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 darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda "zinātnes doktors (*Ph. D.*)" iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – veselības un sporta zinātnes

Apakšnozare – sabiedrības veselība

Rīga, 2026

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē, Sabiedrības veselības institūtā, Latvijā

Promocijas darba vadītājas:

Ph. D. profesore **Anita Villeruša**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības institūts, Latvija

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

Oficiālie recenzenti:

Ph. D. profesors **Ģirts Briģis**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības institūts, Latvija

Dr. med. profesors **Uga Dumpis**,
Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte

Ph. D. profesore **Janina Petkevičienė**,
Lietuvas Veselības zinātņu universitāte, Profilaktiskās medicīnas katedra

Promocijas padomes priekšsēdētāja:

Ph. D. asociētā profesore **Anda Ķīvīte-Urtāne**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Promocijas padome:

Dr. habil. med. profesore **Ludmila Vīksna**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Ph. D. docente **Monta Madelāne**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Ph. D. profesors **Ģirts Briģis**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Ph. D. asociētā profesore **Sandra Dudareva**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Veselības un sporta zinātnes promocijas padomes atklātā sēdē 2026. gada 16. decembrī plkst. 14.00 Hipokrāta auditorijā, Dzirciema ielā 16, Rīgas Stradiņa universitātē.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
https://www.rsu.lv/promocijas-darbi

Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi 5

Ievads 7
Darba mērķis 9
Darba uzdevumi 9
Darba hipotēzes 9
Darba novitāte 9
Konceptuālais modelis 10

1. Materiāli un metodes 11
1.1. Datu avoti un to vākšana 11
1.2. Datu kopas veidošanas principi SPKC 11
1.3. Pētāmie mainīgie un to grupēšana 13
1.3.1. Atkarīgais mainīgais 13
1.3.2. Neatkarīgie mainīgie 13
1.4. Pētījuma dizains 16
1.5. Statistiskā analīze 16
1.5.1. Šķērsgriezuma pētījuma daļa 16
1.5.2. Gadījumu–kontroles pētījuma daļa 17

2. Rezultāti 18
2.1. Pētāmas populācijas raksturojums 18
2.2. Invazīvu pneimokoku slimības incidence Latvijā no 2012. līdz 2022. gadam 19
2.2.1. Gadījumu skaits un saslimstība ar invazīvu pneimokoku slimību. Saslimstības tendences 19
2.2.2. Invazīvas pneimokoku slimības incidence Latvijas reģionos 19
2.2.3. Invazīvas pneimokoku slimības gadījumu sadalījums un incidences biežums vecuma grupās 21
2.2.4. Invazīvas pneimokoku slimības gadījumu sadalījums un incidences biežums dzimuma grupās 23
2.3. Izdalītie *Streptococcus pneumoniae* serotipi pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību 24
2.4. *Streptococcus pneumoniae* serotipu antimikrobiālā jutība, kas noteikta pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību 26
2.5. Klīniskās izpausmes pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību 26
2.6. Letāli iznākumi pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību 27
2.6.1. Pacientu ar invazīvas pneimokoku slimības letāliem iznākumiem vecums un dzimums 28
2.6.2. Izdalītie *Streptococcus pneumoniae* serotipi un to antimikrobiālā jutība pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimības letāliem iznākumiem 28
2.6.3. Klīniskās izpausmes pacientiem ar letālu invazīvas pneimokoku slimības iznākumu 29
2.6.4. Daudzfaktoru analīze letāla iznākuma izredžu noteikšanai 29
2.7. Invazīvas pneimokoku slimības pacientu blakusslimības un to saistība ar letāliem iznākumiem 30
2.7.1. Ir vismaz viena no pētītajām blakusslimībām invazīvas pneimokoku slimības pacientiem 30
2.7.2. HIV/AIDS diagnoze pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību 30
2.7.3. Onkoloģiskās slimības pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību 31
2.7.4. Cukura diabēts pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību 32
2.7.5. Tuberkuloze pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību 32

2.7.6. C vīrushepatīts invazīvas pneimokoku slimības pacientiem 32
3. Diskusija 34
3.1. Promocijas darba ierobežojumi 40
3.2. Promocijas darba priekšrocības 43
Secinājumi 45
Priekšlikumi 46
Publikāciju un ziņojumu saraksts par promocijas darba tēmu 47
Literatūras un avotu saraksts 49
Pateicības 55

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*
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*
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

