

Peatükk 3

Nakkushaigused. Põhimõisted II

Kas ühest nakatanust võib tekkida epideemia? Kui palju inimesi peaksime vaksineerima, et vältida epideemia teket? Mis juhtub käimasoleva epideemiaga tulevikus, kuna saabub haigestumise tipp ja kuna pöörduvad asjad paremuse poole?

Need on näited tüüpilistest küsimustest, millele biostatistikud peavad vastust otsima.

Enamasti läheb esitatud küsimustele vastamiseks ka epidemioloogilisi mudeleid, mis kirjeldavad haiguse levikut (kasutatavate mudelitega tegeleme tõsisemalt järgmises loengus). Lisaks mudelitele on vaja aga ka mõningaid lihtsasti tõlgendatavaid näitajaid, mida mudelite põhjal saab arvutada ja mille kasutamise ja interpreteerimisega ka mittematemaatikud (näiteks arstid) hakkama saaksid. Käesolevas loengus defineerimegi ja toome sisse justnimelt mõned kasulikud nakkushaigusega seotud näitajad, mida hiljem mudelite abil leida (aga vahel on siin defineeritud näitajaid võimalik leida ka otse, ilma mudelite abita).

3.1 Reproduktsiooni alusarv, R_0

Kasutatakse ka mõisteid baasreproduktiivne number; nakatamiskordaja (*Basic reproduction number; basic reproductive ratio*).

Reproduktsiooni alusarv, R_0 , on ühe nakkusliku isendi poolt keskmiselt nakatatud teiste isendite arv täiesti vastuvõtlikus populatsioonis (kogu selle aja jooksul, mil isend on nakkuslik). Täiesti vastuvõtliku populatsiooni all peetakse silmas populatsiooni, kus kellelgi pole veel tekkinud antud hai-

guse vastu immuunsust — pole seal ei vaksineeritud ega ka neid, kes on immuunsuse omandanud tänu haiguse läbipõdemisele.

Kui reproduktsiooni alusarv on suurem kui 1, siis nakatanu nakatab enne tervenemist rohkem kui ühe uue inimise ja kuskilt sissetoodud haigus hakkab plahvatuslikult levima. Kui baasreproduktiivne number on alla 1, siis keskmiselt tekitab haiguse populatsiooni toonud inimene vähem kui 1 uue haige ja haigus pigem kaob iseendast antud populatsioonist (mõned täiendavad haigusjuhud võivad esineda, kuid keskmiselt oodatav haigusjuhtude arv ajas kahaneb).

Kui palju üks konkreetne inimene (i . inimene) keskmiselt nakataks teisi inimesi (kui tema oleks esimene inimene, kes haiguse antud populatsiooni sisse toob)?

$$E(N_i|i) = p_i \cdot k_i^*,$$

Kus N_i on i . inimese poolt nakatatud inimeste arv, p_i on tõenäosus, et i . inimene ühe kontakti jooksul teise inimese, kellega ta suhtleb, ära nakatab, ja k_i^* näitab, mitme inimesega oli i . inimene kontaktis selle aja jooksul, mil ta on nakkusohtlik. Enamasti kirjutatakse nakkuslikkuse perioodi ajal aset leidev kontaktide arv lahti kujul $k_i^* = k_i \cdot aeg_i$, kus k_i on i . inimese keskmine kontaktide arv ajaühikus ja aeg_i näitab seda, kui kaua i . inimene on nakkusohtlik. Nakkusohtliku ajaperioodi pikkus ei tähenda ilmingimata seda, et ainult selle ajaperioodi jooksul haige viirust levitab. Nakkusohtliku perioodi võib antud kontekstis lõpetada ka haige garantiinipane, sest peale haige isoleerimist ei saa ta uusi inimesi nakatada.

