6 %, sasniedzot septiņus gadījumus uz 100 000 iedzīvotāju. Arī turpmākajos gados saslimstības līmenis pakāpeniski palielinājās, līdz 2018. gadā tika sasniegti deviņi gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju. 2019. un 2020. gadā novērots saslimstības samazinājums. 2020. gadā saslimstības līmenis bija 6,6 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju, kas ir par 26 % zemāk nekā 2018. gadā. 2021. un 2022. gadā tika novērots saslimstības līmeņa pieaugums šajā vecuma grupā. 2021. gadā saslimstība pieauga par 22,4 % salīdzinājumā ar 2020. gadu un sasniedza 8,1 gadījumu uz 100 000 iedzīvotāju un, turpinot pieaugt, 2022. gadā sasniedza visaugstāko saslimstības rādītāju pētāmajā periodā visās vecuma grupās – 16,6 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju, kas ir par 104,2 % vairāk salīdzinājumā ar 2021. gadu (skat. 3.5. attēlu).

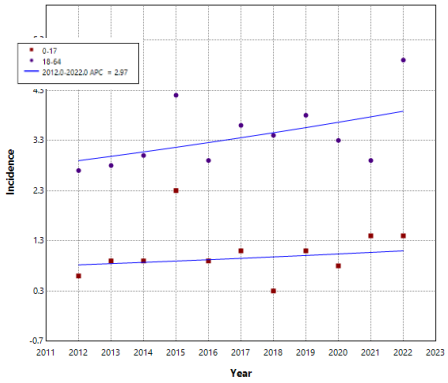
Pamatojoties uz lineārās regresijas vienādojumu ($y = 0,8215x + 2,5408$, kur y – saslimstības līmenis uz 100 000 iedzīvotāju senioriem vecumā no 65 gadiem, bet x – gads (laika posms)), konstatēts, ka katru gadu vidējais IPS saslimstības pieaugums ir aptuveni 0,8215 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju. Lineārās regresijas modeļa kvalitātes rādītājs ($R^2 = 0,581$) norāda uz ticamu saslimstības līmeņa pieauguma tendenci vecumā no 65 gadiem.

Lineārās regresijas modeļa kvalitātes rādītājs citās vecuma grupās neuzrādīja ticamu saslimstības līmeņa pieauguma tendenci.

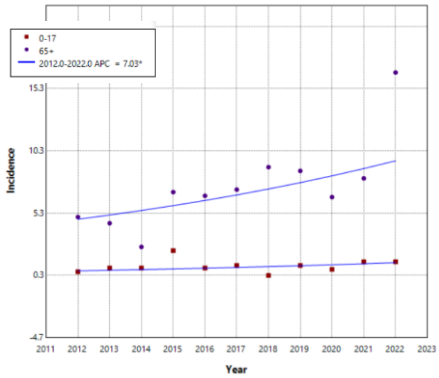
Joinpoint regresijas analīze neidentificē lūzumpunktus IPS incidences dinamikā vecuma grupās, norādot uz vienmērīgu incidences pieauguma tendenci visā pētāmajā periodā. Statistiski ticams ($p = 0,005$) incidences pieaugums tika novērots 65+ gadu vecuma grupā. Vidējais un statistiski ticams incidences gada pieaugums šajā vecuma grupā ir 11,4 % (APC = 11,40 %; 95 % TI 3,85–19,62; $p = 0,0032$) (skat. 3.6.c attēlu). *Joinpoint* regresijas analīzes rezultāti nenorāda uz statistiski ticamu incidences pieauguma tendenci citās vecuma grupās (skat. 3.6.a, 3.6.b, 3.6.c attēlu).



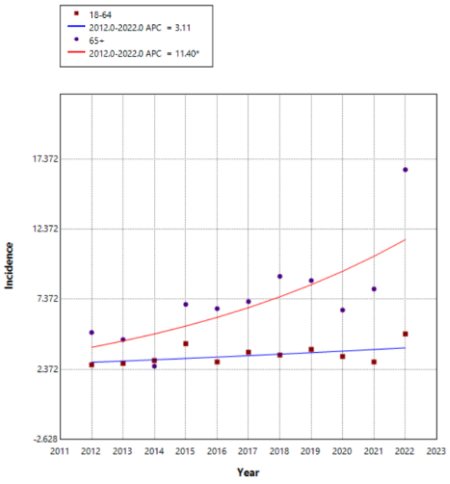
3.5. attēls. **Invazīvas pneimokoku slimības incidence dažādās vecuma grupās, 2012–2022**



3.6.a attēls. **IPS incidence 0–17 un 18–64 gadu vecuma grupās**



3.6.b attēls. **IPS incidence 0–17 un 65+ gadu vecuma grupās**



3.6.c attēls. **IPS incidence 18–64 un 65+ gadu vecuma grupās**

3.2.4. Invazīvas pneimokoku slimības gadījumu sadalījums un incidences biežums dzimuma grupās

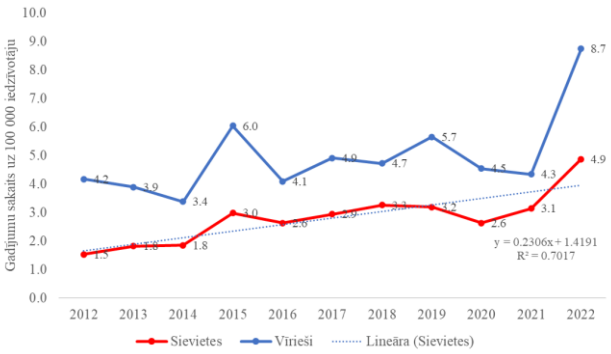
Analizējot IPS kopējo incidences biežumu dažādās vecuma grupās un dzimumos, tika novērotas ievērojamas atšķirības rādītājos. Pētāmajā periodā kopējais incidences biežums sieviešu populācijā bija statistiski ticami zemāks ($p < 0,001$) nekā kopējais incidences biežums vīriešu populācijā, attiecīgi 2,8 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju un 4,9 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju. Augstāks kopējais incidences biežums bija vīriešiem visās vecuma grupās, tomēr bērniem vecumā no nulles (0) līdz 17 gadiem atšķirības starp dzimumiem nebija statistiski ticamas, $p = 0,563$ (skat. 3.2. tabulu).

3.2. tabula

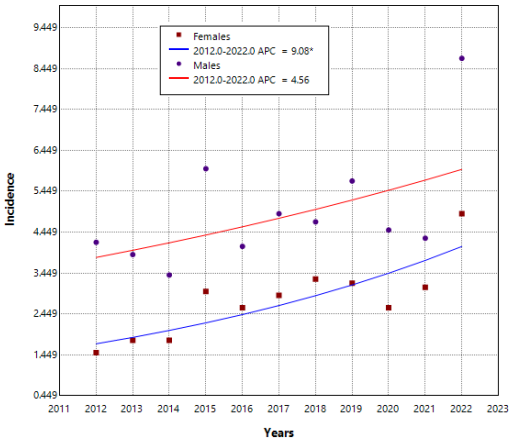
Kopējā incidence pētāmajā periodā vīriešiem un sievietēm vecuma grupu sadalījumā

Vecuma grupas	Gadījumu skaits		Kopējais incidences biežums uz 100 000 iedzīvotāju		p vērtība kopējā incidences biežuma salīdzinājumam
	Sievietes	Vīrieši	Sievietes	Vīrieši	
0–17 gadi	17	24	0,9	1,2	0,563
18–64 gadi	134	317	1,9	4,9	< 0,001
65+ gadi	172	147	6,04	10,6	< 0,001
Kopā	323	488	2,8	4,9	< 0,001

Saslimstības līmenis vīriešiem bija augstāks nekā sievietēm visā pētāmajā periodā (skat. 3.7.a attēlu). Pamatojoties uz lineārās regresijas vienādojumu ($y = 0,2306x + 1,4191$, kur y – saslimstības līmenis uz 100 000 iedzīvotāju sievietēm, bet x – gads (laika posms)), konstatēts, ka katru gadu vidējais IPS saslimstības pieaugums sievietēm ir aptuveni 0,2306 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju. IPS incidences tendenču analīze dzimuma grupās ar *Joinpoint* regresiju neidentificē lūzumpunktus, kas liecina par vienmērīgu incidences pieauguma tendenci pētāmajā periodā. Sievietēm incidences biežums statistiski ticami vidēji pieaug par 9,1 % (APC = 9,08 % gadā; 95 % TI 4,86–13,48; $p = 0,00076$), savukārt vīriešiem incidences pieaugums ir lēnāks un nav statistiski nozīmīgs (APC = 4,56 % gadā; 95 % TI 0,29–9,64; $p = 0,062$). Paralēluma tests norāda uz statistiski ticamām atšķirībām tendenču slīpumos starp dzimumiem, proti, incidences pieaugums sievietēm ir statistiski ticami straujāks nekā vīriešiem, neskatoties, ka incidences biežums vīriešiem ir augstāks nekā sievietēm (skat. 3.7.b attēlu).



3.7.a attēls. **IPS incidences biežums sievietēm un vīriešiem**



3.7.b attēls. **IPS incidences tendences sievietēm un vīriešiem**

3.3. Izdalītie *Streptococcus pneumoniae* serotipi pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību

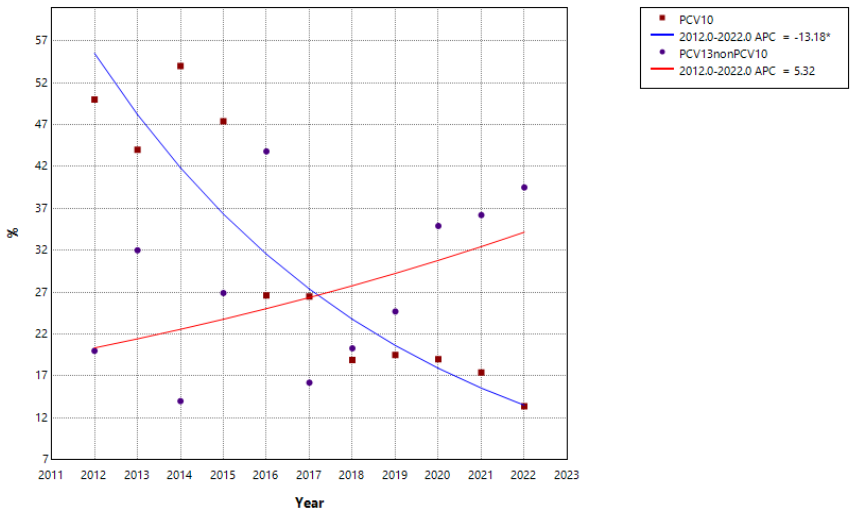
Pētāmajā periodā visiem invazīvu pneimokoku slimības pacientiem diagnozi apstiprināja laboratoriski, identificējot *S. pneumoniae* uzsējumā vai nosakot *S. pneumoniae* DNS, veicot polimerāzes ķēdes reakciju. Lielākajai daļai jeb 92,7 % (752/811, 95 % TI 90,7–94,4) *S. pneumoniae* izolātiem identificēja serotipu. Atlikušajiem 1,8 % (15/811; 95 % TI 1,04–3,03) no IPS slimniekiem no noteiktiem *S. pneumoniae* izolātiem nav informācijas par *S. pneumoniae* serotipēšanas veikšanu, 1,36 % (11/811; 95 % TI 0,68–2,41) *S. pneumoniae* serotips nav noteikts un 4,1 % (33/811; 95 % TI 2,82–5,67) tika veikta *S. pneumoniae* serotipēšana, bet serotipus neizdevās identificēt. Pētāmajā periodā novērots pakāpenisks identificēto *S. pneumoniae* serotipu skaita pieaugums. 2012. gadā tika identificēti 71,4 % (40/56; 95 % TI 57,79–82,70) *S. pneumoniae* serotipi no visiem IPS gadījumiem, savukārt 2022. gadā – 95 % (119/125; 95 % TI 89,85–98,22).

Analizētajā periodā visā pētāmajā slimnieku kopā tika noteikti 55 dažādi *S. pneumoniae* serotipi. No tiem tikai 18 % (10/55) ietilpst šajā laikā Latvijā izmantotās 10-valentās pneimokoku konjugētās vakcīnas (PCV10) sastāvā.

Visbiežāk pētāmajā periodā tika konstatēti 3. (17,4 %, 131/752, 95 % TI 14,8–20,3) un 19A (10,9 %, 82/752, 95 % TI 8,8–13,4) serotips (skat. 3.3. tabulu).

Pētāmajā periodā pakāpeniski samazinās to *S. pneumoniae* serotipu īpatsvars, kas ietilpst PCV10 vakcīnas sastāvā. *Joinpoint* regresijas analīzes norāda uz statistiski ticamu PCV10 serotipu samazinājuma tendenci pacientiem ar IPS pētāmajā periodā (p = 0,0001), kur statistiski ticami PCV10 serotipu īpatsvars samazinās vidēji par 13,2 % gadā (APC= −13,2 %; 95 % TI −16,28–−9,95; p = 0,0001). Savukārt PCV13 ne PCV10 serotipu īpatsvaram novērota pieauguma tendence, kas nebija statistiski ticama (APC = 5,32 % gadā; 95 % TI −2,43 līdz 13,68; p = 0,160). Paralēluma tests liecina, ka abu grupu tendenču slīpumi statistiski ticami

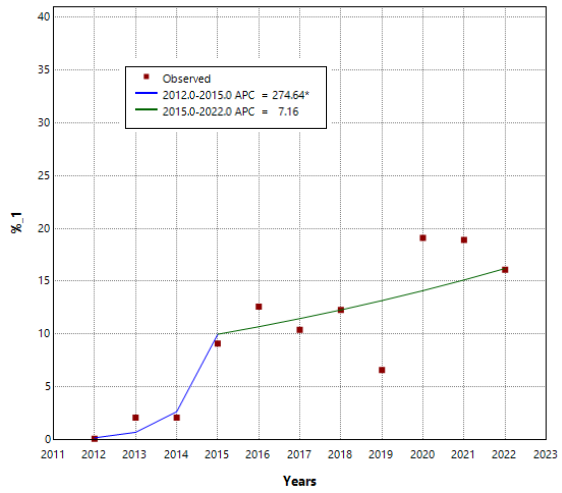
atšķiras (p = 0,0096), kas norāda uz serotipu struktūras pārbīdi pētāmajā periodā (skat. 3.8. attēlu).



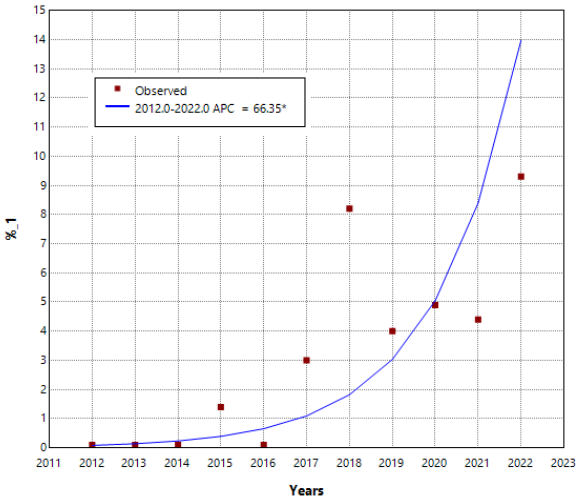
3.8. attēls. **PCV10 un PCV13 ne PCV10 *S. pneumoniae* serotipu dinamika invazīvas pneimokoku slimības gadījumos Latvijā, 2012–2022**

Joinpoint regresijas analīze liecina, ka novērotā 3. serotipa īpatsvara pieauguma tendence pētāmajā periodā nav statistiski nozīmīga. 3. serotipa īpatsvars no visiem identificētajiem *S. pneumoniae* serotipiem svārstījās no 17,5 % (7/40; 95 % TI 7,34–32,78) 2012. gadā līdz 29,7 % (19/64; 95 % TI 18,92–42,42) 2016. gadā, kas bija augstākais 3. serotipa īpatsvars pētāmajā periodā. 2022. gadā 3. serotipa īpatsvars bija 21,8 % (26/119; 95 % TI 14,8–30,35) (skat. 4. pielikumu). Tāpat pētāmajā periodā novērots arī 19A serotipa īpatsvara pieaugums, proti, ja 2013. gadā šis serotips tika identificēts 2 % gadījumu (1/50; 95 % TI 0,05–10,65), tad 2022. gadā tā īpatsvars sasniedza jau 15,9 % (19/119; 95 % TI 9,89–23,81) no visiem *S. pneumoniae* identificētajiem serotipiem (skat. 4. pielikumu). Neskatoties uz šo pieaugumu, statistiski nozīmīgas atšķirības starp šiem gadiem netika konstatētas. *Joinpoint* regresijas analīzē 19A serotipa īpatsvaram tika identificēts viens lūzumpunkts 2015. gadā. Periodā no 2012. līdz 2015. gadam novērots ļoti straujš un statistiski ticams 19A serotipa īpatsvara pieaugums (APC = 274,64 % gadā; 95 % TI 103,05–847,54; p < 0,00001), savukārt periodā no 2015. līdz 2022. gadam konstatēts neliels pieaugums, kas nebija statistiski ticams (APC = 7,16 % gadā; 95 % TI −23,11 līdz 27,51; p = 0,589). *S. pneumoniae* 6C serotipu, kurš neietilpst nevienā no pētāmajā periodā Latvijā pieejamajām vakcīnām, ar 2015. gadu sāka identificēt reģistrētajiem pacientiem ar IPS. 6C serotipa īpatsvars no visiem identificētajiem serotipiem 2015. gadā bija 1,3 % (1/78; 95 % TI 0,03–6,94), savukārt 2022. gadā tas palielinājās līdz 9,2 % (11/119; 95 % TI 4,71–15,94). *Joinpoint* regresijas analīze 6C serotipa īpatsvaram konstatē statistiski ticamu pieauguma tendenci. 6C serotipa īpatsvars vidēji

statistiski ticami pieaug par 66,3 % (APC = 66,35 %; 95 % TI 28,30–115,58; p < 0,000001) (skat. 3.9.a, 3.9.b attēlu).



3.9.a attēls. ***S. pneumoniae* 19A serotipa dinamika IPS gadījumos Latvijā, 2012–2022**



3.9.b attēls. ***S. pneumoniae* 6C serotipa dinamika IPS gadījumos Latvijā, 2012–2022**

3.3. tabula

Visbiežāk identificētie *S. pneumoniae* serotipi invazīvu pneimokoku slimību pacientiem, 2012–2022

***S. pneumoniae* serotips**	**Noteikto serotipu skaits, n**	**Noteikto serotipu īpatsvars no kopējā noteiktā serotipu skaita, %**	**95 % TI**
3[3,4,5,6]	131	17,4	14,8–20,3
19A[3,4,5,6]	82	10,9	8,8–13,4
4[1,2,3,4,5]	63	8,4	6,5–10,6
8[5,6]	61	8,1	6,26–10,30
19F[2,3,4,5,6]	35	4,7	3,26–6,41
9N[6]	35	4,7	3,26–6,41
6C[6]	29	3,9	2,60–5,49
7F[2,3,4,5,6]	26	3,5	2,27–5,03
22F[4,5,6]	23	3,1	1,95–4,55
23F[2,3,4,5,6]	21	2,8	1,74–4,24
Kopā visbiežākie serotipi	506	67,3	63,80–70,63
Citi serotipi	246	32,7	29,37–36,20
Kopā	752	–	–

Pētāmajā periodā no 41 *S. pneumoniae* izolāta, kas tika izdalīti pacientiem ar IPS vecumā **no nulle (0) līdz 17 gadiem,** 87,8 % (36/41; 95 % TI 73,80–95,92) bija serotipēti.

[1] PCV10
[2] PCV13
[3] PCV15
[4] PCV20
[5] PPSV23
[6] Nav nevienā vakcīnā

Visbiežāk sastopamais *S. pneumoniae* serotips bērniem ir 3. serotips – 16,7 % (6/36; 95 % TI 6,37–32,81) un 19A serotips – 11,1 % (skat. 5. pielikumu).

IPS pacientiem vecumā no **18 līdz 64 gadiem** pētāmajā periodā no 451 *S. pneumoniae* izolāta serotipēti bija 413 jeb 91,6 % (95 % TI 88,62–93,97). Visbiežāk sastopamais *S. pneumoniae* serotips pieaugušajiem ir 3. – 16,7 % (69/413; 95 % TI 13,24–20,66), 4. – 13,1 % (54/413; 95 % TI 9,98–16,71) un 19A serotips – 8 % (33/413; 95 % TI 5,56–11,04) (skat. 6. pielikumu).

Savukārt IPS pacientiem vecumā **no 65 gadiem** un vairāk pētāmajā periodā no 319 *S. pneumoniae* izolātiem serotipēti tika 303 jeb 95 % (95 % TI 91,98–97,11). Visbiežāk sastopamie *S. pneumoniae* serotipi senioriem vecumā no 65 gadiem ir 3. – 18,5 % (56/303; 95 % TI 14,27–23,32), 19A – 14,9 % (45/303; 95 % TI 11,04–19,36) un 8. serotips – 9,6 % (29/303; 95 % TI 6,50–13,46) (skat. 7. pielikumu).

3.4. *Streptococcus pneumoniae* serotipu antimikrobiālā jutība, kas noteikta pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību

Antimikrobiālā jutība pret penicilīnu, eritromicīnu vai cefotaksīmu/ceftriaksonu tika pārbaudīta 89,9 % (729/811; 95 % TI 87,61–91,88) *S. pneumoniae* izolātu no IPS pacientu gadījumiem. Visbiežāk *S. pneumoniae* antimikrobiālā jutība tika pārbaudīta pret eritromicīnu, penicilīnu un cefotaksīmu/ceftriaksonu – attiecīgi 89 % (722/811; 95 % TI 86,67–91,09), 88,9 % (721/811; 95 % TI 86,54–90,98) un 82,6 % (670/811; 95 % TI 79,83–85,16). Pētāmajā periodā tika atklāti 7,5 % (55/729; 95 % TI 5,73–9,71) rezistenti *S. pneumoniae* izolāti pacientiem ar IPS. *S. pneumoniae* izolātu antimikrobiālā rezistence tika konstatēta pret penicilīnu, eritromicīnu un cefotaksīmu/ceftriaksonu, attiecīgi 3,8 % (28/721; 95 % TI 2,60–5,56), 5,4 % (39/722; 95 % TI 3,87–7,31) un 1,2 % (8/670; 95 % TI 0,52–2,34) IPS gadījumu. Cefotaksīmam/ceftriaksonam ir ievērojami zemāka rezistence salīdzinājumā ar penicilīnu ($p = 0,001$) un eritromicīnu ($p < 0,001$). Starp rezistenci pret penicilīnu un eritromicīnu netika konstatētas būtiskas atšķirības ($p > 0,999$). Pētāmajā periodā netika konstatētas statistiski nozīmīgas *S. pneumoniae* izolātu kopējās rezistences izmaiņas laika gaitā ($\chi^2 = 17,615$; $p = 0,062$). Arī, izvērtējot rezistences dinamiku atsevišķi katram pētāmajam antimikrobiālajam līdzeklim, izmantojot *Joinpoint* regresijas analīzi, statistiski ticamas tendenču izmaiņas 2012.–2022. gadā netika konstatētas. Rezistence pret eritromicīnu 2012. gadā bija 8,5 % (4/47; 95 % TI 2,37–20,38). Visaugstākais rezistento izolātu īpatsvars tika novērots 2017. gadā – 15,2 % (10/66; 95 % TI 7,51–26,10) no visiem uz rezistenci pārbaudītajiem *S. pneumoniae* izolātiem. Savukārt 2022. gadā rezistence pret eritromicīnu bija 5,3 % (6/114; 95 % TI 1,96–11,10). Rezistence pret penicilīnu 2012. gadā bija 8,5 % (4/47; 95 % TI 2,37–20,38), un tas bija augstākais penicilīnrezistento *S. pneumoniae* izolātu īpatsvars

visā pētāmajā periodā. 2017. un 2021. gadā penicilīnrezistenti *S. pneumoniae* izolāti netika konstatēti. Gan 2012. gadā, gan periodā no 2015. līdz 2017. gadam, kā arī 2021. gadā IPS pacientu *S. pneumoniae* izolātos netika konstatēta rezistence pret cefotaksīmu/ceftriaksonu. Savukārt 2022. gadā rezistence pret cefotaksīmu/ceftriaksonu tika konstatēta 2,7 % gadījumu (3/111; 95 % TI 0,56–7,70), kas bija augstākais cefotaksīma/ceftriaksona rezistentu *S. pneumoniae* izolātu īpatsvars visā pētāmajā periodā.

Vecuma grupā 0–17 gadi, kur tika reģistrēts 41 IPS gadījums, rezistence pret antimikrobiālajiem preparātiem tika noteikta tikai zēnu vidū. Vienam zēnam līdz gada vecumam tika konstatēta 19F *S. pneumoniae* serotipa rezistence pret penicilīnu un eritromicīnu, savukārt vēl vienam zēnam līdz gada vecumam tika konstatēts netipējams *S. pneumoniae* izolāts, kurš bija rezistents pret eritromicīnu. Visaugstākais *S. pneumoniae* izolātu rezistences īpatsvars IPS pacientiem bija vecuma grupā 18–64 gadi (56,4 %, 31/55; 95 % TI 42,32–69,70), pēc tam vecuma grupai 65 gadi un vairāk – 40 % (22/55; 95 % TI 27,02–54,09) (skat. 8. pielikumu).

3.5. Klīniskās izpausmes pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību

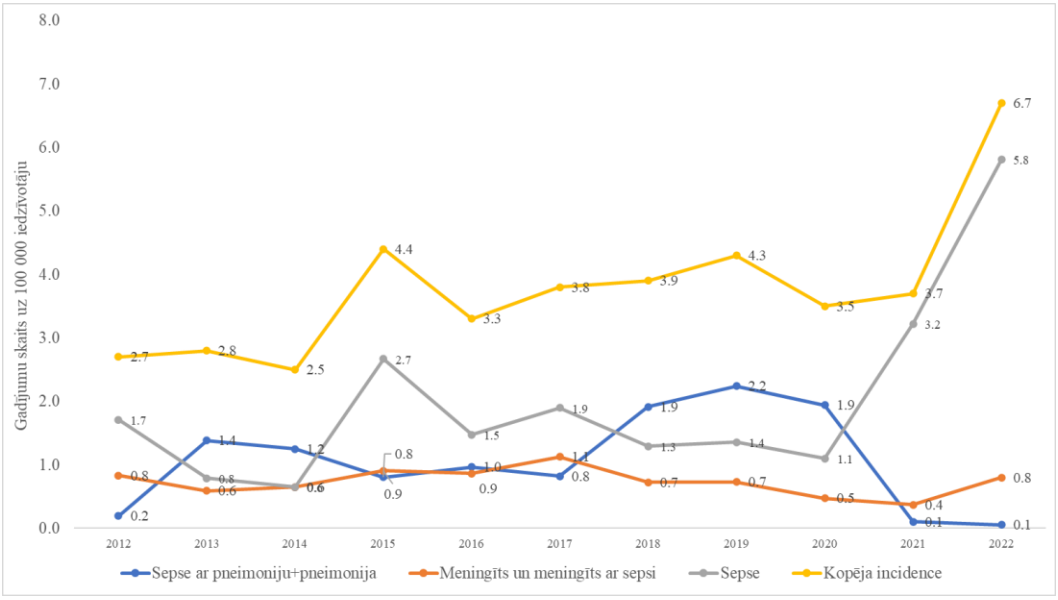
Pētāmajā periodā IPS klīniskās izpausmes tika kategorizētas piecās grupās: sepse, sepse ar pneimoniju, meningīts, meningīts ar sepsi un invazīvā pneimonija. Visbiežāk sastopamā klīniskā izpausme pētāmajā periodā IPS pacientiem ir sepse – 52,4 % (425/811; 95 % TI 48,90–55,89), kam seko sepse ar pneimoniju – 27,4 % (222/811; 95 % TI 24,33–30,58), meningīts – 14,8 % (120/811; 95 % TI 12,42–17,43), meningīts ar sepsi – 4,7 % (38/811; 95 % TI 3,34–6,38) un invazīvā pneimonija – 0,7 % (6/811; 95 % TI 0,27–1,60).

Tālākai analīzei IPS klīnisko izpausmju grupas tika apvienotas trijās grupās, iekļaujot invazīvo pneimoniju grupā "Sepse ar pneimoniju un invazīvā pneimonija":

1. grupa – IPS klīniskās izpausmes "**ar meningītu**" (apvienojot meningītu un meningītu ar sepsi) – 19,5 % (158/811; 95 % TI 16,81–22,38);

2. grupa – IPS klīniskās izpausmes "**sepse**" (IPS tikai ar sepsi) – 52,4 % (425/811; 95 % TI 48,9–55,89);

3. grupa – IPS klīniskās izpausmes "**ar pneimoniju**" (iekļaujot grupu "Sepse ar pneimoniju un invazīvā pneimonija") – 28,1 % (228/811; 95 % TI 25,04–31,34).



3.10. attēls. **Invazīvas pneimokoku slimības klīnisko izpausmju incidences biežums, 2012–2022**

Joinpoint regresijas analīze saistībā ar IPS klīnisko izpausmju incidenci periodā no 2012. līdz 2022. gadam neliecina par statistiski ticamām tendenču izmaiņām laika gaitā nevienā no analizētajām klīniskajām izpausmēm.

3.5.1. Invazīvas pneimokoku slimības klīniskā izpausme "ar meningītu"

Pētāmajā periodā tika reģistrēti 158 IPS gadījumi ar meningīta klīnisko izpausmi. No visām vecuma grupām visbiežāk klīniskā izpausme ar meningītu reģistrēta IPS pacientiem vecumā no 18 līdz 64 gadiem – 62,7 % (99/158; 95 % TI 54,62–70,21). Vīriešiem IPS ar meningītu tika novērota nedaudz biežāk nekā sievietēm, taču statistiski nenozīmīgi – 51,3 % (81/158; 95 % TI 43,20–59,29).

Statistiski nozīmīgas dzimuma atšķirības tika konstatētas dažādās vecuma grupās. Vecuma grupā 18–64 gadi IPS ar meningītu tika novērota biežāk vīriešiem nekā sievietēm – 61,6 % (61/99; 95 % TI 51,30–71,22), savukārt vecuma grupā 65+ otrādi, sievietēm biežāk nekā vīriešiem – 66,7 % (34/51; 95 % TI 52,08–79,24) (skat. 3.4. tabulu).

Pētāmajā periodā kopējais incidences biežums IPS ar meningītu bija 0,7 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju, kas ir statistiski ticami zemāks salīdzinājumā ar klīnisko izpausmi "ar pneimoniju" ($p < 0,003$) un ar klīnisko izpausmi "ar sepsi" ($p < 0,0001$) (skat. 3.10. attēlu).

3.4. tabula

IPS klīniskās izpausmes ar meningītu sadalījums vecuma un dzimuma grupās

Vecuma grupas	Vīrieši			Sievietes			Kopā vecuma grupā
	Gadījumu skaits, n	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*	*Gadījumu skaits, n*	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*	
0–17	3	37,50	8,52–75,51	5	62,50	24,49–91,48	8
18–64	61	61,61	51,30–71,22	38	38,38	28,78–48,70	99
65+	17	33,33	20,76–47,92	34	66,67	52,08–79,24	51
Kopā	81	51,27	43,20–59,29	77	48,73	40,71–56,80	158

Pētāmajā periodā no visiem IPS pacientiem ar meningītu tika serotipēti 82,3 % (130/158; 95 % TI 75,42–87,89) *S. pneumoniae* izolātu. Visbiežāk tika konstatēts 3., 6C un 8. *S. pneumoniae* serotips, 14,6 % (19/130; 95 % TI 9,03–21,88), 9,2 % (12/130; 95 % TI 4,86–15,57) un 6,2 % (8/130; 95 % TI 2,69–11,77) attiecīgi (skat. 9. pielikumu).

3.5.2. Invazīvas pneimokoku slimības klīniskā izpausme "sepse"

Pētāmajā periodā tika reģistrēti 425 IPS gadījumi, kur slimības klīniskā izpausme bija tikai sepse. Statistiski ticami biežāk sepse tika noteikta IPS pacientiem vecumā no 18 līdz 64 gadiem – 52,2 % (222/425; 95 % TI 47,37–57,07), savukārt bērniem sepses īpatsvars bija 6,6 % (28/425; 95 % TI 4,42–9,38), bet senioriem vecumā 65+ gadi – 41,2 % (175/452; 95 % TI 36,46–46,02). Vīriešiem IPS sepse tika novērota biežāk nekā sievietēm – 62,6 % (266/452; 95 % TI 57,80–67,20), turklāt atšķirības dzimumu grupās bija statistiski ticamas (skat. 3.5. tabulu).

Pētāmajā periodā kopējais incidences biežums klīniskai izpausmei "sepse" bija divi gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju, kas ir statistiski ticami augstāks salīdzinājumā ar citām klīniskām izpausmēm ($p < 0,0001$) (skat. 3.10. attēlu).

3.5. tabula

IPS sepses gadījumu sadalījums pēc dzimuma un vecuma grupām

Vecuma grupas	Vīrieši			Sievietes			Kopā vecuma grupā
	Gadījumu skaits, n	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*	*Gadījumu skaits, n*	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*	
0–17	18	64,3	44,07–81,36	10	35,7	18,64–55,93	28
18–64	167	75,2	69,01–80,76	55	24,8	19,24–30,99	222
65+	81	46,3	38,73–53,97	94	53,7	46,03–61,27	175
Kopā	266	62,6	57,80–67,20	159	37,4	32,80–42,20	425

Pētāmajā periodā IPS pacientiem ar klīnisko izpausmi "sepse" tika serotipēti 94,8 % (403/425; 95 % TI 92,27–96,73) *S. pneumoniae* izolātu. Visbiežāk tika konstatēts *S. pneumoniae* 3., 19A, 4. un 8. serotips, attiecīgi 18,1 % (73/403; 95 % TI 14,48–22,23), 12,2 % (49/403; 95 % TI 9,13–15,75) un 7,4 % (4. un 8. *S. pneumoniae* serotips) (30/403; 95 %

TI 5,08–10,46). Tomēr atšķirības starp serotipiem nebija statistiski ticamas (skat. 10. pielikumu).

3.5.3. Invazīvas pneimokoku slimības klīniskā izpausme "ar pneimoniju"

Pētāmajā periodā tika reģistrēti 228 IPS gadījumi, kur slimības klīniskā izpausme bija "ar pneimoniju". Starp IPS "ar pneimoniju" pacientiem 57 % (130/228; 95 % TI 50,32–63,53) bija vecumā no 18 līdz 64 gadiem, 2 % (5/228; 95 % TI 0,72–5,04) bērni, bet 41 % (93/228; 95 % TI 34,35–47,47) seniori vecumā 65+ gadi. Salīdzinot vecuma grupas, atšķirības bija statistiski nozīmīgas. Vīriešiem IPS "ar pneimoniju" tika novērota biežāk – 61,8 % (141/228; 95 % TI 55,20–68,18) nekā sievietēm – 38,2 % (87/228; 95 % TI 31,82–44,80), un atšķirības dzimumu grupās bija statistiski ticamas (skat. 3.6. tabulu).

Pētāmajā periodā kopējais incidences biežums IPS "ar pneimoniju" bija 1,1 gadījums uz 100 000 iedzīvotāju, kas ir statistiski ticami augstāks salīdzinājumā ar klīnisko izpausmi IPS "ar meningītu" ($p < 0,0003$), bet statistiski ticami zemāks salīdzinājumā ar sepsi ($p < 0,0001$) (skat. 3.10. attēlu).

3.6. tabula

IPS sepses gadījumu sadalījums pēc dzimuma trijās vecuma grupās

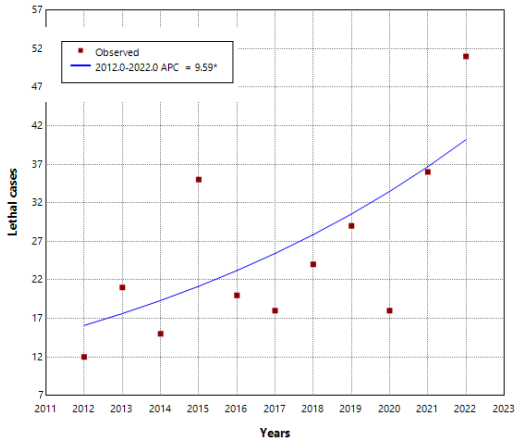
Vecuma grupas	**Vīrieši**			**Sievietes**			**Kopā vecuma grupā**
	Gadījumu skaits, n	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*	*Gadījumu skaits, n*	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*	
0–17	3	60,0	14,66–94,73	2	40,0	5,27–85,34	5
18–64	89	68,5	59,73–76,33	41	31,5	23,67–40,27	130
65+	49	52,7	42,06–63,14	44	47,3	36,86–57,94	93
Kopā dzimumu grupā	141	61,8	55,20–68,18	87	38,2	31,82–44,80	228

Pētāmajā periodā 219 no 228 IPS pacientiem "ar pneimoniju" tika serotipēti *S. pneumoniae* izolāti – 96,1 % (95 % TI 92,64–98,18). Visbiežāk tika konstatēti *S. pneumoniae* 3., (17,8 %, 39/218; 95 % TI 12,98–23,53), 19A (12,3 %, 27/219; 95 % TI 8,28–17,43) un 8. (10,5 %, 23/219; 95 % TI 6,78–15,34) serotips. Tomēr atšķirības starp serotipiem nebija statistiski ticamas (skat. 11. pielikumu).