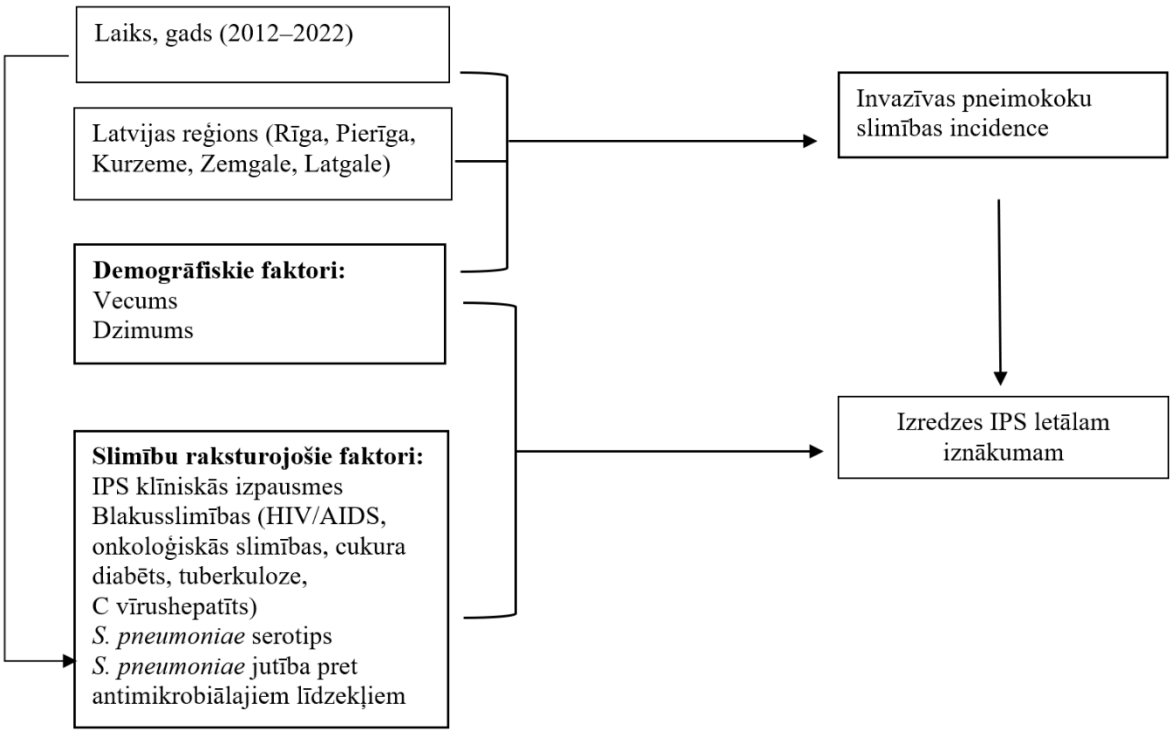
1. Invazīvas pneimokoku slimības incidencei Latvijā ir pieauguma tendence.
2. Letalitāte pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību ir saistīta ar personas demogrāfiskiem un slimības gaitu ietekmējošiem faktoriem – gan hroniskajām slimībām, gan IPS klīniskajām izpausmēm.
3. Letalitāte pacientiem ar invazīvu 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. Materiāli un metodes

1.1. 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.

1.2. 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).

1.3. Pētāmie mainīgie un to grupēšana

1.3.1. 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.

1.3.2. 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".

1.4. 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.

1.5. Statistiskā analīze

1.5.1. 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.

1.5.2. 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.
- Papildu 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.)*.

2. Rezultāti

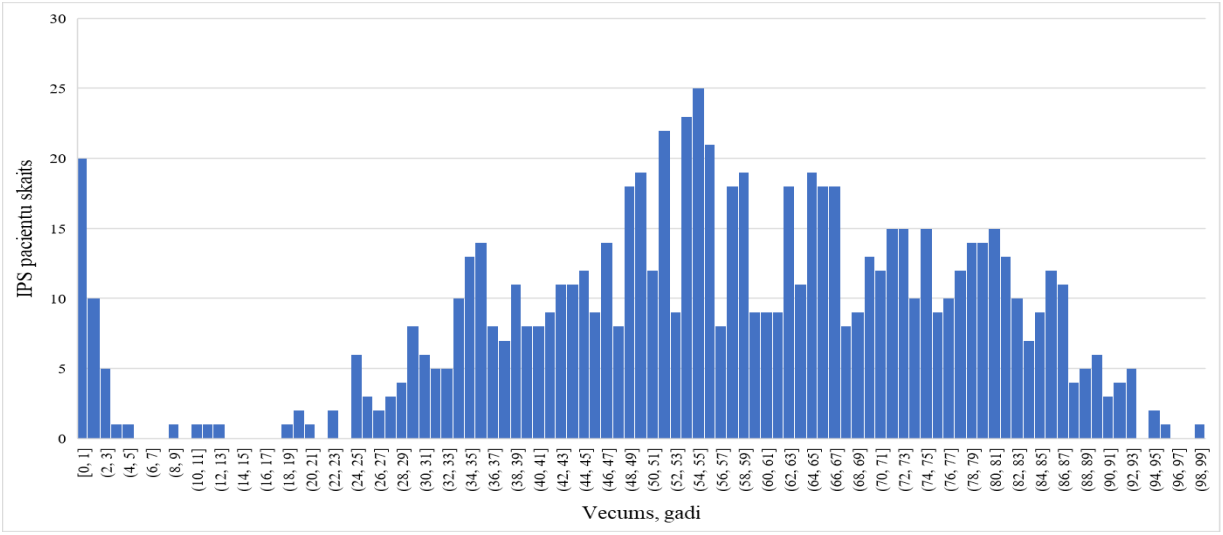
2.1. Pētāmas populācijas raksturojums

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. 2.1. tabulu).

