

Peatükk 2

Nakkushaigused I. Põhimõisted

Nakkushaiguste korral on oluline haigustekitaja ülekanne (transmissioon) ühelt peremees-organismist teise. Transmissioon on hädavajalik parasiidi või viiruse edasikestmiseks, sest esmane peremeesorganism kas paraneb (vabaneb parasiidist/nakkusest) või sureb.

Transmissiooni faktist lähtuvalt – erinevalt teistest (mittenakkuslikest) haigustest, sõltub nakkushaiguse esinemine isikul selle nakkuse esinemisest teistel populatsiooni liikmetel. Seega on nakkusjuhtude puhul tegemist sõltuvate sündmustega (Eri inimestel tehtud mõõtmiseid ei saa nakkushaiguste uurimisel käsitleda sõltumatutena).

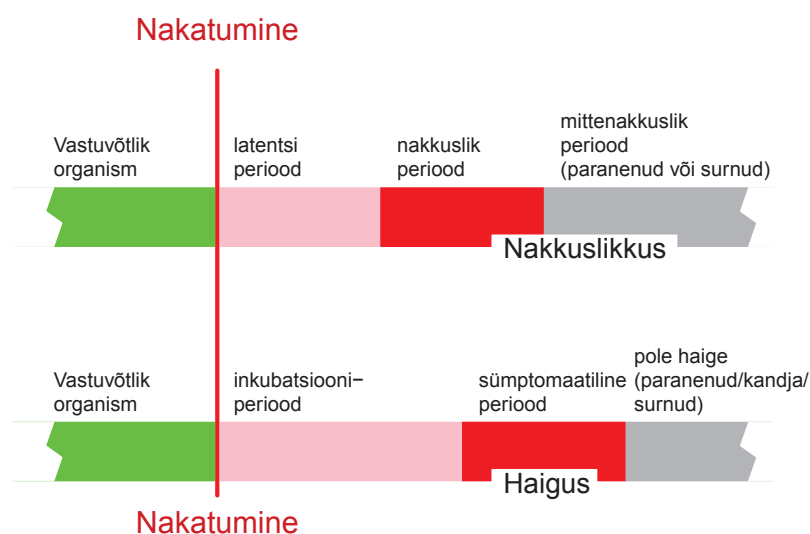
Kuna ühe inimese tulevane käekäik on nakkushaiguste puhul seotud teiste inimeste käekäiguga, siis ka sekkumiste ehk interventsioonide korral tuleb arvestada kahe mõjuga:

- otsene mõju (kuidas sekkumine otseselt mõjutab konkreetset isikut praeguses situatsioonis);
- kaudne mõju (kuidas sekkumine mõjutab inimese käekäiku läbi selle, et muutub haiguse esinemissagedust populatsioonis — tänu millele konkreetse isiku haigestumiskõrge langeb täiendavalt)

Nakkushaiguste uurimisel on olulisteks küsimused nagu haiguse ülekande tõenäosus (ja millest see sõltub); nakkuslikkuse kestvus (kui pikalt saab haige levitada haigustekitajat); reproduktiivne number (mitu uut haigusjuhtu üks nakatanu keskmiselt tekitab) - ja millest see sõltub; huvi tuntakse ka haigete arvu prognoosimise vastu.

Nakkushaiguste uurimise korral tuleb kasuks, kui mõista nakkuslikkuse ja haiguse arengu etappe, vaata ka joonist 2.1.

Joonis 2.1: Nakkuslikkuse ja haiguse arengu etapid



Alustame haigusele vastuvõtliku organismi (inimese) vaatlusega — vastuvõtlik (*Susceptible*) inimene on see, keda pole vaksineeritud ega kes pole veel omandanud immuunsust ka haiguse läbipõdemise teel.

Inkubatsiooniperiood näitab, kui pika aja möödudes peale nakkuse saamist tekivad haiguse sümptomid (inimene haigestub). Näiteks A-gripi puhul on mediaanaeg nakatumisest haiguse tekkimiseni 1,4 päeva; inimese koroonaviirus (tavaline külmetus, mitte uus COVID-19 viirus) 4 päeva; COVID-19 puhul on inkubatsiooniperioodi pikkuseks arvatud 5-7 päeva; HIV viiruse puhul kestab aga inkubatsiooniperiood (enne AIDSi teket) täiskasvanutel 12 aastat (mediaan).

Latentsusperiood näitab seda, kui kiiresti peale nakatumist muutub inimene nakkusohtlikuks (vahetult peale nakatumist ei ole nakatunu tavaliselt teistele ohtlik, nakkusohtlikuks muutumiseks kulub tavaliselt aega). Latentsusperiood võib olla inkubatsiooniperioodist lühem või pikem, näiteks gripi puhul on arvatud, et inkubatsiooniperiood on latentsusperioodist kuni päeva võrra lühem, ebola puhul on latentsusperiood aga inkubatsiooniperioodist

pikem — vahetult peale esimeste haigussümptomite ilmumist pole ebola-haiged teistele nakkusohtlikud.