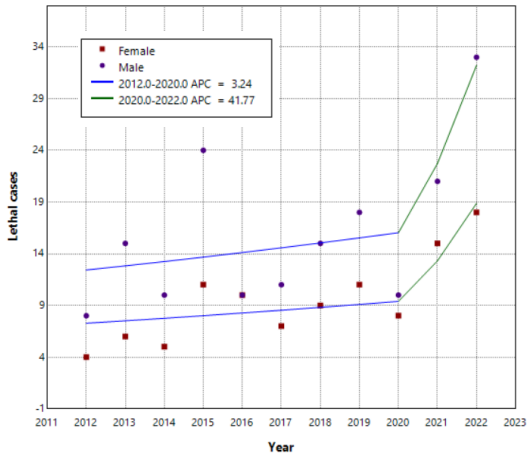
3.6. Letāli iznākumi pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību

Periodā no 2012. līdz 2022. gadam reģistrēti 279 letāli iznākumi pacientiem ar IPS, kas veido 34,4 % kopējo letalitāti (279/811; 95 % TI 31,21–37,74). Salīdzinoši pētītajā periodā viszemākā letalitāte novērota 2012. gadā – 21,4 % (12/56; 95 % TI 11,59–34,44), bet, pakāpeniski pieaugot, 2021. gadā tā sasniedza augstāko līmeni – 51,4 % (36/70; 95 % TI 39,17–63,56) (skat. 3.7. tabulu). *Joinpoint* regresijas analīzes rezultāti norāda uz statistiski

ticamu letālu gadījumu pieauguma dinamiku (slīpuma koeficients p = 0,0159). Turklāt letālu gadījumu skaits gadā statistiski ticami pieaug vidēji par 9,59 % (APC = 9,59 %; 95 % TI 3,56–17,43; p = 0,0016) (skat. 3.11.a attēlu). *Joinpoint* regresijas analīze dzimumu grupās norāda, kaut arī gan vīriešiem, gan sievietēm identificēts viens lūzumpunkts 2020. gadā ar strauju nāves gadījumu skaita pieaugumu, šis pieaugums nav statistiski nozīmīgs (skat. 3.11.b attēlu).



3.11.a attēls. **IPS gadījumi ar letālu iznākumu, 2012–2022**



3.11.b attēls. **IPS gadījumi ar letālu iznākumu vīriešiem un sievietēm, 2012–2022**

3.7. tabula

IPS letālu iznākumu skaits un īpatsvars, 2012–2022

Gadi	Gadījumu skaits kopā	IPS letālu iznākumu skaits	IPS letalitāte, %	95 % TI
2012.	56	12	21,4	11,59–34,44
2013.	56	21	37,5	24,92–51,45
2014.	51	15	29,4	17,49–43,83
2015.	87	35	40,2	29,85–51,29
2016.	65	20	30,8	19,91–43,45
2017.	75	18	24,0	14,89–35,25
2018.	76	24	31,6	21,39–43,26
2019.	83	29	34,9	24,80–46,19
2020.	67	18	26,9	16,76–39,10
2021.	70	36	51,4	39,17–63,56
2022.	125	51	40,8	32,10–49,95
Kopā	811	279	34,4	19,26–25,09

3.6.1. Pacientu ar invazīvas pneimokoku slimības letāliem iznākumiem vecums un dzimums

Visaugstākā letalitāte analizētajā periodā tika novērota IPS pacientiem vecumā 65 gadi un vairāk – 45,7 % (146/319; 95 % TI 40,21–51,41), vecumā no 18 līdz 64 gadiem letalitāte bija 29,3 % (132/451; 95 % TI 25,11–33,70), savukārt bērniem pētāmajā periodā tika reģistrēts

tikai viens letāls iznākums, kas ir 2,4 % no visiem IPS gadījumiem (1/41; 95 % TI 0,06–12,86) (skat. 3.8. tabulu). Turklāt atšķirības starp vecuma grupām ir statistiski ticamas.

3.8. tabula

Letalitāte pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību pēc vecuma grupām, 2012–2022

Vecuma grupa	Letālu gadījumu skaits	IPS gadījumu skaits	Letalitāte, %	95 % TI
0–17	1	41	2,44	0,06–12,86
18–64	132	451	29,27	25,11–33,70
65 un vairāk	146	319	45,77	40,21–51,41

Salīdzinot dzimumus, augstāka letalitāte pētāmajā periodā tika konstatēta vīriešiem – 35,9 % (175/488; 95 %TI:31,60 – 40,29), tomēr atšķirības starp dzimumiem nebija statistiski ticamas. Savukārt gan sievietēm, gan vīriešiem augstāka letalitāte tika novērota pacientiem ar IPS vecumā no 65 gadiem un vairāk, turklāt atšķirības starp vecuma grupām ir statistiski ticamas (skat. 3.9. tabulu).

3.9. tabula

Kopējā letalitāte pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību vecuma un dzimuma grupās, 2012–2022

Vecuma grupa	Sievietes				Vīrieši			
	IPS gadījumu skaits	*Letālu gadījumu skaits*	*Letalitāte, %*	*95 % TI*	*IPS gadījumu skaits*	*Letālu gadījumu skaits*	*Letalitāte, %*	*95 % TI*
0–17	17	0	0		24	1	4,2	0,11–21,12
18–64	134	28	20,9	14,36–28,76	317	104	32,8	27,66–38,28
65+	172	76	44,2	36,63–51,94	147	70	47,6	39,33–56,01
Kopā dzimumu grupā	323	104	32,2	27,13–37,59	488	175	35,9	31,60–40,29

Vienfaktora loģistiskās regresijas analīzes rezultāti norāda, ka pētāmajā periodā pacientiem ar IPS vecumā no 65 un vairāk gadu ir statistiski ticami augstākas letāla iznākuma izredzes, saslimstot ar invazīvu pneimokoku slimību, nekā pārējās divās vecuma grupās (skat. 3.10. tabulu).

3.10. tabula

Vecuma grupu saistība ar letālu iznākumu pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību, vienfaktora analīze

Vecuma grupas	IPS gadījumu skaits	Letālu gadījumu skaits	Letalitāte, %	95 % TI	Nesamērots IA	95 % TI	p vērtība
0–17	41	1	2,4	0,06–12,86	Ref.		
18–64	451	132	29,3	25,11–33,70	16,6	2,25–121,65	0,006
65+	319	146	45,8	40,21–51,41	33,8	4,58–248,56	< 0,001
Kopā	811	279	34,4	31,13–37,79	–		

3.6.2. Izdalītie *Streptococcus pneumoniae* serotipi un to antimikrobiālā jutība pacientiem ar invazīvas pneimokoku slimības letāliem iznākumiem

Pētāmajā periodā no visiem noteiktiem *S. pneumoniae* izolātiem IPS pacientiem ar letālu iznākumu 94,98 % (265/279; 95 % TI 91,72–97,23) tika serotipēti. Savukārt 0,71 % (2/279; 95 % TI 0,09–2,57) no noteiktiem *S. pneumoniae* izolātiem nav informācijas par *S. pneumoniae* serotipēšanas veikšanu, 0,71 % (2/279; 95 % TI 0,09–2,57) *S. pneumoniae* serotips nav noteikts un 3,58 % (10/279; 95 % TI 1,73–6,49) tika veikta *S. pneumoniae* serotipēšana, bet neizdevās serotipus identificēt. No serotipēšanā konstatētajiem 55 dažādiem *S. pneumoniae* serotipiem 69,1 % jeb 38 veidi (95 % TI 55,19–80,85) tika konstatēti mirušajiem IPS pacientiem.

Turklāt tādi *S. pneumoniae* serotipi kā 10F (1), 17A (1), 28A (1), 33. (1) un 37. (2) tika konstatēti tikai IPS pacientiem ar letālu iznākumu.

Mirušajiem pacientiem visbiežāk tika konstatēti *S. pneumoniae* 3. (19,2 %, 51/265; 95 % TI 14,68–24,52), 19A (13,6 %, 36/265; 95 % TI 9,70–18,31) un 8. (7,9 %, 21/265; 95 % TI 4,97–11,86) serotipi. Šie trīs serotipu veidi atrasti 40,7 % (108/265; 95 % TI 34,78–46,94) mirušo pacientu ar noteiktiem *S. pneumoniae* serotipiem.

S. pneumoniae 3. serotips tika atklāts arī vienīgajam mirušajam vienu gadu vecajam pacientam.

Turpmāk, apskatot atsevišķi katru no vecuma grupām, konstatē līdzības. Pētāmajā periodā starp visiem 132 noteiktiem *S. pneumoniae* izolātiem IPS pacientiem ar letālu iznākumu vecumā **no 18 līdz 64 gadiem** 124 jeb 93,93 % (95 % TI 88,41–97,35) tika serotipēti. Šajā vecuma grupā visbiežāk pacientiem ar letālu IPS iznākumu tika konstatēts 3. serotips – 18,55 % (23/124; 95 % TI 12,14–26,52), 4. serotips – 10,48 % (13/124; 95 % TI 5,70–17,26) un 19A serotips – 9,68 % (12/124; 95 % TI 5,10–16,29).

Savukārt vecumā **no 65 gadiem un vairāk** no visiem noteiktiem *S. pneumoniae* izolātiem IPS pacientiem ar letālu iznākumu **serotipēti tika** 140 jeb 95,89 % (140/146; 95 % TI 91,27–98,48). Visbiežāk jeb 27 gadījumos no 140 tika konstatēts 3. serotips – 19,29 % (95 % TI 13,11–26,80), 19A serotips – 17,14 % (24/140; 95 % TI 11,30–24,42) un 8. serotips – 10 % (14/140; 95 % TI 5,58–16,21).

Salīdzinot starp dzimumiem, pētāmajā periodā no IPS mirušām **sievietēm** (104 gadījumi) 98 gadījumos *S. pneumoniae* izolāti tika serotipēti – 94,23 % (95 % TI 87,87–97,85). No IPS mirušām sievietēm, kurām noteica serotipus, visbiežāk jeb 27 gadījumos konstatēja 3. serotipu – 19,29 % (95 % TI 13,11–26,80), 19A serotipu – 17,14 % (24/98; 95 % TI 11,30–24,42) un 9N serotipu – 7,14 % (7/98; 95 % TI 2,92–14,16).

Savukārt ar IPS mirušajiem 175 **vīriešiem** *S. pneumoniae* serotipi tika noteikti 167 izolātiem jeb 95,42 % gadījumu (95 % TI 91,19–98,01). Līdzīgi kā sievietēm, arī vīriešiem ar letālu IPS iznākumu visbiežāk konstatēja 3. serotipu – 19,76 % (33/167; 95 % TI 14,01–26,62), 19A serotipu – 11,37 % (19/167; 95 % TI 6,99–17,20) un 8. *S. pneumoniae* serotipu – 8,98 % (15/167; 95 % TI 5,11–14,38). Viss noteikto *S. pneumoniae* serotipu klāsts pacientiem ar letālu IPS iznākumu ir pieejams 12. pielikumā.

Sagrupējot *S. pneumoniae* serotipus atbilstoši vakcīnas pret pneimokoku infekciju sastāvā esošiem *S. pneumoniae* serotipiem, pacientiem ar IPS, kam konstatēti PCV13 vakcīnas sastāvā esošie *S. pneumoniae* serotipi (3., 6A, 19A), kas nav iekļauti PCV10 vakcīnas sastāvā, tika novērota augstāka letalitāte salīdzinājumā ar PCV10 sastāvā esošiem serotipiem, attiecīgi 41,55 % (91/219; 95 % TI 34,95–48,39) un 28,27 % (60/210; 95 % TI 22,57–35,19). Senioriem vecumā no 65 gadiem, kuriem tika konstatēti *S. pneumoniae* serotipi, kas ietilpst PCV13 vakcīnas sastāvā un nav iekļauti PCV10 vakcīnas sastāvā, ir augstāka letalitāte, attiecīgi 52,38 % (55/105; 95 % TI 42,40–62,22) un 46,55 % (27/58; 95 % TI 33,34–60,13). Tomēr atšķirības starp serotipu grupām minētajā vecuma grupā nebija statistiski nozīmīgas (skat. 13. pielikumu).

Darbā tika **novērtēta saistība starp letāliem iznākumiem un rezistenci**. Pētāmajā periodā netika konstatēta statistiski būtiska atšķirība starp letāliem iznākumiem IPS pacientiem, kuriem tika konstatēti rezistenti *S. pneumoniae* izolāti, ar IPS pacientiem bez rezistences pret antimikrobiālajiem līdzekļiem, attiecīgi 30,9 % (17/55; 95 % TI 19,15–44,81) un 34,7 % (262/756; 95 % TI 31,26–38,17). Senioriem vecumā 65 gadi un vairāk letalitāte bija 36,6 % (8/22; 95 % TI 17,22–59,34), kas ir augstāka nekā vecumā no 18 līdz 64 gadiem – 29,03 % (9/31; 95 % TI 14,22–48,04), taču atšķirības nebija statistiski nozīmīgas.

Turpmāk tiks apskatīts letalitātes sadalījums un atšķirības IPS pacientiem ar antimikrobiālo rezistenci saistībā ar biežāk izdalītiem *S. pneumoniae* serotipiem. 19A serotipa gadījumā starp IPS pacientiem ar AMR letalitāte bija 29,4 % (5/17; 95 % TI 10,31–55,9), bet

pacientiem bez konstatētas rezistences pret antimikrobiālajiem līdzekļiem – 12,2 % (32/262; 95 % TI 8,51–16,8); 14. serotipa gadījumā letalitāte IPS pacientiem ar AMR bija 23,5 % (4/17; 95 % TI 6,81–49,90), bet IPS pacientiem bez rezistences pret antimikrobiālajiem līdzekļiem – 1,2 % (3/262; 95 % TI 0,24–3,31); pacientiem ar izdalītu 19F serotipu attiecīgi 23,5 %, 4/17; 95 % TI 6,81–49,90) un 4,6 % (12/262; 95 % TI 2,39–7,86).

Pētāmajā periodā letalitāte IPS pacientiem, kuriem tika konstatēti pret penicilīnu rezistenti *S. pneumoniae* izolāti, bija 35,7 % (10/28; 95 % TI 18,65–55,93), bet letalitāte pacientiem, kuriem nebija rezistence pret penicilīna grupas medikamentiem, bija 36,1 % (250/693; 95 % TI 32,49–39,78). Letalitāte IPS pacientiem, kuriem tika konstatēti pret eritromicīnu rezistenti *S. pneumoniae* izolāti, bija 38,5 % (15/39; 95 % TI 23,36–55,38), bet tiem, kuriem nebija – 35,4 % (242/683; 95 % TI 31,84–39,15). Savukārt starp tiem, kuriem konstatēti pret ceftriaksonu/cefotaksīmu rezistenti *S. pneumoniae* izolāti, letalitāte bija pat 62,5 % (5/8; 95 % TI 24,49–91,48), bet letalitāte pacientiem, kuriem nebija rezistences pret ceftriaksonu/cefotaksīmu – 36,3 % (240/662; 95 % TI 32,58–40,05) (skat. 3.11. tabulu).

3.11. tabula

Rezistences pret antimikrobiālajiem līdzekļiem saistība ar letālu iznākumu pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību, vienfaktora analīze

Rezistence	IPS gadījumu skaits	Letālu gadījumu skaits	Letalitāte, %	95 % TI	Nesamērots IA	95 %TI	p vērtība
Rezistence pret kaut vienu no pētāmajiem antimikrobiālajiem līdzekļiem							
Jā	55	17	30,9	19,15–4,81	0,78	0,43–1,41	0,420
Nē	756	262	34,7	31,26–8,17	Ref.		
Rezistence pret penicilīnu							
Rezistents	28	10	35,7	18,65–55,93	0,98	0,44–2,16	0,969
Nav testēts uz AMR	90	19	21,1	13,21–30,99	0,47	0,27–0,80	0,006
Jutīgs	693	250	36,1	32,49–39,78	Ref.		
Rezistence pret eritromicīnu							
Rezistents	39	15	38,5	23,36–55,38	1,14	0,58–2,21	0,701
Nav testēts uz AMR	89	22	24,7	16,19–35,00	0,59	0,36–0,99	0,047
Jutīgs	683	242	35,4	31,84–39,15	Ref.		
Rezistence pret ceftriaksonu/cefotaksīmu							
Rezistents	8	5	62,5	24,49–91,48	2,93	0,69–12,37	0,143
Nav testēts uz AMR	141	34	24,11	17,31–32,03	0,559	0,36–0,84	0,006
Jutīgs	662	240	36,25	32,58–40,05	Ref.		

3.6.3. Klīniskās izpausmes pacientiem ar letālu invazīvas pneimokoku slimības iznākumu

Pētāmajā periodā visaugstākā letalitāte tika konstatēta IPS pacientiem ar pneimonijas klīnisko izpausmi (pneimonija ar sepsi un invazīvā pneimonija) – 37,7 % (86/228; 95 % TI 31,41–44,36), tomēr atšķirības starp klīnisko izpausmju grupām nebija statistiski ticamas (skat. 3.12. tabulu).

3.12. tabula

Klīniskās izpausmes un letalitāte pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību

IPS klīniskās izpausmes	IPS klīniskās izpausmes precizējums	IPS gadījumu skaits	Letālu gadījumu skaits	Letalitāte, %	95 % TI
Ar meningītu	Meningīts un meningīts ar sepsi	158	45	28,5	21,59–36,20
Sepse	Tikai sepse	425	148	34,8	30,30–39,56
Ar pneimoniju	Pneimonija ar sepsi un invazīvā pneimonija	228	86	37,7	31,41–44,36

Letalitātes raksturojums pacientiem ar invazīvas pneimokoku slimības klīnisko izpausmi "ar meningītu"

Pētāmajā periodā reģistrēti 158 gadījumi, kuros IPS noritēja ar meningīta izpausmēm. 45 IPS pacientiem slimība beidzās letāli, kas veido letalitātes rādītāju 28,5 % (95 % TI 21,59–36,20). Katru gadu IPS letālu iznākumu skaits ir samērā neliels un atšķirības laika gaitā nav statistiski nozīmīgas (χ^2 = 9,924, p vērtība = 0,447). Viszemākais 11,8 % (2/17; 95 % TI 1,46–36,44) letālu gadījumu īpatsvars tika konstatēts 2012. gadā, bet visaugstākais 57 % (4/7; 95 % TI 18,41–90,10) 2021. gadā (skat. 3.13. tabulu).

3.13. tabula

Letālu gadījumu īpatsvars IPS pacientiem ar meningīta klīnisko izpausmi

Gads	IPS ar meningītu gadījumu skaits kopā	IPS ar meningītu letālu gadījumu skaits	IPS letalitāte ar klīnisko izpausmi "ar meningītu" %	95 % TI
2012.	17	2	11,8	1,46–36,44
2013.	12	4	33,3	9,92–65,11
2014.	13	4	30,8	9,09–61,43
2015.	18	8	44,4	21,53–69,24
2016.	17	6	35,3	14,21–61,67
2017.	22	4	18,2	5,19–40,28
2018.	14	3	21,4	4,66–50,80
2019.	14	3	21,4	4,66–50,80
2020.	9	3	33,3	7,49–70,07
2021.	7	4	57,1	18,41–90,10
2022.	15	4	26,7	7,79–55,10
Kopā	**158**	**45**	**28,5**	21,59–36,20
χ^2	9,924			
p vērtība	0,447			

Rezultāti norāda, ka IPS letalitāte pacientiem ar klīnisko izpausmi "ar meningītu" ir augstāka vecumā 65 gadi un vairāk, veidojot 35,3 % (18/51; 95 % TI 22,43–49,93), kamēr vecuma grupā 18–64 gadi bija par 12 procentpunktiem mazāka, proti, 27,3 % (27/99; 95 % TI 18,80–37,15), turklāt šīs atšķirības bija statistiski ticamas. Letalitāte no IPS ar meningītu vīriešiem un sievietēm ir salīdzinoši līdzīgas, attiecīgi reģistrēta 29,6 % (24/81; 95 % TI 19,99–40,81) un 27,3 % (21/77; 95 % TI 17,77–38,62).

Mirušajiem IPS pacientiem ar meningīta klīnisko izpausmi pētāmajā periodā 84,4 % gadījumu tika noteikts *S. pneumoniae* izolātu serotips (38/45; 95 % TI 70,54–93,51). No serotipētiem izolātiem vislielākais letālu gadījumu īpatsvars tika novērots, konstatējot 3. un 8. *S. pneumoniae* serotipus – katrs 13,2 % (5/38; 95 % TI 4,41–28,09) (skat. 14. pielikumu).

Letalitātes raksturojums pacientiem ar invazīvas pneimokoku slimības klīnisko izpausmi "sepse"

Pētāmajā periodā IPS ar sepses klīnisko izpausmi noritēja 425 pacientiem, turklāt 148 gadījumi jeb 34,8 % beidzās ar letālu iznākumu (95 % TI 30,30–39,56). Katru gadu IPS ar sepsi letālu iznākumu skaits ir samērā neliels, bet, neskatoties uz to, pētāmajā periodā novēro statistiski ticamu letālu gadījumu skaita pieaugumu (χ^2 = 18,77, p vērtība = 0,043).Viszemākā letalitāte pacientiem ar IPS klīnisko izpausmi "sepse" reģistrēta 2016. gadā – 17,2 % (5/29; 95 % TI 5,85–35,77), bet visaugstākā līdzīgi kā IPS ar meningītu klīnisko izpausmi 2021. gadā – 50,8 % (31/61; 95 % TI 37,70–63,86) (skat. 3.14. tabulu).

3.14. tabula

Letālu gadījumu īpatsvars IPS pacientiem ar sepses klīnisko izpausmi

Gadi	IPS ar sepsi gadījumu skaits kopā	Letālu gadījumu skaits	%	95 % TI
2012.	35	8	22,9	10,42–40,14
2013.	16	5	31,3	11,02–58,66
2014.	13	4	30,8	9,09–61,43
2015.	53	19	35,8	23,14–50,20
2016.	29	5	17,2	5,85–35,77
2017.	37	10	27,0	13,79–44,12
2018.	25	8	32,0	14,95–53,50
2019.	26	7	26,9	11,57–47,79
2020.	21	5	23,8	8,22–47,17
2021.	61	31	50,8	37,70–63,86
2022.	109	46	42,2	32,80–52,04
Kopā	**425**	**148**	**34,8**	30,30–39,56
χ^2	18,77			
p vērtība	0,043			

Rezultāti norāda, ka IPS letalitāte gados vecākiem pacientiem ar sepsi ir lielāka. Salīdzinoši vecumā 65 gadi un vairāk mirušo īpatsvars starp pacientiem bija 47,4 % (83/175;

95 % TI 39,84–55,10), savukārt vecuma grupā 18–64 gadi tikai 29,3 % (65/222; 95 % TI 23,38–35,74), turklāt šīs atšķirības bija statistiski ticamas. Salīdzinot dzimumus, IPS ar sepses klīnisko izpausmi letalitāte vīriešiem bija 35 % (93/266; 95 % TI 29,24–41,02), līdzīga arī sievietēm – 34,6 % (55/159; 95 % TI 27,24–42,53).

Pētāmajā periodā IPS pacientiem ar klīnisko izpausmi "sepse" un letālu iznākumu 96,6 % gadījumu tika noteikts *S. pneumoniae* serotips (143/148; 95 % TI 92,29–98,89). No serotipētiem 143 *S. pneumoniae* izolātiem augstākais letālu gadījumu īpatsvars tika novērots, konstatējot 3. un 19A *S. pneumoniae* serotipu, attiecīgi 21,7 % (31/143; 95 % TI 15,23–29,34) un 14,7 % (21/143; 95 % TI 9,33–21,57) (skat. 15. pielikumu).

Letalitātes raksturojums pacientiem ar invazīvas pneimokoku slimības klīnisko izpausmi "ar pneimoniju"

Pētāmajā periodā 228 IPS gadījumi noritēja ar pneimonijas simptomātiku, no kuriem 86 beidzās ar pacienta nāvi, veidojot perioda letalitāti 37,7 % (95 % TI 31,4–44,36). Katru gadu IPS letālu iznākumu skaits ir samērā neliels, netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības laika gaitā (χ^2 = 8,91, p vērtība = 0,541). Gan kopējais gadījumu skaits, gan letalitāte IPS pacientiem ar pneimonijas klīnisko izpausmi ir ļoti svārstīga – no dažiem gadījumiem līdz vairākiem desmitiem. Mazais gadījumu skaits ierobežo detalizētāku analīzi, taču viszemākā IPS letalitāte – 25 % (4/16; 95 % TI 7,27–52,38) – tika konstatēta 2017. gadā, bet visaugstākā 2022. gadā, kad nomira viens vienīgais šīs klīniskās izpausmes pacients (skat. 3.15. tabulu).

3.15. tabula

Letālu gadījumu īpatsvars IPS pacientiem ar klīnisko izpausmi "ar pneimoniju"

Gadi	IPS ar pneimoniju gadījumu skaits kopā	Letālu gadījumu skaits	%	95 % TI
2012.	4	2	50,0	6,76–93,24
2013.	28	12	42,9	24,46–62,82
2014.	25	7	28,0	12,07–49,39
2015.	16	8	50,0	24,65–75,35
2016.	19	9	47,4	24,45–71,14
2017.	16	4	25,0	7,27–52,38
2018.	37	13	35,1	20,21–52,54
2019.	43	19	44,2	29,08–60,12
2020.	37	10	27,0	13,79–44,12
2021.	2	1	50,0	1,26–98,74
2022.	1	1	100,0	2,50–100*
Kopā	**228**	**86**	**37,7**	31,41–44,36
χ^2	10			
p vērtība	< 0,001			

* Vienpusējs 97,5 % ticamības intervāls

Netika novērotas statistiski ticamas atšķirības letalitātē gan dzimuma, gan vecuma grupās, gan noteiktos *S. pneumoniae* serotipos (skat. 16. pielikumu).

3.6.4. Daudzfaktoru analīze letāla iznākuma izredžu noteikšanai

Veicot vienfaktora loģistiskās regresijas analīzi, tika pārbaudītas saistības starp IPS letālu iznākumu un noteiktiem faktoriem atsevišķi:

- vecuma grupas (0–17, 18–64, 65+);
- dzimums (vīrietis, sieviete);
- IPS klīniskās izpausmes "sepse", "ar meningītu" un "ar pneimoniju";
- *S. pneumoniae* serotipi, kas sagrupēti pēc vakcīnas pret pneimokoku infekciju sastāvā esošiem serotipiem (PCV10, PCV13, PCV15, PCV20, PPSV23 un NonVacc);
- rezistence pret kaut vienu no pētāmajiem antimikrobiālajiem līdzekļiem:
  - rezistence pret penicilīnu (rezistents/nav testēts/jutīgs),
  - rezistence pret eritromicīnu (rezistents/nav testēts/jutīgs),
  - rezistence pret ceftriaksonu/cefotaksīmu (rezistents/nav testēts/jutīgs).

Regresijas rezultātā tika noteikts, ka pacientiem ar IPS, kas pētāmajā periodā bija vecumā no 65 gadi un vairāk, ir statistiski ticami augstākas letāla IPS iznākuma izredzes nekā tiem, kuri pētāmajā periodā bija vecumā no 18 līdz 64 gadiem (nesamērotas IA = 2,04, 95 % TI 1,41–2,75, p vērtība < 0,001). Pacientiem, kuriem IPS ierosināja serotipu grupa, kas iekļauta PCV13 vakcīnā (3., 6A, 19A), bet nav iekļauta PCV10 vakcīnas sastāvā, tika konstatētas statistiski ticami augstākas letāla IPS iznākuma izredzes nekā pacientiem, kuru IPS serotipu ierosinātāji ir iekļauti tikai PCV10 vakcīnā – nesamērotas IA = 1,75 (95 % TI 1,17–2,62, p vērtība = 0,006).

Veicot faktoru savstarpējo samērošanu, ievietojot faktorus, kuru nesamērotas izredžu attiecības bija vairāk par vienu (vecuma grupas, rezistence pret eritromicīnu, rezistence pret ceftriaksonu/cefotoksīmu, dzimums, *S. pneumoniae* serotipu grupa, klīniskās izpausmes "sepse" un "ar pneimoniju") modeli, daudzfaktoru loģistiskā regresijā izzuda statistiski ticama saistība IPS letālam iznākumam, ja slimniekam IPS izraisījusi serotipu grupa, kas iekļauta PCV13 vakcīnā. Izredzes IPS letālam iznākumam palielinās vīriešiem (samērotas IA = 1,43 (95 % TI 1,03–2,00); p vērtība = 0,03), kā arī personām vecumā no 65 gadiem un vairāk (samērotas IA = 2,16 (95 % TI 1,55–3,00); p vērtība < 0,001) salīdzinot ar personām vecumā no 18 līdz 64 gadiem. Pārējiem analizētajiem faktoriem daudzfaktoru regresijas modelī netika atrasta statistiski ticama nozīmīga ietekme uz IPS letāla iznākuma izredzēm (skat. 3.16. tabulu).

3.16. tabula

Letālu iznākumu saistība ar IPS klīniskajām izpausmēm, *S. pneumoniae* serotipu grupām, antimikrobiālo rezistenci, vecuma un dzimuma grupām

Faktori	IPS gadījumu skaits kopā	Letālu gadījumu skaits	Letalitāte, %	Nesamērotas IA	95 % TI/p vērtība	Samērotas IA	95 % TI/p vērtība
Vecuma grupa							
18–64	451	132	29,3	Ref.			
0–17	41	1	2,4	0,06	0,008–0,44/0,006	0,07	0,009–0,53/0,01
65+	319	146	45,8	2,04	1,41–2,75/< 0,001	2,16	1,55–3,00/< 0,001
IPS klīniskās izpausmes							
Ar meningītu							
Jā	158	45	28,5	0,71	0,48–1,04/0,082		
Nē	653	234	35,8	Ref.			
Sepse							
Jā	425	148	34,8	1,04	0,77–1,39/0,791	1,01	0,74–1,39/0,938
Nē	386	131	33,9	Ref.			
Ar pneimoniju							
Jā	228	86	37,7	1,22	0,89–1,68/0,214	1,04	0,73–1,49/0,82
Nē	583	193	33,1	Ref.			
Dzimums							
Vīrietis	488	175	35,9	1,17	0,87–1,58/0,283	1,43	1,03–2,00/0,03
Sieviete	323	104	32,2	Ref.			
***S. pneumoniae* serotipu grupas**							
PCV10	208	60	28,8	Ref.			
PCV13	219	91	41,6	1,75	1,17–2,62/0,006	1,46	0,96–2,22/0,08
PCV15	23	8	34,8	1,31	0,53–3,26/0,554	1,02	0,39–2,62/0,96
PCV20	107	37	34,6	1,30	0,79–2,14/0,297	1,08	0,64–1,82/0,75
PPSV23	14	6	42,9	1,85	0,61–5,55/0,273	1,64	0,52–5,21/0,39
NonVacc	181	63	34,8	1,31	0,85–2,02/0,208	1,21	0,78–1,90/0,38
Rezistence pret kaut vienu no pētāmajiem antimikrobiālajiem līdzekļiem							
Rezistents	55	17	30,9	0,78	0,43–1,41/0,420		
Jutīgs	756	262	34,6	Ref.			
Rezistence pret penicilīnu							
Rezistents	28	10	35,7	0,98	0,44–2,16/0,969		
Nav testēts	90	19	21,1	0,47	0,27–0,80/0,006		
Jutīgs	693	250	36,1	Ref.			

3.16. tabulas turpinājums

Faktori	IPS gadījumu skaits kopā	Letālu gadījumu skaits	Letalitāte, %	Nesamērotas IA	95 % TI/p vērtība	Samērotas IA	95 % TI/p vērtība
Rezistence pret eritromicīnu							
Rezistents	39	15	38,4	1,14	0,58–2,21/0,701	1,15	0,53–2,48/0,72
Nav testēts	89	22	24,7	0,59	0,36–0,99/0,047	1,33	0,61–2,93/0,46
Jutīgs	683	242	35,4	Ref.			
Rezistence pret ceftriaksonu/cefotaksīmu							
Rezistents	8	5	62,5	2,93	0,69–12,37/0,143	3,02	0,63–14,45/0,16
Nav testēts	141	34	24,1	0,559	0,36–0,84/0,006	0,67	0,37–1,23/0,19
Jutīgs	662	240	36,2	Ref.			

3.7. Invazīvas pneimokoku slimības pacientu blakusslimības un to saistība ar letāliem iznākumiem

3.7.1. Ir vismaz viena no pētītajām blakusslimībām invazīvas pneimokoku slimības pacientiem

Pētāmajā periodā 34 % (276/811; 95 % TI 30,77–37,41) no pacientiem ar IPS tika konstatēta vismaz viena no pētītajām un iepriekš aprakstītajām citām blakusslimībām. Līdzīgi kā tas bija atsevišķas slimības gadījumā, arī, apvienojot IPS gadījumu īpatsvaru pacientiem ar vismaz vienu no pētītajām blakusslimībām, skaits katru gadu mainās. Augstākais 41,8 % (28/67; 95 % TI 29,85–54,48) IPS īpatsvars pacientiem ar blakusslimībām novērots 2020. gadā un zemākais 19,6 % (11/56; 95 % TI 9,24–30,05) 2012. gadā. Rezultāti norāda, ka IPS gadījumu īpatsvara pieaugums laika gaitā pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām ir statistiski nozīmīgs (χ^2 = 18,659, p vērtība = 0,045) (skat. 3.17. tabulu). Arī *Joinpoint* regresijas analīze apstiprina statistiski ticamu IPS gadījumu pieaugošo tendenci IPS pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām (p = 0,001). Gadījumu skaits vidēji gadā statistiski ticami pieaug par 10,9 % (APC = 10,95; 95 % TI 2,28–22,39; p = 0,015).

3.17. tabula

IPS pacienti ar vismaz vienu no blakusslimībām no kopējā IPS pacientu skaita (%), 2012–2022

Gads	IPS pacientu ar vismaz vienu no blakusslimībām skaits	Kopējais IPS gadījumu skaits	%
2012.	11	56	19,6
2013.	18	56	32,1
2014.	15	51	29,4
2015.	25	87	28,7
2016.	27	65	41,5
2017.	23	75	30,7
2018.	18	76	23,7

3.17. tabulas turpinājums

Gads	IPS pacientu ar vismaz vienu no blakusslimībām skaits	Kopējais IPS gadījumu skaits	%
2019.	34	83	41,0
2020.	28	67	41,8
2021.	27	70	38,6
2022.	50	125	40,0
Kopā	276	811	34,0
χ^2	18,659		
p vērtība	0,045		

Starp IPS pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām vecumā no 18 līdz 64 gadiem bija 54,3 % (150/276; 95 % TI 48,27–60,33). Taču atšķirības ar vecuma grupu 65 gadi un vairāk nebija statistiski nozīmīgas. IPS pacienti ar vismaz vienu no blakusslimībām bija vīrieši – 58,3 % (161/276; 95 % TI 52,27–64,21), bet 41,7 % (115/276; 95 % TI 35,79–47,73) sievietes. Turklāt atšķirības ir statistiski ticamas (skat. 3.18. tabulu).

3.18. tabula

IPS pacientu ar vismaz vienu no blakusslimībām sadalījums pēc vecuma un dzimuma (n = 276)

Vecuma grupas	Vīrieši			Sievietes			*IPS gadījumu skaits vecuma grupās*	*IPS īpatsvars vecuma grupās, %*	*95 % TI*
	Gadījumu skaits, n	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*	*Gadījumu skaits, n*	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*			
0–17	2	100	15,81–100*	0			2	0,7	0,09–2,59
18–64	106	70,7	62,69–77,81	44	29,3	22,19–37,31	150	54,3	48,27–60,33
65+	53	42,7	33,90–51,94	71	57,3	48,06–66,10	124	44,9	38,96–51,00
Kopā dzimuma grupā	161	58,3	52,27–64,21	115	41,7	35,79–47,73	276		

* Vienpusējs 97,5 % ticamības intervāls

96,7 % (267/276; 95 %TI: 93,90 – 98,50) IPS pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām, veicot serotipēšanu, tika noteikts *S. pneumoniae* serotips. Visbiežāk IPS pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām tika noteikts 3. serotips (17,2 %, 46/267; 95 % TI 12,60–22,30), 19A serotips (10,9 %, 29/267; 95 % TI 7,40–15,23) un 4. serotips (7,9 %, 21/267; 95 % TI 4,93–11,77) (skat. 3.19. tabulu). Tomēr atšķirības starp serotipiem nebija statistiski ticamas.