2.1. 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



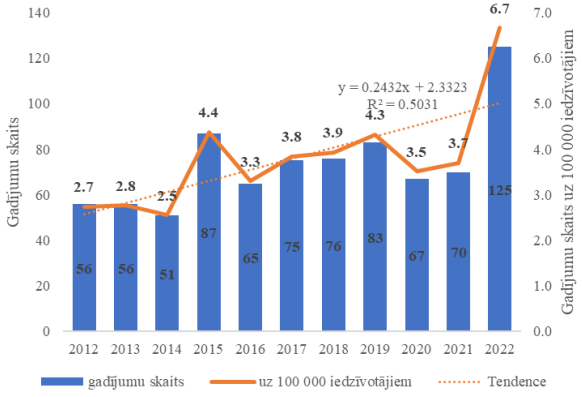
2.1. attēls. **IPS gadījumu sadalījums pēc vecuma**

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

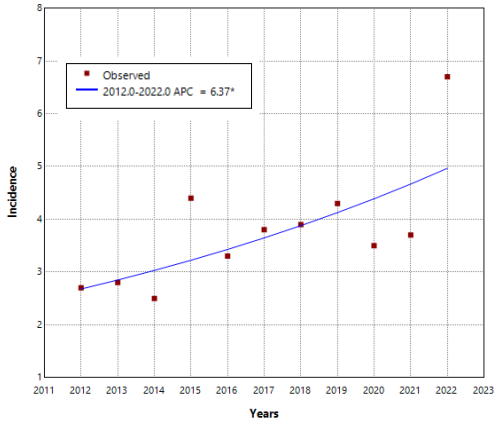
2.2.1. Gadījumu skaits un saslimstība ar invazīvu pneimokoku slimību. Saslimstības tendences

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).

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. 2.2.a attēlu).



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



2.2.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. 2.2.b attēlu).

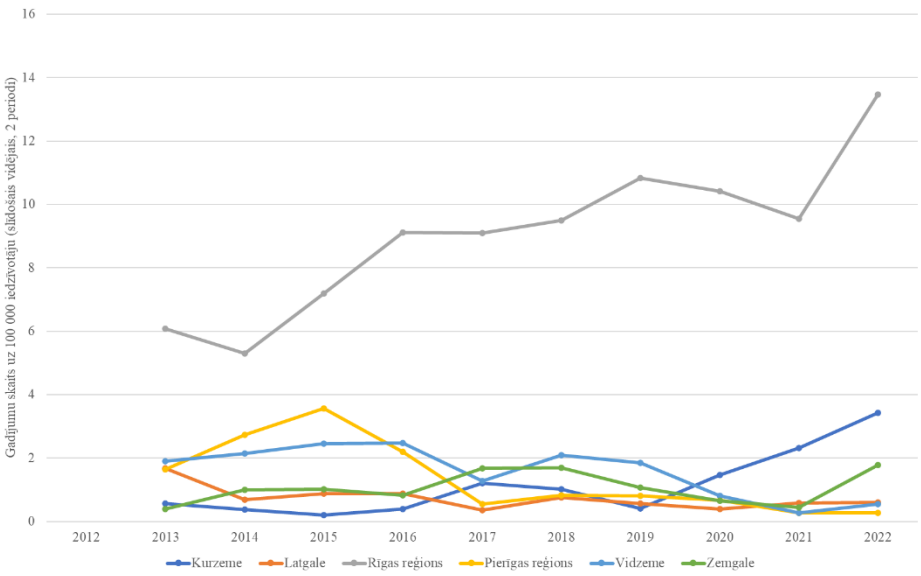
2.2.2. Invazīvas pneimokoku slimības incidence Latvijas reģionos

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).

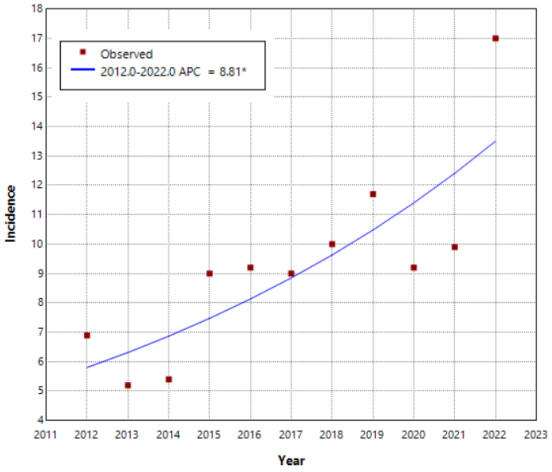
Pamatojoties uz lineārās regresijas vienādojumu (y = 0,7884x + 4,5873, kur y – saslimstības līmenis uz 100 000 iedzīvotāju Rīgas reģionā, bet x – gads (laika posms)),

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. 2.3. 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. 2.4.a attēlu).