Seega

$$E(N_i|i) = p_i \cdot k_i \cdot aeg_i,$$

ja reproduktsiooni alusarvu leidmiseks peaksime ülaltoodud võrrandist kesk-
väärtuse võtma:

$$\begin{aligned} R_0 &= EE(N_i|i) \\ &= E(p_i \cdot k_i \cdot aeg_i) \\ &\approx E(p_i) \cdot E(k_i) \cdot E(aeg_i) \\ &= \text{ülekan-detõenäosus} \cdot \text{kontakte ajaühikus} \cdot \text{haiguse kestvus}. \end{aligned}$$

Viimast võrrandit on sageli mugav kasutada planeerimaks meetmeid, mida peaks epideemia peatamiseks ette võtma. Kui näiteks praegu $R_0 = 3$, siis kontaktide arvu vähendamisel $3 \times$ muutuks reproduktsiooni alusarv 1-st väiksemaks ja haiguspuhang hääbuks. Või kui suudaksime haiguse ülekan-
de tõenäosust vähendada kolmandiku võrra (näiteks õhutades inimesi maske

kandma ja käsi desinfitseerima), siis piisaks ka kontaktide arvu kahekordsest kahandamisest haiguspuhangu peatamiseks.

Mida kontaktide arvuks loetakse sõltub muidugi haigusest. Suguhaiguste korral loetakse seksuaalkontakte, ülemiste hingamisteede haiguste puhul neid kontakte, mille puhul inimesed viibivad teineteisele pisiavalt lähedal piisavalt kaua (et haigusel jääks aega üle kanduda ühelt inimeselt teisele). Näiteks soomlaste arvates on normaaloludes inimeste vahel 10 sellist kontakti päevas mille jooksul võiks gripp ühelt inimeselt teisele kanduda. Nädala jooksul gripi jaoks sobivate kontaktide arvud vanusegrupiti Soome jaoks võib leida näiteks jooniselt 3.1:

Joonis 3.1: Nädala jooksul asetleidnud gripi ülekandumiseks sobivate kontaktide arv, vanusegrupiti. Soome andmed, (Shubin *et al.*, 2016).

	5-9		15-19		25-29		35-39		45-49		55-59		65-69		75...	
0-4	3.5	6.21	2.33	2.51	4.35	10.1	12.5	6.73	5.08	2.97	2.58	1.24	2.6	0.95	3.44	0.43
5-9	5.99	42	5.57	2.76	0.78	6.29	8.61	15.9	16.2	5.76	3.27	0.69	1.38	1.44	1.76	0.72
10-14	2.36	5.86	45.3	8.43	1.59	1.72	5.07	11.2	15.4	9.98	3.84	0.86	0.68	0.88	1.08	0.28
15-19	2.82	3.21	9.33	26.7	7.26	2.9	2.12	2.77	4.58	5.04	3.55	1.05	0.69	0.8	0.41	0.77
20-24	4.73	0.88	1.71	7.04	17.9	7.6	3.54	4.35	3.64	4.17	4.42	2.2	2.04	1.17	0.97	0.57
25-29	11.7	7.54	1.96	2.98	8.07	13.2	5.93	6.25	4.42	4.62	5.54	3.54	2.47	1	0.88	0.75
30-34	14.2	10.1	5.66	2.14	3.69	5.81	12.1	7.63	5	4.2	5.06	4.38	3.4	1.34	0.83	0.3
35-39	7.02	17.2	11.6	2.57	4.16	5.64	7.02	13.3	6.75	5.32	4.38	3.03	2.22	1.6	0.92	0.59
40-44	6.11	20.2	18.2	4.91	4.02	4.6	5.31	7.8	13.9	6.72	6.81	3.64	2.03	2.37	1.93	0.95
45-49	3.77	7.57	11.7	5.7	4.86	5.07	4.71	6.48	7.08	11.9	6.62	5.23	2.29	1.41	1.4	0.88
50-54	3.27	4.3	4.8	4.01	5.15	6.07	5.66	5.33	7.18	6.61	11.5	7.61	4.11	1.66	1.68	1.25
55-59	1.61	0.93	1.11	1.22	2.64	3.99	5.03	3.79	3.94	5.37	7.81	8.62	4.27	3.29	2.71	1.87
60-64	3.47	1.91	0.9	0.82	2.49	2.85	3.99	2.83	2.24	2.4	4.32	4.36	7.47	5.04	3.11	1.53
65-69	0.82	1.29	0.75	0.62	0.93	0.75	1.02	1.33	1.71	0.96	1.13	2.19	3.28	6.02	5.76	1.2
70-74	2.59	1.38	0.8	0.28	0.67	0.58	0.55	0.67	1.21	0.83	1	1.57	1.77	5.02	7.54	1.81
75...	0.62	1.07	0.39	0.98	0.75	0.93	0.38	0.81	1.13	0.99	1.41	2.06	1.64	1.99	3.44	3.23

Reproduktsiooni alusarvu väärtus sõltub nii parasiidist/haigusest kui ka vaadeldavast populatsioonist. Mõned parasiidid on nakkavamad kui teised; mõndades populatsioonides aga inimesed suhtlevad teineteisega intensiivsemalt ja sagedamini kui teistes populatsioonides. Näiteks sageli $R_{0,linnas} > R_{0,maal}$, sest linnainimestel kipub esinema rohkem haiguse ülekandumiseks sobivaid kontakte.