3.19. tabula

Biežāk sastopamie *S. pneumoniae* serotipi IPS pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām (n = 267)

***S. pneumoniae* serotips**	**Izdalīto *S. pneumoniae* serotipu skaits IPS pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām**	**Izdalīto *S. pneumoniae* serotipu īpatsvars no IPS pacientiem vismaz ar vienu no blakusslimībām, %**	**95 %TI**
3	46	17,2	12,60–22,30
19A	29	10,9	7,40–15,23
4	21	7,9	4,93–11,77
8	16	6,0	3,46–9,55
19F	12	4,5	2,34–7,72
22F	12	4,5	2,34–7,72
7F	12	4,5	2,34–7,72
9N	11	4,1	2,07–7,25
6C	10	3,7	1,81–6,78
Citi serotipi	98	36,7	30,91–42,80
Kopā	267		

Biežākās IPS klīniskās izpausmes IPS pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām bija sepse (59,8 %, 165/276; 95 % TI 53,74–65,65) un klīniskā izpausme ar pneimoniju (31,2 %, 86/276; 95 % TI 25,74–36,99). Turklāt atšķirības starp klīnisko izpausmju grupām bija statistiski ticamas.

Letalitāte invazīvas pneimokoku slimības pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām

Pētāmajā periodā IPS letalitāte pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām bija 34,4 % (95/276; 95 % TI 28,83–40,35), kas ir līdzīga ar kopējo letalitāti (34,4 %), savukārt pacientiem, kuriem netika konstatēta neviena blakusslimība – 34,4 % (184/535; 95 % TI 30,37–38,39). Veicot faktora samērošanu pēc dzimuma un vecuma grupām, vismaz viena blakusslimība IPS pacientiem nebija neatkarīgi saistīta ar letālu iznākumu (samērotas IA 0,86; 95 % TI 0,63–1,19, p vērtība = 0,882).

Pētāmajā periodā letalitāte IPS pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām svārstās. Visaugstākā letalitāte pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām – 55,6 % (15/27; 95 % TI 35,33–75,52) – tika novērota 2021. gadā, savukārt zemākā – 17,4 % (4/23; 95 % TI 4,95–38,78) – 2017. gadā. Lai gan dažos gados letalitāte bija ļoti augsta, kopumā šīs izmaiņas starp gadiem nebija statistiski nozīmīgas (χ^2 = 10,401, p vērtība = 0,406) (skat. 3.20. tabulu).

Salīdzinot letalitātes rādītājus atkarībā no blakusslimību skaita, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības.

3.20. tabula

Letālu gadījumu skaits IPS pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām, 2012–2022

Gads	IPS gadījumu skaits pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām	Letālu gadījumu skaits IPS pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām	IPS letalitāte pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām
2012.	11	4	36,4
2013.	18	5	27,8
2014.	15	4	26,7
2015.	25	9	36,0
2016.	27	11	40,7
2017.	23	4	17,4
2018.	18	5	27,8
2019.	34	12	35,3
2020.	28	8	28,6
2021.	27	15	55,6
2022.	50	17	34,0
Kopā	276	94	34,1
χ^2	10,401		
p vērtība	0,406		

Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības letalitātē IPS pacientiem ar vismaz vienu no blakusslimībām vecuma un dzimuma grupās.

97,8 % (94/92; 95 % TI 92,52–99,74) pacientu, kam konstatēja vismaz vienu no blakusslimībām ar IPS letālu iznākumu, veicot serotipēšanu, tika noteikts *S. pneumoniae* serotips. Visbiežāk tika konstatēts 3. (16,3 %, 15/92; 95 % TI 9,42–25,46), 19A (13 %, 12/92; 95 % TI 7,74–22,95) un 19F (7,6 %, 7/92; 95 % TI 3,11–13,66) serotips. Tomēr atšķirības starp serotipiem nebija statistiski nozīmīgas. Biežākā klīniskā IPS izpausme bija sepse (58,5 %, 55/94; 95 % TI 47,88–68,59) un klīniskā izpausme ar pneimoniju (28,7 %, 27/94; 95 % TI 19,86–38,98). Turklāt atšķirības starp klīnisko izpausmju grupām bija statistiski nozīmīgas.

3.7.2. HIV/AIDS diagnoze pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību

HIV/AIDS kā pamatdiagnoze tika reģistrēta 50 no 811 IPS pacientiem jeb 6,2 % (95 % TI 1,61–8,05). HIV/AIDS īpatsvars katru gadu bija mainīgs, augstākais 10 % (7/70; 95 % TI 4,12–19,52) HIV/AIDS diagnozes īpatsvars IPS pacientiem novērots 2021. gadā, bet zemākais 1,3 % (1/76; 95 % TI 0,03–7,11) – 2018. gadā. Tomēr šo pacientu īpatsvara atšķirības starp gadiem mazo absolūto gadījumu dēļ nav statistiski nozīmīgas (χ^2 = 9,57, p vērtība 0,478) (skat. 3.21. tabulu).

3.21. tabula

HIV/AIDS diagnoze IPS pacientiem, 2012–2022

Gads	IPS gadījumu skaits pacientiem ar HIV/AIDS diagnozi	Kopējais IPS gadījumu skaits	%
2012.	4	56	7,1
2013.	5	56	8,9
2014.	1	51	2
2015.	6	87	6,9
2016.	2	65	3,1
2017.	4	75	5,3
2018.	1	76	1,3
2019.	6	83	7,2
2020.	6	67	9
2021.	7	70	10
2022.	8	125	6,4
Kopā	50	811	6,2
χ^2	9,57		
p vērtība	0,478		

Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības HIV/AIDS diagnozes gadījumu skaitā un īpatsvarā starp IPS pacientiem vecuma un dzimuma grupās (skat. 3.22. tabulu).

3.22. tabula

HIV/AIDS diagnoze IPS pacientiem vecuma un dzimuma grupās (n = 50)

Vecuma grupas	Vīrieši			Sievietes			Kopā vecuma grupā
	Gadījumu skaits, n	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*	*Gadījumu skaits, n*	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*	
0–17	0			0			
18–64	30	63,82	48,52–77,33	17	36,17	22,67–51,48	47
65+	1	33,3	0,84–90,57	2	66,67	9,43–99,16	3
Kopā dzimuma grupā	31	62	47,18–75,35	19	38	24,65–52,82	50

No klīniskām IPS izpausmēm pacientiem ar HIV/AIDS diagnozi sepse veidoja lielāko īpatsvaru, tas ir 68 % (34/50; 95 % TI 53,30–80,48), bet pneimonija 26 % (13/50; 95 % TI 14,63–40,35) gadījumu. IPS pacientiem ar HIV/AIDS diagnozi ar serotipētiem *S. pneumoniae* izolātiem visbiežāk tika konstatēts 19A – 18,37 % (9/49; 95 % TI 8,76–32,02), 3. un 4. *S. pneumoniae* serotips, katrs 8,16 % (4/49; 95 % TI 2,27–19,60). Tomēr atšķirības serotipos nebija statistiski ticamas. Pilns *S. pneumoniae* serotipu klāsts, kas noteikts IPS pacientiem ar HIV/AIDS, ir pieejams 17. pielikumā.

Letalitāte invazīvas pneimokoku slimības pacientiem ar HIV/AIDS diagnozi

Pētāmajā laikā IPS letalitāte pacientiem ar HIV/AIDS diagnozi bija 18 % (9/50; 95 % TI 8,58–31,44), savukārt pacientiem bez HIV/AIDS – 35,5 % (270/761; 95 % TI 32,08–39,00). Tomēr iegūtos rezultātus ietekmē salīdzinoši nelielais gadījumu skaits HIV/AIDS grupā, kas mazina statistisko jaudu. Veicot faktora samērošanu pēc dzimuma un vecuma grupām, HIV/AIDS diagnoze nebija neatkarīgi saistīta ar letālu iznākumu (samērotas IA = 0,49; 95 % TI 0,23–1,03, p vērtība = 0,532). Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības ne letalitātes svārstības laikā, ne vecuma un dzimuma grupās, ne noteikto *S. pneumoniae* serotipu īpatsvarā.

3.7.3. Onkoloģiskās slimības pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību

Vēzis kā pamata diagnoze tika reģistrēta 13,7 % (111/811; 95 % TI 11,39–16,25) no visiem pacientiem ar IPS. Onkoloģisko slimību īpatsvars pacientiem ar IPS katru gadu ir mainīgs. Augstākais 20 % (13/65; 95 % TI 11,10–31,77) onkoloģisko slimību īpatsvars pacientiem ar IPS novērots 2016. gadā, bet zemākais 1,8 % (1/56; 95 % TI 0,04–9,55) – 2012. gadā. Rezultāti norāda uz statistiski ticamu onkoloģisko diagnožu sastopamības pieaugumu starp IPS pacientiem pētītajā periodā (χ^2 = 18,41, p vērtība = 0,048) (skat. 3.23. tabulu). *Joinpoint* regresijas analīzes rezultāti norāda uz statistiski ticamu IPS pacientu ar onkoloģiskām slimībām pieauguma tendenci (slīpuma koeficients p = 0,001) (skat. 3.12. attēlu).

3.23. tabula

Onkoloģisko slimību skaits un īpatsvars starp IPS pacientiem, 2012–2022

Gads	IPS pacienti ar onkoloģiskām diagnozēm	Kopējais gadījumu skaits	%
2012.	1	56	1,8
2013.	4	56	7,1
2014.	5	51	9,8
2015.	8	87	9,2
2016.	13	65	20
2017.	13	75	17,3
2018.	9	76	11,8
2019.	16	83	19,3
2020.	11	67	16,4
2021.	9	70	12,9
2022.	22	125	17,6
Kopā	111	811	13,7
χ^2	18,41		
p vērtība	0,048		

Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības onkoloģisko diagnožu gadījumu skaitā un īpatsvarā starp IPS pacientiem vecuma un dzimuma grupās (skat. 3.24. tabulu), kā arī starp IPS klīnisko izpausmju grupām.

3.24. tabula

IPS pacientu ar onkoloģiskām diagnozēm sadalījums pēc vecuma un dzimuma (n = 111)

Vecuma grupas	Vīrieši			Sievietes			IPS gadījumu skaits vecuma grupās	IPS īpatsvars vecuma grupās, %	95 % TI
	Gadījumu skaits, n	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*	*Gadījumu skaits, n*	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*			
0–17	1	100	2,50–100*	0			1	0,9	0,02–4,92
18–64	21	63,6	45,12–79,60	12	36,4	20,40–54,88	33	29,73	21,43–39,15
65+	35	45,5	34,06–57,21	41	53,3	41,52–64,71	77	69,37	59,91–77,77
Kopā dzimuma grupā	57	51,4	41,68–60,95	53	47,8	38,18–57,44	111		

* Vienpusējs 97,5 % ticamības intervāls

Visbiežāk IPS pacientiem ar onkoloģiskām diagnozēm tika noteikts 3. serotips (14,7 %, 16/109; 95 % TI 8,63–22,74), 8. serotips (10,1 %, 11/109; 95 % TI 5,15–17,34) un 19A serotips (8,3 %, 9/111; 95 % TI 3,84–15,10) (skat. 3.25. tabulu). 3. serotips ir PCV13 vakcīnas sastāvā, 8. – PCV20 vakcīnas sastāvā, 19A serotips ir PCV13 vakcīnas sastāvā, savukārt 10A – PCV20 sastāvā. Turklāt jāatzīmē, ka 10F, 11., 28A *S. pneumoniae* serotips, kas nav nevienā vakcīnas sastāvā, bija sastopams tikai tiem IPS pacientiem, kuriem tika reģistrētas onkoloģiskās diagnozes. Diviem IPS pacientiem, kuriem tika konstatēts 23. *S. pneumoniae* serotips, bija vienlaicīgi gan vēža diagnoze, gan cukura diabēts.

3.25. tabula

Biežāk sastopamie *S. pneumoniae* serotipi IPS pacientiem ar onkoloģiskām diagnozēm (n = 109)

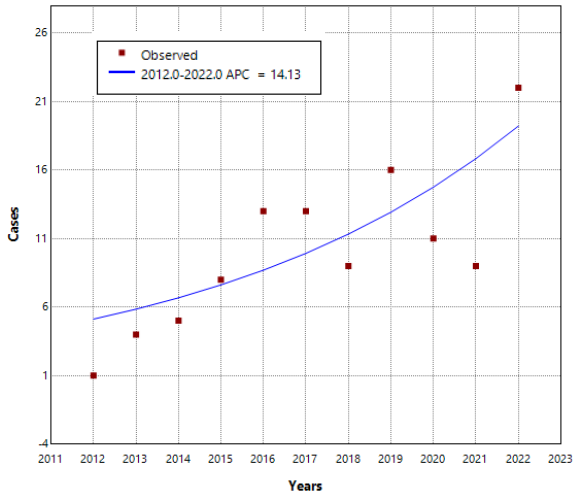
***S. pneumoniae* serotips**	**Izdalīto *S. pneumoniae* serotipu skaits IPS pacientiem ar onkoloģiskām diagnozēm**	***S. pneumoniae* serotipu īpatsvars no IPS pacientiem ar onkoloģiskām diagnozēm, % n = 109**	**95 %TI**
3	16	14,7	8,63–22,74
8	11	10,1	5,15–17,34
19A	9	8,3	3,84–15,10
9N	6	5,5	2,05–11,60
10A	6	5,5	2,05–11,60
19F	5	4,6	1,51–10,38
Citi serotipi	56	51,4	41,61–61,06
Kopā	109		

Pilns *S. pneumoniae* serotipu klāsts, kas noteikts IPS pacientiem ar onkoloģiskām diagnozēm, ir pieejams 18. pielikumā.

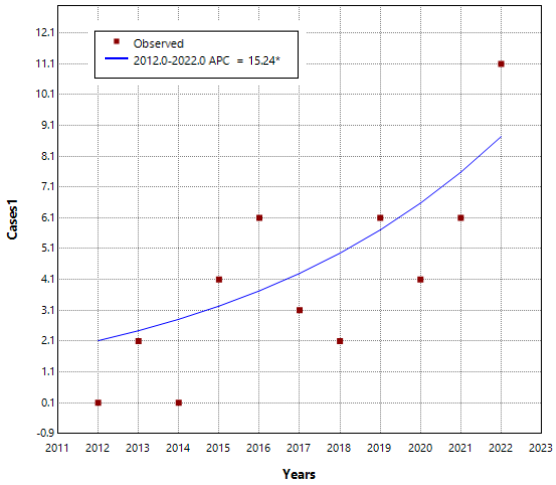
Letalitāte invazīvas pneimokoku slimības pacientiem ar onkoloģiskām diagnozēm

Pētāmajā periodā IPS letalitāte pacientiem ar onkoloģiskām diagnozēm bija 39,6 % (44/111; 95 % TI 30,48–49,37), kas ir augstāka, nekā kopējā letalitāte (34,4 %), bet letalitāte pacientiem bez onkoloģiskām diagnozēm – 33,6 % (235/700; 95 % TI 30,08–37,21). Veicot faktora samērošanu pēc dzimuma un vecuma grupām, onkoloģiskās diagnozes nebija neatkarīgi saistītas ar letālu iznākumu (samērotas IA = 0,94; 95 % TI 0,61–1,45, p vērtība = 0,79). Pētāmajā periodā letalitāte IPS pacientiem ar onkoloģiskām diagnozēm ir svārstīga. Dažos gados, piemēram, 2021. gadā, vairāk nekā puse (66,7 %; 6/9; 95 % TI 29,93–92,51) IPS pacienti ar onkoloģisko diagnozi nomira, kamēr citos gados, piemēram, 2012. un 2014. gadā, nav bijis neviena letāla gadījuma. Ņemot vērā, ka atsevišķos gados letālu iznākumu skaits bija nulle, pirms *Joinpoint* regresijas tika piemērota neliela nepārtrauktības (*continuity*) korekcija, katram gadījumu skaitam pieskaitot 0,1, lai izvairītos no nulles vērtībām un nodrošinātu korektu modeļa aprēķinu. Pēc šīs korekcijas *Joinpoint* regresijas analīze uzrādīja statistiski ticamu letālu iznākumu pieauguma tendenci IPS pacientiem ar onkoloģiskām diagnozēm (slīpuma koeficients, p = 0,018). Letāli iznākumi IPS pacientiem ar onkoloģiskām diagnozēm vidēji gadā statistiski ticami pieaug par 15,2 % (APC = 15,2; 95 % TI 2,79–35,30; p = 0,022) (skat. 3.12.b attēlu).

Mirušajiem IPS pacientiem ar onkoloģiskām diagnozēm visbiežāk tika konstatēts 3. (16,3 %, 7/43; 95 % TI 6,81–30,70), 19A (14 %, 6/43; 95 % TI 5,30–27,93) un 8. (11,6 %, 5/43; 95 % TI 3,89–25,08) serotips, kā arī statistiski ticami biežāka 61,4 % gadījumu klīniskā IPS izpausme bija sepse (27/44; 95 % TI 45,50–75,64). Pneimonija konstatēta 12 no 44 mirušajiem jeb 27,3 % (95 % TI 14,96–42,79) letālos gadījumos. Pilns *S. pneumoniae* serotipu klāsts, kas noteikts IPS pacientiem ar onkoloģiskām diagnozēm, ir pieejams 19. pielikumā.



3.12.a. **IPS tendences pacientiem ar onkoloģiskām slimībām**



3.12.b. **IPS letālu iznākumu tendences pacientiem ar onkoloģiskām slimībām**

3.7.4. Cukura diabēts pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību

Cukura diabēts bija 10,1 % (82/811; 95 % TI 8,35–12,66) no visiem IPS pacientiem. Augstākais 15,7 % (8/51; 95 % TI 7,02–28,59 un 11/70; 95 % TI 8,11–26,38) IPS pacientu īpatsvars ar cukura diabētu novērots 2014. un 2021. gadā un zemākais 2,6 % (2/76) – 2018. gadā. Rezultāti norāda, ka IPS gadījumu īpatsvara atšķirības starp gadiem pacientiem ar cukura diabētu nav statistiski nozīmīgas (χ^2 = 13,07, p vērtība = 0,220) (skat. 3.26. tabulu).

3.26. tabula

Cukura diabēta gadījumu skaits pacientiem ar IPS, 2012–2022

Gads	IPS pacienti ar cukura diabētu	Kopējais gadījumu skaits	%
2012.	5	56	8,9
2013.	7	56	12,5
2014.	8	51	15,7
2015.	5	87	5,7
2016.	8	65	12,3
2017.	6	75	8
2018.	2	76	2,6
2019.	7	83	8,4
2020.	7	67	10,4
2021.	11	70	15,7
2022.	16	125	12,8
Kopā	82	811	10,1
χ^2	13,074		
p vērtība	0,220		

Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības cukura diabēta gadījumu skaitā un īpatsvarā starp IPS pacientiem vecuma un dzimuma grupās (skat. 3.27. tabulu), kā arī starp IPS klīnisko izpausmju grupām.

3.27. tabula

IPS pacientu ar cukura diabētu sadalījums vecuma grupā un pēc dzimuma (n = 82)

Vecuma grupas	Vīrieši			Sievietes			IPS gadījumu skaits vecuma grupās	IPS īpatsvars vecuma grupās, %	95 % TI
	Gadījumu skaits, n	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*	*Gadījumu skaits, n*	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*			
0–17	1	0	2,5–100*	0			1	1,22	0,03–6,61
18–64	18	66,7	42,37–80,60	9	33,3	16,52–53,96	27	35,9	22,94–44,19
65+	19	35,2	22,68–49,38	35	64,8	50,62–77,32	54	65,9	54,55–75,97
Kopā dzimuma grupā	38	46,3	35,25–57,70	44	53,7	42,30–64,75	82		

* Vienpusējs 97,5 % ticamības intervāls

S. pneumoniae serotips noteikts 96,3 % (79/82; 95 % TI 89,68–99,24) IPS pacientu ar cukura diabētu. Visbiežāk IPS pacientiem ar cukura diabētu tika identificēts 3. serotips (20,3 %, 16/79; 95 % TI 12,04–30,80), 19A serotips (15,2 %, 12/79; 95 % TI 8,10–25,03), 22F serotips (7,6 %, 6/79; 95 % TI 2,84–15,80), 4. serotips (6,3 %, 5/79; 95 % TI 2,09–14,15) un 35F serotips (5,1 %, 4/79; 95 % TI 1,40–12,46) (skat. 3.28. tabulu).

3.28. tabula

Biežāk sastopamie *S. pneumoniae* serotipi IPS pacientiem ar cukura diabētu (n = 79)

***S. pneumoniae* serotips**	**Izdalīto *S. pneumoniae* serotipu skaits IPS pacientiem ar cukura diabētu**	***S. pneumoniae* serotipu īpatsvars IPS pacientiem ar cukura diabētu, %**	**95 %TI**
3	16	20,3	12,04–30,80
19A	12	15,2	8,10–25,03
22F	6	7,6	2,84–15,80
4	5	6,3	2,09–14,15
35F	4	5,1	1,40–12,46
Citi serotipi	36	45,6	34,31–51,17
Kopā	79	–	–

Pilns *S. pneumoniae* serotipu klāsts, kas noteikts IPS pacientiem ar cukura diabētu, ir pieejams 20. pielikumā.

Letalitāte invazīvas pneimokoku slimības pacientiem ar cukura diabētu

Pētāmajā periodā IPS letalitāte pacientiem ar cukura diabētu bija 40,2 % (33/82; 95 % TI 29,56–51,66), kas ir augstāka nekā kopējā letalitāte (34,4 %), un letalitāte pacientiem bez cukura diabēta – 33,7 % (246/129; 95 % TI 30,32–37,31). Iegūto rezultātu statistisko ticamību ietekmē salīdzinoši nelielais gadījumu skaits IPS pacientu grupā ar cukura diabētu. Veicot faktora samērošanu pēc dzimuma un vecuma grupām, letāls iznākums IPS pacientiem nebija neatkarīgi saistīts ar cukura diabētu (samērotas IA 1,04; 95 % TI 0,64–1,70, p vērtība =0,85). Letalitāte IPS pacientiem ar cukura diabētu svārstās laika periodā, bet šīs izmaiņas nav statistiski būtiskas (χ^2 = 15,6, p vērtība= 0,112). Dažos gados, piemēram, 2020. gadā, vairāk nekā puse (57,1 %, 4/7; 95 % TI 18,41–90,10) IPS pacientu ar cukura diabētu nomira, kamēr citos gados, piemēram, 2013., 2017. un 2018. gadā, nebija neviena letāla gadījuma (skat. 3.29. tabulu). Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības ne letalitātes svārstības laikā, ne vecuma un dzimuma grupās, ne noteikto *S. pneumoniae* serotipu īpatsvarā un klīniskajās izpausmēs.

3.29. tabula

Letālu gadījumu skaits IPS pacientiem ar cukura diabētu, 2012–2022

Gads	Letāli gadījumi IPS pacientiem ar cukura diabētu	IPS pacienti ar cukura diabētu	IPS letalitāte pacientiem ar cukura diabētu, %
2012.	4	5	80
2013.	0	7	0
2014.	3	8	37,5
2015.	2	5	40
2016.	4	8	50
2017.	0	6	0
2018.	0	2	0
2019.	3	7	42,9
2020.	4	7	57,1
2021.	6	11	54,5
2022.	7	16	43,8
Kopā	33	82	40,2
χ^2	15,60		
p vērtība	0,112		

Mirušajiem IPS pacientiem ar cukura diabētu visbiežāk tika konstatēts *S. pneumoniae* 3. serotips (21,2 %, 7/33; 95 % TI 8,98–35,91) un 19A serotips (18,2 %, 6/33; 95 % TI 6,98–35,46). Pilns *S. pneumoniae* serotipu klāsts, kas noteikts IPS pacientiem ar cukura diabētu un letālu iznākumu, ir pieejams 21. pielikumā.

3.7.5. Tuberkuloze pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību

Tuberkuloze tika reģistrēta 4,6 % (37/811; 95 % TI 3,23–6,23) IPS pacientu. IPS gadījumu īpatsvars pacientiem ar tuberkulozi katru gadu ir samērā neliels. Augstākais, pieci gadījumi jeb 7,7 % (5/67; 95 % TI 2,47–16,56) tika novēroti 2020. gadā un, zemākais, viens gadījums jeb 1,3 % (1/75; 95 % TI 0,03–7,21) – 2017. gadā. Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības tuberkulozes gadījumu skaitā (skat. 3.30. tabulu) un īpatsvarā starp IPS pacientiem vecuma un dzimuma grupās (skat. 3.31. tabulu), kā arī starp IPS klīnisko izpausmju grupām.

3.30. tabula

Tuberkulozes gadījumu skaits pacientiem ar IPS, 2012–2022

Gads	IPS pacienti ar tuberkulozi	Kopējais IPS gadījumu skaits	IPS īpatsvars pacientiem ar tuberkulozi, %
2012.	3	56	5,4
2013.	2	56	3,6
2014.	1	51	2
2015.	6	87	6,9
2016.	2	65	3,1
2017.	1	75	1,3
2018.	3	76	3,9
2019.	5	83	6
2020.	5	67	5
2021.	2	70	2
2022.	7	125	5,6
Kopā	37	811	4,6
χ^2	6,759		
p vērtība	0,748		

3.31. tabula

IPS pacientu ar tuberkulozi sadalījums pēc vecuma un dzimuma (n = 37)

Vecuma grupas	Vīrieši			Sievietes			IPS gadījumu skaits vecuma grupās	IPS īpatsvars vecuma grupās, %	95 % TI
	Gadījumu skaits, n	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*	*Gadījumu skaits, n*	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*			
18–64	22	68,8	49,99–83,88	10	31,3	16,12–50,01	32	86,5	71,23–95,46
65+	4	80	28,36–99,49	1	20	0,51–71,64	5	13,5	4,54–28,77
Kopā dzimuma grupā	26	70,3	53,02–84,13	11	29,7	15,87–46,98	37		

94,6 % (35/37; 95 % TI 81,80–99,34) IPS pacientu ar tuberkulozi, veicot serotipēšanu, tika noteikts *S. pneumoniae* serotips. Visbiežāk IPS pacientiem ar tuberkulozi tika noteikts *S. pneumoniae* 4. serotips (25,7 %, 9/35; 95 % TI 12,49–43,26), 3. serotips (22,9 %, 8/35; 95 % TI 10,42–40,14) un 19A serotips (14,3 %, 5/35; 95 % TI 4,81–30,26) (skat. 3.32. tabulu).

3.32. tabula

Biežāk sastopamie *S. pneumoniae* serotipi IPS pacientiem ar tuberkulozi (n = 35)

***S. pneumoniae* serotips**	**Izdalīto *S. pneumoniae* serotipu skaits IPS pacientiem ar tuberkulozi**	***S. pneumoniae* serotipu īpatsvars IPS pacientiem ar tuberkulozi, %**	**95 %TI**
4	9	25,7	12,49–43,26
3	8	22,9	10,42–40,14
19A	5	14,3	4,81–30,26
19F	2	5,7	0,7–19,16
6C	2	5,7	0,7–19,16
Citi serotipi	9	25,71	12,49–43,26
Kopā	35	–	–

Pilns *S. pneumoniae* serotipu klāsts, kas noteikts IPS pacientiem ar tuberkulozi, ir pieejams 22. pielikumā.

Biežākās IPS klīniskās izpausmes IPS pacientiem ar tuberkulozi bija sepse (59,5 %, 22/37; 95 % TI 42,10–72,25) un pneimonija (32,4 %, 12/37; 95 % TI 18,01–49,79).

Letalitāte invazīvas pneimokoku slimības pacientiem ar tuberkulozi

Pētāmajā periodā IPS pacientiem ar tuberkulozi letalitāte bija 29,7 % (11/37; 95 % TI 15,87–46,98), kas ir mazāka nekā kopējā letalitāte (34,4 %), un letalitāte pacientiem bez tuberkulozes – 34,63 % (268/774; 95 % TI 31,27–38,10). Iegūto rezultātu statistisko ticamību ietekmē salīdzinoši nelielais gadījumu skaits IPS pacientu grupā ar tuberkulozi. Letālu gadījumu īpatsvars IPS pacientiem ar tuberkulozi ir samērā neliels, un svārstības gadījumu skaitā nav statistiski nozīmīgas (χ^2 = 7,664, p vērtība = 0,662) (skat. 3.33. tabulu).

Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības ne letalitātes svārstības laikā, ne vecuma un dzimuma grupās, ne noteikto *S. pneumoniae* serotipu īpatsvarā un klīniskajās izpausmēs.

3.33. tabula

IPS letalitāte pacientiem ar tuberkulozi, 2012–2022

Gads	**Letāli gadījumi IPS pacientiem ar tuberkulozi**	**IPS pacienti ar tuberkulozi**	**IPS letalitāte pacientiem ar tuberkulozi, %**
2012.	0	3	0
2013.	1	2	50,0
2014.	0	1	0
2015.	2	6	33,3
2016.	1	2	50,0
2017.	0	1	0
2018.	2	3	66,7
2019.	2	5	40,0
2020.	0	5	0
2021.	1	2	50,0
2022.	2	7	28,6

3.33. tabulas turpinājums

Gads	Letāli gadījumi IPS pacientiem ar tuberkulozi	IPS pacienti ar tuberkulozi	IPS letalitāte pacientiem ar tuberkulozi, %
2022.	2	7	28,6
Kopā	11	37	29,7
χ^2	7,664		
p vērtība	0,662		

IPS pacientiem ar tuberkulozi, kuru slimība beidzās letāli, visbiežāk tika konstatēts 19A (27,3 %, 3/11; 95 % TI 6,02–60,67), 3. un 4. serotips – katrs pa 18,2 %, 2/11; 95 % TI 2,28–51,78. Pilns *S. pneumoniae* serotipu klāsts, kas noteikts IPS pacientiem ar tuberkulozi un letālu iznākumu, ir pieejams 23. pielikumā.

3.7.6. C vīrushepatīts invazīvas pneimokoku slimības pacientiem

Izpētes periodā analizētajiem IPS pacientiem 8,1 % gadījumu (66/811; 95 % TI 6,35–10,24) blakusslimība bija C vīrushepatīts. C vīrushepatīta gadījumu skaits un īpatsvars IPS pacientiem katru gadu ir samērā neliels, augstākais 11,9 % (8/66; 95 % TI 5,30–22,18) 2020. gadā un zemākais divi gadījumi jeb 3,9 % (2/51; 95 % TI 0,48–13,46) 2014. gadā. Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības C vīrushepatīta gadījumu skaitā (skat. 3.34. tabulu) un īpatsvarā starp IPS pacientiem vecuma un dzimuma grupās (skat. 3.35. tabulu), kā arī starp IPS klīnisko izpausmju grupām.

3.34. tabula

C vīrushepatīta gadījumu skaits pacientiem ar IPS, 2012–2022

Gads	Kopējais IPS gadījumu skaits	IPS pacienti ar C vīrushepatītu	IPS pacientu ar C vīrushepatītu īpatsvars, %
2012.	56	3	5,4
2013.	56	5	8,9
2014.	51	2	3,9
2015.	87	9	10,3
2016.	65	5	7,7
2017.	75	3	4,0
2018.	76	6	7,9
2019.	83	9	10,8
2020.	67	8	11,9
2021.	70	5	7,1
2022.	125	11	8,8
Kopā	811	66	8,1
χ^2	6,421		
p vērtība	0,779		

3.35. tabula

IPS pacientu ar C vīrushepatītu sadalījums pa vecumiem un dzimumiem (n=37)

Vecuma grupas	Vīrieši			Sievietes			IPS gadījumu skaits vecuma grupās	IPS īpatsvars vecuma grupās, %	95 % TI
	Gadījumu skaits, n	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*	*Gadījumu skaits, n*	*Īpatsvars vecuma grupā, %*	*95 % TI*			
18–64	51	83,6	71,91–91,85	10	16,39	8,15–28,09	61	92,4	83,20–97,49
65+	2	40	5,27–85,34	3	60	14,66–94,73	5	7,58	2,51–16,80
Kopā dzimuma grupā	53	80,3	68,68–89,07	13	19,7	10,93–31,32	66	–	–

S. pneumoniae serotipi tika noteikti 93,9 % (62/67; 95 % TI 85,20–98,32) IPS pacientiem ar C vīrushepatītu. Visbiežāk konstatēja 3. serotipu (19,4 %, 12/62; 95 %TI 10,42–31,37), 4. serotipu (14,5 %, 9/62; 95 % TI 6,86–25,78) un 19A serotipu (11,3 %, 7/62; 95 % TI 4,99–21,89). Turklāt atšķirības starp izplatītāko 3. serotipu ir statistiski ticamas, salīdzinot ar trešo un ceturto pēc skaita biežāko (skat. 3.36. tabulu).

3.36. tabula

Biežāk sastopamie *S. pneumoniae* serotipi IPS pacientiem ar C vīrushepatītu (n = 62)

S. pneumoniae serotips	Izdalīto *S. pneumoniae* serotipu skaits IPS pacientiem ar C vīrushepatītu	*S. pneumoniae* serotipu īpatsvars IPS pacientiem ar C vīrushepatītu, %	95 % TI
3	12	19,4	10,42–31,37
4	9	14,5	6,86–25,78
19A	7	11,3	4,99–21,89
8	5	8,1	2,67–17,83
Citi serotipi	29	46	33,98–59,88
Kopā	62	–	–

Pilns *S. pneumoniae* serotipu klāsts, kas noteikts IPS pacientiem ar C vīrushepatītu, ir pieejams 24. pielikumā.

Letalitāte invazīvas pneimokoku slimības pacientiem ar C vīrushepatītu

Pētāmajā periodā no IPS pacientiem ar C vīrushepatītu nomira 17 jeb 25,8 % (95 % TI 15,78–38,01), kas ir mazāk nekā kopējā letalitāte (34,4 %) un mazāk nekā letalitāte pacientiem bez C vīrushepatīta – 35,17 % (262/745; 95 % TI 31,74–38,72). Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības ne letalitātes svārstības laikā (skat. 3.37. tabulu), ne vecuma un dzimuma grupās, ne noteikto *S. pneumoniae* serotipu īpatsvarā un klīniskajās izpausmēs.

3.37. tabula

Letālu gadījumu skaits IPS pacientiem ar C vīrushepatītu, 2012–2022

Gads	Letāli gadījumi IPS pacientiem ar C vīrushepatītu	IPS pacienti ar C vīrushepatītu	Letalitāte, %
2012.	0	3	0,0
2013.	0	5	0,0
2014.	0	2	0,0
2015.	1	9	11,1
2016.	2	5	40,0
2017.	1	3	33,3
2018.	3	6	50,0
2019.	2	9	22,2
2020.	2	8	25,0
2021.	2	5	40,0
2022.	4	11	36,4
Kopā	17	66	25,8
χ^2	8,182		
p vērtība	0,611		

94,1 % (16/17; 95 % TI 71,31–99,85) IPS pacientiem ar C vīrushepatītu, veicot serotipēšanu, tika noteikts *S. pneumoniae* serotips un visbiežāk tika konstatēts 19A (18,8 %, 3/16; 95 % TI 4,05–45,65), kā arī 23A, 3. un 6C serotips – katrs 12,5 % (2/16; 95 % TI 1,55–38,35).

Veicot daudzfaktoru loģistisko regresiju, tika konstatēts, ka IPS pacientu blakusslimībām nav statistiski nozīmīgas saistības ar letālu iznākumu ne nesamērotajā, ne pēc dzimuma un vecuma samērotajā modelī.

4. Diskusija

Promocijas darbā tika raksturots invazīvas pneimokoku slimības jauno gadījumu biežums Latvijā laika periodā no 2012. līdz 2022. gadam, tika noskaidroti *S. pneumoniae* serotipi IPS pacientiem, to jutība pret antibakteriāliem līdzekļiem, kā arī analizētas saistības starp IPS letāliem iznākumiem un to ietekmējošiem pacienta demogrāfiskiem un veselību raksturojošiem faktoriem.

Invazīva pneimokoku slimība kā atsevišķa diagnoze nav iekļauta Starptautiskā slimību klasifikatora 10. versijā, taču šis jēdziens ir plaši izmantots zinātniskajās publikācijās, kā arī Pasaules Veselības organizācijas, Eiropas Slimību profilakses un kontroles centra, kā arī citu starptautisku organizāciju dokumentos. Jēdziens "Invazīva pneimokoku slimība" tiek izmantots kā apzīmējums invazīva *S. pneumoniae* izraisītām infekcijām, kuras SSK-10 ir kodētas pēc konkrētas klīniskās izpausmes (piemēram, A40.3 – *Streptococcus pneumoniae* sepse vai G00.1 – pneimokoku meningīts). Iespējams, lai uzsvērtu IPS nozīmīgumu sabiedrības veselībā, būtu apsverama IPS iekļaušana turpmākās SSK versijās atsevišķā apakšgrupā.

Salīdzinot ar citām Eiropas valstīm, IPS incidence Latvijā līdz 2021. gadam bija mērena un svārstījās no 2,5 līdz 4,3 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju. Taču 2022. gadā notika straujš incidences pacēlums līdz 6,7 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju, pārsniedzot gan vidējo rādītāju Eiropas Savienībā (5,1), gan kaimiņvalstīs Lietuvā (3,3) un Igaunijā (2,6) (ECDC, 2025). Latvijas IPS epidemioloģiskās uzraudzības dati liecina, ka līdz 2023. gadam novērotais incidences pieaugums turpinājās arī pēc pētījuma perioda, sasniedzot 7,9 gadījumus uz 100 000 iedzīvotāju (149 gadījumi). Tomēr 2024. un 2025. gada incidences dinamika drīzāk raksturojama kā starpgadu svārstības: 2024. gadā tika reģistrēti 6,5 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (122 gadījumi), savukārt 2025. gadā – 7,6 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (141 gadījums).