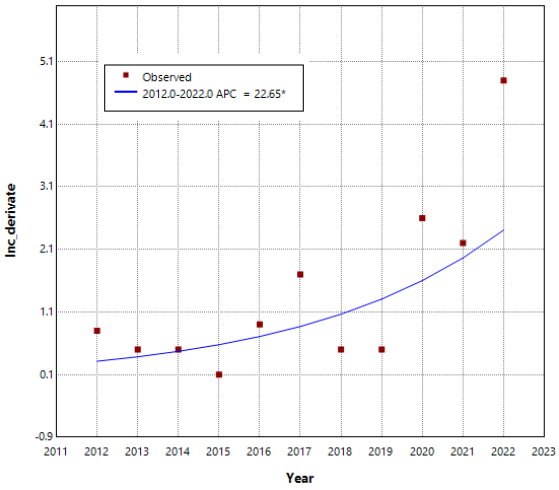
Kurzemes reģionā pētāmajā periodā tika reģistrēti 34 IPS gadījumi un kopējais incidences biežums pētāmajā periodā bija 1,24 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju (95 % TI 0,92–1,63), kas ir statistiski ticami zemāks salīdzinājumā ar kopējo incidences biežumu Rīgas reģionā (p < 0,0001). Pamatojoties uz lineārās 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. 2.4.b attēlu).



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



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

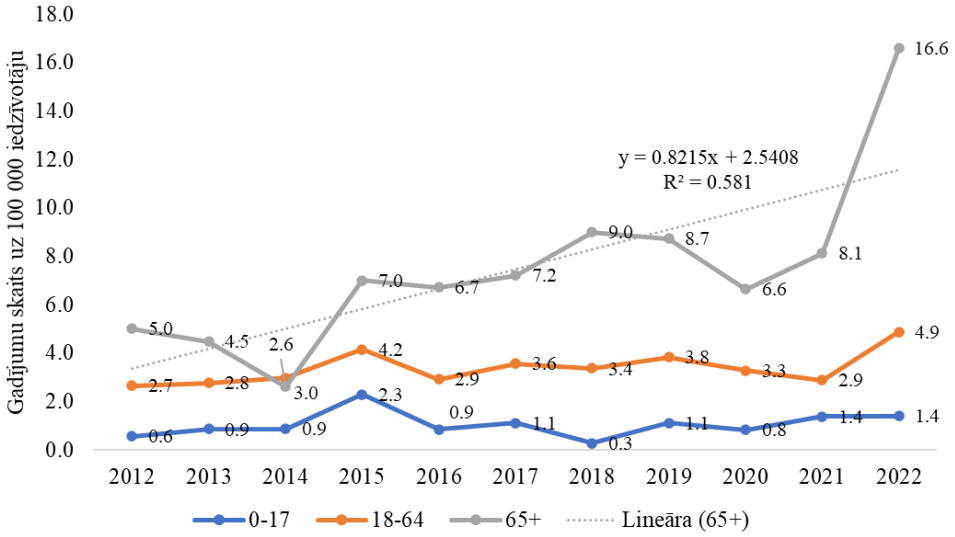


2.4.b attēls. **IPS incidence un tās tendence Kurzemes reģionā 2012.–2022. gadā**

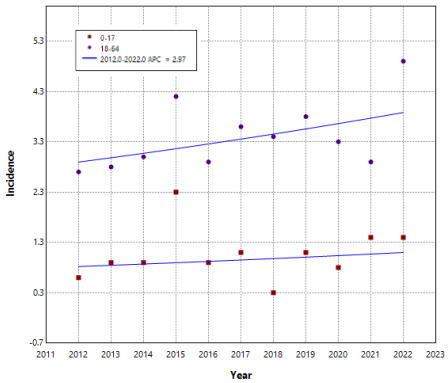
2.2.3. Invazīvas pneimokoku slimības gadījumu sadalījums un incidences biežums vecuma grupās

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). 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 ($p < 0,0001$) (skat. 2.5. 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)),

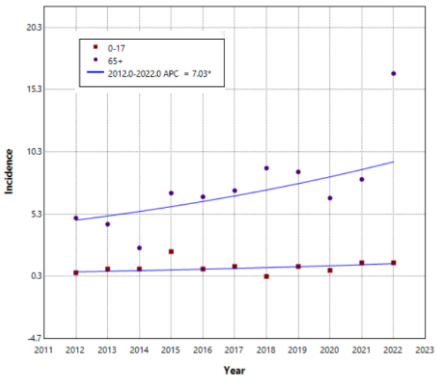
konstatēts, ka katru gadu vidējais IPS saslimstības pieaugums ir aptuveni 0,8215 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju. Lineārās regresijas modeļa kvalitātes rādītājs (R^2 = 0,581) norāda uz ticamu saslimstības līmeņa pieauguma tendenci vecumā no 65 gadiem (skat. 2.5. attēlu). *Joinpoint* regresijas analīze 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. 2.6.c attēlu). *Joinpoint* regresijas analīzes rezultāti nenorāda uz statistiski ticamu incidences pieauguma tendenci citās vecuma grupās (skat. 2.6.a, 2.6.b, 2.6.c attēlu).