Alljärgnevalt näiteid mõningate haiguste hinnangulistest R_0 -väärtustest:

haigus	autor	R_0
COVID-19, Wuhan, enne reisipiiranguid	(Kucharski <i>et al.</i> , 2020)	2,35
COVID-19, Wuhan, peale reisipiiranguid	(Kucharski <i>et al.</i> , 2020)	1,05
MERS-CoV, Saudi-Araabia	(Eifan <i>et al.</i> , 2017)	<1,12
seagriip (H1N1)	(Fraser <i>et al.</i> , 2009)	1,2 - 1,6
mumps	(Edmunds <i>et al.</i> , 2000)	4,5
punetised	(Edmunds <i>et al.</i> , 2000)	3,7
leetrid	(Edmunds <i>et al.</i> , 2000)	10,2
lökakõha	(Heininger, 2012)	15 - 17
ebola, Uganda (2000)	(Chowell <i>et al.</i> , 2004)	1,34
ebola, Kongo (1995)	(Chowell <i>et al.</i> , 2004)	1,83

Mida väiksem on R_0 väärtus, seda kergem on haiguspuhangut kontrolli alla saada. Näiteks MERS (nn kaamligriip), mis oli samuti loomadelt inimesele ülekandunud koroonaviirus, ei levinud kuigi laialt — tema haiguspuhangud on seni suhteliselt kergesti kontrolli alla saadud.

3.2 Reproduktsiooni arv, R

Reproduktsiooni alusarv arvutatakse vastuvõtliku populatsiooni jaoks — populatsiooni jaoks, kus kellelgi pole veel immuunsust. Selliseid situatsioone esineb aga harva, kus kellelgi pole immuunsust haigusele (kui ehk siis päris uute haiguste nagu COVID-19 puhul epideemia alguses). Enamike haiguste korral on mingi osa inimestest siiski haigusele resistentsed. Resistentsus võib olla saavutatud kas vaktsineerimise abil või resistentsust tekitab ka haiguse läbipõdemine. Kui aga näiteks pooled inimestest on resistentsed — ei saa enam haigeks jääda — siis ka pooled nakatanu kontaktidest “jooksevad liiva”, st ei vii uute inimeste haigestumiseni. Seega nakatanud inimese võime tekitada juurde uusi haigeid langeb kaks korda. Kui mitu uut inimest keskmiselt tekitab juurde üks haige mingi populatsioonis (kus osa inimestest

pole haigusele vastuvõtlikud) — seda näitab **reproduktsiooni arv** (*effective reproduction ratio*). Reproduktsiooni arv ja reproduktsiooni alusarv on omavahel seotud järgmise valemiga:

$$R = R_0 \cdot (1 - f), \quad (3.1)$$

kus f on haiguse suhtes resistentsete inimeste osakaal.

Kui R_0 on mingis populatsioonis normaaloludes (kui ei rakendata garnatiini või liikumispiiranguid) suhteliselt püsiv, siis R ja f võivad epideemia käigus tuntuvalt muutuda, sest üha enam inimesi põevad haiguse läbi ja muutuvad resistentseteks. Sellega seoses aga muidugi langeb ka reproduktsiooni arv, haiged suudavad juurde tekitada üha vähem uusi haigeid ja lõpuks langeb reproduktsiooni arv alla 1 ning epideemia hakkab tasapisi taanduma.