Analizētajā periodā novēroti divi strauji incidences pacēlumi – 2015. un 2022. gadā, kurus daļēji var skaidrot ne tikai ar saslimstības palielināšanos, bet arī ar uzlabotu gadījumu ziņošanu. Abos gados SPKC veica izglītojošas intervences ārstniecības personām, atgādinot par ziņošanas nepieciešamību, kas varēja veicināt pilnīgāku datu reģistrāciju. Savukārt 2022. gadā novērotais pieaugums varētu tikt skaidrots arī ar pēc Covid-19 pandēmijas nefarmaceitisko ierobežojošo intervenču atcelšanu (Facciola et al., 2023; Lee et al., 2024).

Datu analīze parādīja, ka pētāmajā periodā Rīgā tiek novērota visnelabvēlīgākā situācija – gan augstāka IPS incidence, gan viena no vislielākajām pieauguma tendencēm, salīdzinot ar citām Latvijas teritorijām. Saskaņā ar *Joinpoint* regresijas analīzi, IPS incidence Rīgā statistiski ticami katru gadu vidēji pieaug par 8,81 %. Iespējams, ka reģionālās atšķirības var skaidrot gan ar atšķirībām veselības aprūpes infrastruktūrā, gan iespējamām atšķirībām IPS

gadījumu diagnosticēšanā un ziņošanā. Ņemot vērā, ka Rīgas reģionā koncentrējas lielākās stacionārās ārstēšanas iestādes, kā arī atrodas Nacionālā mikrobioloģijas references laboratorija, šeit ir labākas iespējas noteikt IPS diagnozi un līdz ar to ziņot uzraudzības tīklam. Arī Kurzemes reģiona dati pētāmajā periodā norāda uz statistiski ticamu incidences pieauguma tendenci, taču ikgadējās incidences biežuma rādītāji nav starp augstākajiem Latvijā.

Promocijas darba rezultāti norāda, ka visaugstākā IPS incidence tika konstatēta divās izteikti uzņēmīgās vecuma grupās – zīdaiņiem līdz viena gada vecumam un senioriem vecumā no 65 gadiem. Šis bimodālais IPS incidences sadalījums vecuma grupās ir bieži vērojams globālajā līmenī, Eiropas valstīs un ES/EEZ reģionā kopumā (ECDC, 2025; Henriques-Normark & Tuomanen, 2013; Pilishvili et al., 2010). Zīdaiņu imūnsistēmas nenobriedums un no mātes saņemto antivielu aizsardzības samazināšanās pirmajā dzīves gadā izskaidro augsto incidenci pirmajā dzīves gadā. Citi pētnieki to skaidro arī ar augstu *S. pneumoniae* nazofaringeālās nēsāšanas biežumu un intensīvu transmisiju šajā vecumposmā (Bogaert et al., 2004) un iespējamo zīdaiņu ierobežoto spēju veidot efektīvas atbildes pret kapsulas polisaharīdu antigēniem agrīnā vecumā, kas pastiprina uzņēmību līdz pilna PCV primārā kursa pabeigšanai (Basha et al., 2014). Sociālie un aprūpes faktori, kā agrīna bērnudārza apmeklēšana un mājsaimniecības pārapdzīvotība, papildus veicina baktēriju kolonizāciju un IPS risku (Hjuler et al., 2007). Arī PVO rekomendācijas akcentē īpaši augstu IPS slogu bērniem līdz divu gadu vecumam un nepieciešamību pēc agrīnas vakcinācijas (WHO, 2019). Savukārt augsta IPS incidence senioru (65 gadi un vairāk) vecumā tiek saistīta ar vecumu izraisītu imūnsistēmas funkciju pavājināšanos, kā arī hroniskām blakusslimībām. Īpaši jāatzīmē, ka pētāmajā laika posmā vecuma grupā 65 gadi un vairāk tika novērots IPS incidences pieaugums. Šāda tendence varētu būt saistīta ar vairākiem faktoriem, piemēram, sabiedrības novecošanos, hronisku slimību izplatības pieaugumu, kā arī ar iespējamo nepietiekamo vakcinācijas aptveri šajā vecuma grupā (Cheong & Song, 2024).

Promocijas darba rezultāti norāda arī uz statistiski ticamām IPS dzimuma atšķirībām Latvijā. Salīdzinot dzimuma grupas, augstāka incidence tika konstatēta vīriešiem, savukārt sievietēm novēroja IPS statistiski ticamu incidences pieauguma tendenci. Augstāki IPS incidences rādītāji vīriešiem tika konstatēti arī citās ES/EEZ valstīs (ECDC, 2025). Kā iespējamie iemesli var būt atšķirības imūnās atbildes veidošanā, dzīvesveida faktoros (piemēram, smēķēšana, alkohola lietošana), profesijas riska faktoros vai atšķirības riska uzvedībā. Savukārt datu analīzē novērota IPS incidences pieauguma tendence tieši sievietēm, kas norāda uz nepieciešamību arī turpmāk pētīt dzimuma atšķirību dinamiku laikā.

Vakcinācija pret pneimokoku infekciju Latvijā pirmo reizi tika ieviesta Nacionālajā imunizācijas programmā 2010. gadā, sākotnēji iekļaujot PCV7 vakcīnu, kas 2012. gadā tika

aizstāta ar PCV10, kuru aktīvi izmantoja līdz 2023. gada beigām. Vakcinācijas kurss pret pneimokoku infekciju sastāv no trim vakcīnas devām, kas tiek nodrošinātas bērniem 2., 4. un 12.–15. dzīves mēnesī (Regulation, 2000). Jānorāda, ka pētāmajā periodā Latvijā bija pieejamas gan PCV13, gan PCV15 vakcīnas, kuras nebija iekļautas valsts imunizācijas kalendārā, bet bija pieejamas iegādei iedzīvotājiem par personīgajiem līdzekļiem. PCV13 tika reģistrēta Eiropas Savienībā 2009. gada decembrī,[7] un, visdrīzāk, Latvijā tā bija pieejama jau kopš 2010. gada. Savukārt PCV15 tika reģistrēta Eiropas Savienībā 2021. gada decembrī[8] un, visdrīzāk, Latvijā bija pieejama kopš 2022. gada. Tā kā nav pieejami dati par šo vakcīnu vakcinācijas aptveri, nav iespējams precīzi novērtēt to ietekmi uz IPS incidenci pētījuma ietvaros.

Konjugēto vakcīnu PCV7, PCV10 secīga ieviešana Nacionālajā imunizācijas programmā ir būtiski ietekmējusi atklāto *S. pneumoniae* serotipu sadalījumu starp IPS pacientiem. Promocijas darba rezultāti norāda, ka pētāmajā periodā samazinājās to IPS gadījumu īpatsvars, ko izraisījuši *S. pneumoniae* serotipi, kas ietverti PCV10 vakcīnā. Vienlaikus tika novērots pieaugums to IPS gadījumu īpatsvaram, ko izraisījuši *S. pneumoniae* serotipi, kas iekļauti PCV13, PCV15 un PPV23 vakcīnās, bet nav ietverti PCV10 sastāvā. Jāpiebilst, ka PCV13, PCV15 un PPV23 pētāmajā periodā nebija pieejamas imunizācijas programmas ietvaros Latvijā. Šie rezultāti atbilst novērojumiem, kas iegūti citās valstīs, apstiprinot serotipu aizvietošanas fenomenu – samazinoties vakcīnā iekļauto serotipu cirkulācijai populācijā, pieaug ar vakcīnu nesaistītu serotipu izplatība. Bieži vien serotipu aizvietošana ir relatīva, kas atspoguļo matemātiski proporcionālu serotipu īpatsvara pieaugumu, kas neietilpst vakcinācijas programmā esošās vakcīnas sastāvā, nevis jaunu serotipu veidošanos. Piemēram, Kanādā pēc PCV vakcīnas ieviešanas vakcinācijas programmā tika konstatēts statistiski nozīmīgs to *S. pneumoniae* serotipu īpatsvara pieaugums IPS gadījumos, kas nav iekļauti izmantotās vakcīnas sastāvā, – no 42 % pirmsvakcinācijas periodā līdz 73,3 % PCV13 ieviešanas laikā ($p = 0,002$). Publikācijas autori norāda, ka PCV ieviešana efektīvi samazināja ar vakcīnas serotipiem saistīto IPS gadījumu skaitu, taču radīja iespēju izplatīties vakcīnas sastāvā neiekļautiem serotipiem (Murad et al., 2022). Līdzīgas tendences tika novērotas arī Spānijā, kur pēc PCV13 iekļaušanas bērnu imunizācijas programmā IPS gadījumu skaits, ko izraisīja PCV13 sastāvā esošie *S. pneumoniae* serotipi, samazinājās par 88 % bērnu un par 59 % pieaugušo populācijā, taču vakcīnas sastāvā neesošu serotipu īpatsvars, kas izraisīja IPS gadījumus, ievērojami palielinājās (De-Miguel et al., 2021). Līdzīgi Austrijā pēc PCV10 ieviešanas vakcinācijas programmā *S. pneumoniae* 19A serotipa īpatsvars IPS gadījumos palielinājās no 3 līdz 6–7 % (Paulke-Korinek, 2014), savukārt Somijā pēc PCV10

[7] https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar-13
[8] https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxneuvance

ieviešanas par dominējošiem serotipiem IPS gadījumos kļuva 19A (30 %) un 3. serotips (19 %) (Jokinen et al., 2015). Promocijas darba rezultāti apstiprina šos starptautiskos novērojumus, ka pēc PCV10 ieviešanas samazinājās IPS gadījumu īpatsvars, kuru izraisītāji bija PCV10 iekļautie *S. pneumoniae* serotipi, bet palielinājās to IPS gadījumu īpatsvars, kuru izraisīja PCV13 sastāvā esošie *S. pneumoniae* serotipi, kuri neietilpst PCV10 sastāvā, piemēram, 3. un 19A. Kā liecina datu analīze, piemēram, 3. serotipa īpatsvars no visiem identificētajiem serotipiem 2012. gadā Latvijā bija 17,5 % (7/40; 95 % TI 7,34–32,78), bet 2022. gadā tas sasniedza jau 21,8 % (26/119; 95 % TI 14,8–30,35). Līdzīgi 19A serotips, kas 2013. gadā tika identificēts tikai 2 % IPS gadījumu (1/50; 95 % TI 0,05–10,65), 2022. gadā sasniedza jau 15,9 % (19/119; 95 % TI 9,89–23,81). Turklāt 19A serotips pacientiem ar IPS sāka parādīties tikai no 2013. gada. Šāda aizvietošana rada potenciālus ilgtermiņa izaicinājumus sabiedrības veselībai. Nereti dominējošie jaunie serotipi izraisa IPS smagāku klīnisko gaitu, kā tas Latvijā vērojams ar serotipu (3. un 19A) pieaugumu, palielinot veselības aprūpes izmaksas un apgrūtinot ārstēšanu antibiotiku rezistences dēļ.

Sākot ar 2015. gadu, Latvijā pacientiem ar IPS sāka identificēt arī 6C *S. pneumoniae* serotipu, kurš netiek iekļauts nevienā pašreizējā vakcīnā pret pneimokoku infekciju. Tā īpatsvars no visiem identificētajiem serotipiem 2015. gadā bija 1,3 % (1/78; 95 % TI 0,03–6,94), bet 2022. gadā pieauga līdz 9,2 % (11/119; 95 % TI 4,71–15,94). Šis pieaugums liecina par jaunu, nevienā vakcīnā pret pneimokoku infekciju neesošu *S. pneumoniae* serotipu parādīšanos IPS epidemioloģijā. Līdzīga situācija novērota arī ASV, kur dominējošie *S. pneumoniae* serotipi IPS pacientu vidū bija 3., 22F, 20., 35., un 23A, ar attiecīgu izplatību 12,2 %, 10,3 %, 9,6 %, 9 % un 7,7 %, bet nozīmīgs IPS gadījumu īpatsvars (17,9 %) tika izraisīts ar serotipiem, kas nebija iekļauti tobrīd pieejamās vakcīnās pret pneimokoku infekciju sastāvā (Schulz et al., 2022). Tas norāda uz nepieciešamību pēc vakcīnām ar plašāku serotipu spektru, lai efektīvāk samazinātu IPS radīto slogu sabiedrības veselības sistēmai (L. Grant et al., 2023). Lai mazinātu *S. pneumoniae* serotipu aizvietošanas tendenci un paplašinātu aizsardzību pret IPS, Latvijā Nacionālajā imunizācijas kalendārā 2024. gadā tika ieviesta vakcīna ar plašāku *S. pneumoniae* serotipu spektru – PCV15. Šī vakcīna papildus PCV10 iekļautajiem serotipiem iekļauj arī tādus serotipus kā 3., 19A, 6A, 22F un 33F, tādējādi paplašinot aptveri un potenciāli mazinot serotipu aizvietošanas ietekmi.

Kā jau minēts iepriekš, promocijas darba rezultāti norāda, ka pētāmajā periodā Latvijā IPS pacientiem visbiežāk tika identificēts 3. (17,4 %) un 19A (10,9 %) *S. pneumoniae* serotips, kas kopumā atbilst starptautiskajām tendencēm pēc PCV vakcinācijas ieviešanas Nacionālajā imunizācijas programmā. Datu analīzē tika konstatētas atšķirības dominējošajos serotipos atkarībā no vecuma grupas. IPS pacientiem darbspējīgā vecumā no 18 līdz 64 gadiem papildus

dominējošajam 3. (16,7 %) un 19A (8 %) serotipam augstu īpatsvaru uzrāda arī 4. *S. pneumoniae* serotips (13,1 %). Arī citu valstu pētījumos 4. serotipa klātbūtne bija saistīta ar vecumu līdz 65 gadiem (Kellner, J. D. et al., 2021). Šī serotipa klātbūtne IPS pacientiem vecumā no 18 līdz 64 gadiem varētu būt saistīta arī ar tā klīniskajām īpašībām, piemēram, potenciāli augstāku invazivitāti pieaugušajiem, vai to, ka šī vecuma grupa nav bijusi primārā vakcinācijas mērķpopulācija bērnībā, līdz ar to nav guvusi "kolektīvās imunitātes" labumu pret 4. serotipu tādā pašā mērā kā vakcinētie bērni. Arī pētījumā ASV tika novērots 4. serotipa IPS gadījumu pieaugums pieaugušajiem, īpaši starp bezpajumtniekiem, norādot uz serotipu dinamiku, kas var atšķirties atkarībā no populācijas īpatnībām un riska faktoriem (Beall et al., 2021). Tomēr promocijas darbā, ņemot vērā nelielo atsevišķu *S. pneumoniae* serotipu noteikto gadījumu skaitu, atšķirības starp serotipiem un serotipu grupām nebija statistiski nozīmīgas.

Savukārt zīdaiņiem ar IPS dominējošo serotipu spektrā visbiežāk konstatē 19F *S. pneumoniae* serotipu (18,2 %). Kaut gan tas ir iekļauts PCV10 un PCV13 sastāvā, tā klātbūtne zīdaiņiem varētu liecināt par vairākiem faktoriem. Pirmkārt, zīdaiņi, īpaši tie, kas vēl nav saņēmuši pilnu vakcinācijas kursu, joprojām ir uzņēmīgi pret šo serotipu. Otrkārt, tas varētu norādīt uz iespējamām vakcīnas efektivitātes svārstībām pret 19F serotipu vai šī serotipa cirkulāciju vidē, kas nav pilnībā apturēta ar pašreizējām vakcinācijas stratēģijām. Uz to norāda arī pētījuma rezultāti Taivānā, kur 19F serotipa biežums statistiski ticami pieauga laikā no 2010. līdz 2015. gadam, bet pēc tam samazinājās (Huang et al., 2023). Taču, tā kā šajā vecuma grupā noteiktais atsevišķu *S. pneumoniae* serotipu gadījumu skaits promocijas darbā ir pārāk neliels, iegūtie rezultāti jāinterpretē ar zināmu piesardzību.

Latvijā IPS pacientiem vecumā no 65 gadiem un vairāk, kā arī kopējā pētītā IPS pacientu populācijā visbiežāk konstatēts 3. (18,5 %) un 19A (14,9 %) serotips. Tas apstiprina 3. un 19A serotipa nozīmīgumu arī šajā vecuma grupā, kas, kā jau minēts iepriekš, ir saistīti ar augstāku virulenci un smagāku slimības gaitu (Huang et al., 2023). Papildus tika identificēts arī 8. *S. pneumoniae* serotips, kas šajā vecuma grupā bija trešais biežāk sastopamais (9,6 %) un ir iekļauts tikai PCV20 sastāvā.

Promocijas darba ietvaros veiktā analīze par *S. pneumoniae* antimikrobiālo jutību Latvijā periodā no 2012. līdz 2022. gadam atklāj salīdzinoši zemu rezistences līmeni pret pētītajiem preparātiem, salīdzinot ar citām valstīm. Kopumā rezistence tika ziņota 7,5 % IPS gadījumu. Detalizētāk, nejutība pret penicilīnu tika konstatēta 3,8 % gadījumu, pret eritromicīnu – 5,4 % un pret cefotaksīmu/ceftriaksonu – tikai 1,2 % gadījumu. Turklāt pētītajā periodā Latvijā novēroja pozitīvu tendenci ar rezistences samazinājumu pret penicilīnu un eritromicīnu, lai gan šīs izmaiņas nebija statistiski nozīmīgas. Savukārt cefotaksīma/ceftriaksona rezistence laika gaitā pieauga no nulles 2012. līdz 2,4 %

2022. gadā. Rezistence pret antibakteriālajiem līdzekļiem Latvijā ir ievērojami zemāka nekā daudzās citās valstīs. Piemēram, pētījumos Korejā penicilīna rezistences rādītāji sasniedz 26,6–37,2 %, bet eritromicīna rezistence ir ļoti augsta – 80,3 % (Kim et al., 2023; Kim et al., 2018). Arī Turcijā novērota augsta rezistence pret penicilīnu (57–70 %) un eritromicīnu (38 %) (Hascelik et al., 2023). Šo tendenci daļēji varētu skaidrot ar vakcinācijas programmām un to ietekmi uz cirkulējošiem serotipiem. Lai gan pētījuma rezultāti nenorāda uz statistiski ticamām saistībām starp *S. pneumoniae* antimikrobiālo rezistenci un letālu iznākumu IPS pacientiem, šāds rezultāts ir atspoguļots arī citos zinātniskajos pētījumos (Tao et al., 2022). Vienlaikus citos pētījumos AMR ir identificēta kā neatkarīgs nelabvēlīga iznākuma faktors (Navarro-Torne et al., 2015). Šīs atšķirības starp pētījumiem, iespējams, ir saistītas ar rezistences definīciju, rezistentu izolātu īpatsvaru, IPS pacientu vecumu un iespējamām hroniskajām slimībām. Promocijas darba ietvaros veiktajā pētījumā minēto saistību neesamība, visticamāk, skaidrojama ar mazu rezistento izolātu skaitu, kas ietekmē statistisko jaudu.

Kā jau tika minēts iepriekš, *S. pneumoniae* serotipu struktūru slimnieku populācijā būtiski ietekmējusi PCV ieviešana. Pētījumi citviet pasaulē, piemēram, Taivānā, parādīja, ka pēc PCV13 vakcīnas ieviešanas samazinājās rezistence pret penicilīnu un makrolīdiem, kas saistīts ar vakcīnas serotipu, piemēram, 19A, izplatības mazināšanos (Huang et al., 2023). Citos pētījumos novērota cieša saikne starp serotipu izplatību un rezistences profiliem, piemēram, pētot multirezistenci, noskaidrota saistība starp 19F un 19A serotipu (Dai et al., 2023; Sandoval et al., 2024). Lai gan situācija Latvijā pētāmajā periodā bija labvēlīga, īpaši attiecībā uz ļoti zemo rezistences līmeni pret cefalosporīniem, serotipu aizvietošanas fenomens un multirezistentu celmu, piemēram, 19A, cirkulācija prasa nepārtrauktu rezistences monitoringu un racionālu antibiotiku lietošanu.

Promocijas darba rezultāti norāda, ka augstāka letalitāte tika konstatēta tiem IPS pacientiem, kuriem tika noteikts 3. (38,9 %), 19A (43,9 %) un 8. (34,4 %) *S. pneumoniae* serotips. Šie trīs serotipi kopumā tika konstatēti 39,4 % (108/274) no visiem letālajiem gadījumiem, kuros *S. pneumoniae* tika serotipēta. Arī citu pētījumu rezultāti apstiprina, ka 3. *S. pneumoniae* serotips ir saistīts ar augstāku nāves risku IPS pacientiem (Nikolova et al., 2024). Par līdzīgiem rezultātiem ziņo arī Madridē veiktais pētījums, kurā 3. un 8. *S. pneumoniae* serotips izraisīja vairākus nāves gadījumus ar letalitātes rādītājiem, attiecīgi 13,8 % un 6,8 % (De Miguel et al., 2021). Pētāmajā periodā tika novērots viens letāls iznākums gadu vecam bērnam ar IPS, kuram tika identificēts tieši 3. *S. pneumoniae* serotips.

Sagrupējot serotipus pēc PCV vakcīnas sastāvā esošiem serotipiem, PCV13 vakcīnas sastāvā esošie serotipi (3., 6A, 19A) veido būtisku daļu no visiem letālajiem gadījumiem, īpaši

vecuma grupā 65+ gadi (Moore et al., 2015; Pilishvili et al., 2010). Tas norāda uz šo serotipu augsto virulenci un spēju izraisīt smagas IPS formas (Moore et al., 2015).

Svarīgi atzīmēt, ka arī promocijas darbā, sagrupējot serotipus pēc vakcīnu sastāva, pacientiem, kuriem tika identificēti PCV13 vakcīnas sastāvā esošie serotipi (kas nav PCV10 sastāvā, piemēram, 3. un 19A), bija statistiski nozīmīgi augstākas letāla iznākuma izredzes salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem identificēts PCV10 serotips (nesamērotā IA 1,75; 95 % TI 1,17–2,62; p = 0,006). Šie dati norāda, ka Latvijā izmantotā PCV10 vakcīna nav nodrošinājusi pietiekamu aizsardzību pret klīniski nozīmīgiem un ar augstāku letalitāti saistītiem serotipiem, lai gan nelielā gadījuma skaita dēļ katrā grupā, analizējot 3. un 19A serotipus atsevišķi, statistiski nozīmīga saistība ar letāliem iznākumiem netika konstatēta. Augsta letalitāte (34,8 %) novērota arī pacientiem, kuriem identificēti Latvijā izmantotajās vakcīnās neiekļautie *S. pneumoniae* serotipi. Tas norāda, ka, neskatoties uz vakcinācijas programmu, joprojām pastāv risks letālam iznākumam no serotipiem, kas nav iekļauti vakcīnās. Līdzīgi rezultāti aprakstīti arī citu valstu pētījumos, secinot, ka serotipu aizvietošanas efekts var novest pie jaunu, vakcīnu sastāvā neesošu serotipu izplatības pieauguma (Reslan, 2022; Weinberger et al., 2010). Tas uzsver nepieciešamību pēc pastāvīga *S. pneumoniae* serotipu monitoringa un vakcīnu sastāva pielāgošanas.

Promocijas darba rezultāti apstiprina vecumu kā nozīmīgu riska faktoru IPS letalitātē. Augstāka letalitāte novērota pacientiem vecumā 65+ gadi salīdzinājumā gan ar bērniem vecumā no nulles līdz 17 gadiem, gan ar darbspējīgā vecumā esošiem pieaugušajiem (18–64 gadi). Kopējā letalitāte no IPS senioru grupā sasniedza 45,8 %, savukārt 18–64 gadu vecuma grupā – 29,3 %, bet bērniem 2,4 %. Arī daudzfaktoru loģistiskās regresijas analīze apstiprināja, ka letāla iznākuma izredzes šīs vecuma grupas pacientiem ar IPS ir 30 reizes augstākas nekā bērniem (samērotas IA 30,6, p < 0,001) un divas reizes augstākas nekā pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 64 gadiem (samērotas IA 2,1, p < 0,001). To var skaidrot ar vairākiem bioloģiski medicīniskiem argumentiem, kā biežāku dažādu hronisku slimību, tai skaitā multimorbiditātes, sastopamība, imūnsistēmas novecošanās un smagāka IPS klīniskā gaita senioru populācijā. Veicot samērošanu tikai pēc pētītām blakusslimībām, iepriekšminētā tendence saglabājas, IPS pacientiem vecumā 65 gadi un vairāk letāla iznākuma izredzes bija augstākas nekā vecumā 18–64 gadi (samērotas IA 1,9, p < 0,001). Tas apstiprina novēroto sakarību, ka vecums ir nozīmīgs neatkarīgs faktors paaugstinātai letalitātei. Arī citu pētījumu rezultāti norāda, ka augstāka IPS letalitāte tika novērota gados vecākiem cilvēkiem (Chen et al., 2021; Cheong & Song, 2024; de Boer et al., 2024).

Analizējot datus pēc dzimuma, tika atklātas atšķirības dažādās vecuma grupās. Darbspējīgā vecumā no 18 līdz 64 gadiem vīriešiem bija būtiski augstāka letalitāte ar IPS

(32,8 %) salīdzinājumā ar sievietēm (20,9 %). Savukārt senioru grupā (65+ gadi) augstāka letalitāte tika novērota sievietēm (44,2 %) salīdzinājumā ar vīriešiem (47,6 %), lai gan šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas. Daudzfaktoru analīzē vīriešu dzimums uzrādīja statistiski nozīmīgu saistību ar augstāku letalitāti (samērotas IA 1,41; p = 0,041).

Visbiežākā IPS klīniskā izpausme pētītajā IPS pacientu populācijā bija sepse (52,4 %). Savukārt augstāka letalitāte (37,7 %) tika novērota pacientiem ar pneimonijas klīnisko izpausmi (sepse ar pneimoniju un invazīvā pneimonija), kamēr letalitāte pie sepses bija 34,8 % un meningīta 28,5 %. Taču aprakstītās atšķirības starp klīnisko izpausmju grupām nebija statistiski nozīmīgas. Arī promocijas darba daudzfaktoru analīzē nevienai no klīniskajām izpausmēm netika konstatēta neatkarīga statistiski nozīmīga saistība ar letālu iznākumu.

Promocijas darbā tika noskaidrota, kāda ir citu hronisku blakusslimību sastopamība un ietekme uz IPS norisi. Starp visiem IPS pacientiem pētītajā periodā 13,7 % bija ar onkoloģiskām diagnozēm, 10,1 % cukura diabēts, 6,2 % HIV/AIDS, 8,1 % C vīrushepatīts un 4,6 % tuberkuloze. *Joinpoint* regresijas analīzes rezultāti norāda, ka pētāmajā periodā novērota statistiski ticama gadījumu pieauguma tendence IPS pacientiem ar onkoloģiskām slimībām (p = 0,01). Visaugstākā letalitāte tika reģistrēta IPS pacientiem ar cukura diabētu (40,2 %) un pacientiem ar onkoloģiskām slimībām (39,6 %). Nīderlandē veiktais pētījums apstiprina, ka IPS pacientiem ar onkoloģiskām blakusslimībām letalitāte ir 1,6 reizes augstāka salīdzinājumā ar pacientiem bez onkoloģiskām diagnozēm (samērotas IA 1,60, 95 % TI 1,34–1,91) (Garcia Garrido et al., 2021). Tas apstiprina hipotēzi, ka pacienti ar imūnsupresiju un hroniskām slimībām ir pakļauti augstākam smagu IPS formu un nāves riskam. Tomēr, līdzīgi kā ar klīniskajām izpausmēm, vienfaktoru regresijas analīzē nevienai no atsevišķi pētītajām blakusslimībām neuzrāda statistiski nozīmīgu saistību ar letālu iznākumu.

4.1. Promocijas darba ierobežojumi

Relatīvi nelielais IPS gadījumu skaits katrā blakusslimību un klīnisko izpausmju grupā, visticamāk, mazināja statistisko jaudu, tādēļ onkoloģisko saslimšanu un cukura diabēta saistība ar letālu iznākumu šajā pētījumā netika statistiski pierādīta. Tāpat izmantotajos datos no VISUMS un slimību reģistriem nebija iespējams iegūt pilnīgu informāciju par blakusslimības smaguma pakāpi vai saņemto terapiju. Piemēram, HIV/AIDS pacienti netika dalīti apakšgrupās pēc imūndeficīta smaguma pakāpes (CD4 šūnu skaita līmeņa un antiretrovirālās terapijas saņemšanas), kas būtiski ietekmē infekcijas norisi un iznākumu. Līdzīga situācija novērojama arī pacientiem ar cukura diabētu, kur netika ņemta vērā vielmaiņas kompensācijas pakāpe, kas ir būtisks faktors IPS iznākumam. Tāpat netika analizēta terapijas pieejamība vai efektivitāte citām blakusslimību grupām, piemēram, tuberkulozei vai C vīrushepatītam.

Citi būtiski pētījuma ierobežojumi ir saistīti ar diagnostikas un datu uzraudzības sistēmas īpatnībām. Viens no šī pētījuma būtiskākajiem ierobežojumiem ir iespējamā datu nepilnīga reģistrācija uzraudzības sistēmā un nepilnīga diagnostika. Infekcijas gadījumu nepietiekamu uzskaiti var ietekmēt arī laboratoriskās diagnostikas problēmas Latvijā. Pašlaik nav vienotu vadlīniju slimnīcu laboratorijām par paraugu loģistiku. Dažas slimnīcas pirms izolātu nosūtīšanas uz NMRL veic primāro diagnostiku savās laboratorijās, par kuru validāciju ir ierobežota informācija. Turklāt reģionālajās laboratorijās netiek veikta jutīgākā polimerāzes ķēdes reakcijas metode, un pat NMRL praksē priekšroka tiek dota baktēriju izolācijai, nevis molekulārajām metodēm. Šāda pieeja var ietekmēt jaunu gadījumu identificēšanu un uzskaiti. Jāatzīmē, ka, ņemot vērā datu pieejamību, promocijas darbā netika veikta visaptveroša IPS pacientu vakcinācijas statusa analīze, pilnībā tā bija pieejama tikai par bērniem. Attiecībā uz pieaugušajiem un senioriem dati par vakcinācijas statusu IPS pacientiem VISUMS nebija pieejami. Šis ierobežojums ir tieši saistīts gan ar IPS epidemioloģiskās izmeklēšanas procesu, kas balstās uz informācijas apmaiņu ar ārstniecības personām un epidemiologu, gan ar vakcinācijas datu uzskaites praksi. Pētāmajā periodā maksas vakcināciju reģistrācija pacienta ambulatorajā dokumentācijā netika īstenota vienoti un sistemātiski. Epidemiologi, veicot IPS gadījuma epidemioloģisko izmeklēšanu, sazinājās ar ikvienu no IPS pacientu ārstējošajiem ārstiem hospitalizācijas iestādēs, kā arī ar ģimenes ārstiem. Taču ģimenes ārsta praksē informācija par vakcināciju pret pneimokoku infekciju bija pieejama tikai par bērniem, jo bērnu vakcinācijas kalendārs ir stingri regulēts un tā ir valsts apmaksāta vakcinācija, kuru parasti nodrošina tieši ģimenes ārsts. Ģimenes ārstiem savukārt ir pienākums atskaitīties par izlietotajām vakcīnām, kas ietekmē vakcinācijas fakta dokumentēšanu un uzskaiti. Savukārt pieaugušo un senioru vakcinācija pret pneimokoku infekciju pētītajā periodā bija pieejama tikai kā maksas pakalpojums. To nodrošināja gan ģimenes ārsta praksēs, gan ārpus tām, piemēram, vakcinācijas centros vai citās ārstniecības iestādēs. Ne visos gadījumos, ja vakcinācija tika veikta ārpus ģimenes ārsta praksēm, pacients par to informēja savu ģimenes ārstu. Līdz ar to dati par pieaugušo vakcināciju var nebūt pilnībā atspoguļoti pacienta ambulatorajā medicīniskajā dokumentācijā un parādīti atskaitēs (Regulation, 2000). Šāda prakse ir veicinājusi datu nepilnību par pieaugušo vakcinācijas aptveri Latvijā. Situāciju daļēji uzlabo tikai 2024. gadā ieviestās izmaiņas vakcinācijas datu uzskaitē, prasot ārstniecības personām visu veikto vakcināciju centralizētu elektronisku reģistrāciju E-veselības portālā (Regulation, 2000). Nākotnē šis jaunievedums nodrošinās būtiski pilnīgāku un precīzāku informāciju par iedzīvotāju vakcinācijas statusu un ļaus padziļināti analizēt vakcinācijas ietekmi uz IPS dažādās vecuma grupās.

Promocijas darbā konstatētais salīdzinoši zemais *S. pneumoniae* rezistences līmenis (7,5 %) IPS pacientiem, iespējams, atspoguļo vairāku metodoloģisku faktoru kopumu. Piemēram, pētījuma laikā antimikrobiālās jutības testēšanai izvēlēto antibiotiku spektrs bija ierobežots, jo epidemioloģiskās uzraudzības sistēmā dati tika ziņoti atbilstoši ECDC TESSy ziņošanas prasībām. TESSy sistēma nosaka obligātu datu ziņošanu par *S. pneumoniae* jutību pret penicilīnu, eritromicīnu un cefotaksīmu/ceftriaksonu, neiekļaujot citas antimikrobiālo līdzekļu grupas, kas arī vizuāli samazina kopējo rezistenci. Šis ierobežojums var būtiski ietekmēt patiesās antimikrobiālās rezistences sloga Latvijas populācijā visaptverošu izvērtēšanu. Turpmākos pētījumos būtu ieteicams paplašināt analizēto antimikrobiālo līdzekļu spektru, iekļaujot klīniski nozīmīgas antibiotikas, piemēram, levofloksacīnu, linezolidu, moksifloksacīnu un vankomicīnu, lai iegūtu pilnīgāku priekšstatu par *S. pneumoniae* rezistences profilu. Jāpiemin, ka atsevišķos gados bija ierobežots *S. pneumoniae* izolātu skaits, kas pārbaudīts uz antimikrobiālo jutību. Turklāt metodoloģiski var atšķirties rezistences robežlielumi, atkarībā kādus standartus izmanto konkrēta laboratorija, pārbaudot *S. pneumoniae* antimikrobiālo jutību valstī (EUCAST vai kādu citu). Šie būtu aspekti turpmākiem pētījumiem par IPS norisi un iznākumiem Latvijā.

Papildu pētījuma ierobežojums ir novērotais rezistentu *S. pneumoniae* izolātu īpatsvara samazinājums, kas ir pretrunā vairāku valstu novērojumiem, kur rezistencei novērota pieaugoša tendence (J. S. Kim et al., 2021; Torumkuney et al., 2016; Wasserman, 2021). Šī neatbilstība, visticamāk, norāda uz uzraudzības datu un laboratoriskās diagnostikas ierobežojumiem, kas tika aprakstīts iepriekš. Vienlaikus daudzfaktoru analīzē netika konstatēta statistiski ticama saistība starp PCV13 ne PCV10 serotipu grupu, rezistentiem *S. pneumoniae* izolātiem un IPS klīniskajām izpausmēm ar letālu iznākumu, kas, iespējams, ir skaidrojams ar ierobežotu statistisko jaudu mazas izlases dēļ un iespējamo klīnisko izpausmju heterogenitāti. Literatūrā tomēr norādīts, ka letāla iznākuma risku IPS gadījumā būtiski palielina smaga slimības gaita, īpaši sepses klīniskā izpausme (Chen et al., 2021). Tāpat 3. un 19A *S. pneumoniae* serotipi, kas ietilpst PCV13 ne PCV10 vakcīnas sastāvā, saskaņā ar zinātniskajām publikācijām ir neatkarīgi, statistiski ticami saistīti ar letālu IPS iznākumu (Albrich et al., 2025; Darkwah et al., 2025), kas savukārt neapstiprinājās promocijas darba ietvaros veiktajā pētījumā.