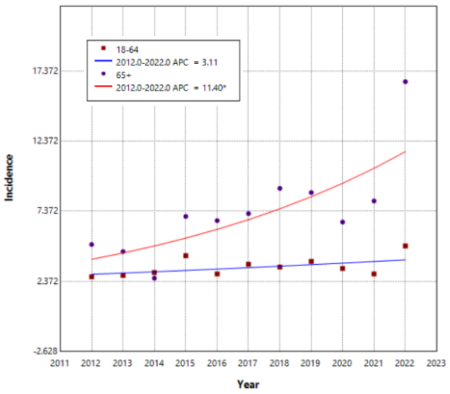
2.5. attēls. **Invazīvas pneimokoku slimības incidence dažādās vecuma grupās 2012–2022**



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



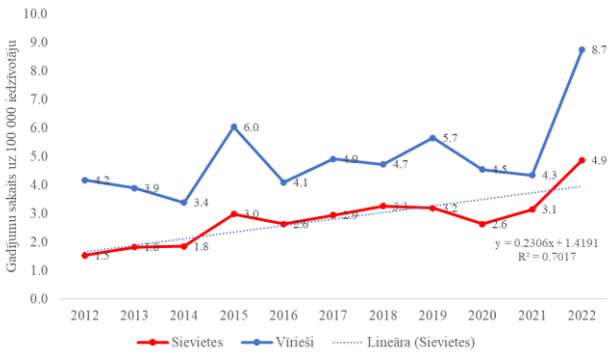
2.6.b attēls. **IPS incidence 0–17 un 65+ gadu vecuma grupās**



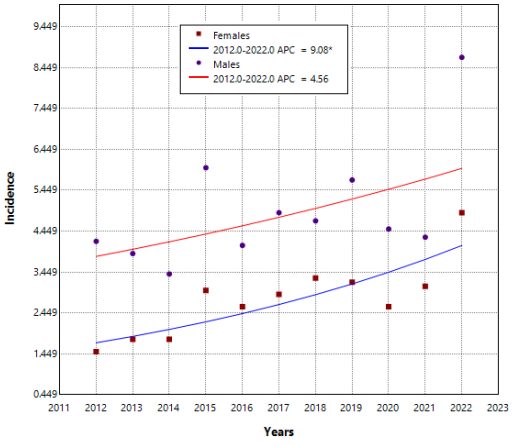
2.6.c attēls. **IPS incidence 18–64 un 65+ gadu vecuma grupās**

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

Saslimstības līmenis vīriešiem bija augstāks nekā sievietēm visā pētāmajā periodā (skat. 2.7.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. 2.7.b attēlu).



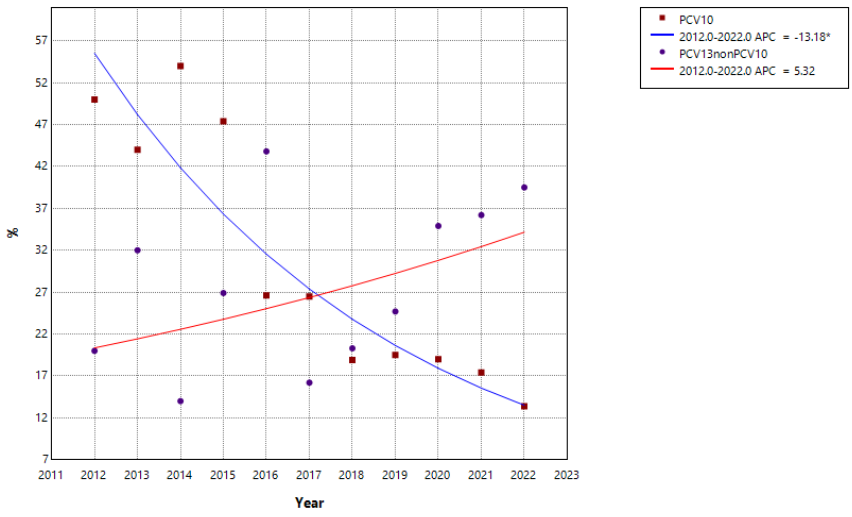
2.7.a attēls. **IPS incidences biežums sievietēm un vīriešiem**