Sümptomaatiline periood tähendab seda ajaperioodi, kui patsient on tegelikult haige (tunneb ennast halvasti, tal on haigussümptomid: palavik; peavalu; nohu vms). Nakkuslik periood võib olla nii pikem (ebola) kui ka lühem (näiteks mumps on nakkusohtlik kuni 5 päeva peale sümptomite ilmumist aga sümptomid ise võivad kesta kuni kaks nädalat; tuulerõuged pole peale kärnade tekkimist villidele nakkusohtlik, kuid patsient võib välja näha jätkuvalt ehmatav ja ka paranevad villid võivad ebamugavust tekiada).

Näiteid mõningate haiguste inkubatsioon- ja latentsusperioodi pikkustest leiad tabelist 2.1. Tabel võetud (Anderson, Anderson ja May, 1992).

Tabel 2.1: Nakkuslikkuse ja haiguse arengu etapid

haigus	Inkubatsiooniperiood	Latentsusperiood
mumps	12-18	4-8
difteeria	2-5	14-21
hepatiit B	30-80	13-17
gripp	1-3	1-3
lökaköha	6-10	21-23
leetrid	8-13	6-9
punetised	14-21	7-14

2.1 Infektsiooni ülekande tõenäosus

Tõenäosus, et kontakti korral nakkusallika ja vastuvõtliku organismi vahel toimub parasiidi ülekande ja uus nakkus leiab aset.

Sõltub: nakkusallikast; vastuvõtlikust organismist; kontakti iseloomust; parasiidist.

Vaatame alljärgnevalt kahte võimalust haiguse ülekandetõenäosuse kirjeldamiseks.

Nakkuse ülekande määr (*SAR* – *Secondary Attack Rate*) on tõenäosus, et haigus kandub üle nakatanuga kontaktis olnud inimesele. Tavaliselt kasutatakse kirjeldamiseks, kui tõenäoliselt haigus kandub üle mõnele teisele pereliikmele; lasteaiakaaslasel; kursusekaaslasel või inimesele kellega jagatakse ühist trepikoda jne.

Kuidas hinnatakse? Näiteks nii: otsitakse üles haiguse diagnoosi saanud inimesed ja vaadatakse, mis juhtub nende pereliikmetega. Kui vaatluse alla

sattunud grippi haigestunud inimestel oli kokku 253 tervet pereliiget ja neist 51 jäid haigeteks, siis hinnatakse nakkuse ülekade määraks $51/253 = 0,20$ ehk 20% (95%-usaldusintervall: 15,4..25,6). Usaldusintervalli tõenäosusele saab leida näiteks R-i käsuga `binom.test(51, 253)`. Näites kasutatud numbrid võetud ((Savage *et al.*, 2011)).

Antud variandi puhul loetakse üheks kontaktiks juba seda, kui sul on haige pereliige. Mitu korda sa temaga tegelikult kohtud, räägid vms pole oluline.

Vahel soovitakse täpsemalt leida tõenäosust, et haigus kandub üle just ühe kontakti jooksul. Näiteks HIV-i puhul võib tunda huvi tõenäosuse vastu, kui tõenäoliselt haigestutakse ühe seksuaalkontakti ajal.

Iga üksiku kontakti järel muidugi pole praktikas võimalik kontrollida, kas haigus on üle kandunud või mitte. Milliseid andmeid saab siis sellise uurimustöö jaoks kasutada? Võetakse ette näiteks paarid, kus vähemalt üks partneritest on nakatunud HIV viirusega. Uuritakse välja, kes perekonda nakkuse sisse tõi ja kuna. Päritakse mitu korda partnerid on peale haiguse perekonda sissetoomist vahekorras olnud ja uuritakse, kas teine partner on endale ka nakkuse saanud.

Kogutud andmed võivad välja näha näiteks sellised, nagu on toodud tabelis 2.2:

Tabel 2.2: Kontaktide arv ja haiguse ülekanne

partneri nr	vahekordade arv	nakatunud
1	10	+
2	2	-
3	1	-
4	123	+

Kuidas selliseid andmeid kasutades saaks hinnata tõenäosust, et ühe vahekorra (või kontakti) ajal kandub haigus üle partnerile?

Üheks võimaluseks on eeldada, et haiguse ülekanne esimesel kontaktil ja haiguse ülekanne teisel kontaktil on sõltumatud sündmused (ja sõltumatud ka järgmiste kontaktide korral). Kui tähistame tõenäosust, et haigus kandub üle ühe kontakti käigus sümboliga p , siis on tõenäosus, et haigus ei kandu ühe kontakti käigus partnerile $(1-p)$, tõenäosus, et haigus ei kandu üle kahe kontakti käigus partnerile $(1-p)^2$ jne.