4.2. Promocijas darba priekšrocības

Promocijas darbs sniedz pirmo visaptverošo IPS epidemioloģijas, letalitātes un to ietekmējošo faktoru analīzi Latvijā periodā no 2012. līdz 2022. gadam. Pētījuma rezultāti skaidri parāda kopējās IPS incidences pieauguma tendenci, ko lielā mērā veicināja serotipu aizvietošanas fenomens ar PCV10 vakcīnā neiekļautu augstas virulences serotipu, īpaši 3. un

19A, izplatības palielināšanos pēc PCV10 ieviešanas. Promocijas darbā identificētas galvenās riska grupas letālam iznākumam: seniori vecumā no 65 gadiem, vīrieši, kā arī pacienti, kas inficēti ar PCV13 sastāvā esošajiem, bet ar PCV10 neaptvertajiem serotipiem. Darba rezultāti sniedz pārliecinošu zinātnisko pamatojumu Latvijas nesenajam lēmumam pāriet uz plašāka spektra PCV15 bērnu imunizācijas programmā. Vienlaikus darba rezultāti akcentē kritisku nepieciešamību izstrādāt un ieviest mērķtiecīgas vakcinācijas stratēģijas pieaugušo riska grupām, īpaši senioriem un pacientiem ar onkoloģiskām slimībām, kuru incidences biežums uzrāda statistiski nozīmīgas pieauguma tendences, un pacientiem ar cukura diabētu, kuru letalitāte ar IPS bija visaugstākā. Kaut gan pieejamos datos informācija par blakusslimībām IPS pacientiem netika analizēta padziļināti (piemēram, CD4 šūnu skaits pacientiem ar HIV/AIDS, onkoloģiskās slimības forma, stadija un/vai remisijas statuss), veiktā analīze sniedz būtisku ieguldījumu, jo raksturo kopējo IPS slogu pacientiem ar pētītajām blakusslimībām un ļauj salīdzināt letalitātes rādītājus starp klīniski nozīmīgām riska grupām. Lai efektīvi kontrolētu IPS radīto slogu nākotnē, ir nepieciešama nepārtraukta IPS epidemioloģiskā un *S. pneumoniae* mikrobioloģiskā uzraudzība. Tas ļaus monitorēt jaunās vakcīnas ietekmi uz serotipu izplatību un antimikrobiālo rezistenci. Šajā darbā gūtās atziņas var izmantot uz pierādījumiem balstītu sabiedrības veselības lēmumu pieņemšanai, lai mazinātu IPS radīto slogu Latvijas iedzīvotājiem.

Pamatojoties uz promocijas darba rezultātiem, promocijas darbā izvirzītās hipotēzes tika daļēji apstiprinātas.

Pirmā hipotēze "Invazīvas pneimokoku slimības incidencei Latvijā ir pieauguma tendence" tika apstiprināta daļēji. Pētījuma rezultāti, balstoties uz *Joinpoint* regresijas analīzi, apstiprināja statistiski ticamu IPS incidences biežuma pieauguma tendenci ($p = 0,008$), incidence vidēji gadā statistiski ticami pieaug par 6,37 % ($p = 0,0001$). Apskatot detalizētāk, pieauguma tendence demogrāfiskā un ģeogrāfiskā griezumā nebija viennozīmīga. Balstoties uz *Joinpoint* regresijas analīzi, apstiprināta statistiski ticama IPS incidences biežuma pieauguma tendence Rīgas reģionā ($p = 0,001$) – incidence vidēji gadā statistiski ticami pieaug par 8,81 % ($p = 0,008$), un Kurzemes reģionā ($p = 0,03$) incidence vidēji gadā statistiski ticami pieaug par 22,6 % ($p = 0,028$). Vecuma grupā 65 gadi un vairāk konstatēta statistiski ticama IPS incidences biežuma pieauguma tendence ($p = 0,005$) – incidence vidēji gadā statistiski ticami pieaug par 11,4 % ($p = 0,0032$). Tika konstatēta statistiski ticama incidences pieauguma tendence sievietēm vidēji par 9,1 % gadā ($p = 0,0007$), bet ne vīriešiem.

Otrā hipotēze "Letalitāte pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību ir saistīta ar personas demogrāfiskiem un slimības gaitu ietekmējošiem faktoriem – gan hroniskām slimībām, gan IPS klīniskajām izpausmēm" arī tika apstiprināta daļēji. Promocijas darba

rezultāti pierādīja spēcīgu un statistiski ticamu saistību starp letalitāti un demogrāfiskajiem faktoriem. Pacientiem vecuma grupā 65+ gadi bija statistiski ticami augstākas letāla iznākuma izredzes, salīdzinot ar IPS pacientiem vecumā 18–64 gadi un bērniem. Turklāt daudzfaktoru analīzē vīriešu dzimums tika apstiprināts kā neatkarīgs letalitātes riska faktors (OR 1,41; p = 0,041). Savukārt promocijas darba rezultātos atrastā saistība starp letalitāti un slimības gaitu ietekmējošiem faktoriem neuzrādīja statistisku ticamību. Netika konstatēta statistiski nozīmīga saistība starp letālu iznākumu un kādu no pētītajām blakusslimībām (onkoloģija, tuberkuloze, cukura diabēts, C vīrushepatīts), kā arī netika atrasta statistiski nozīmīga saistība starp letāliem IPS iznākumiem un konkrētām klīniskām izpausmēm (sepse, meningīts, pneimonija).

Trešā hipotēze "Letalitāte pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību ir saistīta ar inficēšanos ar vakcīnas sastāvā neiekļautajiem un pret antimikrobiālajiem līdzekļiem rezistentajiem *S. pneumoniae* serotipiem" arī tika apstiprināta daļēji. Statistiski nozīmīga saistība starp letalitāti un PCV13 vakcīnas serotipiem (kas pētāmajā periodā Latvijā nebija iekļauti bērnu vakcinācijas kalendārā) tika noteikta tikai vienfaktora regresijas analīzes rezultātā un norāda, ka pacientiem, kuri bija inficēti ar PCV13 vakcīnas serotipiem, bija par 75 % augstākas letāla iznākuma izredzes nekā tiem, kas bija inficēti ar PCV10 serotipiem (nesamērotas IA 1,75; p = 0,006). Tomēr, samērojot ar vecumu un dzimumu, minētajai saistībai pazūd statistiska ticamība (samērota IA 1,05, p = 0,07). Netika konstatētas saistības starp antimikrobiālo rezistenci un letālu iznākumu pacientiem ar IPS.

Secinājumi

1. Invazīvu pneimokoku slimības incidences biežumam Latvijā pētāmajā periodā tika novērota statistiski ticama pieaugoša tendence, galvenokārt Rīgas un Kurzemes reģionos. Statistiski ticama incidences pieauguma tendence novērota sievietēm, kā arī senioriem vecumā no 65 gadiem un vecākiem.
2. IPS pacientiem ar noteiktu *S. pneumoniae* serotipu pētāmajā periodā statistiski ticami samazinās to *S. pneumoniae* serotipu īpatsvars, kas ietilpst PCV10 vakcīnas sastāvā, bet pieaug to, kas ietilpst PCV13 ne PCV10, un to, kas neietilpst nevienā no vakcīnām pret pneimokoku infekciju. Pētāmajā periodā *S. pneumoniae* 3. (17,4 %) un 19A (10,9 %) serotips ir visbiežāk konstatētie pacientiem ar IPS, kā arī pacientiem ar letālu IPS iznākumu. Vecuma grupā 18–64 gadi dominē arī 4. *S. pneumoniae* serotips. *S. pneumoniae* 37., 10F, 17A, 28A un 33. serotips bija sastopams tikai pacientiem ar letālu IPS iznākumu. IPS pacientiem ar konstatētiem PCV13 vakcīnas sastāvā esošiem *S. pneumoniae* serotipiem, kas nav iekļauti PCV10 vakcīnas sastāvā, tika konstatētas statistiski ticamas augstāka letāla iznākuma izredzes (nesamērotajā modelī). Netika konstatētas saistības starp antimikrobiālo rezistenci un letālu iznākumu pacientiem ar IPS.
3. Statistiski ticami biežāk pacientiem ar IPS tika konstatēta klīniskā izpausme "sepse", savukārt letalitāte bija augstāka pacientiem ar IPS klīnisko izpausmi "ar pneimoniju", bet šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas. Kopumā IPS klīniskām izpausmēm netika konstatētas statistiski nozīmīgas saistības ar IPS letālu iznākumu.
4. Šajā periodā tika novērotas statistiski ticamas pieauguma tendences IPS pacientu skaitā ar onkoloģiskām slimībām. Turklāt *S. pneumoniae* 10F, 11, 28A, 5. serotips bija sastopams tikai IPS pacientiem, kuriem bija onkoloģiskās diagnozes. IPS pacientiem ar pētītām blakusslimībām, kā arī ar vismaz vienu no noteiktām blakusslimībām netika konstatētas statistiski ticamas saistības ar letālu IPS iznākumu.
5. IPS pacientiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem, kā arī vīriešiem tika konstatētas statistiski ticamas augstākas letāla iznākuma izredzes.

Priekšlikumi

Pamatojoties uz promocijas darba rezultātiem, ir izstrādāti vairāki priekšlikumi, kas vērsti uz IPS radītā sloga mazināšanu Latvijā.

1. Pētījuma dati, kas pierāda ar PCV10 neaptverto serotipu (īpaši 3. un 19A) augsto izplatību un saistību ar letāliem iznākumiem, pārliecinoši pamato neseno lēmumu par pāreju uz plašāka spektra vakcīnu (PCV15) bērnu imunizācijas programmā. Ir būtiski nodrošināt šīs stratēģijas pēctecību un nākotnē izvērtēt vēl plašāka spektra vakcīnu ieviešanu, balstoties uz nepārtrauktas uzraudzības datiem. Promocijas darbā tika skaidri identificēti seniori vecumā no 65 gadiem kā grupa ar augstu un statistiski ticamu pieaugošu saslimstības tendenci, līdz ar to nepieciešams ieviest valsts apmaksātu vakcināciju pret pneimokoku infekciju minētajai riska grupai. Ņemot vērā statistiski nozīmīgu IPS gadījumu pieaugumu onkoloģisko pacientu vidū, pneimokoku vakcinācijas iekļaušana plānā "Par Veselības aprūpes pakalpojumu uzlabošanas plānu onkoloģijas jomā" būtu mērķtiecīgs un uz pierādījumiem balstīts solis šo pacientu aizsardzībai.
2. Lai novērtētu jaunās vakcinācijas stratēģijas ietekmi un laikus reaģētu uz epidemioloģiskās situācijas izmaiņām, ir jāpilnveido uzraudzības sistēma. Tas ietver gan 100 % visu *S. pneumoniae* serotipēšanu, kas izdalīti pacientiem ar IPS, lai laikus fiksētu serotipu aizvietošanas tendences, gan antimikrobiālās rezistences monitoringa paneļa paplašināšanu. Pašreizējais trīs antibiotiku panelis sniedz ierobežotu ieskatu, tādēļ tā papildināšana ar citām klīniski nozīmīgām antibiotikām ļautu izstrādāt precīzākas nacionālās vadlīnijas terapijai un savlaicīgi pamanīt jaunus rezistences draudus.
3. Nepieciešams izglītot un aktīvāk iesaistīt ārstniecības personas. Tādēļ nepieciešams aktualizēt un plaši izplatīt klīniskās vadlīnijas ģimenes ārstiem un citiem speciālistiem par mērķtiecīgu IPS riska grupu identificēšanu pieaugušo vidū un aktīvu vakcinācijas rekomendēšanu, kā arī nodrošināt periodiskus profesionālās izglītības kursus.

Šo priekšlikumu īstenošana ļautu izveidot uz pierādījumiem balstītu, visaptverošu sistēmu, kas būtiski mazinātu invazīvas pneimokoku slimības radīto slogu Latvijā.

Publikāciju un ziņojumu saraksts par promocijas darba tēmu

Publikācijas:

1. Savrasova, L., Villerusa, A., Zeltina, I., Krumina, A., Cupeca, H., Balasegaram, S., Greve, M., Savicka, O., Selderina, S., Galajeva, J., & Dushacka, D. (2025). *Streptococcus pneumoniae* serotypes and factors associated with antimicrobial resistance in Invasive pneumococcal disease cases in Latvia, 2012–2022. *Frontiers in public health*, *13*, 1501821. https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1501821
2. Savrasova, L., Krumina, A., Cupeca, H., Zeltina, I., Villerusha, A., Grope, I., Viksna, L., Dimina, E., & Balasegaram, S. (2021). Invasive Pneumococcal Disease in Latvia in PCV10 Vaccination Era, 2012–2018. *Frontiers in pediatrics*, *9*, 532489. https://doi.org/10.3389/fped.2021.532489
3. Savrasova, L., Zeltina, I., Villerusha, A., Balasegaram, S. (2019). Invasive pneumococcal disease in Latvia seven years after PCV10 introduction, *European Journal of Public Health,* 29 (4), ckz187.078, https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz187.078
4. Bennett, J. C., Deloria Knoll, M., Kagucia, E. W., Garcia Quesada, M., Zeger, S. L., Hetrich, M. K., Yang, Y., Herbert, C., Ogyu, A., Cohen, A. L., Yildirim, I., Winje, B. A., von Gottberg, A., Viriot, D., van der Linden, M., Valentiner-Branth, P., Suga, S., Steens, A., Skoczynska, A., Sinkovec Zorko, N., Savrasova, L. … PSERENADE Team (2025). Global impact of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in all ages (the PSERENADE project): a global surveillance analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 25(4), 457–470. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00665-0
5. Garcia Quesada, M., Peterson, M. E., Bennett, J. C., Hayford, K., Zeger, S. L., Yang, Y., Hetrich, M. K., Feikin, D. R., Cohen, A. L., von Gottberg, A., van der Linden, M., van Sorge, N. M., de Oliveira, L. H., de Miguel, S., Yildirim, I., Vestrheim, D. F., Verani, J. R., Varon, E., Valentiner-Branth, P., Tzanakaki, G., Savrasova, L. … PSERENADE Team (2025). Serotype distribution of remaining invasive pneumococcal disease after extensive use of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines (the PSERENADE project): a global surveillance analysis. *The Lancet. Infectious diseases,* 25(4), 445–456. https://doi.org/10.1016/S1473-3099 (24) 00588-7
6. Deloria Knoll, M., Bennett, J. C., Garcia Quesada, M., Kagucia, E. W., Peterson, M. E., Feikin, D. R., Cohen, A. L., Hetrich, M. K., Yang, Y., Sinkevitch, J. N., Ampofo, K., Aukes, L., Bacci, S., Bigogo, G., Brandileone, M. C., Bruce, M. G., Camilli, R., Castilla, J., Chan, G., Chanto Chacón, G., Savrasova, L. … The Pserenade Team (2021). Global Landscape Review of Serotype-Specific Invasive Pneumococcal Disease Surveillance among Countries Using PCV10/13: The Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE) Project. *Microorganisms,* 9(4), 742. https://doi.org/10.3390/microorganisms9040742
7. Garcia Quesada, M., Yang, Y., Bennett, J. C., Hayford, K., Zeger, S. L., Feikin, D. R., Peterson, M. E., Cohen, A. L., Almeida, S. C. G., Ampofo, K., Ang, M., Bar-Zeev, N., Bruce, M. G., Camilli, R., Chanto Chacón, G., Ciruela, P., Cohen, C., Corcoran, M., Dagan, R., De Wals, P., Savrasova, L. … The Pserenade Team (2021). Serotype Distribution of Remaining Pneumococcal Meningitis in the Mature PCV10/13 Period: Findings from the PSERENADE Project. *Microorganisms,* 9(4), 738. https://doi.org/10.3390/microorganisms9040738
8. Bennett, J. C., Hetrich, M. K., Garcia Quesada, M., Sinkevitch, J. N., Deloria Knoll, M., Feikin, D. R., Zeger, S. L., Kagucia, E. W., Cohen, A. L., Ampofo, K., Brandileone, M. C., Bruden, D., Camilli, R., Castilla, J., Chan, G., Cook, H., Cornick, J. E., Dagan, R., Dalby, T., Danis, K., Savrasova, L. … The Pserenade Team (2021). Changes in Invasive Pneumococcal Disease Caused by Streptococcus pneumoniae Serotype 1 Following Introduction of PCV10 and PCV13: Findings from the PSERENADE Project. *Microorganisms,* 9(4), 696. https://doi.org/10.3390/microorganisms9 040696

Ziņojumi un tēzes:

1. Savrasova, L., Cupeca, H., Villerusa, A., Zeltina, I., Krumina, A., Galajeva, J. 2023. Invasive Pneumococcal Disease Epidemiology in Latvia, 2017–2021. Rīga Stradiņš University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences "Knowledge for Use in Practice": Abstracts, 29.–31.03.2021., 162.
2. Cupeca, H., Savrasova, L., Villerusa, A., Zeltina, I., Krumina, A., Gardovska, D. 2023. Invasive Pneumococcal Disease and S. pneumoniae Carriage in Hospitalised Children in Latvia 2018–2022. Rīga Stradiņš University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences "Knowledge for Use in Practice": Abstracts, 29.–31.03.2021., 809.
3. Savrasova, L., Villeruša, A., Zeltiņa, I., Čupeta, H., Krūmiņa, A., Gardovska, D. 2025. Invasive pneumococcal disease in Latvia and factors associated with fatal disease outcome, 2012–2022. Rīga Stradiņš University the 10th International Multidisciplinary Research Conference "Society. Health. Welfare.": Abstract, 26.–28.03.2025., 269.

Literatūras un avotu saraksts

1. Albrich, W. C., Just, N., Kahlert, C., Casanova, C., Baty, F., & Hilty, M. (2025). Serotype epidemiology and case-fatality risk of invasive pneumococcal disease: a nationwide population study from Switzerland, 2012-2022. *Emerg Microbes Infect*, *14*(1), 2488189. https://doi.org/10.1080/22221751.2025.2488189
2. Amin-Chowdhury, Z., Aiano, F., Mensah, A., Sheppard, C. L., Litt, D., Fry, N. K., Andrews, N., Ramsay, M. E., & Ladhani, S. N. (2021). Impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on invasive pneumococcal disease and risk of pneumococcal coinfection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): prospective national cohort study, England. *Clinical Infectious Diseases*, *72*(5), E65-E75. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1728
3. Amin-Chowdhury, Z., Collins, S., Sheppard, C., Litt, D., Fry, N. K., Andrews, N., & Ladhani, S. N. (2020). Characteristics of invasive pneumococcal disease caused by emerging serotypes after the introduction of the 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine in England: A prospective observational cohort study, 2014-2018. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *71*(8), e235-e243. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa043
4. Anglemyer, A., McNeill, A., DuBray, K., Sonder, G. J. B., & Walls, T. (2022). Invasive pneumococcal disease: concerning trends in serotype 19A notifications in New Zealand. *Clin Infect Dis*, *74*(10), 1859-1861. https://doi.org/10.1093/cid/ciab766
5. Balicer, R. D., Zarka, S., Levine, H., Klement, E., Sela, T., Porat, N., Ash, N., & Dagan, R. (2010). Control of Streptococcus pneumoniae serotype 5 epidemic of severe pneumonia among young army recruits by mass antibiotic treatment and vaccination. *Vaccine*, *28*(34), 5591-5596. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.06.031
6. Basha, S., Surendran, N., & Pichichero, M. (2014). Immune responses in neonates. *Expert Rev Clin Immunol*, *10*(9), 1171-1184. https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.942288
7. Beall, B., Walker, H., Tran, T., Li, Z., Varghese, J., McGee, L., Li, Y., Metcalf, B. J., Gierke, R., Mosites, E., Chochua, S., & Pilishvili, T. (2021). Upsurge of conjugate vaccine serotype 4 invasive pneumococcal disease clusters among adults experiencing homelessness in California, Colorado, and New Mexico. *J Infect Dis*, *223*(7), 1241-1249. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa501
8. Bewersdorf, J., Grandgirard D, Koedel U, & SL., L. (2018). Novel and preclinical treatment strategies in pneumococcal meningitis. *Curr Opin Infect Dis*, *31*(1), 85-92. https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000416
9. Blasi, F., Mantero, M., Santus, P., & Tarsia, P. (2012). Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect*, *18 Suppl 5*, 7-14. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03937.x
10. Bogaert, D., De Groot, R., & Hermans, P. W. M. (2004). Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*, *4*(3), 144-154. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)00938-7.
11. Bordon, J. M., Fernandez-Botran, R., Wiemken, T.L. P. Peyrani, S. M. Uriarte, F. W. Arnold, L. Rodriquez-Hernandez, M. J. Rane, R. R. Kelley, L. E. Binford, S. Uppatla, R. Cavallazzi, F. Blasi, S. Aliberti, M. I. Restrepo, S. Fazeli, A. Mathur, M. Rahmani, K. Ayesu & J. Ramirez (2015). Bacteremic pneumococcal pneumonia: clinical outcomes and preliminary results of inflammatory response. *Infection*, *43*, 729-738. https://doi.org/10.1007/s15010-015-0837-z
12. Bullen, M. H., D. (1975). Bacteraemia caused by tetracycline-resistant Pneumococcus type 1 *The Lancet*, *305*, 466-467. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(75)91547-0
13. Camara, J., Grau, I., Gonzalez-Diaz, A., Tubau, F., Calatayud, L., Cubero, M., Dominguez, M. A., Linares, J., Yuste, J., Pallares, R., & Ardanuy, C. (2021). A historical perspective of MDR invasive pneumococcal disease in Spanish adults. *J Antimicrob Chemother*, *76*(2), 507-515. https://doi.org/10.1093/jac/dkaa465

14. Chen, H., Matsumoto, H., Horita, N., Hara, Y., Kobayashi, N., & Kaneko, T. (2021). Prognostic factors for mortality in invasive pneumococcal disease in adult: a system review and meta-analysis. *Sci Rep*, *11*(1), 11865. https://doi.org/10.1038/s41598-021-91234-y

15. Cheong, D., & Song, J. Y. (2024). Pneumococcal disease burden in high-risk older adults: Exploring impact of comorbidities, long-term care facilities, antibiotic resistance, and immunization policies through a narrative literature review. *Hum Vaccin Immunother*, *20*(1), 2429235. https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2429235

16. Cilloniz, C., & Torres, A. (2024). Diabetes Mellitus and Pneumococcal Pneumonia. *Diagnostics (Basel)*, *14*(8). https://doi.org/10.3390/diagnostics14080859

17. Civljak, R., Drazenovic, K., Butic, I., Kljakovic Gaspic Batinjan, M., Huljev, E., Vickovic, N., Lizatovic, I. K., Grgic, B., Budimir, A., Janes, A., Nikic Hecer, A., Filipec Kanizaj, T., Tesic, V., Kosanovic Licina, M. L., & Dobrovic, K. (2024). Invasive pneumococcal disease in adults after the introduction of pneumococcal vaccination: a retrospective study in the metropolitan area of Zagreb, Croatia (2010-2022). *Front Public Health*, *12*, 1480348. https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1480348

18. Cocchio, S., Cozzolino, C., Cozza, A., Furlan, P., Amoruso, I., Zanella, F., Da Re, F., Ballarin, D., Pagin, G., Gentili, D., Tonon, M., Russo, F., Baldovin, T., & Baldo, V. (2024). Invasive pneumococcal diseases in people over 65 in Veneto Region surveillance. *Vaccines (Basel)*, *12*(11). https://doi.org/10.3390/vaccines12111202

19. Commission implementing decision (EU) 2018/945 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions, (2018). Official journal of the European Union. https://eur-lex.europa.eu/eli/dec_impl/2018/945/oj/eng.

20. Cruickshank, H. C., Jefferies, J. M., & Clarke, S. C. (2014). Lifestyle risk factors for invasive pneumococcal disease: a systematic review. *BMJ Open*, *4*(6), e005224. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005224

21. Dai, G., Wang, T., He, Y., Jiang, W., Sun, H., Chen, Z., Zhang, T., & Yan, Y. (2023). Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae isolates among children in Suzhou, China. *Transl Pediatr*, *12*(12), 2203-2212. https://doi.org/10.21037/tp-23-547

22. Darkwah, S., Somda, N. S., Mahazu, S., & Donkor, E. S. (2025). Pneumococcal serotypes and their association with death risk in invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*, *12*, 1566502. https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1566502

23. De-Miguel, S., Domenech, M., González-Camacho, F., Sempere, J., Vicioso, D., Sanz, J. C., Comas, L. G., Ardanuy, C., Fenoll, A., & Yuste, J. (2021). Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain from 2009 through 2019 in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Clinical Infectious Diseases*, *73*(11), E3778-E3787. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1483

24. de Boer, P. T., van Werkhoven, C. H., van Hoek, A. J., Knol, M. J., Sanders, E. A. M., Wallinga, J., de Melker, H. E., & Steens, A. (2024). Higher-valency pneumococcal conjugate vaccines in older adults, taking into account indirect effects from childhood vaccination: a cost-effectiveness study for the Netherlands. *BMC Med*, *22*(1), 69. https://doi.org/10.1186/s12916-024-03277-3

25. de Felipe, B., Obando Pacheco, P., Carazo Gallego, B., Lopez Martin, D., Santos Perez, J. L., Gonzalez Jimenez, Y., Munoz Vilches, M. J., Cardelo Autero, N., Gonzalez Galan, V., Moron, F. J., Cordero Varela, J. A., Torres Sanchez, M. J., Medina Claros, A., Moreno Perez, D., & Obando, I. (2022). Molecular epidemiology of paediatric invasive pneumococcal disease in Andalusia, Spain. *Epidemiol Infect*, *150*, e163. https://doi.org/10.1017/S0950268822001376

26. De Miguel, S., Latasa, P., Yuste, J., Garcia, L., Ordobas, M., Ramos, B., Perez, M., Ortiz, M. A., & Sanz, J. C. (2021). Age-dependent serotype-associated case-fatality rate in invasive pneumococcal disease in the autonomous community of Madrid between 2007 and 2020. *Microorganisms*, *9*(11). https://doi.org/10.3390/microorganisms9112286

27. Desmet, S., Verhaegen, J., Van Ranst, M., Peetermans, W., & Lagrou, K. (2018). Switch in a childhood pneumococcal vaccination programme from PCV13 to PCV10: a defendable approach? *Lancet Infect Dis*, *18*(8), 830-831. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30346-3

28. Do, H. T., Van Nguyen, L., Nguyen, N. T. T., Hoang, N. B. T., Tran, D. M., & Nguyen, H. P. (2025). Serotype distribution of invasive Pneumococcal disease in a tertiary children's hospital in Vietnam. *BMC Infect Dis*, *25*(1), 412. https://doi.org/10.1186/s12879-025-10672-5

29. Drijkoningen, J. R., G. G. (2014). Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect*, *20 Suppl 5*, 45-51. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12461

30. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control (2020). *Annual epidemiological report for 2018 Invasive pneumococcal diseas*. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2018

31. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control (2025). *Annual epidemiological report for 2022: invasive pneumococcal disease*. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/annual-epidemiological-report-2022-invasive-pneumococcal-disease

32. Facciola, A., Lagana, A., Genovese, G., Romeo, B., Sidoti, S., D'Andrea, G., Raco, C., Visalli, G., & Pietro, A. (2023). Impact of the COVID-19 pandemic on the infectious disease epidemiology. *J Prev Med Hyg*, *64*(3), E274-E282. https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.3.2904

33. Gámez, G., Rojas, J. P., Cardona, S., Castillo Noreña, J. D., Palacio, M. A., Mejía, L. F., Torres, J. L., Contreras, J., Muñoz, L. M., Criales, J., Vélez, L. F., Forero, A. M., Zúñiga, Y. A., Cuastumal, M. E., Acevedo, L. J., Molina, Á. d. J., Bolivar, J. A., Gómez-Mejia, A., Morales, J. L., & Hammerschmidt, S. (2021). Factors associated with streptococcus pneumoniae nasopharyngeal carriage and antimicrobial susceptibility among children under the age of 5 years in the Southwestern Colombia. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, *16*(05), 205-215. https://doi.org/10.1055/s-0041-1731343

34. Garcia Garrido, H. M., Knol, M. J., Heijmans, J., van Sorge, N. M., Sanders, E. A. M., Klümpen, H.-J., Grobusch, M. P., & Goorhuis, A. (2021). Invasive pneumococcal disease among adults with hematological and solid organ malignancies: a population-based cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*, *106*, 237-245. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.072

35. Gierke, G., Patricia Wodi, M., & Miwako Kobayashi, M., MPH. (2021). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* (N. C. f. I. a. R. Diseases, Ed. 14 ed.). https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-17-pneumococcal-disease.html

36. Gil-Prieto, R., Allouch, N., Jimeno, I., Hernandez-Barrera, V., Arguedas-Sanz, R., & Gil-de-Miguel, A. (2023). Burden of hospitalizations related to pneumococcal infection in Spain (2016-2020). *Antibiotics (Basel)*, *12*(1). https://doi.org/10.3390/antibiotics12010172

37. Grant, Meche, A., McGrath, L., Miles, A., Alfred, T., Yan, Q., & Chilson, E. (2023). Risk of pneumococcal disease in US adults by age and risk profile. *Open Forum Infect Dis*, *10*(5), ofad192. https://doi.org/10.1093/ofid/ofad192

38. Grant, L., Slack, M. P. E., Theilacker, C., Vojicic, J., Dion, S., Reinert, R. R., Jodar, L., & Gessner, B. D. (2023). Distribution of serotypes causing invasive pneumococcal disease in children from high-income countries and the impact of pediatric pneumococcal vaccination. *Clin Infect Dis*, *76*(3), e1062-e1070. https://doi.org/10.1093/cid/ciac475

39. Hascelik, G., Soyletir, G., Gulay, Z., Sancak, B., Yaman, A., Gurler, N., Aydemir, S. S., Bayramoglu, G., Aydin, F., Cekin, Y., Birinci, A., Ozakin, C., Akpolat, N., Ozhak Baysan, B., Gultekin, M., Zer, Y., Sanal, L., Arabaci, C., Ay Altintop, Y., . . . Ceyhan, M. (2023). Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae and pneumococcal vaccine coverage in adults in Turkey between 2015 and 2018. *Ann Med*, *55*(1), 266-275. https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2160877

40. Henriques-Normark, B., & Tuomanen, E. I. (2013). The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, *3*(7). https://doi.org/10.1101/cshperspect.a010215

41. Hjuler, T., Wohlfahrt, J., Simonsen, J., Kaltoft, M. S., Koch, A., Kamper-Jørgensen, M., Biggar, R. J., & Melbye, M. (2007). Perinatal and crowding-related risk factors for invasive pneumococcal disease in infants and young children: a population-based case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, *44*(8), 1051-1056. https://doi.org/10.1086/512814

42. Houseman, C., Chapman, K. E., Manley, P., Gorton, R., Wilson, D., & Hughes, G. J. (2019). Decreasing case fatality rate following invasive pneumococcal disease, North East England, 2006-2016. *Epidemiol Infect*, *147*, e175. https://doi.org/10.1017/S0950268819000657

43. Huang, H., Lin, C.-Y., Chiu, N.-C., Huang, D. T.-N., Huang, C.-Y., & Chi, H. (2023). Antimicrobial susceptibility and serotype replacement of Streptococcus pneumoniae in children before and after PCV13 introduction in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *56*(2), 299-310. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.08.018

44. Hughes, G. J., Wright, L. B., Chapman, K. E., Wilson, D., & Gorton, R. (2016). Serotype-specific differences in short- and longer-term mortality following invasive pneumococcal disease. *Epidemiol Infect*, *144*(12), 2654-2669. https://doi.org/10.1017/S0950268816000856

45. Humphreys, H., M, C., J, M., R, C., & S, C. (2023). Invasive pneumococcal surveillance to assess the potential benefits of extended spectrum conjugate vaccines (PCV15/PCV20) in older adults. *Epidemiology and Infection*, *151*, e27. https://doi.org/10.1017/S0950268823000110

46. Hyams, C., Amin-Chowdhury, Z., Fry, N. K., North, P., Finn, A., Judge, A., Ladhani, S. N., & Williams, O. M. (2021). Streptococcus pneumoniae septic arthritis in adults in Bristol and Bath, United Kingdom, 2006-2018: a 13-year retrospective observational cohort study. *Emerg Microbes Infect*, *10*(1), 1369-1377. https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1945955

47. Jokinen, J., Rinta-Kokko, H., Siira, L., Palmu, A. A., Virtanen, M. J., Nohynek, H., Virolainen-Julkunen, A., Toropainen, M., & Nuorti, J. P. (2015). Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children - a population-based study. *PLoS One*, *10*(3), e0120290. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120290

48. Kawaguchiya, M., Urushibara, N., Aung, M. S., Kudo, K., Ito, M., Sumi, A., & Kobayashi, N. (2021). Clonal lineages and antimicrobial resistance of nonencapsulated Streptococcus pneumoniae in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Japan. *Int J Infect Dis*, *105*, 695-701. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.109

49. Kellner J.D., Ricketson, L.J., Demczuk, W.H.B., Martin, I., Tyrrell, G.J., Vanderkooi, O.G., & Mulvey, M.R. (2021). Whole-genome analysis of streptococcus pneumoniae serotype 4 causing outbreak of invasive pneumococcal disease, Alberta, Canada. *Emerging Infectious Diseases*, *27*(7), 1867-1875. https://doi.org/10.3201/eid2707.204403

50. Kim, G. R., Kim, E. Y., Kim, S. H., Lee, H. K., Lee, J., Shin, J. H., Kim, Y. R., Song, S. A., Jeong, J., Uh, Y., Kim, Y. K., Yong, D., Kim, H. S., Kim, S., Kim, Y. A., Shin, K. S., Jeong, S. H., Ryoo, N., & Shin, J. H. (2023). Serotype distribution and antimicrobial resistance of streptococcus pneumoniae causing invasive pneumococcal disease in Korea between 2017 and 2019 after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Ann Lab Med*, *43*(1), 45-54. https://doi.org/10.3343/alm.2023.43.1.45

51. Kim, H.-Y., Park, S.-B., Kang, E.-S., Lee, S.-M., Kim, H.-J., & Wasserman, M. (2021). Cost-effectiveness of a national immunization program with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared with the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in South Korea. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, *17*(3), 909-918. https://doi.org/10.1080/21645515.2020. 1796426

52. Kim, J. H., Baik, S. H., Chun, B. C., Song, J. Y., Bae, I. G., Kim, H. Y., Kim, D. M., Choi, Y. H., Choi, W. S., Jo, Y. M., Kwon, H. H., Jeong, H. W., Kim, Y. S., Kim, J. Y., Lee, J., Kee, S. Y., Hur, J., Chung, J. W., Hwang, K. E., & Kim, M. J. (2018). Adult invasive pneumococcal disease in the Republic of Korea: Risk medical conditions and mortality stratified by age group. *Int J Infect Dis*, *74*, 136-144. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.07.018

53. Kim, J. S., Jung, B. K., Kim, J. W., & Kim, G. Y. (2021). Prevalence and antimicrobial susceptibility of streptococcus pneumoniae isolated from clinical samples in the past 8 years in Korea. *Biomed Res Int*, *2021*, 6615334. https://doi.org/10.1155/2021/6615334

54. Kim, S. H., Song, J. H., Chung, D. R., Thamlikitkul, V., Yang, Y., Wang, H., Lu, M., So, T. M., Hsueh, P. R., Yasin, R. M., Carlos, C. C., Pham, H. V., Lalitha, M. K., Shimono, N., Perera, J., Shibl, A. M., Baek, J. Y., Kang, C. I., Ko, K. S., . . . Group, A. S. (2012). Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of Streptococcus pneumoniae isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob Agents Chemother*, *56*(3), 1418-1426. https://doi.org/10.1128/AAC.05658-11

55. Kitano, T. (2021). The estimated burden of 15 vaccine-preventable diseases from 2008 to 2020 in Japan: A transition by the COVID-19 pandemic. *J Infect Chemother*, *27*(10), 1482-1488. https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.06.021

56. Koelman, D. L. H., Brouwer, M. C., Ter Horst, L., Bijlsma, M. W., van der Ende, A., & van de Beek, D. (2022). Pneumococcal meningitis in adults: a prospective nationwide cohort study over a 20-year period. *Clin Infect Dis*, *74*(4), 657-667. https://doi.org/10.1093/cid/ciab477

57. Kolozsvari, L. R., Konya, J., Paget, J., Schellevis, F. G., Sandor, J., Szollosi, G. J., Harsanyi, S., Jancso, Z., & Rurik, I. (2019). Patient-related factors, antibiotic prescribing and antimicrobial resistance of the commensal Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumoniae in a healthy population - Hungarian results of the APRES study. *BMC Infect Dis*, *19*(1), 253. https://doi.org/10.1186/s12879-019-3889-3

58. Kulkarni, N., Routray, A., & Taur, S. (2023). A Multicenter evaluation of overall susceptibility and antimicrobial resistance among streptococcus pneumoniae isolates. *Cureus*, *15*(7), e41984. https://doi.org/10.7759/cureus.41984

59. Lee, H., Wu, T. L., Su, L. H., Li, H. C., Janapatla, R. P., Chen, C. L., & Chiu, C. H. (2018). Invasive pneumococcal disease caused by ceftriaxone-resistant Streptococcus pneumoniae in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, *51*(4), 500-509. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.12.004

60. Lee, M. S. (2023). Invasive Pneumococcal Diseases in Korean Adults After the Introduction of Pneumococcal Vaccine into the National Immunization Program. *Infect Chemother*, *55*(4), 411-421. https://doi.org/10.3947/ic.2023.0112

61. Lee, P. I., Hsueh, P. R., Chuang, J. H., & Liu, M. T. (2024). Changing epidemic patterns of infectious diseases during and after COVID-19 pandemic in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, *57*(5), 685-690. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2024.07.002

62. Li, Y., Jian, B., Kang, X., Zhang, M., Guo, L., Ning, X., Zhu, L., Chen, T., Hu, B., Liu, S., Xiao, H., Guo, X., Feng, W., Dou, Z., Liu, L., Li, Q., Liu, B., & Liu, G. (2025). Clinical features and long-term outcomes of children with pneumococcal meningitis in China: a 10-year single-centre retrospective analysis. *BMC Pediatr*, *25*(1), 205. https://doi.org/10.1186/s12887-025-05476-0

63. Li, Y., Metcalf, B. J., Chochua, S., Li, Z., Gertz, R. E., Jr., Walker, H., Hawkins, P. A., Tran, T., Whitney, C. G., McGee, L., & Beall, B. W. (2016). Penicillin-binding protein transpeptidase signatures for tracking and predicting beta-lactam resistance levels in Streptococcus pneumoniae. *mBio*, *7*(3). https://doi.org/10.1128/mBio.00756-16

64. Manika, K., & Kioumis, I. (2011). The clinical significance of Streptococcus pneumoniae resistance in community-acquired pneumonia, 24(4), 376-388. *Pneumon*, *24*(4), 376-388.