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

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

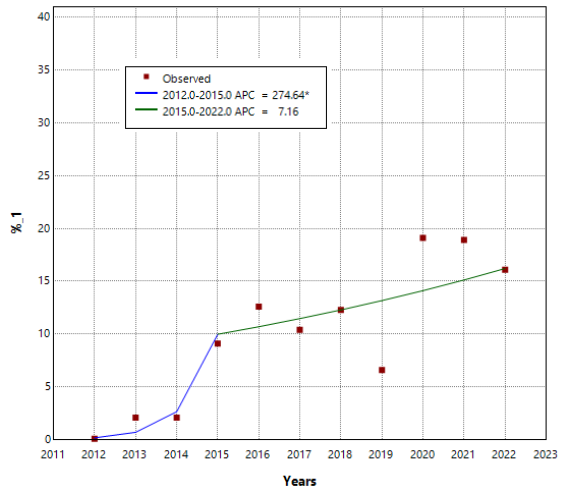
Lielākajai daļai jeb 92,7 % (752/811, 95 % TI 90,7–94,4) *S. pneumoniae* izolātu identificēja serotipu. Analizētajā periodā visā pētāmajā slimnieku kopā tika noteikti 55 dažādi *S. pneumoniae* serotipi. No tiem tikai 18 % (10/55) ietilpst šajā laikā Latvijā izmantotās 10-valentās pneimokoku konjugētās vakcīnas (PCV10) sastāvā. Visbiežāk pētāmajā periodā tika konstatēts 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. 2.2. 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. 2.8. attēlu).



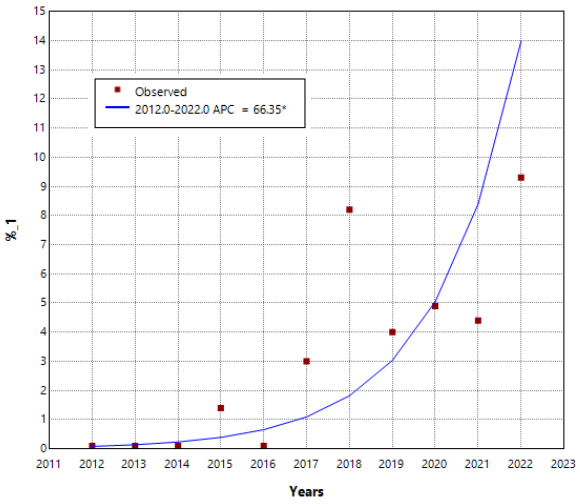
2.8. attēls. **PCV10 un PCV13 ne PCV10 *S. pneumoniae* serotipu dinamika invazīvas pneimokoku slimības gadījumos Latvijā, 2012–2022**

Joinpoint regresijas analīze liecina, ka novērotā 3. serotipa īpatsvara pieauguma tendence pētāmajā periodā nav statistiski nozīmīga. *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. 2.9.a, 2.9.b attēlu).



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



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

2.2. 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

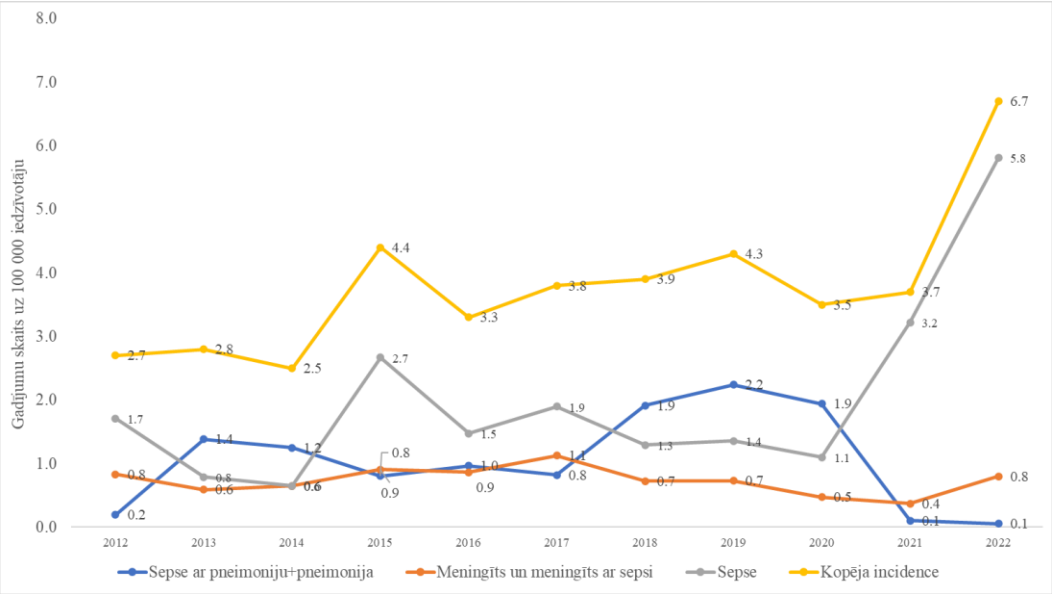
[1] PCV10
[2] PCV13
[3] PCV15
[4] PCV20
[5] PPSV23
[6] Nav nevienā vakcīnā

2.4. *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. *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. 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).