Valemit 3.1 saab kasutada ka arvutamaks, kui suur osa elanikkonnast peab olema vaktsineeritud selleks, et epideemiat ei tekiks. Nimelt, kui soovime, et $R < 1$, siis:

$$\begin{aligned} R &< 1 \\ R_0 \cdot (1 - f) &< 1 \\ (1 - f) &< 1/R_0 \\ f &> 1 - 1/R_0. \end{aligned}$$

Näiteks kui punetiste puhul $R_0 \approx 4$, siis peaks haiguspuhangu vältimiseks $f > 1 - 1/4 = 0,75$ ehk vähemalt igast neljast inimesest peaksid kolm olema vaktsineeritud. Praktikas peaks vaktsineeritute osakaal olema veidike suurem: mitte igal vaktsineeritud ei pruugi tekkida resistentsus (vaktsiinide efektiivsus ei ole enamasti 100%) ja populatsioonis võib esineda alampopulatsioone kus R_0 on suurem (näiteks Tallinnas võib reproduktsiooni alusarv olla veidi suurem kui Eestis tervikuna).

Mõnede vaktsiinide efektiivsus: punetised 97% (Strassburg *et al.*, 1985); mumps (üks doos) 88% (Cohen *et al.*, 2007); gripivaktsiin 2016-2017 hooajal: 40% (Flannery *et al.*, 2019). Kui vaktsiini efektiivsus on 0,9 siis 90% vaktsineeritutest on haiguse eest kaitstud, pole peale vaktsineerimist enam haigusele vastuvõtlikud.

Vahel saab seost reproduktsiooni arvu ja reproduktsiooni alusarvu vahel kasutada ka reproduktsiooni alusarvu hindamiseks. Kui tegemist on endemilise haigusega (haigete osakaal populatsioonis märkimisväärselt ei muutu ajas), siis järelikult $R = 1$. Kui teame haiguse eest kaitstute osakaalu populatsioonis (näiteks paljude haiguste korral saab kontrollida antikehade

olemasolu veres) siis võime avaldada valemist 3.1 reproduktsiooni alusarvu ja leida selle väärtuse kasutades väärtuseid $R = 1$ ja vereproovide põhjal hinnatud osakaalu f .

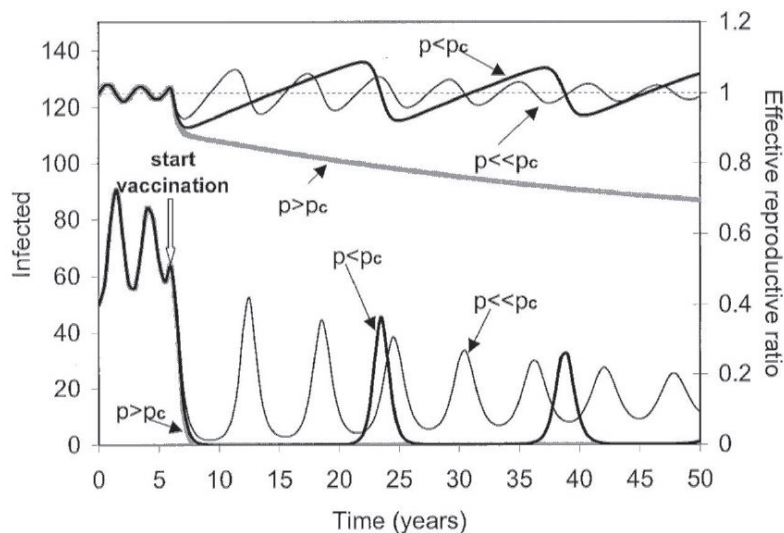
Kui haigus on endenne ja vaksineerimist ei toimu, siis on võimalik (teatud eeldustel) hinnata reproduktsiooni alusarvu ka valemiga

$$R_0 = 1 + L/A,$$

Kus L on inimeste keskmine eluiga antud populatsioonis ja A on antud haigusse haigestunute keskmine vanus (Farrington, Kanaan ja Gay, 2001).

Vaksineerimise, reproduktsiooni arvu ja haigete arvu seost kirjeldab joonis 3.2, võetud (Scherer ja McLean, 2002). Ülemised jooned joonisel kirjeldavad reproduktsiooni arvu muutust enne ja pärast vaksineerimise algust, alumised jooned kirjeldavad aga haigete arvu muutumist ajas. Vaadeldud on siis kolme juhtu: vaksineeritute osakaal $f_{vakts} > 1 - 1/R_0$ (joonisel: $p > p_c$), $f_{vakts} < 1 - 1/R_0$ ($p < p_c$) ja $f_{vakts} \ll 1 - 1/R_0$ ($p \ll p_c$). Kui vaksineeritakse vähem inimesi kui peaks, siis saavutatakse täiendav immuunsus seeläbi, et osad inimesed peavad haiguspuhangute ajal lisaks immuunsuse omandama.