65. Marrie, T. J., Tyrrell, G. J., Majumdar, S. R., & Eurich, D. T. (2017). concurrent infection with hepatitis c virus and Streptococcus pneumoniae. *Emerging Infectious Diseases*, *23*(7), 1118-1123. https://doi.org/10.3201/eid2307.161858

66. Meiring, S., Cohen, C., de Gouveia, L., Plessis, M. D., Quan, V., Kleynhans, J., Menezes, C., Reubenson, G., Dawood, H., Nchabeleng, M., Said, M., Mvelase, N., Mahabeer, P., Chomba, R., Lekalakala, R., Nana, T., Chibabhai, V., Black, M., & von Gottberg, A. (2022). Case-fatality and sequelae following acute bacterial meningitis in South Africa, 2016 through 2020. *International Journal of Infectious Diseases*, *122*, 1056-1066. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.07.068

67. Méroc, E., Fletcher, M.A., Hanquet, G., Slack, Baay. M., Hayford, K., Gessner, B.D., & Grant, L.R. (2023). Systematic literature review of the epidemiological characteristics of pneumococcal disease caused by the additional serotypes covered by the 20-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Microorganisms*, *11*(7) https://doi.org/10.3390/microorganisms11071816

68. Ministru kabineta 2014. gada 11. marta noteikumi Nr. 134 "Noteikumi par vienoto veselības nozares elektronisko informācijas sistēmu" 23.pielikums, (2014). https://likumi.lv/ta/id/264943

69. Ministru kabineta 2006. gada 4. aprīļa noteikumi Nr. 265 "Medicīnisko dokumentu lietvedības kārtība" 24. pielikums, (2006a). https://likumi.lv/ta/id/132359

70. Ministru kabineta 2006. gada 4. aprīļa noteikumi Nr. 265 "Medicīnisko dokumentu lietvedības kārtība" 40. pielikums (2006b). https://likumi.lv/ta/id/132359

71. Ministru kabineta 2008. gada 15. septembra noteikumi Nr. 746 "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība" 14. pielikums, (2008a). https://likumi.lv/ta/id/181288

72. Ministru kabineta 2008. gada 15. septembra noteikumi Nr. 746 "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība" 15. pielikums, (2008b). https://likumi.lv/ta/id/181288

73. Ministru kabineta 2014. gada 11. marta noteikumi Nr. 134 "Noteikumi par vienoto veselības nozares elektronisko informācijas sistēmu" 13.pielikums, (2014a). https://likumi.lv/ta/id/264943

74. Ministru kabineta 2014. gada 11. marta noteikumi Nr. 134 "Noteikumi par vienoto veselības nozares elektronisko informācijas sistēmu" 14.pielikums, (2014b). https://likumi.lv/ta/id/264943

75. Mohanty, S., Cossrow, N., Yu, K. C., Ye, G., White, M., & Gupta, V. (2024). Clinical and economic burden of invasive pneumococcal disease and noninvasive all-cause pneumonia in hospitalized US adults: A multicenter analysis from 2015 to 2020. *Int J Infect Dis*, *143*, 107023. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107023

76. Mohanty, S., Feemster, K., Yu, K. C., Watts, J. A., & Gupta, V. (2023). Trends in Streptococcus pneumoniae antimicrobial resistance in US children: a multicenter evaluation. *Open Forum Infect Dis*, *10*(3), ofad098. https://doi.org/10.1093/ofid/ofad098

77. Mook-Kanamori, B. B., Geldhoff, M., van der Poll, T., & van de Beek, D. (2011). Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev*, *24*(3), 557-591. https://doi.org/10.1128/CMR.00008-11

78. Moore, M. R., Link-Gelles, R., Schaffner, W., Lynfield, R., Lexau, C., Bennett, N. M., Petit, S., Zansky, S. M., Harrison, L. H., Reingold, A., Miller, L., Scherzinger, K., Thomas, A., Farley, M. M., Zell, E. R., Taylor, T. H., Jr., Pondo, T., Rodgers, L., McGee, L., . . . Whitney, C. G. (2015). Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*, *15*(3), 301-309. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71081-3

79. Murad, Y., Hung, T. Y., Sadarangani, M., Morris, S. K., Le Saux, N., Vanderkooi, O. G., Kellner, J. D., Tyrrell, G. J., Martin, I., Demczuk, W., Halperin, S. A., Bettinger, J. A., Bridger, N., Foo, C., Halperin, S. A., Top, K. A., Thibeault, R., Moore, D., Papenburg, J., . . . Members of, I. (2022). Clinical presentations and outcomes of children in Canada with recurrent invasive pneumococcal disease from the IMPACT surveillance network. *Pediatr Infect Dis J*, *41*(4), e166-e171. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003454

80. Narvaez, P. O., Gomez-Duque, S., Alarcon, J. E., Ramirez-Valbuena, P. C., Serrano-Mayorga, C. C., Lozada-Arcinegas, J., Bastidas, A., Gomez, S., Vargas, H., Feldman, C., & Reyes, L. F. (2021). Invasive pneumococcal disease burden in hospitalized adults in Bogota, Colombia. *BMC Infect Dis*, *21*(1), 1059. https://doi.org/10.1186/s12879-021-06769-2

81. Naucler, P., Galanis, I., Morfeldt, E., Darenberg, J., Ortqvist, A., & Henriques-Normark, B. (2017). Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. *Clin Infect Dis*, *65*(11), 1780-1789. https://doi.org/10.1093/cid/cix685

82. Navarro-Torne, A., Dias, J. G., Hruba, F., Lopalco, P. L., Pastore-Celentano, L., Gauci, A. J., & Invasive Pneumococcal Disease Study, G. (2015). Risk factors for death from invasive pneumococcal disease, Europe, 2010. *Emerg Infect Dis*, *21*(3), 417-425. https://doi.org/10.3201/eid2103.140634

83. Nikolova, K., Andersson, M., Slotved, H.C., & Koch, A. (2024). Mortality of invasive pneumococcal disease following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Greenland. *Vaccines*, *12*(2). https://doi.org/10.3390/vaccines12020179

84. Nikolova, K. A., Andersson, M., Slotved, H.-C., & Koch, A. (2021). Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in greenland. *Vaccines*, *9*(10). https://doi.org/10.3390/vaccines9101123

85. Nuermberger, E. L., William R. Bishai. (2004). Antibiotic resistance in streptococcus pneumoniae: what does the future hold? *Clinical Infectious Diseases*, *38*(4), 363-371. https://doi.org/10.1086/382696

86. Olarte, L., Kaplan, S. L., Barson, W. J., Romero, J. R., Lin, P. L., Tan, T. Q., Hoffman, J. A., Bradley, J. S., Givner, L. B., Mason, E. O., & Hulten, K. G. (2017). Emergence of multidrug-resistant pneumococcal serotype 35b among children in the United States. *J Clin Microbiol*, *55*(3), 724-734. https://doi.org/10.1128/JCM.01778-16

87. Paulke-Korinek, H. K., Michael Kundi, Birgit Schmidle-Loss, Ines Zwazl, Brigitte Laaber, Karin Lakovits, Andreas Vecsei, Ursula Wiedermann & Heinz Burgmann (2014). Characteristics of invasive pneumococcal disease in hospitalized children in Austria. *European Journal of Pediatrics 173*, 469-476. https://doi.org/10.1007/s00431-013-2193-2

88. Phongsamart, W., Srifeungfung, S., Chatsuwan, T., Rungnobhakhun, P., Maleesatharn, A., & Chokephaibulkit, K. (2022). Streptococcus pneumoniae causing invasive diseases in children and adults in central Thailand, 2012-2016. *Vaccines (Basel)*, *10*(8). https://doi.org/10.3390/vaccines10081368

89. Pilishvili, T., Lexau, C., Farley, M. M., Hadler, J., Harrison, L. H., Bennett, N. M., Reingold, A., Thomas, A., Schaffner, W., Craig, A. S., Smith, P. J., Beall, B. W., Whitney, C. G., Moore, M. R., & Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program, N. (2010). Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*, *201*(1), 32-41. https://doi.org/10.1086/648593

90. Regulation (2000). *Cabinet Regulation No. 330 Vaccination Regulations*. Latvia: Latvijas Vēstniesis Retrieved from https://www.vestnesis.lv/ta/id/11215-vakcinacijas-noteikumi

91. Reimar, W., & Thomsen, H. H. H., Hans-Henrik Lervang, Søren P. Johnsen, Henrik T. Sørensen, Henrik C. Schønheyder. (2004). Diabetes and outcome of community-acquired pneumococcal bacteremia: a 10-year population-based cohort study. *Diabetes Care*, *27*(1), 70-76. https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.70

92. Reis, J. N., Azevedo, J., de Oliveira, A. M. L., Menezes, A. P. D. O., Pedrosa, M., dos Santos, M. S., Ribeiro, L. C., Freitas, H. F. D., Gouveia, E. L., Teles, M. B., Carvalho, M. D. G., Reis, M. G., Nascimento-Carvalho, C., & Verani, J. R. (2024). Long-term surveillance of invasive pneumococcal disease: the impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in the metropolitan region of Salvador, Brazil. *Vaccine*, *42*(3), 591-597. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.12.055

93. Reslan, L., Youssef, N., Boutros, C. F., Assaf-Casals, A., Fayad, D., Khafaja, S., Dbaibo, G. S. (2022). The impact of vaccination on the burden of invasive pneumococcal disease from a nationwide surveillance program in Lebanon: an unexpected increase in mortality driven by non-vaccine serotypes. *Expert Review of Vaccines*, *21*(12), 1905-1921. https://doi.org/10.1080/14760584.2022.2143349

94. Rodgers, G. L., Whitney, C. G., & Klugman, K. P. (2021). Triumph of pneumococcal conjugate vaccines: overcoming a common foe. *J Infect Dis*, *224*(12 Suppl 2), S352-S359. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa535

95. Sandoval, M. M., Ruvinsky, S., Palermo, M. C., Alconada, T., Brizuela, M. E., Wierzbicki, E. R., Cantos, J., Bardach, A., Ciapponi, A., & Gagetti, P. (2024). Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae from invasive pneumococcal diseases in Latin American countries: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*, *12*, https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1337276

96. Savrasova, L., Krumina, A., Cupeca, H., Zeltina, I., Villerusha, A., Grope, I., Viksna, L., Dimina, E., & Balasegaram, S. (2021). Invasive pneumococcal disease in latvia in pcv10 vaccination era, 2012-2018. *Front Pediatr*, *9*, 532489. https://doi.org/10.3389/fped.2021.532489

97. Scelfo, C., Menzella, F., Fontana, M., Ghidoni, G., Galeone, C., & Facciolongo, N. C. (2021). Pneumonia and invasive pneumococcal diseases: the role of pneumococcal conjugate vaccine in the era of multi-drug resistance. *Vaccines (Basel)*, *9*(5). https://doi.org/10.3390/vaccines9050420

98. Schillberg, E., Isaac, M., Deng, X., Peirano, G., Wylie, J. L., Van Caeseele, P., Pillai, D. R., Sinnock, H., & Mahmud, S. M. (2014). Outbreak of invasive Streptococcus pneumoniae serotype 12F among a marginalized inner-city population in Winnipeg, Canada, 2009-2011. *Clin Infect Dis*, *59*(5), 651-657. https://doi.org/10.1093/cid/ciu366

99. Schulz, P. S., Moore, S. E., Smith, D., Javed, J., & Wilde, A. M. (2022). Missed pneumococcal vaccination opportunities in adults with invasive pneumococcal disease in a community health system. *Open Forum Infect Dis*, *9*(4), https://doi.org/10.1093/ofid/ofac075

100. Shi, X., Patil, S., Wang, Q., Liu, Z., Zhu, C., Wang, H., Chen, Y., Li, L., Yang, L., Zheng, Y., Dong, S., & Bao, Y. (2023). Prevalence and resistance characteristics of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae isolated from the respiratory tracts of hospitalized children in Shenzhen, China. *Front Cell Infect Microbiol*, *13*, 1332472. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1332472

101. Shigayeva, A., Rudnick, W., Green, K., Chen, D. K., Demczuk, W., Gold, W. L., Johnstone, J., Kitai, I., Krajden, S., Lovinsky, R., Muller, M., Powis, J., Rau, N., Walmsley, S., Tyrrell, G., Bitnun, A., McGeer, A., & Toronto Invasive Bacterial Diseases, N. (2016). invasive pneumococcal disease among immunocompromised persons: implications for vaccination programs. *Clin Infect Dis*, *62*(2), 139-147. https://doi.org/10.1093/cid/civ803

102. Sousa, A., Perez-Rodriguez, M. T., Nodar, A., Martinez-Lamas, L., Vasallo, F. J., Alvarez-Fernandez, M., & Crespo, M. (2018). Clinical and microbiological characteristics of unusual manifestations of invasive pneumococcal disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, *36*(5), 284-289. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.05.003

103. Tao, J., Wang, W., Li, G., Wang, L., Wang, L., Zhao, Z., Jia, W., & Wang, L. (2022). Clinical characteristics, antimicrobial resistance, and outcomes of patients with invasive pneumococcal disease in Ningxia Hui autonomous region, China, 2013-2021. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, *2022*, 1262884. https://doi.org/10.1155/2022/1262884

104. Torumkuney, D., Chaiwarith, R., Reechaipichitkul, W., Malatham, K., Chareonphaibul, V., Rodrigues, C., Chitins, D. S., Dias, M., Anandan, S., Kanakapura, S., Park, Y. J., Lee, K., Lee, H., Kim, J. Y., Lee, Y., Lee, H. K., Kim, J. H., Tan, T. Y., Heng, Y. X., . . . Morrissey, I. (2016). Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2012-14 in Thailand, India, South Korea and Singapore. *J Antimicrob Chemother*, *71 Suppl 1*(Suppl 1), i3-19. https://doi.org/10.1093/jac/dkw073

105. Valenciano, S. J., Moiane, B., Lessa, F. C., Chauque, A., Massora, S., Pimenta, F. C., Mucavele, H., Verani, J. R., da Gloria Carvalho, M., Whitney, C. G., Tembe, N., & Sigauque, B. (2021). Effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on Streptococcus pneumoniae nasopharyngeal carriage among children less than 5 years old: 3 years post-10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Mozambique. *J Pediatric Infect Dis Soc*, *10*(4), 448-456. https://doi.org/10.1093/jpids/piaa132

106. Van Warmerdam, J., Campigotto, A., Bitnun, A., Macdougall, G., Kirby-Allen, M., Papsin, B., McGeer, A., Allen, U., & Morris, S. K. (2023). Invasive pneumococcal disease in high-risk children: a 10-year retrospective study. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *42*(1), 74-81. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003748

107. Versluys, K. A., Eurich, D. T., Marrie, T. J., Forgie, S., & Tyrrell, G. J. (2022). Invasive pneumococcal disease and long-term outcomes in children: A 20-year population cohort study. *Lancet regional health. Americas*, *14*, 100341. https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100341

108. Wagenvoort, G., Sanders, E., Vlaminckx, B., de Melker, H., van der Ende, A., & Knol, M. (2017). Sex differences in invasive pneumococcal disease and the impact of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands, 2004 to 2015. *Euro surveillance*, *22*(10). https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.10.30481

109. Wagenvoort, G., Sanders, E., Vlaminckx BJ, Elberse KE, de Melker HE, van der Ende A, & MJ., K. (2016). Invasive pneumococcal disease: Clinical outcomes and patient characteristics 2-6 years after introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the pre-vaccine period, the Netherlands. *Vaccine*, *34*(8), 1077-1085. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.066.

110. Waight, P. A., Andrews, N. J., Ladhani, S. N., Sheppard, C. L., Slack, M. P., & Miller, E. (2015). Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, *15*(5), 535-543. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70044-7

111. Wasserman, M., Perdrizet, J. Grant, L., Hayford, K., Singh, S., Saharia, P., Horn, E., Farkouh, R. (2021). Clinical and economic burden of pneumococcal disease due to serotypes contained in current and investigational pneumococcal conjugate vaccines in children under five years of age. *Infectious Diseases and Therapy 10*, 2701-2720. https://doi.org/10.1007/s40121-021-00544-1

112. Weaver, J., Hu, T., Podmore, B., Barnett, R., Obermuller, D., Galetzka, W., Qizilbash, N., Haeckl, D., Weiss, T., Mohanty, S., White, M., & Boellinger, T. (2024). Incidence of pneumococcal disease in children in Germany, 2014-2019: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*, *24*(1), 755. https://doi.org/10.1186/s12887-024-05003-7

113. Weinberger, D. M., Harboe, Z. B., Sanders, E. A., Ndiritu, M., Klugman, K. P., Ruckinger, S., Dagan, R., Adegbola, R., Cutts, F., Johnson, H. L., O'Brien, K. L., Scott, J. A., & Lipsitch, M. (2010). Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, *51*(6), 692-699. https://doi.org/10.1086/655828

114. Weiser, J. N., Ferreira, D. M., & Paton, J. C. (2018). Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*, *16*(6), 355-367. https://doi.org/10.1038/s41579-018-0001-8

115. WHO. (2008). World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper. Weekly epidemiological record, Relevé épidémiologique hebdomadaire, 83(42), 373 - 384. https://iris.who.int/handle/10665/241223.

116. WHO. (2024). World Health Organization. Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1

117. WHO, (2019). World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire, 94(08), 85 - 103 https://iris.who.int/handle/10665/310970

118. Yoon, J. G., Jang, A. Y., Kim, M. J., Seo, Y. B., Lee, J., Choi, Y. H., Kim, Y. K., Jeong, E. J., Kim, H. S., Kwon, K. T., Jung, D. S., Choi, W. S., Lee, J. S., Park, K. H., Jeong, H. W., Baik, S. H., Kang, S. H., Bae, I. G., Noh, J. Y.,Song, J. Y. (2022). Persistent serotype 3 and 19A invasive pneumococcal diseases in adults in vaccine era: Serotype-dependent difference in ceftriaxone susceptibility. *Vaccine*, *40*(15), 2258-2265. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.03.004

119. Zhang, D., Petigara, T., & Yang, X. (2018). Clinical and economic burden of pneumococcal disease in US adults aged 19-64 years with chronic or immunocompromising diseases: an observational database study. *BMC Infect Dis*, *18*(1), 436. https://doi.org/10.1186/s12879-018-3326-z

120. Zivich, P. N., Grabenstein, J. D., Becker-Dreps, S. I., & Weber, D. J. (2018). Streptococcus pneumoniae outbreaks and implications for transmission and control: a systematic review. *Pneumonia (Nathan)*, *10*, 11. https://doi.org/10.1186/s41479-018-0055-4

Pateicības

Vēlos izteikt visdziļāko pateicību mana promocijas darba vadītājām – profesorei Anitai Villerušai un profesorei Indrai Zeltiņai – par veiksmīgo sadarbību, vērtīgajiem padomiem, ieteikumiem un atbalstu ceļā uz noteikto mērķi ne tikai promocijas darba izstrādes laikā, bet arī visā iepriekšējā studiju pieredzē un karjeras attīstībā.

Izsaku pateicību Slimību profilakses un kontroles centra direktora vietniecei attīstības un epidemioloģiskās drošības jautājumos Ilonai Liskovai un Infekcijas slimību riska analīzes un profilakses departamenta vadītājam Jurijam Perevoščikovam par iespēju izmantot Valsts infekcijas slimību uzraudzības sistēmu datus promocijas darba izstrādē, kā arī par vienmēr laipno pretimnākšanu.

Vēlos pateikties arī kolēģiem no *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health* par iespēju piedalīties starptautiskajā pētījumā *Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE) Project* un iespēju strādāt pie vairākām kopīgām publikācijām, kā arī gūt plašāku perspektīvu par šo pētījumu, tā struktūru un metodoloģijas attīstību.

Īpašs paldies Sabiedrības veselības institūta direktorei Andai Ķīvītei-Urtānei par iedrošinājumu un emocionālo atbalstu, kā arī noderīgiem praktiskiem padomiem promocijas darba izstrādes laikā.

Sirsnīgs paldies arī manai ģimenei un draugiem par ticību, iedrošinājumu, sapratni, atbalstu un pacietību visā promocijas darba rakstīšanas laikā.

Pielikumi

1. pielikums

Iedzīvotāju skaits Latvijas reģionos no 2012. līdz 2022. gadam

Reģioni	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.	2019.	2020.	2021.	2022.	Kopējais personlaiks
Kurzeme	270985	267056	261669	258041	253926	248528	244661	241500	238607	236022	233229	2773177
Latgale	301797	296229	289505	284653	278795	272128	266476	261585	257143	252682	247220	3019594
Rīgas reģions	636933	630565	633041	631754	630266	633264	630582	625970	621012	614618	605802	6835043
Pierīgas reģions	365944	366952	363895	364586	365601	365024	367887	371414	375614	378982	383723	4123169
Vidzeme	213913	210803	205931	202582	199040	194182	190539	187890	185567	183399	180766	2170735
Zemgale	255241	252220	247427	244480	241329	236990	234234	231609	229732	227520	225017	2641419
Kopā	2044813	2023825	2001468	1986096	1968957	1950116	1934379	1919968	1907675	1893223	1875757	21563135

2. pielikums

Invazīvu pneimokoku slimību gadījumu skaits Latvijas reģionos no 2012. līdz 2022. gadam

Reģioni	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.	2019.	2020.	2021.	2022.	Kopā
Kurzeme	2	1	1		2	4	1	1	6	5	11	34
Latgale	7	3	1	4	1	1	3		2	1	2	25
Rīgas reģions	44	33	34	57	58	57	63	73	57	61	103	640
Pierīgas reģions	2	10	10	16	0	4	2	4	1	1	1	51
Vidzeme	1	7	2	8	2	3	5	2	1		2	33
Zemgale		2	3	2	2	6	2	3		2	6	28
Kopā	56	56	51	87	65	75	76	83	67	70	125	811

111

3. pielikums

Streptococcus pneumoniae serotipi, identificēti pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību

***S. pneumoniae* serotips**	**2012.**	**%**	**2013.**	**%**	**2014.**	**%**	**2015.**	**%**	**2016.**	**%**	**2017.**	**%**	**2018.**	**%**	**2019.**	**%**	**2020.**	**%**	**2021.**	**%**	**2022.**	**%**	**Kopā**	**%**
3	7	17,5	14	28	6	12	14	17,9	19	29,7	4	5,9	6	8,1	14	18,2	10	15,9	11	15,9	26	21,8	131	17,4
19A	0	0	1	2	1	2	7	9,0	8	12,5	7	10,3	9	12,2	5	6,5	12	19,0	13	18,8	19	16,0	82	10,9
4	4	10	3	6	11	22	13	16,7	8	12,5	2	2,9	3	4,1	7	9,1	5	7,9	4	5,8	3	2,5	63	8,4
8	1	2,5	1	2	2	4	1	1,3	5	7,8	3	4,4	7	9,5	14	18,2	8	12,7	8	11,6	11	9,2	61	8,1
19F	3	7,5	8	16	3	6	5	6,4	1	1,6	4	5,9	3	4,1	2	2,6	0	0,0	2	2,9	4	3,4	35	4,7
9N	1	2,5	1	2	1	2	6	7,7	1	1,6	2	2,9	6	8,1	5	6,5	2	3,2	4	5,8	6	5,0	35	4,7
6C	0	0	0	0	0	0	1	1,3	0	0,0	2	2,9	6	8,1	3	3,9	3	4,8	3	4,3	11	9,2	29	3,9
7F	1	2,5	1	2	6	12	5	6,4	2	3,1	4	5,9	3	4,1	0	0,0	1	1,6	1	1,4	2	1,7	26	3,5
22F	0	0	0	0	2	4	0	0,0	0	0,0	3	4,4	7	9,5	5	6,5	3	4,8	2	2,9	1	0,8	23	3,1
23F	2	5	2	4	1	2	1	1,3	3	4,7	2	2,9	1	1,4	4	5,2	1	1,6	2	2,9	2	1,7	21	2,8
6B	0	0	1	2	1	2	7	9,0	0	0,0	1	1,5	4	5,4	0	0,0	1	1,6	1	1,4	4	3,4	20	2,7
14	6	15	3	6	1	2	2	2,6	1	1,6	2	2,9	0	0,0	1	1,3	0	0,0	1	1,4	1	0,8	18	2,4
9V	2	5	1	2	1	2	4	5,1	2	3,1	3	4,4	0	0,0	1	1,3	4	6,3	0	0,0	0	0,0	18	2,4
10A	2	5	0	0	1	2	3	3,8	0	0,0	3	4,4	1	1,4	1	1,3	1	1,6	1	1,4	4	3,4	17	2,3
23A	0	0	2	4	1	2	1	1,3	1	1,6	1	1,5	1	1,4	2	2,6	1	1,6	2	2,9	3	2,5	15	2,0
15A	2	5	2	4	1	2	1	1,3	1	1,6	2	2,9	2	2,7	0	0,0	0	0,0	1	1,4	2	1,7	14	1,9
11A	1	2,5	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	5	7,4	1	1,4	2	2,6	2	3,2	1	1,4	1	0,8	13	1,7
23B	0	0	0	0	0	0	0	0,0	1	1,6	3	4,4	3	4,1	1	1,3	1	1,6	0	0,0	2	1,7	11	1,5
35F	0	0	1	2	1	2	0	0,0	1	1,6	2	2,9	2	2,7	2	2,6	0	0,0	1	1,4	1	0,8	11	1,5
15B	0	0	2	4	1	2	1	1,3	2	3,1	0	0,0	1	1,4	1	1,3	0	0,0	1	1,4	1	0,8	10	1,3
20	0	0	0	0	1	2	0	0,0	0	0,0	1	1,5	0	0,0	0	0,0	2	3,2	4	5,8	2	1,7	10	1,3
15F	0	0	0	0	0	0	1	1,3	0	0,0	1	1,5	0	0,0	0	0,0	1	1,6	0	0,0	5	4,2	8	1,1
12F	2	5	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	2	2,9	2	2,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	0,8
6A	1	2,5	1	2	0	0	0	0,0	1	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,4	2	1,7	6	0,8
1	2	5	2	4	1	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	0,7

3. pielikuma turpinājums

***S. pneu-moniae* serotips**	**2012.**	**%**	**2013.**	**%**	**2014.**	**%**	**2015.**	**%**	**2016.**	**%**	**2017.**	**%**	**2018.**	**%**	**2019.**	**%**	**2020.**	**%**	**2021.**	**%**	**2022.**	**%**	**Kopā**	**%**
15C	0	0	0	0	0	0	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	1,4	2	2,6	1	1,6	0	0,0	0	0,0	5	0,7
31	0	0	1	2	0	0	0	0,0	0	0,0	1	1,5	0	0,0	2	2,6	0	0,0	1	1,4	0	0,0	5	0,7
35B	0	0	0	0	1	2	2	2,6	1	1,6	0	0,0	1	1,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	0,7
9L	0	0	0	0	2	4	1	1,3	2	3,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	0,7
16F	1	2,5	1	2	0	0	0	0,0	0	0,0	1	1,5	1	1,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	0,5
17F	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	2	2,9	0	0,0	0	0,0	1	1,6	1	1,4	0	0,0	4	0,5
25F	0	0	0	0	1	2	0	0,0	0	0,0	1	1,5	1	1,4	0	0,0	1	1,6	0	0,0	0	0,0	4	0,5
18C	0	0	1	2	1	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,4	0	0,0	3	0,4
23	1	2,5	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,8	2	0,3
24F	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,3	0	0,0	0	0,0	1	0,8	2	0,3
35A	1	2,5	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	1	1,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,3
37	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	0,8	2	0,3
6D	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	0,8	2	0,3
7C	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,7	2	0,3
8F	0	0	0	0	0	0	2	2,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,3
10	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1
10B	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1
10F	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,4	0	0,0	1	0,1
11	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	1	1,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1
14A	0	0	1	2	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1
17A	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	1	1,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1
21	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	1	1,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1
22A	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1
22B	0	0	0	0	0	0	0	0,0	1	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1
28A	0	0	0	0	0	0	0	0,0	1	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1
28F	0	0	0	0	1	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1

3. pielikuma turpinājums

***S. pneu-moniae* serotips**	**2012.**	**%**	**2013.**	**%**	**2014.**	**%**	**2015.**	**%**	**2016.**	**%**	**2017.**	**%**	**2018.**	**%**	**2019.**	**%**	**2020.**	**%**	**2021.**	**%**	**2022.**	**%**	**Kopā**	**%**
33	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1
42	0	0	0	0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,4	0	0,0	1	0,1
5	0	0	0	0	1	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1
9A	0	0	0	0	0	0	0	0,0	1	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1
Kopā	40	100	50		50		78		64		68		74		77		63		69		119		752	

4. pielikums

S. pneumoniae serotipi, identificēti pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību vecumā 0–17 gadu

***S. pneumoniae* serotips**	***S. pneumoniae* serotipu skaits, n**	***S. pneumoniae* serotipu īpatsvars no kopējā noteiktā serotipu skaita, %**	**95 % TI**
3	6	16,67	6,37–32,81
19A	4	11,11	3,11–26,06
23F	3	8,33	1,75–22,47
6B	3	8,33	1,75–22,47
19F	2	5,56	0,6–18,66
23B	2	5,56	0,6–18,66
7F	2	5,56	0,6–18,66
8	2	5,56	0,6–18,66
9V	2	5,56	0,6–18,66
15A	1	2,78	0,07–14,53
15B	1	2,78	0,07–14,53
17F	1	2,78	0,07–14,53
18C	1	2,78	0,07–14,53
21	1	2,78	0,07–14,53
35B	1	2,78	0,07–14,53
35F	1	2,78	0,07–14,53
4	1	2,78	0,07–14,53
6C	1	2,78	0,07–14,53
7C	1	2,78	0,07–14,53
Kopā	36	100	

5. pielikums

S. pneumoniae serotipi, identificēti pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību vecumā no 18 līdz 64 gadiem

S. pneumoniae serotips	_S. pneumoniae_ serotipu skaits, n	_S. pneumoniae_ serotipu īpatsvars no kopējā noteiktā serotipu skaita, %	95 % TI
3	69	16,7	13,24–20,66
4	54	13,1	9,98–16,71
19A	33	8,0	5,56–11,04
8	30	7,3	4,95–10,21
19F	23	5,6	3,56–8,24
9N	21	5,1	3,17–7,67
6C	17	4,1	2,42–6,51
7F	14	3,4	1,87–5,62
14	13	3,1	1,69–5,32
23F	11	2,7	1,34–4,72
9V	11	2,7	1,34–4,72
10A	10	2,4	1,17–4,41
22F	10	2,4	1,17–4,41
23A	9	2,2	1,0–4,10
11A	7	1,7	0,68–3,46
15A	7	1,7	0,68–3,46
6B	7	1,7	0,68–3,46
20	6	1,5	0,54–3,14
15B	5	1,2	0,39–2,80
35F	5	1,2	0,39–2,80
9L	5	1,2	0,39–2,80
1	4	1,0	0,26–2,46
15F	4	1,0	0,26–2,46
23B	4	1,0	0,26–2,46
31	4	1,0	0,26–2,46
35B	3	0,7	0,15–2,11

5. pielikuma turpinājums

***S. pneumoniae* serotips**	***S. pneumoniae* serotipu skaits, n**	***S. pneumoniae* serotipu īpatsvars no kopējā noteiktā serotipu skaita, %**	**95 % TI**
12F	2	0,5	0,06–1,74
15C	2	0,5	0,06–1,74
16F	2	0,5	0,06–1,74
24F	2	0,5	0,06–1,74
37	2	0,5	0,06–1,74
6A	2	0,5	0,06–1,74
11	1	0,2	0,01–1,34
14A	1	0,2	0,01–1,34
17A	1	0,2	0,01–1,34
17F	1	0,2	0,01–1,34
18C	1	0,2	0,01–1,34
22B	1	0,2	0,01–1,34
25F	1	0,2	0,01–1,34
28A	1	0,2	0,01–1,34
28F	1	0,2	0,01–1,34
33	1	0,2	0,01–1,34
35A	1	0,2	0,01–1,34
42	1	0,2	0,01–1,34
7C	1	0,2	0,01–1,34
8F	1	0,2	0,01–1,34
9A	1	0,2	0,01–1,34
Kopā	413	100	

6. pielikums

S. pneumoniae serotipi, identificēti pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību vecumā no 65 gadiem

S. pneumoniae serotips	_S. pneumoniae_ serotipu skaits, n	_S. pneumoniae_ serotipu īpatsvars no kopējā noteiktā serotipu skaita, %	95 % TI
3	56	18,5	14,27–23,32
19A	45	14,9	11,04–19,36
8	29	9,6	6,50–13,46
9N	14	4,6	2,55–7,63
22F	13	4,3	2,30–7,22
6C	11	3,6	1,83–6,40
19F	10	3,3	1,59–5,99
6B	10	3,3	1,59–5,99
7F	10	3,3	1,59–5,99
4	8	2,6	1,15–5,14
10A	7	2,3	0,93–4,70
23F	7	2,3	0,93–4,70
11A	6	2,0	0,73–4,26
15A	6	2,0	0,73–4,26
23A	6	2,0	0,73–4,26
14	5	1,7	0,54–3,81
23B	5	1,7	0,54–3,81
35F	5	1,7	0,54–3,81
9V	5	1,7	0,54–3,81
12F	4	1,3	0,36–3,35
15B	4	1,3	0,36–3,35
15F	4	1,3	0,36–3,35
20	4	1,3	0,36–3,35
6A	4	1,3	0,36–3,35
15C	3	1,0	0,20–2,87
25F	3	1,0	0,20–2,87

***S. pneumoniae* serotips**	***S. pneumoniae* serotipu skaits, n**	***S. pneumoniae* serotipu īpatsvars no kopējā noteiktā serotipu skaita, %**	**95 % TI**
16F	2	0,7	0,08–2,36
17F	2	0,7	0,08–2,36
23	2	0,7	0,08–2,36
6D	2	0,7	0,08–2,36
1	1	0,3	0,01–1,82
10	1	0,3	0,01–1,82
10B	1	0,3	0,01–1,82
10F	1	0,3	0,01–1,82
18C	1	0,3	0,01–1,82
22A	1	0,3	0,01–1,82
31	1	0,3	0,01–1,82
35A	1	0,3	0,01–1,82
35B	1	0,3	0,01–1,82
5	1	0,3	0,01–1,82
8F	1	0,3	0,01–1,82
Kopā	303	100	

7. pielikums

***S. pneumoniae* serotipi noteikti IPS pacientiem ar rezistenci pret antimikrobiālajiem līdzekļiem**

***S. pneumoniae* serotips**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
14	0			6	18,8	7,21–36,44	3	14,3	3,05–36,34	2	10,5	1,3–33,14	7	21,2	8,98–38,91	9	17,3	8,23–30,33
15A	0			2	6,3	0,77–20,81	2	9,5	1,19–30,38	2	10,5	1,3–33,14	2	6,06	0,74–20,23	4	7,7	2,14–18,54
15C	0			1	3,1	0,08–16,22	0			1	5,3	0,13–26,03	0			1	1,9	0,05–10,26
15F	0			2	6,3	0,77–20,81	0			0			2	6,06	0,74–20,23	2	3,8	0,47–13,21
16F	0			1	3,1	0,08–16,22	0			0			1	3,03	0,08–15,76	1	1,9	0,05–10,26
19A	0			7	21,9	9,28–39,97	5	23,8	8,22–47,17	6	31,6	12,58–56,55	6	18,2	6,98–35,46	12	23,1	12,53–36,84
19F	1	100		2	6,3	0,77–20,81	3	14,3	3,05–36,34	4	21,1	6,05–45,57	2	6,06	0,74–20,23	6	11,5	4,35–23,44
22F	0			0			1	4,8	0,12–23,82	0			1	3,03	0,08–15,76	1	1,9	0,05–10,26
23A	0			1	3,1	0,08–16,22	0			0			1	3,03	0,08–15,76	1	1,9	0,05–10,26
23F	0			3	9,4	1,98–25,02	2	9,5	1,19–30,38	1	5,3	0,13–26,03	4	12,1	3,41–28,20	5	9,6	3,20–21,03
3	0			1	3,1	0,08–16,22	1	4,8	0,12–23,82	0			2	6,06	0,74–20,23	2	3,8	0,47–13,21
35B	0			1	3,1	0,08–16,22	0			0			1	3,03	0,08–15,76	1	1,9	0,05–10,26
6B	0			0			2	9,5	1,19–30,38	1	5,3	0,13–26,03	1	3,03	0,08–15,76	2	3,8	0,47–13,21