2.5. Klīniskās izpausmes pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību

IPS klīnisko izpausmju grupas tika apvienotas trijās grupās. 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).



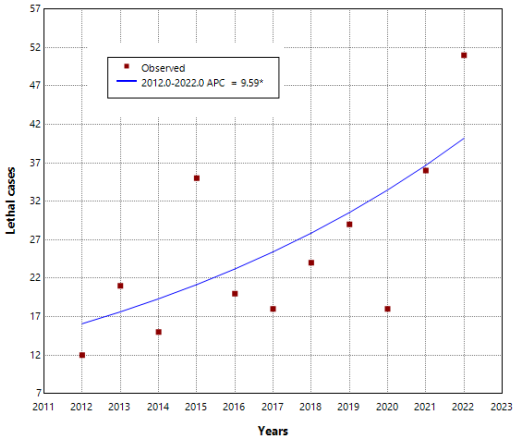
2.10. attēls. **Invazīvas pneimokoku slimības klīnisko izpausmju incidences biežums, 2012–2022**

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.

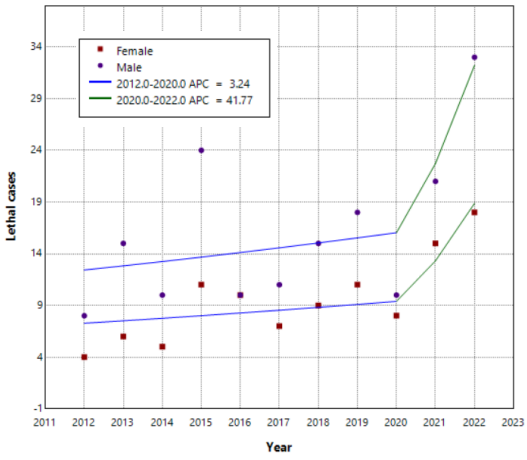
Pētāmajā periodā kopējais incidences biežums IPS ar meningītu bija 0,7 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju, kas ir statistiski ticami zemāks salīdzinājumā ar klīnisko izpausmi "ar pneimoniju" ($p < 0,003$) un ar klīnisko izpausmi "ar sepsi" ($p < 0,0001$). Pētāmajā periodā kopējais incidences biežums klīniskai izpausmei "ar sepsi" bija divi gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju, kas ir statistiski ticami augstāks salīdzinājumā ar citām klīniskām izpausmēm ($p < 0,0001$). 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. 2.10. attēlu).

2.6. 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). *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. 2.11.a attēlu). *Joinpoint* regresijas analīze dzimumu grupās norāda, ka, neskatoties uz to, gan vīriešiem, gan sievietēm identificēts viens lūzumpunkts 2020. gadā ar strauju nāves gadījumu skaita pieaugumu, bet šis pieaugums nav statistiski nozīmīgs (skat. 2.11.b attēlu).



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



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

2.6.1. 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). Turklāt atšķirības starp vecuma grupām ir statistiski ticamas. 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. Vienfaktora loģistiskās regresijas analīzes rezultāti norāda, ka pētāmajā periodā pacientiem ar IPS vecumā no 65 un vairāk gadi ir statistiski ticami augstākas letāla iznākuma izredzes, saslimstot ar invazīvu pneimokoku slimību, nekā pārējās divās vecuma grupās.

2.6.2. Izdalītie *Streptococcus pneumoniae* serotipi un to antimikrobiālā jutība pacientiem ar invazīvu 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. Mirušajiem pacientiem visbiežāk tika konstatēts *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) serotips. Šie trīs serotipu veidi atrasti 40,7 % (108/265; 95 % TI 34,78–46,94) mirušo pacientu ar noteiktiem *S. pneumoniae* serotipiem. Tādi *S. pneumoniae* serotipi kā 10F (1), 17A (1), 28A (1), 33. (1) un 37. (2) tika konstatēti tikai IPS pacientiem ar letālu iznākumu. 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).

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).

2.6.3. 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.

2.6.4. 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.

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

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

Pētāmajā periodā 34 % (276/811; 95 % TI 30,77–37,41) pacientu 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). 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).

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).

2.7.2. 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). Tomēr šo pacientu īpatsvara atšķirības starp gadiem mazo absolūto gadījumu dēļ nav statistiski nozīmīgas (χ^2 = 9,57, p vērtība = 0,478).