Joonis 3.2: Seos reproduktsiooni arvu, haigestunute ja vaksineeritute osakaalu vahel, (Scherer ja McLean, 2002).



Ülesanded

- 30 aastat vana uuringu põhjal on leitud mõningate haruldaste suguhaiguste reproduktsiooni alusarvud Eesti jaoks:

Haigus	R_0
A	0,8
B	0,6
C	0,4

Vahepeal, viimase kolmekümne aasta jooksul, on keskmine seksuaalpartnerite arv (ja ka vahekordade arv) kahekordistunud. Milliste haiguste (A,B või C) puhang võib Eestis aset leida? Mis võib olla põhjusiks, et antud haigus (antud haigused) juba epideemiana ei levi?

- Lastehaiguse (haigestuda võivad vaid 0-10 aastased lapsed) baasreproduktiivne number on $R_0 = 3$. Siiani on antud haiguse vastu vaktsineeritud kõik (100%) vastsündinud. Eeldame, et vaktsiin oli 100% efektiivne. Kuna aga antud haigust pole enam mitu aastakümnet Eestis esinenud, siis otsustatakse antud haiguse vastu vaktsineerimine lõpetada. Mitme aasta pärast võime oodata antud lastehaiguse epideemiat Eestis?
- Kui Eestis poleks COVID-19 pärast eriolukorda kehtestatud, siis kui palju inimesi peaks uue koronaviiruse läbi põdema enne kui epideemia raugema hakkab (millal jõuame $R = 1$ -ni ehk millal hakkab uute haigestunute arv kahanema)? Kui arvestada, et umbes 1% haigestunutest sureb, siis kui palju COVID-19 -st tingitud surmajuhte võiks selleks ajaks olla Eestis aset leidnud?

bibliograafia

- [1] Gerardo Chowell *et al.* “The basic reproductive number of Ebola and the effects of public health measures: the cases of Congo and Uganda”. *Journal of theoretical biology* 229.1 (2004), lk. 119–126.
- [2] Cheryl Cohen *et al.* “Vaccine effectiveness estimates, 2004–2005 mumps outbreak, England”. *Emerging infectious diseases* 13.1 (2007), lk. 12.
- [3] W John Edmunds *et al.* “The pre-vaccination epidemiology of measles, mumps and rubella in Europe: implications for modelling studies”. *Epidemiology & Infection* 125.3 (2000), lk. 635–650.
- [4] Saleh A Eifan *et al.* “A pandemic risk assessment of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in Saudi Arabia”. *Saudi journal of biological sciences* 24.7 (2017), lk. 1631–1638.
- [5] C Paddy Farrington, Mona N Kanaan ja Nigel J Gay. “Estimation of the basic reproduction number for infectious diseases from age-stratified serological survey data”. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* 50.3 (2001), lk. 251–292.
- [6] Brendan Flannery *et al.* “Influenza vaccine effectiveness in the United States during the 2016–2017 season”. *Clinical Infectious Diseases* 68.11 (2019), lk. 1798–1806.
- [7] Christophe Fraser *et al.* “Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings”. *science* 324.5934 (2009), lk. 1557–1561.
- [8] Ulrich Heininger. “Pertussis: what the pediatric infectious disease specialist should know”. *The Pediatric infectious disease journal* 31.1 (2012), lk. 78–79.
- [9] Adam J Kucharski *et al.* “Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study”. *The Lancet Infectious Diseases* (2020).

- [10] Almut Scherer ja Angela McLean. “Mathematical models of vaccination”. *British Medical Bulletin* 62.1 (2002), lk. 187–199.
- [11] Mikhail Shubin *et al.* “Revealing the true incidence of pandemic A (H1N1) pdm09 influenza in Finland during the first two seasons—An analysis based on a dynamic transmission model”. *PLoS computational biology* 12.3 (2016).
- [12] Marc A Strassburg *et al.* “Clinical effectiveness of rubella vaccine in a college population”. *Vaccine* 3.2 (1985), lk. 109–112.