7. pielikuma turpinājums

***S. pneumoniae* serotips**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
6C	0			2	6,3	0,77–20,81	0			0			2	6,06	0,74–20,23	2	3,8	0,47–13,21
7F	0			0			1	4,8	0,12–23,82	1	5,3	0,13–26,03	0			1	1,9	0,05–10,26
8	0			0			1	4,8	0,12–23,82	1	5,3	0,13–26,03	0			1	1,9	0,05–10,26
9V	0			1	3,1	0,08–16,22	0			0			1	3,03	0,08–15,76	1	1,9	0,05–10,26
Kopā	1	100		32	100		21	100		19	100		33	100		52	100	
Nav zināms	0			0			1			1			0			1		
Netipējas	1			1			0			0			2			2		

Serotipēto IPS gadījumu sadalījums vecuma un dzimuma grupās. Klīniskā izpausme "ar meningītu"

***S. pneumoniae* serotips**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 % TI**	**n**	**%**	**95 % TI**	**n**	**%**	**95 % TI**	**n**	**%**	**95 % TI**	**n**	**%**	**95 % TI**	**n**	**%**	**95 % TI**
1	0			1	1,3	0,03–7,21	0			0			1	1,5	0,04–8,04	1	0,8	0,02–4,21
10A	0			1	1,3	0,03–7,21	1	2,0	0,05–10,85	1	1,6	0,04–8,53	1	1,5	0,04–8,04	2	1,5	0,19–5,45
11	0			1	1,3	0,03–7,21	0			1	1,6	0,04–8,53	0			1	0,8	0,02–4,21
11A	0			1	1,3	0,03–7,21	1	2,0	0,05–10,85	0			2	3,0	0,36–10,37	2	1,5	0,19–5,45
12F	0			0			1	2,0	0,05–10,85	0			1	1,5	0,04–8,04	1	0,8	0,02–4,21
14	0			2	2,7	0,32–9,30	1	2,0	0,05–10,85	0			3	4,5	0,93–12,53	3	2,3	0,48–6,60
15A	0			3	4,0		2	4,1	0,50–13,98	2	3,2	0,39–11,00	3	4,5	0,93–12,53	5	3,8	1,26–8,75
15B	1	16,7	0,42–64,12	2	2,7	0,32–9,30	0	0,0		3	4,8	0,99–13,29	0			3	2,3	0,48–6,60
15F	0			0			1	2,0	0,05–10,85	0			1	1,5	0,04–8,04	1	0,8	0,02–4,21
16F	0			1	1,3	0,03–7,21	0			0			1	1,5	0,04–8,04	1	0,8	0,02–4,21
17A	0			1	1,3	0,03–7,21	0			0			1	1,5	0,04–8,04	1	0,8	0,02–4,21
18C	1	16,7	0,42–64,12	0	0,0		0			0			1	1,5	0,04–8,04	1	0,8	0,02–4,21
19A	0			5	6,7	2,20–14,88	2	4,1	0,50–13,98	6	9,5	3,58–19,59	1	1,5	0,04–8,04	7	5,4	2,19–10,78

***S. pneumoniae* serotips**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 % TI**	**n**	**%**	**95 % TI**	**n**	**%**	**95 % TI**	**n**	**%**	**95 % TI**	**n**	**%**	**95 % TI**	**n**	**%**	**95 % TI**
19F	0			4	5,3	1,47–13,10	0			2	3,2	0,39–11,00	2	3,0	0,36–10,37	4	3,1	0,84–7,69
22F	0			1	1,3	0,03–7,21	0			0	0,0		1	1,5	0,04–8,04	1	0,8	0,02–4,21
23A	0			3	4,0	0,83–11,25	2	4,1	0,50–13,98	3	4,8	0,99–13,29	2	3,0	0,36–10,37	5	3,8	1,26–8,75
23B	1	16,7	0,42–64,12	4	5,3	1,47–13,10	2	4,1	0,50–13,98	4	6,3	1,76–15,47	3	4,5	0,93–12,53	7	5,4	2,19–10,78
23F	0			3	4,0	0,83–11,25	2	4,1	0,50–13,98	1	1,6	0,04–8,53	4	6,0	1,65–14,59	5	3,8	1,26–8,75
25F	0			1	1,3	0,03–7,21	1	2,0	0,05–10,85	2	3,2	0,39–11,00	0			2	1,5	0,19–5,45
28A	0			1	1,3	0,03–7,21	0	0,0		0			1	1,5	0,04–8,04	1	0,8	0,02–4,21
3	2	33,3	4,33–77,72	11	14,7	7,56–24,73	6	12,2	4,63–24,77	9	14,3	6,75–25,39	10	14,9	7,40–25,74	19	14,6	9,03–21,88
35A	0			0			1	2,0	0,05–10,85	0			1	1,5	0,04–8,04	1	0,8	0,02–4,21
35B	0			0			1	2,0	0,05–10,85	0			1	1,5	0,04–8,04	1	0,8	0,02–4,21
35F	0			3	4,0	0,83–11,25	1	2,0	0,05–10,85	2	3,2	0,39–11,00	2	3,0	0,36–10,37	4	3,1	0,84–7,69
4	0			4	5,3	1,47–13,10	2	4,1	0,50–13,98	3	4,8	0,99–13,29	3	4,5	0,93–12,53	6	4,6	1,71–9,78
6A	0			2	2,7	0,32–9,30	1	2,0	0,05–10,85	2	3,2	0,39–11,00	1	1,5	0,04–8,04	3	2,3	0,48–6,60
6B	0			2	2,7	0,32–9,30	5	10,2	3,40–22,23	4	6,3	1,76–15,47	3	4,5	0,93–12,53	7	5,4	2,19–10,78

***S. pneumoniae* serotips**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 % TI**	**n**	**%**	**95 % TI**	**n**	**%**	**95 % TI**	**n**	**%**	**95 % TI**	**n**	**%**	**95 % TI**	**n**	**%**	**95 % TI**
6C	1	16,7	0,42–64,12	8	10,7	4,72–19,94	3	6,1	1,28–16,87	5	7,9	2,63–17,56	7	10,4	4,30–20,35	12	9,2	4,86–15,57
7C	0			1	1,3	0,03–7,21	0	0,0		1	1,6	0,04–8,53	0	0,0		1	0,8	0,02–4,21
7F	0			1	1,3	0,03–7,21	2	4,1	0,50–13,98	1	1,6	0,04–8,53	2	3,0	0,36–10,37	3	2,3	0,48–6,60
8	0			3	4,0	0,83–11,25	5	10,2	3,40–22,23	4	6,3	1,76–15,47	4	6,0	1,65–14,59	8	6,2	2,69–11,77
8F	0			1	1,3	0,03–7,21	0			1	1,6	0,04–8,53	0			1	0,8	0,02–4,21
9L	0			1	1,3	0,03–7,21	0			1	1,6	0,04–8,53	0			1	0,8	0,02–4,21
9N	0			1	1,3	0,03–7,21	4	8,2	2,27–19,60	3	4,8	0,99–13,29	2	3,0	0,36–10,37	5	3,8	1,26–8,75
9V	0			2	2,7	0,32–9,30	2	4,1	0,50–13,98	2	3,2	0,39–11,00	2	3,0	0,36–10,37	4	3,1	0,84–7,69
Kopā	6	100,0		75	100,0		49	100,0		63	100,0		67	100,0		130	100,0	
Nav zināms	1			5			0			1			5			6		
Netipējas	1			15			1			12			5			17		
Netipēts	0			4			1			1			4			5		

Serotipēto IPS gadījumu sadalījums vecuma un dzimuma grupās. Klīniskā izpausme "sepse"

***S. pneumoniae* serotips**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
1	0			2	0,9	0,11–3,32	0			2	1,3	0,16–4,73	0			2	0,5	0,06–1,78
10A	0			8	3,7	1,62–7,20	3	1,8	0,38–5,28	5	3,3	1,09–7,61	6	2,4	0,88–5,09	11	2,7	1,37–4,83
10F	0			0			1	0,6	0,02–3,37	0			1	0,4	0,01–2,18	1	0,3	0,01–1,37
11A	0			5	2,3	0,76–5,34	3	1,8	0,38–5,28	7	4,7	1,90–9,38	1	0,4	0,01–2,18	8	1,9	0,86–3,87
12F	0			2	0,9	0,11–3,32	1	0,6	0,02–3,37	0			3	1,2	0,25–3,43	3	0,7	0,15–2,16
14	0			7	3,3	1,32–6,59	3	1,8	0,38–5,28	3	2	0,41–5,73	7	2,8	1,12–5,62	10	2,5	1,20–4,52
15A	1	4	0,10–20,35	3	1,4	0,29–4,02	3	1,8	0,38–5,28	1	0,67	0,02–3,66	6	2,4	0,88–5,09	7	1,7	0,7–3,55
15B	0			3	1,4	0,29–4,02	3	1,8	0,38–5,28	3	2	0,41–5,73	3	1,2	0,25–3,43	6	1,5	0,55–3,21
15C	0			0			1	0,6	0,02–3,37	1	0,67	0,02–3,66	0			1	0,3	0,01–1,37
15F	0			4	1,9	0,51–4,69	3	1,8	0,38–5,28	1	0,67	0,02–3,66	6	2,4	0,88–5,09	7	1,7	0,7–3,55
17F	1	4	0,10–20,35	1	0,3	0,01–2,56	2	1,2	0,15–4,36	1	0,67	0,02–3,66	3	1,2	0,25–3,43	4	0,9	0,27–2,52
18C	0			0			1	0,6	0,02–3,37	0			1	0,4	0,01–2,18	1	0,3	0,01–1,37
19A	3	12	2,55–31,22	16	7,4	4,31–11,80	30	18,4	12,78–25,22	24	16	10,53–22,86	25	9,9	6,50–14,24	49	12,1	9,13–15,75

***S. pneumoniae* serotips**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
19F	1	4	0,10–20,35	8	3,7	1,62–7,20	7	4,3	1,74–8,65	5	3,3	1,09–7,61	11	4,4	2,19–7,65	16	3,9	2,29–6,37
20	0			5	2,3	0,76–5,34	2	1,2	0,15–4,36	1	0,67	0,02–3,66	6	2,4	0,88–5,09	7	1,7	0,7–3,55
21	1	4	0,10–20,35	0			0			1	0,67	0,02–3,66	0			1	0,3	0,01–1,37
22A	0			0			1	0,6	0,02–3,37	1	0,67	0,02–3,66	0			1	0,3	0,01–1,37
22B	0			1	0,5	0,01–2,56	0			1	0,67	0,02–3,66	0			1	0,3	0,01–1,37
22F	0			5	2,3	0,76–5,34	6	3,7	1,36–7,84	6	4	1,48–8,50	5	1,9	0,65–4,55	11	2,7	1,37–4,83
23	0			0			2	1,2	0,15–4,36	1	0,67	0,02–3,66	1	0,4	0,01–2,18	2	0,5	0,06–1,78
23A	0			4	1,9	0,51–4,69	4	2,5	0,67–6,16	1	0,67	0,02–3,66	7	2,8	1,12–5,62	8	1,9	0,86–3,87
23B	1	4	0,10–20,35	0			3	1,8	0,38–5,28	2	1,3	0,16–4,73	2	0,8	0,10–2,83	4	0,9	0,27–2,52
23F	3	12	2,55–31,22	6	2,8	1,03–5,97	4	2,5	0,67–6,16	4	2,7	0,73–6,69	9	3,6	1,64–6,65	13	3,2	1,73–5,45
24F	0			1	0,5	0,01–2,56	0			0			1	0,4	0,01–2,18	1	0,3	0,01–1,37
25F	0			0			1	0,6	0,02–3,37	1	0,67	0,02–3,66	0			1	0,3	0,01–1,37
3	2	8	0,98–26,03	38	17,7	12,82–23,44	33	20,3	14,36–27,24	24	16	10,53–22,86	49	19,4	14,68–24,78	73	18,1	14,48–22,23
31	0			4	1,9	0,51–4,69	0			2	1,3	0,16–4,73	2	0,8	0,10–2,83	4	0,9	0,27–2,52

9. pielikuma turpinājums

***S. pneumoniae* serotips**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
35A	0			1	0,5	0,01–2,56	0			0			1	0,4	0,01–2,18	1	0,3	0,01-1,37
35B	1	4	0,10–20,35	2	0,9	0,11–3,32	0			0			3	1,2	0,25–3,43	3	0,7	0,15-2,16
35F	0			1	0,5	0,01–2,56	1	0,6	0,02–3,37	1	0,7	0,02–3,66	1	0,4	0,01–2,18	2	0,5	0,06-1,78
37	0			2	0,9	0,11–3,32	0			1	0,7	0,02–3,66	1	0,4	0,01–2,18	2	0,5	0,06-1,78
4	1	4	0,10–20,35	26	12,1	8,05–17,22	3	1,8	0,38–5,28	4	2,7	0,73–6,69	26	10,3	6,82–14,69	30	7,4	5,08-10,46
42	0			1	0,5	0,01–2,56	0			0			1	0,4	0,01–2,18	1	0,3	0,01-1,37
6A	0			0			3	1,8	0,38–5,28	0			3	1,2	0,25–3,43	3	0,7	0,15-2,16
6B	3	12	2,55–31,22	4	1,9	0,51–4,69	2	1,2	0,15–4,36	4	2,7	0,73–6,69	5	1,9	0,65–4,55	9	2,2	1,03-4,2
6C	0			8	3,7	1,62–7,20	7	4,3	1,74–8,65	7	4,7	1,90–9,38	8	3,2	1,37–6,14	15	3,7	2,10-6,06
6D	0			0			2	1,2	0,15–4,36	0			2	0,8	0,10–2,83	2	0,5	0,06-1,78
7C	1	4	0,10–20,35	0			0			1	0,7	0,02–3,66	0			1	0,3	0,01-1,37
7F	2	8	0,98–26,03	5	2,3	0,76–5,34	6	3,7	1,36–7,84	5	3,3	1,09–7,61	8	3,2	1,37–6,14	13	3,2	1,73-5,45
8	2	8	0,98–26,03	16	7,4	4,31–11,80	12	7,4	3,86–12,51	8	5,3	2,33–10,24	22	8,7	5,53–12,87	30	7,4	5,08-10,46
8F	0			0			1	0,6	0,02–3,37	1	0,7	0,02–3,66	0			1	0,3	0,01-1,37

9. pielikuma turpinājums

***S. pneumoniae* serotips**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
9L	0			4	1,9	0,51–4,69	0			0			4	1,6	0,43–4	4	0,9	0,27–2,52
9N	0			14	6,5	3,61–10,68	8	4,9	2,14–9,44	13	8,7	4,70–14,36	9	3,6	1,64–6,65	22	5,5	3,45–8,15
9V	2	8	0,98–26,03	8	3,7	1,62–7,20	1	0,6	0,02–3,37	7	4,7	1,90–9,38	4	1,6	0,43–4	11	2,7	1,37–4,83
Kopā	**25**	**100**		**215**	**100**		**163**	**100**		**150**	**100**		**253**	**100**		**403**	100	
Nav zināms	0			2			4			5			1			6		
Netipējas	1			4			7			4			8			12		
Netipēts	2			1			1			0			4			4		

Serotipēto IPS gadījumu sadalījums vecuma un dzimuma grupās. Klīniskā izpausme "sepse ar pneimoniju vai pneimonijas"

***S. pneumoniae* serotips**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
1	0			1	0,8	0,02–4,45	1	1,1	0,03–5,97	1	1,2	0,03–6,38	1	0,8	0,02–4,09	2	0,9	0,11–3,26
10	0			0			1	1,1	0,03–5,97	1	1,2	0,03–6,38	0			1	0,5	0,01–2,52
10A	0			1	0,8	0,02–4,45	3	3,3	0,69–9,33	1	1,2	0,03–6,38	3	2,2	0,46–6,40	4	1,8	0,5–4,61
10B	0			0			1	1,1	0,03–5,97	1	1,2	0,03–6,38	0			1	0,5	0,01–2,52
11A	0			1	0,8	0,02–4,45	2	2,2	0,27–7,71	0			3	2,2	0,46–6,40	3	1,4	0,28–3,95
12F	0			0			2	2,2	0,27–7,71	2	2,4	0,29–8,24	0			2	0,9	0,11–3,26
14	0			4	3,3	0,89–8,12	1	1,1	0,03–5,97	2	2,4	0,29–8,24	3	2,2	0,46–6,40	5	2,3	0,75–5,25
14A	0			1	0,8	0,02–4,45	0			1	1,2	0,03–6,38	0			1	0,5	0,01–2,52
15A	0			1	0,8	0,02–4,45	1	1,1	0,03–5,97	2	2,4	0,29–8,24	0			2	0,9	0,11–3,26
15B	0			0			1	1,1	0,03–5,97	0			1	0,8	0,02–4,09	1	0,5	0,01–2,52
15C	0			2	1,6	0,2–5,75	2	2,2	0,27–7,71	2	2,4	0,29–8,24	2	1,5	0,18–5,29	4	1,8	0,5–4,61
16F	0			1	0,8	0,02–4,45	2	2,2	0,27–7,71	0			3	2,2	0,46–6,40	3	1,4	0,28–3,95
18C	0			1	0,8	0,02–4,45	0			0			1	0,8	0,02–4,09	1	0,5	0,01–2,52

***S. pneumoniae* serotips**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
19A	1	20	0,51–71,64	12	9,8	5,14–16,42	13	14,3	7,83–23,19	8	9,4	4,15–17,71	18	13,4	8,16–20,4	26	11,9	7,9–16,91
19F	1	20	0,51–71,64	11	8,9	4,55–15,44	3	3,3	0,69–9,33	2	2,4	0,29–8,24	13	9,7	5,27–16,02	15	6,9	3,88–11,05
20	0			1	0,8	0,02–4,45	2	2,2	0,27–7,71	3	3,5	0,73–9,97	0			3	1,4	0,28–3,95
22F	0			4	3,3	0,89–8,12	7	7,7	3,15–15,21	5	5,9	1,94–13,20	6	4,5	1,66–9,49	11	5,02	2,53–8,81
23A	0			2	1,6	0,2–5,75	0			0			2	1,5	0,18–5,29	2	0,9	0,11–3,26
23F	0			2	1,6	0,2–5,75	1	1,1	0,03–5,97	1	1,2	0,03–6,38	2	1,5	0,18–5,29	3	1,4	0,28–3,95
24F	0			1	0,8	0,02–4,45	0			1	1,2	0,03–6,38	0			1	0,5	0,01–2,52
25F	0			0			1	1,1	0,03–5,97	1	1,2	0,03–6,38	0			1	0,5	0,01–2,52
28F	0			1	0,8	0,02–4,45	0			1	1,2	0,03–6,38	0			1	0,5	0,01–2,52
3	2	40	5,27–85,34	20	16,3	10,22–23,99	17	18,7	11,28–28,22	10	11,8	5,79–20,57	29	21,6	15–26,58	39	17,8	12,98–23,53
31	0			0			1	1,1	0,03–5,97	0			1	0,8	0,02–4,09	1	0,5	0,01–2,52
33	0			1	0,8	0,02–4,45	0			0			1	0,8	0,02–4,09	1	0,5	0,01–2,52
35B	0			1	0,8	0,02–4,45	0			1	1,2	0,03–6,38	0			1	0,5	0,01–2,52

10. pielikuma turpinājums

***S. pneumoniae* serotips**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
35F	1	20	0,51–71,64	1	0,8	0,02–4,45	3	3,3	0,69–9,33	4	4,7	1,30–11,61	1	0,8	0,02–4,09	5	2,3	0,75–5,25
4	0			24	19,5	12,92–27,63	3	3,3	0,69–9,33	11	12,9	6,64–21,98	16	11,9	6,98–18,67	27	12,3	8,28–17,43
5	0			0			1	1,1	0,03–5,97	1	1,2	0,03–6,38	0			1	0,5	0,01–2,52
6B	0			1	0,8	0,02–4,45	3	3,3	0,69–9,33	3	3,5	0,73–9,97	1	0,8	0,02–4,09	4	1,8	0,5–4,61
6C	0			1	0,8	0,02–4,45	1	1,1	0,03–5,97	1	1,2	0,03–6,38	1	0,8	0,02–4,09	2	0,9	0,11–3,26
7F	0			8	6,5	2,85–12,41	2	2,2	0,27–7,71	6	7,1	2,63–14,73	4	2,9	0,82–7,47	10	4,6	2,21–8,24
8	0			11	8,9	4,55–15,44	12	13,2	7–21,90	7	8,2	3,38–16,23	16	11,9	6,98–18,67	23	10,5	6,78–15,34
9A	0			1	0,8	0,02–4,45	0			1	1,2	0,03–6,38	0			1	0,5	0,01–2,52
9N	0			6	4,9	1,81–10,32	2	2,2	0,27–7,71	4	4,7	1,30–11,61	4	2,9	0,82–7,47	8	3,7	1,59–7,07
9V	0			1	0,8	0,02–4,45	2	2,2	0,27–7,71	1	1,2	0,03–6,38	2	1,5	0,18–5,29	3	1,4	0,28–3,95
Kopā	**5**	**100**		**123**	**100**		**91**	**100**		**85**	**100**		**134**	**100**		**219**	**100**	
Nav zināms	0			3			0			1			2			3		
Netipējas	0			3			1			1			3			4		
Netipēts	0			1			1			0			2			2		

S. pneumoniae serotipu sadalījums pēc invazīvas pneimokoku infekcijas pacientu vecuma grupām, dzimuma un slimības iznākuma, 2012–2022

S. pneumoniae serotips	0–17				18–64				65+				Sievietes				Vīrieši			
	Kopā	Letāli iznākumi	% no letāliem kopā	95 % TI	Kopā	Letāli iznākumi	% no letāliem kopā	95 % TI	Kopā	Letāli iznākumi	% no letāliem kopā	95 % TI	Kopā	Letāli iznākumi	% no letāliem kopā	95 % TI	Kopā	Letāli iznākumi	% no letāliem kopā	95 % TI
3	6	1	100		69	23	18,6	12,14-26,52	56	27	19,3	13,11-26,80	43	18	18,4	11,26-27,47	88	33	19,8	14,01-26,62
19A	4	0			33	12	9,7	5,10-16,29	45	24	17,1	11,30-24,42	38	17	17,4	10,44-26,31	44	19	11,4	6,99-17,20
8	2	0			30	7	5,7	2,30-11,29	29	14	10,0	5,58-16,21	19	6	6,1	2,28-12,85	42	15	8,9	5,11-14,38
19F	2	0			23	9	7,26	3,37-13,33	10	8	5,7	2,50-10,95	9	6	6,1	2,28-12,85	26	11	6,6	3,33-11,48
4	1	0			54	13	10,5	5,70-17,26	8	4	2,9	0,78-7,15	18	4	4,1	1,12-10,12	45	13	7,8	4,21-12,94
9N	0	0			21	8	6,4	2,83-12,32	14	5	3,6	1,17-8,14	20	7	7,1	2,92-14,16	15	6	3,6	1,33-7,66
6C	1	0			17	6	4,8	1,80-10,23	11	4	2,9	0,78-7,15	13	3	3,1	0,64-8,69	16	7	4,2	1,70-8,45
22F	0	0			10	4	3,2	0,89-8,05	13	4	2,9	0,78-7,15	11	3	3,1	0,64-8,69	12	5	2,9	0,98-6,85
23A	0	0			9	5	4,0	1,32-9,16	6	2	1,4	0,17-5,07	4	0			11	7	4,2	1,70-8,45
10A	0	0			10	4	3,2	0,89-8,05	7	3	2,1	0,44-6,13	7	2	2,0	0,25-7,18	10	5	2,9	0,98-6,85
14	0	0			13	3	2,4	0,50-6,91	5	4	2,9	0,78-7,15	5	2	2,0	0,25-7,18	13	5	2,9	0,98-6,85
11A	0	0			7	3	2,4	0,50-6,91	6	3	2,1	0,44-6,13	7	3	3,1	0,64-8,69	6	3	1,8	0,37-5,16
15A	1	0			7	1	0,8	0,02-4,41	6	4	2,9	0,78-7,15	5	3	3,1	0,64-8,69	9	2	1,2	0,15-4,26
23F	3	0			11	2	1,6	0,20-5,70	7	3	2,1	0,44-6,13	6	2	2,0	0,25-7,18	15	3	1,8	0,37-5,16
7F	2	0			14	2	1,6	0,20-5,70	10	3	2,1	0,44-6,13	12	3	3,1	0,64-8,69	14	2	1,2	0,15-4,26
6A	0	0			2	0			4	4	2,9	0,78-7,15	2	1	1,0	0,03-5,55	4	3	1,8	0,37-5,16
20	0	0			6	3	2,4	0,50-6,91	4	1	0,7	0,02-3,92	4	0			6	4	2,4	0,66-6,02
9V	2	0			11	1	0,8	0,02-4,41	5	3	2,1	0,44-6,13	10	3	3,1	0,64-8,69	8	1	0,6	0,01-3,29

S. pneumoniae serotips	0–17				18–64				65+				Sievietes				Vīrieši			
	Kopā	Letāli iznākumi	% no letāliem kopā	95 % TI	Kopā	Letāli iznākumi	% no letāliem kopā	95 % TI	Kopā	Letāli iznākumi	% no letāliem kopā	95 % TI	Kopā	Letāli iznākumi	% no letāliem kopā	95 % TI	Kopā	Letāli iznākumi	% no letāliem kopā	95 % TI
6B	3	0			7	1	0,8	0,02-4,41	10	3	2,1	0,44-6,13	11	2	2,0	0,25-7,18	9	2	1,2	0,15-4,26
15C	0	0			2	0			3	3	2,1	0,44-6,13	3	1	1,0	0,03-5,55	2	2	1,2	0,15-4,26
31	0	0			4	2	1,6	0,20-5,70	1	1	0,7	0,02-3,92	2	1	1,0	0,03-5,55	3	2	1,2	0,15-4,26
15F	0	0			4	1	0,8	0,02-4,41	4	2	1,4	0,17-5,07	1	1	1,0	0,03-5,55	7	2	1,2	0,15-4,26
15B	1	0			5	1	0,8	0,02-4,41	4	2	1,4	0,17-5,07	6	2	2,0	0,25-7,18	4	1	0,6	0,01-3,29
37	0	0			2	2	1,6	0,20-5,70	0	0			1	1	1,0	0,03-5,55	1	1	0,6	0,01-3,29
16F	0	0			2	1	0,8	0,02-4,41	2	1	0,7	0,02-3,92	0	0			4	2	1,2	0,15-4,26
17F	1	0			1	0			2	2	1,4	0,17-5,07	1	0			3	2	1,2	0,15-4,26
25F	0	0			1	0			3	2	1,4	0,17-5,07	4	2	2,0	0,25-7,18	0	0		
1	0	0			4	2	1,6	0,20-5,70	1	0			3	0			2	2	1,2	0,15-4,26
35B	1	0			3	2	1,6	0,20-5,70	1	0			1	1	1,0	0,03-5,55	4	1	0,6	0,01-3,29
35F	1	0			5	1	0,8	0,02-4,41	5	1	0,7	0,02-3,92	7	1	1,0	0,03-5,55	4	1	0,6	0,01-3,29
10F	0	0			0	0			1	1	0,7	0,02-3,92	0	0			1	1	0,6	0,01-3,29
17A	0	0			1	1	0,8	0,02-4,41	0	0			0	0			1	1	0,6	0,01-3,29
28A	0	0			1	1	0,8	0,02-4,41	0	0			0	0			1	1	0,6	0,01-3,29
33	0	0			1	1	0,8	0,02-4,41	0	0			0	0			1	1	0,6	0,01-3,29
23	0	0			0	0			2	1	0,7	0,02-3,92	1	0			1	1	0,6	0,01-3,29
8F	0	0			1	0			1	1	0,7	0,02-3,92	2	1	1,0	0,03-5,55	0	0		
9L	0	0			5	1	0,8	0,02-4,41	0	0	0 0 0 0		1	1	1,0	0,03-5,55	4	0		

S. pneumoniae serotips	0–17				18–64				65+				Sievietes				Vīrieši			
	Kopā	Letāli iznākumi	% no letāliem kopā	95 % TI	Kopā	Letāli iznākumi	% no letāliem kopā	95 % TI	Kopā	Letāli iznākumi	% no letāliem kopā	95 % TI	Kopā	Letāli iznākumi	% no letāliem kopā	95 % TI	Kopā	Letāli iznākumi	% no letāliem kopā	95 % TI
23B	2	0			4	1	0,8	0,02-4,41	5	0			6	1	1,0	0,03-5,55	5	0		
10	0	0			0	0			1	0			1	0			0	0		
10B	0	0			0	0			1	0			1	0			0	0		
11	0	0			1	0			0	0			1	0			0	0		
12F	0	0			2	0			4	0			2	0			4	0		
14A	0	0			1	0			0	0			1	0			0	0		
18C	1	0			1	0			1	0			0	0			3	0		
21	1	0			0	0			0	0			1	0			0	0		
22A	0	0			0	0			1	0			1	0			0	0		
22B	0	0			1	0			0	0			1	0			0	0		
24F	0	0			2	0			0	0			1	0			1	0		
28F	0	0			1	0			0	0			1	0			0	0		
35A	0	0			1	0			1	0			0	0			2	0		
42	0	0			1	0			0	0			0	0			1	0		
5	0	0			0	0			1	0			1	0			0	0		
6D	0	0			0	0			2	0			0	0			2	0		
7C	1	0			1	0			0	0			2	0			0	0		
9A	0	0			1	0			0	0			1	0			0	0		
Kopā	36	1	100		413	124	100		303	140	100		298	98	100		454	167	100	

S. pneumoniae serotipu grupu sadalījums pēc pacientu vecuma grupām, dzimuma un slimības iznākuma, 2012–2022

S.pneumoniae serotipu grupas	Kopā				0–17				18–64				65+				Sievietes				Vīrieši			
	Noteikto *S.pneumoniae* serotipu skaits	Letālu iznākumu skaits	Letālu iznākumu īpatsvars no kopā noteiktiem grupā, %	95 % TI	Noteikto *S. pneumoniae* serotipu skaits	Letālu iznākumu skaits	Letālu iznākumu īpatsvars no kopā noteiktiem grupā, %	95 % TI	Noteikto *S. pneumoniae* serotipu skaits	Letālu iznākumu skaits	Letālu iznākumu īpatsvars no kopā noteiktiem grupā, %	95 % TI	Noteikto *S. pneumoniae* serotipu skaits	Letālu iznākumu skaits	Letālu iznākumu īpatsvars no kopā noteiktiem grupā, %	95 % TI	Noteikto *S. pneumoniae* serotipu skaits	Letālu iznākumu skaits	Letālu iznākumu īpatsvars no kopā noteiktiem grupā, %	95 % TI	Noteikto *S. pneumoniae* serotipu skaits	Letālu iznākumu skaits	Letālu iznākumu īpatsvars no kopā noteiktiem grupā, %	95 % TI
PCV10	210	60	28,57	22,57 - 35,19	14	0	0,00		138	33	23,91	17,07 - 31,91	58	27	46,55	33,34 - 60,13	75	2 2	29,33	19,3 3- 40,9 8	135	38	28,15	20,75- 36,53
PCV13	219	91	41,55	34,95 - 48,39	10	1	10,0 0	0,25 - 44,5 0	104	35	33,65	24,68 - 43,58	105	55	52,38	42,40 - 62,22	83	3 6	43,37	32,5 3- 54,7 1	136	55	40,44	32,12- 49,19
PCV15	23	8	34,78	16,38 - 57,27		0			10	4	40,00	12,16 - 73,76	13	4	30,77	9,09- 61,43	11	3	27,27	6,02- 60,9 7	12	5	41,67	15,17- 72,33
PCV20	107	37	34,58	25,65 - 44,39	3	0	0,00		54	15	27,78	16,46 - 41,64	50	22	44,00	29,99 - 58,75	41	1 3	31,71	18,0 8- 48,0 9	66	24	36,36	24,87- 49,13
PPSV23	49	6	12,24	4,63- 24,77	1	0	0,00		28	3	10,71	2,27- 28,23	20	3	15,00	3,21- 37,89	25	0	0,00	0	24	6	25,00	9,77- 46,71
NonVacc	144	63	43,75	35,51 - 52,26	8	0	0,00		79	34	43,04	31,94 - 54,67	57	29	50,88	37,29 - 64,37	63	2 4	38,10	26,1 4- 51,2 0	81	39	48,15	39,90- 59,53
Kopā	752	265	35,24	31,82 - 38,77	36	1	2,78	0,07 - 14,5 3	413	124	30,02	25,64 - 34,70	303	140	46,20	40,49 - 52,00	298	9 8	32,89	27,5 8- 38,5 4	454	167	36,78	32,34- 41,41

PCV10 - 10-valenta pneimokoku konjugēta vakcīnas sastāvā esošie S. pneumoniae serotipi (1., 4., 5., 6B, 7F, 9V, 14., 18C, 19F, 23F)
PCV13 - 13-valenta pneimokoku konjugētas vakcīnas sastāvā esošie S. pneumoniae serotipi, kas nav PCV10 (3., 6A, 19A)
PCV15 - 15-valenta pneimokoku konjugētas vakcīnas sastāvā esošie S. pneumoniae serotipi, kas nav PCV13 (22F, 33F)
PCV20 - 20-valenta pneimokoku konjugētas vakcīnas sastāvā esošie S. pneumoniae serotipi, kas nav PCV15 (8., 10A, 11A, 12F, 15B)
PPSV23 - 23-valenta pneimokoku polisaharīdu vakcīnas sastāvā esošie S. pneumoniae serotipi, kas nav PCV20 (2, 9N, 17F, 20, 6A-not included)
NonVacc - S. pneumoniae serotipi, kas nav nevienā vakcīnas sastāvā

Identificēto *S. pneumoniae* serotipu sadalījums pacientiem ar meningītu un letālu iznākumu pēc dzimuma un vecuma grupām, tikai serotipēti gadījumi (n = 38)

***S. pneumoniae* serotipi**	**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
1	1	4,5	0,12–22,84	0			0			1	5,0	0,13–24,87	1	2,6	0,07–13,81
10A	1	4,5	0,12–22,84	0			0			1	5,0	0,13–24,87	1	2,6	0,07–13,81
15A	1	4,5	0,12–22,84	2	12,5	1,55–38,35	2	11,1	1,37–34,71	1	5,0	0,13–24,87	3	7,9	1,66–21,38
15B	1	4,5	0,12–22,84	0			1	5,6	0,14–27,29	0			1	2,6	0,07–13,81
15F	0			1	6,3	0,16–30,23	0			1	5,0	0,13–24,87	1	2,6	0,07–13,81
17A	1	4,5	0,12–22,84	0	0,0		0			1	5,0	0,13–24,87	1	2,6	0,07–13,81
19A	1	4,5	0,12–22,84	2	12,5	1,55–38,35	3	16,7	3,58–41,42	0			3	7,9	1,66–21,38
19F	2	9,1	1,12–29,16	0			1	5,6	0,14–27,29	1	5,0	0,13–24,87	2	5,3	0,64–17,75
23B	1	4,5	0,12–22,84	0			1	5,6	0,14–27,29	0			1	2,6	0,07–13,81
23F	1	4,5	0,12–22,84	0			0			1	5,0	0,13–24,87	1	2,6	0,07–13,81
25F	0			1	6,3	0,16–30,23	1	5,6	0,14–27,29	0			1	2,6	0,07–13,81
28A	1	4,5	0,12–22,84	0			0			1	5,0	0,13–24,87	1	2,6	0,07–13,81
3	3	13,6	2,91–34,91	2	12,5	1,55–38,35	3	16,7	3,58–41,42	2	10,0	1,21–31,70	5	13,2	4,41–28,09

S. pneumoniae **serotipi**	**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
35F	1	4,5	0,12–22,84	0			0			1	5,0	0,13–24,87	1	2,6	0,07–13,81
4	1	4,5	0,12–22,84	1	6,3	0,16–30,23	0			2	10,0	1,21–31,70	2	5,3	0,64–17,75
6A	0			1	6,3	0,16–30,23	1	5,6	0,14–27,29	0			1	2,6	0,07–13,81
6C	2	9,1	1,12–29,16	1	6,3	0,16–30,23	1	5,6	0,14–27,29	2	10,0	1,21–31,70	3	7,9	1,66–21,38
7F	0			1	6,3	0,16–30,23	1	5,6	0,14–27,29	0			1	2,6	0,07–13,81
8	3	13,6	2,91–34,91	2	12,5	1,55–38,35	1	5,6	0,14–27,29	4	20,0	5,73–43,66	5	13,2	4,41–28,09
9L	1	4,5	0,12–22,84	0			1	5,6	0,14–27,29	0			1	2,6	0,07–13,81
9N	0			1	6,3	0,16–30,23	1	5,6	0,14–27,29	0			1	2,6	0,07–13,81
9V	0			1	6,3	0,16–30,23	0			1	5,0	0,13–24,87	1	2,6	0,07–13,81
Kopā	**22**	**100**		**16**	**100**		**18**	**100**		**20**	**100,0**		**38**	**100,0**	
Nav zināms	0			0			0			0			0		
Netipējas	4			1			3			2			5		
Netipēts	1			1			0			2			2		