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,

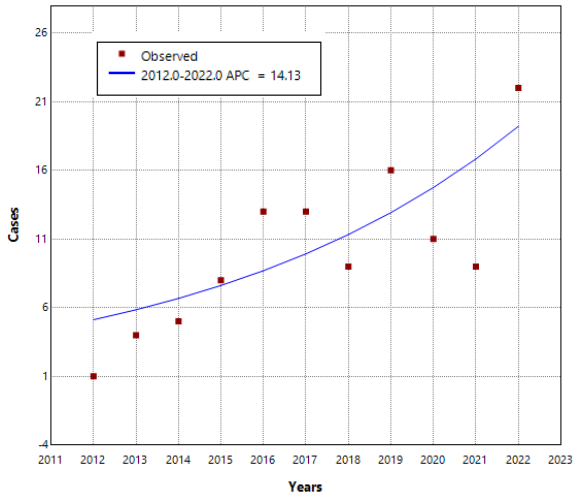
HIV/AIDS diagnoze nebija neatkarīgi saistīta ar letālu iznākumu (samērotas IA = 0,49; 95 % TI 0,23–1,03, p vērtība = 0,532).

2.7.3. Onkoloģiskās slimības pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību

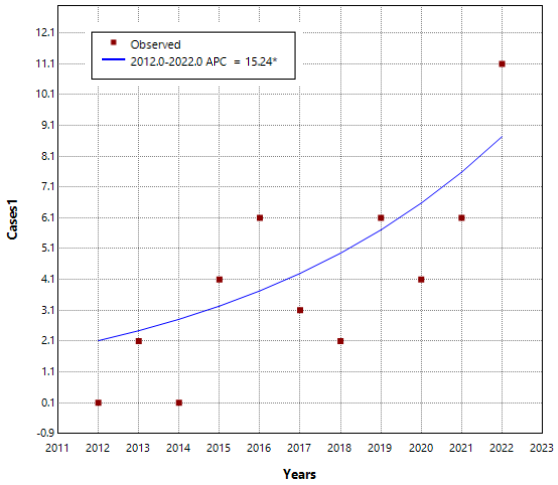
Vēzis kā pamata diagnoze tika reģistrēta 13,7 % (111/811; 95 % TI 11,39–16,25) no visiem pacientiem ar IPS. *Joinpoint* regresijas analīzes rezultāti norāda uz statistiski ticamu IPS pacientu ar onkoloģiskām slimībām pieauguma tendenci (slīpuma koeficients p = 0,001) (skat. 2.12.a attēlu).

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). 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. 2.12.b attēlu).



2.12.a attēls. **IPS tendences pacientiem ar onkoloģiskām slimībām**



2.12.b attēls. **IPS letālu iznākumu tendences pacientiem ar onkoloģiskām slimībām**

2.7.4. Cukura diabēts pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību

Cukura diabēts bija 10,1 % (82/811; 95 % TI 8,35–12,66) no visiem IPS pacientiem. Rezultāti norāda, ka IPS gadījumu īpatsvara atšķirības starp gadiem pacientiem ar cukura diabētu nav statistiski nozīmīgas (χ^2 = 13,07, p vērtība = 0,220).

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 % (729/246; 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).

2.7.5. Tuberkuloze pacientiem ar invazīvu pneimokoku slimību

Tuberkuloze tika reģistrēta 4,6 % (37/811; 95 % TI 3,23–6,23) IPS pacientu. Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības tuberkulozes gadījumu skaitā un īpatsvarā starp IPS pacientiem vecuma un dzimuma grupās, kā arī starp IPS klīnisko izpausmju grupām.

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

2.7.6. 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. Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības C vīrushepatīta gadījumu skaitā un īpatsvarā starp IPS pacientiem vecuma un dzimuma grupās, kā arī starp IPS klīnisko izpausmju grupām.

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, ne vecuma un dzimuma grupās, ne noteikto *S. pneumoniae* serotipu īpatsvarā un klīniskajās izpausmēs.

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.

3. 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.

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. 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 serotipu 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, daudzfaktoru analīzē vīriešu dzimums uzrādīja statistiski nozīmīgu saistību ar augstāku letalitāti (samērotas IA 1,41; p = 0,041).

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.

3.1. 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.

3.2. 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/microorganisms90 40696

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. 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
4. 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
5. 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
6. 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.
7. 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
8. 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
9. 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
10. Cilloniz, C., & Torres, A. (2024). Diabetes Mellitus and Pneumococcal Pneumonia. *Diagnostics (Basel)*, *14*(8). https://doi.org/10.3390/diagnostics14080859
11. 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
12. 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
13. 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.

14. 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

15. 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

16. 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

17. 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

18. 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

19. 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

20. 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

21. 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

22. 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

23. 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

24. 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

25. 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

26. 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

27. 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

28. 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

29. 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

30. 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

31. 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

32. 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

33. 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

34. 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

35. 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

36. 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

37. 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

38. 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

39. 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

40. 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

41. 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

42. 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

43. 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.

44. 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

45. 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

46. 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

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

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

49. 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

50. 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

51. 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

52. 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

53. 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

54. 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

55. 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

56. 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

57. 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

58. 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

59. 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

60. 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

61. 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/vaccines 10081368

62. 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

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

64. 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

65. 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

66. 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

67. 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

68. 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

69. 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

70. 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

71. 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

72. 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

73. 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

74. 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

75. 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

76. 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

77. 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

78. 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

79. 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

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.