Identificēto *S. pneumoniae* serotipu sadalījums pacientiem ar sepsi un letālu iznākumu pēc dzimuma un vecuma grupām, tikai serotipēti gadījumi (n = 143)

***S. pneumoniae* serotipi**	**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
10A	2	3,1	0,38–10,84	2	2,5	0,31–8,85	2	3,9	0,47–13,21	2	2,2	0,27–7,71	4	2,8	0,77–7,01
10F	0			1	1,3	0,03–6,85	0			1	1,1	0,03–5,97	1	0,7	0,02–3,83
11A	2	3,1	0,38–10,84	2	2,5	0,31–8,85	3	5,8	1,21–15,95	1	1,1	0,03–5,97	4	2,8	0,77–7,01
14	3	4,7	0,98–13,09	3	3,8	0,79–10,7	1	1,9	0,05–10,26	5	5,5	1,81–12,35	6	4,2	1,56–8,91
15A	0			1	1,3	0,03–6,85	0			1	1,1	0,03–5,97	1	0,7	0,02–3,83
15B	0			2	2,5	0,31–8,85	1	1,9	0,05–10,26	1	1,1	0,03–5,97	2	1,4	0,17–4,96
15C	0			1	1,3	0,03–6,85	1	1,9	0,05–10,26	0			1	0,7	0,02–3,83
15F	1	1,6	0,04–8,40	1	1,3	0,03–6,85	1	1,9	0,05–10,26	1	1,1	0,03–5,97	2	1,4	0,17–4,96
17F	0			2	2,5	0,31–8,85	0			2	2,2	0,27–7,71	2	1,4	0,17–4,96
19A	7	10,9	4,51–21,25	14	17,7	10,04–27,94	10	19,2	9,63–32,53	11	12,1	6,19–20,6	21	14,7	9,33–21,57
19F	2	3,1	0,38–10,84	6	7,6	2,84–15,8	4	7,7	2,14–18,54	4	4,4	1,21–10,87	8	5,6	2,45–10,73
20	3	4,7	0,98–13,09	1	1,3	0,03–6,85	0			4	4,4	1,21–10,87	4	2,8	0,77–7,01
22F	2	3,1	0,38–10,84	1	1,3	0,03–6,85	1	1,9	0,05–10,26	2	2,2	0,27–7,71	3	2,1	0,43–6,01

S. pneumoniae **serotipi**	**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
23	0			1	1,3	0,03–6,85	0			1	1,1	0,03–5,97	1	0,7	0,02–3,83
23A	4	6,3	1,73–15,24	2	2,5	0,31–8,85	0			6	6,6	2,46–13,80	6	4,2	1,56–8,91
23F	0			2	2,5	0,31–8,85	1	1,9	0,05–10,26	1	1,1	0,03–5,97	2	1,4	0,17–4,96
25F	0			1	1,3	0,03–6,85	1	1,9	0,05–10,26	0			1	0,7	0,02–3,83
3	13	203	11,28–32,23	18	22,8	14,10–33,6	13	25	14,03–38,95	18	19,8	12,16–29,45	31	21,7	15,23–29,34
31	2	3,1	0,38–10,84	0			1	1,9	0,05–10,26	1	1,1	0,03–5,97	2	1,4	0,17–4,96
35B	1	1,6	0,04–8,40	0			0			1	1,1	0,03–5,97	1	0,7	0,02–3,83
37	2	3,1	0,38–10,84	0			1	1,9	0,05–10,26	1	1,1	0,03–5,97	2	1,4	0,17–4,96
4	6	9,4	3,52–19,3	1	1,3	0,03–6,85	0			7	7,7	3,15–15,21	7	4,9	1,99–9,83
6A	0			3	3,8	0,79–10,7	0			3	3,3	0,69–9,33	3	2,1	0,43–6,01
6B	0			1	1,3	0,03–6,85	0			1	1,1	0,03–5,97	1	0,7	0,02–3,83
6C	3	4,7	0,98–13,09	2	2,5	0,31–8,85	1	1,9	0,05–10,26	4	4,4	1,21–10,87	5	3,5	1,99–9,83
7F	1	1,6	0,04–8,40	1	1,3	0,03–6,85	0			2	2,2	0,27–7,71	2	1,4	0,17–4,96
8	2	3,1	0,38–10,84	5	6,3	2,09–14,15	2	3,9	0,47–13,21	5	5,5	1,81–12,35	7	4,9	1,99–9,83

14. pielikuma turpinājums

***S. pneumoniae* serotipi**	**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
8F	0			1	1,3	0,03–6,85	1	1,9	0,05–10,26	0			1	0,7	0,02–3,83
9N	7	10,9	4,51–21,25	3	3,8	0,79–10,7	5	9,6	3,20–21,03	5	5,5	1,81–12,35	10	6,9	3,40–12,48
9V	1	1,6	0,04–8,40	1	1,3	0,03–6,85	2	3,9	0,47–13,21	0			2	1,4	0,17–4,96
Kopā	**64**	**100**		**79**	**100**		**52**	**100**		**91**	**100**		**143**	**100**	
Nav zināms	0			1			1			0			1		
Netipējas	1			3			2			2			4		

Identificēto *S. pneumoniae* serotipu sadalījums pacientiem ar klīnisko izpausmi "sepse ar pneimoniju vai pneimonijas" un letālu iznākumu pēc dzimuma un vecuma grupām, tikai serotipēti gadījumi (n = 84)

S. pneumoniae **serotipi**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
1	0			1	2,6	0,07–13,81	0			0			1	1,8	0,04–9,55	1	1,2	0,03–6,46
10A	0			1	2,6	0,07–13,81	1	2,2	0,06–11,77	0			2	3,6	0,44–12,31	2	2,4	0,29–8,34
11A	0			1	2,6	0,07–13,81	1	2,2	0,06–11,77	0			2	3,6	0,44–12,31	2	2,4	0,29–8,34
14	0			0			1	2,2	0,06–11,77	1	3,6	0,09–18,35	0			1	1,2	0,03–6,46
15A	0			0			1	2,2	0,06–11,77	1	3,6	0,09–18,35	0			1	1,2	0,03–6,46
15C	0			0			2	4,4	0,54–15,15	0			2	3,6	0,44–12,31	2	2,4	0,29–8,34
16F	0			1	2,6	0,07–13,81	1	2,2	0,06–11,77	0			2	3,6	0,44–12,31	2	2,4	0,29–8,34
19A	0			4	10,5	2,94–24,81	8	17,8	8,0–32,05	4	14,3	4,03–32,67	8	14,3	6,38–26,22	12	14,3	7,61–23,63
19F	0			5	13,2	4,41–28,09	2	4,4	0,54–15,15	1	3,6	0,09–18,35	6	10,7	4,03–21,88	7	8,3	3,42–16,42
22F	0			2	5,3	0,64–17,75	3	6,7	1,40–18,27	2	7,1	0,88–23,50	3	5,4	1,12–14,87	5	5,9	1,96–13,35
23A	0			1	2,6	0,07–13,81	0			0			1	1,8	0,04–9,55	1	1,2	0,03–6,46
23F	0			1	2,6	0,07–13,81	1	2,2	0,06–11,77	1	3,6	0,09–18,35	1	1,8	0,04–9,55	2	2,4	0,29–8,34
3	1	100		7	18,4	0,74–34,33	7	15,6	6,49–29,46	2	7,1	0,88–23,50	13	23,2	12,98–36,42	15	17,9	10,35–27,74

***S. pneumoniae* serotipi**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
31	0			0			1	2,2	0,06–11,77	0			1	1,8	0,04–9,55	1	1,2	0,03–6,46
33	0			1	2,6	0,07–13,81	0			0			1	1,8	0,04–9,55	1	1,2	0,03–6,46
35B	0			1	2,6	0,07–13,81	0			1	3,6	0,09–18,35	0			1	1,2	0,03–6,46
35F	0			0			1	2,2	0,06–11,77	1	3,6	0,09–18,35	0			1	1,2	0,03–6,46
4	0			6	15,8	6,02–31,25	2	4,4	0,54–15,15	4	14,3	4,03–32,67	4	7,1	1,98–17,29	8	9,5	4,2–17,91
6B	0			1	2,6	0,07–13,81	2	4,4	0,54–15,15	2	7,1	0,88–23,50	1	1,8	0,04–9,55	3	3,6	0,74–10,08
6C	0			1	2,6	0,07–13,81	1	2,2	0,06–11,77	1	3,6	0,09–18,35	1	1,8	0,04–9,55	2	2,4	0,29–8,34
7F	0			1	2,6	0,07–13,81	1	2,2	0,06–11,77	2	7,1	0,88–23,50	0			2	2,4	0,29–8,34
8	0			2	5,3	0,64–17,75	7	15,6	6,49–29,46	3	10,7	2,27–28,23	6	10,7	4,03–21,88	9	23,7	11,44–40,24
9N	0			1	2,6	0,07–13,81	1	2,2	0,06–11,77	1	3,6	0,09–18,35	1	1,8	0,04–9,55	2	2,4	0,29–8,34
9V	0			0			1	2,2	0,06–11,77	1	3,6	0,09–18,35	0			1	1,2	0,03–6,46
Kopā	**1**	**100**		**38**	**100**		**45**	**100**		**28**	**100**		**56**	**100**		**84**	**100**	
Nav zināms	0			1			0			0			1			1		

Identificēto *S. pneumoniae* serotipu sadalījums pacientiem ar HIV/AIDS diagnozi pēc dzimuma un vecuma grupām, tikai serotipēti gadījumi (n = 49)

S. pneumoniae **serotipi**	**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
11A	0			1	33,3	0,84–90,57	0			1	3,2	0,08–16,70	1	2,04	0,05–10,85
12F	1	2,2	0,05–11,53	0			0			1	3,2	0,08–16,70	1	2,04	0,05–10,85
14	3	6,5	1,37–17,90	0			0			3	9,7	2,04–25,7	3	6,1	1,28–16,87
15A	1	2,2	0,05–11,53	0			0			1	3,2	0,08–16,70	1	2,04	0,05–10,85
15B	1	2,2	0,05–11,53	0			1	5,6	0,14–27,29	0			1	2,04	0,05–10,85
15C	1	2,2	0,05–11,53	0			1	5,6	0,14–27,29	0			1	2,04	0,05–10,85
15F	1	2,2	0,05–11,53	0			0			1	3,2	0,08–16,70	1	2,04	0,05–10,85
19A	8	17,4	7,82–31,42	1	33,3	0,84–90,57	3	16,7	3,58–41,42	6	19,4	7,45–37,47	9	18,4	8,76–32,02
19F	2	4,4	0,53–14,84	0			1	5,6	0,14–27,29	1	3,2	0,08–16,70	2	4,1	0,5–13,98
20	2	4,4	0,53–14,84	0			1	5,6	0,14–27,29	1	3,2	0,08–16,70	2	4,1	0,5–13,98
22F	1	2,2	0,05–11,53	0			1	5,6	0,14–27,29	0			1	2,04	0,05–10,85
23A	2	4,4	0,53–14,84	0			0			2	6,5	0,79–21,42	2	4,1	0,5–13,98
23F	1	2,2	0,05–11,53	0			0			1	3,2	0,08–16,70	1	2,04	0,05–10,85

16. pielikuma turpinājums

***S. pneumoniae* serotipi**	**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
24F	1	2,2	0,05–11,53	0			1	5,6	0,14–27,29	0			1	2,04	0,05–10,85
3	4	8,7	2,42–20,79	0			0			4	12,9	3,63–29,83	4	8,2	2,27–19,60
35B	1	2,2	0,05–11,53	0			0			1	3,2	0,08–16,70	1	2,04	0,05–10,85
4	4	8,7	2,42–20,79	0			1	5,6	0,14–27,29	3	9,7	2,04–25,7	4	8,2	2,27–19,60
6B	2	4,4	0,53–14,84	0			2	11,1	1,37–24,71	0			2	4,1	0,5–13,98
6C	2	4,4	0,53–14,84	1	33,3	0,84–90,57	3	16,7	3,58–41,42	0			3	6,1	1,28–16,87
7F	2	4,4	0,53–14,84	0			0			2	6,5	0,79–21,42	2	4,1	0,5–13,98
8	2	4,4	0,53–14,84	0			0			2	6,5	0,79–21,42	2	4,1	0,5–13,98
9N	3	6,5	1,37–17,90	0			2	11,1	1,37–24,71	1	3,2	0,08–16,70	3	6,1	1,28–16,87
9V	1	2,2	0,05–11,53	0			1	5,6	0,14–27,29	0			1	2,04	0,05–10,85
Kopā	**46**	**100**		**3**	**100**		**18**	**100**		**31**	**100**		**49**	**100**	
Netipējas	0			1			1			0			1		

Identificēto *S. pneumoniae* serotipu sadalījums pacientiem ar onkoloģiskām diagnozēm pēc dzimuma un vecuma grupām, tikai serotipēti gadījumi (n = 109)

S. pneumoniae	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
serotipi	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
10A	0			2	6,3	0,77–20,81	4	5,3	1,45–12,93	2	3,8	0,46–12,98	4	7,1	1,98–17,29	6	5,5	2,05–11,6
10F	0			0			1	1,3	0,03–7,11	0			1	1,8	0,04–9,55	1	0,9	0,02–5,01
11	0			1	3,1	0,08–16,22	0			1	1,9	0,05–10,07	0			1	0,9	0,02–5,01
11A	0			2	6,3	0,77–20,81	2	2,6	0,32–9,18	4	7,6	2,09–18,21	0			4	3,7	1,01–9,13
12F	0			0			2	2,6	0,32–9,18	1	1,9	0,05–10,07	1	1,8	0,04–9,55	2	1,8	0,22–6,47
14	0			1	3,1	0,08–16,22	1	1,3	0,03–7,11	0			2	3,6	0,44–12,31	2	1,8	0,22–6,47
15A	0			1	3,1	0,08–16,22	1	1,3	0,03–7,11	2	3,8	0,46–12,98	0			2	1,8	0,22–6,47
15B	0			0			1	1,3	0,03–7,11	1	1,9	0,05–10,07	0			1	0,9	0,02–5,01
15C	0			0			1	1,3	0,03–7,11	0			1	1,8	0,04–9,55	1	0,9	0,02–5,01
15F	0			0			1	1,3	0,03–7,11	0			1	1,8	0,04–9,55	1	0,9	0,02–5,01
16F	0			0			1	1,3	0,03–7,11	0			1	1,8	0,04–9,55	1	0,9	0,02–5,01
17F	0			0			1	1,3	0,03–7,11	0			1	1,8	0,04–9,55	1	0,9	0,02–5,01
18C	0			0			1	1,3	0,03–7,11	0			1	1,8	0,04–9,55	1	0,9	0,02–5,01

S. pneumoniae **serotipi**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
19A	0			1	3,1	0,08–16,22	8	10,5	4,66–19,69	5	9,4	3,13–20,66	4	7,1	1,98–17,29	9	8,3	3,84–15,10
19F	0			2	6,3	0,77–20,81	3	3,9	0,82–11,11	3	5,7	1,18–15,66	2	3,6	0,44–12,31	5	4,6	1,51–10,38
20	0			0			1	1,3	0,03–7,11	1	1,9	0,05–10,07	0			1	0,9	0,02–5,01
22F	0			2	6,3	0,77–20,81	3	3,9	0,82–11,11	1	1,9	0,05–10,07	4	7,1	1,98–17,29	5	4,6	1,51–10,38
23	0			0			2	2,6	0,32–9,18	1	1,9	0,05–10,07	1	1,8	0,04–9,55	2	1,8	0,22–6,47
23A	0			3	9,4	1,98–25,02	2	2,6	0,32–9,18	2	3,8	0,46–12,98	3	5,4	1,12–14,87	5	4,6	1,51–10,38
23F	1	100		2	6,3	0,77–20,81	2	2,6	0,32–9,18	1	1,9	0,05–10,07	4	7,1	1,98–17,29	5	4,6	1,51–10,38
25F	0			0			1	1,3	0,03–7,11	1	1,9	0,05–10,07	0			1	0,9	0,02–5,01
28A	0			1	3,1	0,08–16,22	0			0			1	1,8	0,04–9,55	1	0,9	0,02–5,01
3	0			4	12,5	3,51–28,99	12	15,8	8,43–25,96	8	15,1	6,75–27,59	8	14,3	6,38–26,22	16	14,7	8,63–22,74
35B	0			1	3,1	0,08–16,22	0			0			1	1,8	0,04–9,55	1	0,9	0,02–5,01
35F	0			0			2	2,6	0,32–9,18	1	1,9	0,05–10,07	1	1,8	0,04–9,55	2	1,8	0,22–6,47
37	0			1	3,1	0,08–16,22	0			1	1,9	0,05–10,07	0			1	0,9	0,02–5,01
4	0			1	3,1	0,08–16,22	1	1,3	0,03–7,11	1	1,9	0,05–10,07	1	1,8	0,04–9,55	2	1,8	0,22–6,47

***S. pneumoniae* serotipi**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
5	0			0			1	1,3	0,03–7,11	1	1,9	0,05–10,07	0			1	0,9	0,02–5,01
6B	0			0			2	2,6	0,32–9,18	2	3,8	0,46–12,98	0			2	1,8	0,22–6,47
6C	0			1	3,1	0,08–16,22	1	1,3	0,03–7,11	1	1,9	0,05–10,07	1	1,8	0,04–9,55	2	1,8	0,22–6,47
7F	0			1	3,1	0,08–16,22	4	5,3	1,45–12,93	4	7,6	2,09–18,21	1	1,8	0,04–9,55	5	4,6	1,51–10,38
8	0			1	3,1	0,08–16,22	10	13,2	6,49–22,87	4	7,6	2,09–18,21	7	12,5	5,18–27,07	11	10,1	5,15–17,34
9L	0			1	3,1	0,08–16,22	0			0			1	1,8	0,04–9,55	1	0,9	0,02–5,01
9N	0			2	6,3	0,77–20,81	4	5,3	1,45–12,93	4	7,6	2,09–18,21	2	3,6	0,44–12,31	6	5,5	2,05–11,6
9V	0			1	3,1	0,08–16,22	0			0			1	1,8	0,04–9,55	1	0,9	0,02–5,01
Kopā	**1**	**100**		**32**	**100**		**76**	**100**		**53**	**100**		**56**	**100**		**109**	**100**	
Netipējas	0			1			0			1			0			1		
Netipēts	0			0			1			0			1			1		

Identificēto *S. pneumoniae* serotipu sadalījums pacientiem ar onkoloģiskām diagnozēm un letālu iznākumu pēc dzimuma un vecuma grupām, tikai serotipēti gadījumi (n = 43)

S. pneumoniae **serotipi**	**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
10A	2	15,4	1,92–45,45	2	6,7	0,82–22,07	1	5,56	0,14–27,29	3	12	2,55–31,22	4	9,3	2,59–22,14
10F	0			1	3,3	0,08–17,22	0			1	4,0	0,10–20,35	1	2,3	0,06–12,29
11A	0			1	3,3	0,08–17,22	1	5,56	0,14–27,29	0			1	2,3	0,06–12,29
14	0			1	3,3	0,08–17,22	0			1	4,0	0,10–20,35	1	2,3	0,06–12,29
15B	0			1	3,3	0,08–17,22	1	5,56	0,14–27,29	0			1	2,3	0,06–12,29
15C	0			1	3,3	0,08–17,22	0			1	4,0	0,10–20,35	1	2,3	0,06–12,29
17F	0			1	3,3	0,08–17,22	0			1	4,0	0,10–20,35	1	2,3	0,06–12,29
19A	1	7,7	0,19–36,03	5	16,7	5,64–34,72	3	16,7	3,58–41,42	3	12	2,55–31,22	6	13,9	5,30–27,93
19F	1	7,7	0,19–36,03	2	6,7	0,82–22,07	2	11,1	1,37–34,71	1	4,0	0,10–20,35	3	6,9	1,46–19,06
22F	1	7,7	0,19–36,03	0			0			1	4,0	0,10–20,35	1	2,3	0,06–12,29
23	0			1	3,3	0,08–17,22	0			1	4,0	0,10–20,35	1	2,3	0,06–12,29
23A	1	7,7	0,19–36,03	0			0			1	4,0	0,10–20,35	1	2,3	0,06–12,29
23F	0			1	3,3	0,08–17,22	0			1	4,0	0,10–20,35	1	2,3	0,06–12,29

***S. pneumoniae* serotipi**	**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
28A	1	7,7	0,19–36,03	0			0			1	4,0	0,10–20,35	1	2,3	0,06–12,29
3	1	7,7	0,19–36,03	6	20	7,71–38,57	4	22,2	6,41–47,64	3	12	2,55–31,22	7	16,3	6,81–30,7
35B	1	7,7	0,19–36,03	0			0			1	4,0	0,10–20,35	1	2,3	0,06–12,29
37	1	7,7	0,19–36,03	0			1	5,56	0,14–27,29	0			1	2,3	0,06–12,29
6C	1	7,7	0,19–36,03	1	3,3	0,08–17,22	1	5,56	0,14–27,29	1	4,0	0,10–20,35	2	4,7	0,57–15,81
7F	0			1	3,3	0,08–17,22	1	5,56	0,14–27,29	0			1	2,3	0,06–12,29
8	1	7,7	0,19–36,03	4	13,3	3,76–30,72	1	5,56	0,14–27,29	4	16	4,54–36,08	5	11,6	3,89–25,08
9N	1	7,7	0,19–36,03	1	3,3	0,08–17,22	2	11,1	1,37–34,71	0			2	4,7	0,57–15,81
Kopā	**13**			**30**	**100**		**18**	**100**		**25**	**100**		**43**	**100**	
Netipēts	0			1			0			1			1		

Identificēto *S. pneumoniae* serotipu sadalījums pacientiem ar cukura diabētu pēc dzimuma un vecuma grupām, tikai serotipēti gadījumi (n = 79)

S. pneumoniae **serotipi**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
10A	0			0			3	5,9	1,23–16,24	3	7,3	1,53–19,92	0			3	3,8	0,79–10,7
11A	0			0			1	1,9	0,05–10,45	0			1	2,6	0,07–13,81	1	1,3	0,03–6,85
12F	0			0			1	1,9	0,05–10,45	1	2,4	0,06–12,86	0			1	1,3	0,03–6,85
15A	0			0			2	3,9	0,48–13,46	1	2,4	0,06–12,86	1	2,6	0,07–13,81	2	2,5	0,31–8,85
15C	0			0			1	1,9	0,05–10,45	1	2,4	0,06–12,86	0			1	1,3	0,03–6,85
17F	0			0			1	1,9	0,05–10,45	0			1	2,6	0,07–13,81	1	1,3	0,03–6,85
19A	0			3	11,1	2,35–29,16	9	17,7	8,40–30,87	9	21,9	10,56–37,61	3	7,9	1,66–21,38	12	15,2	8,10–25,03
19F	0			1	3,7	0,09–18,97	2	3,9	0,48–13,46	0			3	7,9	1,66–21,38	3	3,8	0,79–10,7
22F	0			3	11,1	2,35–29,16	3	5,9	1,23–16,24	4	7,8	2,72–23,13	2	5,3	0,64–17,75	6	7,6	2,84–15,80
23	0			0			2	3,9	0,48–13,46	1	2,4	0,06–12,86	1	2,6	0,07–13,81	2	2,5	0,31–8,85
23A	0			0			1	1,9	0,05–10,45	0			1	2,6	0,07–13,81	1	1,3	0,03–6,85
23B	0			0			1	1,9	0,05–10,45	1	2,4	0,06–12,86	0			1	1,3	0,03–6,85
23F	1	100		0			1	1,9	0,05–10,45	1	2,4	0,06–12,86	1	2,6	0,07–13,81	2	2,5	0,31–8,85

***S. pneumoniae* serotipi**	**0–17**			**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
3	0			5			11	21,3	11,29–35,32	7	17,1	7,15–32,06	9	23,7	11,44–40,24	16	20,3	12,04–30,8
35F	0			2	7,4	0,91–24,29	2	3,9	0,48–13,46	1	2,4	0,06–12,86	3	7,9	1,66–21,38	4	5,06	1,4–12,46
4	0			4	14,8	4,19–33,73	1	1,9	0,05–10,45	2	4,9	0,6–16,53	3	7,9	1,66–21,38	5	6,3	2,09–14,15
42	0			1	3,7	0,09–18,97	0			0			1	2,6	0,07–13,81	1	1,3	0,03–6,85
6B	0			2	7,4	0,91–24,29	1	1,9	0,05–10,45	1	2,4	0,06–12,86	2	5,3	0,64–17,75	3	3,8	0,79–10,7
6C	0			1	3,7	0,09–18,97	2	3,9	0,48–13,46	1	2,4	0,06–12,86	2	5,3	0,64–17,75	3	3,8	0,79–10,7
7F	0			1	3,7	0,09–18,97	3	5,9	1,23–16,24	3	7,3	1,53–19,92	1	2,6	0,07–13,81	4	5,06	1,4–12,46
8	0			0			2	3,9	0,48–13,46	1	2,4	0,06–12,86	1	2,6	0,07–13,81	2	2,5	0,31–8,85
9A	0			1	3,7	0,09–18,97	0			1	2,4	0,06–12,86	0			1	1,3	0,03–6,85
9L	0			1	3,7	0,09–18,97	0			1	2,4	0,06–12,86	0			1	1,3	0,03–6,85
9N	0			1	3,7	0,09–18,97	1	1,9	0,05–10,45	1	2,4	0,06–12,86	1	2,6	0,07–13,81	2	2,5	0,31–8,85
9V	0			1	3,7	0,09–18,97	0			0			1	2,6	0,07–13,81	1	1,3	0,03–6,85
Kopā	**1**	**100**		**27**	**100**		**51**	**100**		**41**	**100**		**38**	**100**		**79**	**100**	
Nav zināms	0			0			0			0			0			2		
Netipējas	0			0			0			0			0			1		

Identificēto *S. pneumoniae* serotipu sadalījums pacientiem ar cukura diabētu un letālu iznākumu pēc dzimuma un vecuma grupām, tikai serotipēti gadījumi (n = 33)

S. pneumoniae **serotipi**	**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
10A	0			2	7,7	0,95–25,13	2	11,8	1,46–36,44	0			2	6,1	0,74–20,23
11A	0			1	3,85	0,10–19,64	0			1	0,3	0,16–30,23	1	3,0	0,08–15,76
15A	0			2	7,7	0,95–25,13	1	5,9	0,15–28,69	1	0,3	0,16–30,23	2	6,1	0,74–20,23
15C	0			1	3,85	0,10–19,64	1	5,9	0,15–28,69	0			1	3,0	0,08–15,76
17F	0			1	3,85	0,10–19,64	0			1	0,3	0,16–30,23	1	3,0	0,08–15,76
19A	1	14,3	0,36–57,87	5	19,2	6,55–39,35	4	23,5	6,81–49,9	2	12,5	1,55–38,35	6	18,2	6,98–35,46
19F	1	14,3	0,36–57,87	2	7,7	0,95–25,13	0			3			3	9,1	1,92–24,33
22F	1	14,3	0,36–57,87	0			0			1	0,3	0,16–30,23	1	3,0	0,08–15,76
23	0			1	3,85	0,10–19,64	0			1	0,3	0,16–30,23	1	3,0	0,08–15,76
23A	0			1	3,85	0,10–19,64	0			1	0,3	0,16–30,23	1	3,0	0,08–15,76
23F	0			1	3,85	0,10–19,64	1	5,9	0,15–28,69	0			1	3,0	0,08–15,76
3	1	14,3	0,36–57,87	6			5	29,4	10,3–55,96	2	12,5	1,55–38,35	7	21,2	8,98–38,91
35F	1	14,3	0,36–57,87	0			0			1	0,3	0,16–30,23	1	3,0	0,08–15,76

20. pielikuma turpinājums

***S. pneumoniae* serotipi**	**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
4	0			1	3,85	0,10–19,64	0			1	0,3	0,16–30,23	1	3,0	0,08–15,76
6B	1	14,3	0,36–57,87	0			0			1	0,3	0,16–30,23	1	3,0	0,08–15,76
6C	0			1	3,85	0,10–19,64	1	5,9	0,15–28,69	0			1	3,0	0,08–15,76
9L	1	14,3	0,36–57,87	0			1	5,9	0,15–28,69	0			1	3,0	0,08–15,76
9N	0			1	3,85	0,10–19,64	1	5,9	0,15–28,69	0			1	3,0	0,08–15,76
Kopā	**7**	**100**		**26**	**100**		**17**	**100**		**16**	**100**		**33**	**100**	

Identificēto *S. pneumoniae* serotipu sadalījums pacientiem ar tuberkulozi pēc dzimuma un vecuma grupām, tikai serotipēti gadījumi (n = 35)

***S. pneumoniae* serotipi**	**18–65**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
1	1	3,2	0,08–16,7	0			1	10,0	0,25–44,50	0			1	2,9	0,07–14,92
14	1	3,2	0,08–16,7	0			0			1	4,0	0,1–20,35	1	2,9	0,07–14,92
15F	1	3,2	0,08–16,7	0			0			1	4,0	0,1–20,35	1	2,9	0,07–14,92
19A	4	12,9	3,63–29,83	1	25,0	0,63–80,59	1	10,0	0,25–44,50	4	16,0	4,54–36,08	5	14,3	4,81–30,26
19F	2	6,5	0,79–21,42	0			1	10,0	0,25–44,50	1	4,0	0,1–20,35	2	5,7	0,7–19,16
20	1	3,2	0,08–16,7	0			1	10,0	0,25–44,50	0			1	2,9	0,07–14,92
22F	0			1	25,0	0,63–80,59	0			1	4,0	0,1–20,35	1	2,9	0,07–14,92
23F	1	3,2	0,08–16,7	0			0			1	4,0	0,1–20,35	1	2,9	0,07–14,92
3	7	22,6	9,59–41,1	1	25,0	0,63–80,59	0			8	32,0	14,95–53,50	8	22,9	10,42–40,14
31	1	3,2	0,08–16,7	0			1	10,0	0,25–44,50	0			1	2,9	0,07–14,92
4	9	29,0	14,22–48,04	0			3	30,0	66,7–65,25	6	24,0	9,36–45,13	9	25,7	12,49–43,26
6C	1	3,2	0,08–16,7	1	25,0	0,63–80,59	1	10,0	0,25–44,50	1	4,0	0,1–20,35	2	5,7	0,7–19,16
7F	1	3,2	0,08–16,7	0			1	10,0	0,25–44,50	0			1	2,9	0,07–14,92

21. pielikuma turpinājums

***S. pneumoniae* serotipi**	**18–65**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
9N	1	3,2	0,08–16,7	0			0			1	4,0	0,1–20,35	1	2,9	0,07–14,92
Kopā	**31**	**100**		**4**	**100**		**10**	**100**		**25**	**100**		**35**	**100**	
Netipējas	1			1			1			1			2		

Identificēto *S. pneumoniae* serotipu sadalījums pacientiem ar tuberkulozi un letālu iznākumu pēc dzimuma un vecuma grupām, tikai serotipēti gadījumi (n = 11)

***S. pneumoniae* serotipi**	**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
14	1	10	0,25–44,50	0			0			1	14,3	0,36–57,87	1	9,1	0,23–41,28
19A	2	20	2,52–55,61	1	100		1	25,0	0,63–80,59	2	28,6	3,67–70,96	3	27,3	6,02–60,97
19F	1	10	0,25–44,50	0			1	25,0	0,63–80,59	0			1	9,1	0,23–41,28
3	2	20	2,52–55,61	0			0			2	28,6	3,67–70,96	2	18,2	2,28–51,78
4	2	20	2,52–55,61	0			1	25,0	0,63–80,59	1	14,3	0,36–57,87	2	18,2	2,28–51,78
6C	1	10	0,25–44,50	0			0			1	14,3	0,36–57,87	1	9,1	0,23–41,28
7F	1	10	0,25–44,50	0			1	25,0	0,63–80,59	0			1	9,1	0,23–41,28
Kopā	**10**			**1**	**100**		**4**			**7**	**100**		**11**	**100**	

Identificēto *S. pneumoniae* serotipu sadalījums pacientiem ar C vīrushepatītu pēc dzimuma un vecuma grupām, tikai serotipēti gadījumi (n = 62)

***S. pneumoniae* serotipi**	**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
1	1	0,7	0,04–9,24	0			1	9,1	0,23–41,28	0			1	1,5	0,04–8,28
10	0			1	25	0,63–80,59	1	9,1	0,23–41,28	0			1	1,5	0,04–8,28
12F	1	0,7	0,04–9,24	0			0			1	1,9	0,05–10,45	1	1,5	0,04–8,28
14	2	3,5	0,42–11,91	0			0			2	3,9	0,48–13,46	2	3,08	0,37–10,68
15B	1	0,7	0,04–9,24	0			1	9,1	0,23–41,28	0			1	1,5	0,04–8,28
15F	1	0,7	0,04–9,24	0			0			1	1,9	0,05–10,45	1	1,5	0,04–8,28
18C	1	0,7	0,04–9,24	0			0			1	1,9	0,05–10,45	1	1,5	0,04–8,28
19A	6	10,3	3,89–21,17	1	25	0,63–80,59	1	9,1	0,23–41,28	6	11,8	4,44–23,87	7	10,8	4,44–20,94
19F	3	5,2	1,08–14,38	0			1	9,1	0,23–41,28	2	3,9	0,48–13,46	3	4,6	0,96–12,9
20	1	0,7	0,04–9,24	0			0			1	1,9	0,05–10,45	1	1,5	0,04–8,28
23A	2	3,5	0,42–11,91	0			0			2	3,9	0,48–13,46	2	3,08	0,37–10,68
23F	2	3,5	0,42–11,91	1	25	0,63–80,59	1	9,1	0,23–41,28	2	3,9	0,48–13,46	3	4,6	0,96–12,9

23. pielikuma turpinājums

***S. pneumoniae* serotipi**	**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
24F	2	3,5	0,42–11,91	0			1	9,1	0,23–41,28	1	1,9	0,05–10,45	2	3,08	0,37–10,68
3	12	20,7	11,17–33,35	0			0			12	23,5	12,79–37,49	12	18,4	9,92–30,03
4	9	15,5	7,35–27,42	0			1	9,1	0,23–41,28	8	15,7	7,02–28,59	9	13,9	6,53–24,66
6B	2	3,5	0,42–11,91	0			1	9,1	0,23–41,28	1	1,9	0,05–10,45	2	3,08	0,37–10,68
6C	2	3,5	0,42–11,91	0			0			2	3,9	0,48–13,46	2	3,08	0,37–10,68
7F	3	5,2	1,08–14,38	0			1	9,1	0,23–41,28	2	3,9	0,48–13,46	3	4,6	0,96–12,9
8	4			1	25	0,63–80,59	0			5	9,8	3,26–21,41	5	8,1	2,67–17,83
9L	1	0,7	0,04–9,24	0			1	9,1	0,23–41,28	0			1	1,5	0,04–8,28
9N	2	3,5	0,42–11,91	0			0			2	3,9	0,48–13,46	2	3,08	0,37–10,68
Kopā	**58**	**100**		**4**	**100**		**11**	**100**		**51**	**100**		**62**	**100**	
Nav zināms	0			1			1			0			1		
Netipējas	3			0			1			2			3		

Identificēto *S. pneumoniae* serotipu sadalījums pacientiem ar C vīrushepatītu un letālu iznākumu pēc dzimuma un vecuma grupām, tikai serotipēti gadījumi (n = 16)

***S. pneumoniae* serotipi**	**18–64**			**65+**			**Sievietes**			**Vīrieši**			**Kopā**		
	n	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**	**n**	**%**	**95 %TI**
15B	1	6,7	0,17–31,95	0			1	25	0,63–80,59	0			1	6,3	0,16–30,23
19A	3	20	4,33–49,09	0			1	25	0,63–80,59	2	16,7	2,09–48,41	3	18,8	4,05–45,65
19F	1	6,7	0,17–31,95	0			1	25	0,63–80,59	0			1	6,3	0,16–30,23
23A	2	13,3	1,66–40,5	0			0			2	16,7	2,09–48,41	2	12,5	1,55–38,35
23F	1	6,7	0,17–31,95	0			0			1	8,3	0,21–38,48	1	6,3	0,16–30,23
3	2	13,3	1,66–40,5	0			0			2	16,7	2,09–48,41	2	12,5	1,55–38,35
6B	1	6,7	0,17–31,95	0			0			1	8,3	0,21–38,48	1	6,3	0,16–30,23
6C	2	13,3	1,66–40,5	0			0			2	16,7	2,09–48,41	2	12,5	1,55–38,35
8	0			1	100		0			1	8,3	0,21–38,48	1	6,3	0,16–30,23
9L	1	6,7	0,17–31,95	0			1	25	0,63–80,59	0			1	6,3	0,16–30,23
9N	1	6,7	0,17–31,95	0			0			1	8,3	0,21–38,48	1	6,3	0,16–30,23
Kopā	**15**	**100**		**1**	**100**		**4**	**100**		**12**	**100**		**16**	**100**	
Netipējas	1			0			0			1			1		