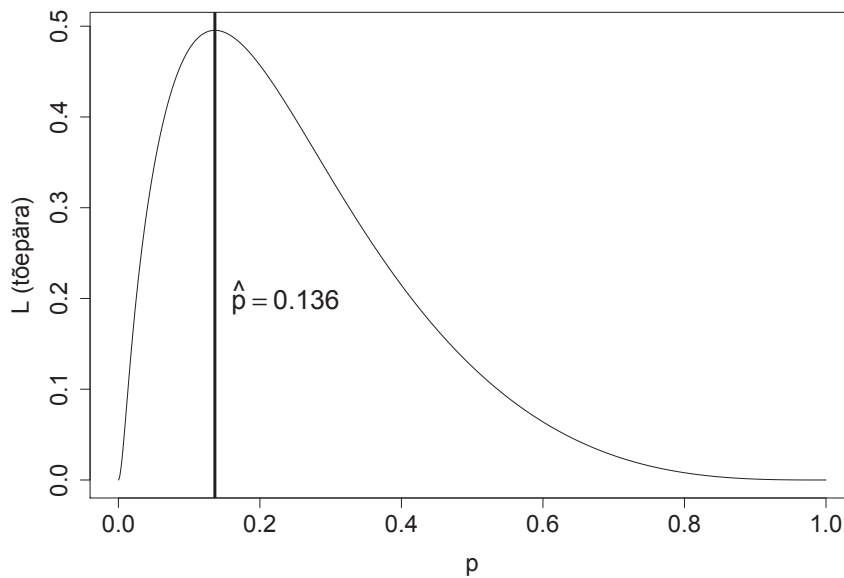
Kasutades ülaltoodut võime kirja panna tõepära ja log-tõepära, näiteks

tabeli 2.2 korral oleks valimi tõepära

$$L = (1 - (1 - p)^{10}) \cdot (1 - p)^2 \cdot (1 - p) \cdot 1 - (1 - p)^{123}$$

ja me võiksime hinnata parameetri p väärtust näiteks numbrilise optimeerimise abil, vaata joonist 2.2:

Joonis 2.2: Ülekandetõenäosuse hindamine tõepära maksimiseerimise abil



Vajaliku maksimumi võib näiteks leida R-i abil:

```
# Algandmed

# Tunnus nakkus kodeeritud:
#           1 – partner nakatus;
#           0 – partner ei nakatunud;
nakkus=c(1, 0, 0, 1)

# kontaktide (vahekordade) arv
kontakte=c(10, 2, 1, 123)
```

```

# Funktsioon, mis arvutab tõepärafunktsiooni väärtuse
L=function(par, nakkus, kontakte){
  p=1-(1-par)^kontakte
  L=prod(p^nakkus*(1-p)^(1-nakkus))
  return(L)
}

# Maksimiseerime tõepära. Annab hoiatuse (kasuta optimize-käsku)
# aga enamasti (pärielus) tuleb hinnata enam kui ühte parameetrit –
# ja siis tuleb paratamatult optim-käsku kasutada.
# Märka, et peame ette andma hinnatava parameetri algäärtuse (0,4).
# fnscale=-1 on vajalik, et otsitaks funktsiooni maksimumi
# (vaikimisi leiab optim funktsiooni miinimumi)
tul=optim(par=c(0.4), L, nakkus=nakkus,
          kontakte=kontakte, control=list(fnscale=-1))

# Leitud maksimumi väärtus
tul$par

```

Antud ülesannet on võimalik lahendada ka teisiti — kasutades üldistatud lineaarseid mudeleid (glm-käsku). Tähistame haiguse ülekande tõenäosuse i . partneri korral tähega p_i ja tähistagu n_i selle inimese kontaktide arvu nakkuse kandjaga. Sellisel juhul

$$\begin{aligned}
 p_i &= 1 - (1 - p)^{n_i} \\
 \log(1 - p_i) &= n_i \log((1 - p)) \\
 -\log(1 - p_i) &= n_i \cdot (-\log((1 - p))) \\
 \log(-\log(1 - p_i)) &= \log(n_i) + \log(-\log((1 - p))) \\
 \log(-\log(1 - E(\text{haigus}))) &= \log(n_i) + \beta,
 \end{aligned}$$

kus $E(\text{haigus})$ tähistab haiguse olemasolu näitava indikaatortunnuse kesk- väärtust (= tõenäosus olla haige), β aga on tundmatu parameeter, mida peame hindama. Selline mudel aga vastab log-log -seosefunktsiooni kasu- tavale üldistatud lineaarsele mudelile (kuhu on offset-ina lisatud teadaolev suurus $\log(n_i)$). Seega saaksime tundmatut parameetrit hinnata R-is ka järg- mise glm-käsu abil:

```

nakkus=c(1, 0, 0, 1)
kontakte=c(10, 2, 1, 123)

```

```
m1=glm(nakkus~1, offset=log(kontakte),
      family=binomial(link="cloglog"))
summary(m1)
```

Mis annab meile vabaliikme ehk beeta hinnanguks väärtuse -1,9198. Nüüd aga kasutame seost

$$\begin{aligned}\beta &= \log(-\log((1-p))) \\ \exp(\beta) &= -\log((1-p)) \\ \exp(-\exp(\beta)) &= 1-p \\ p &= 1-\exp(-\exp(\beta))\end{aligned}$$

ja võime seega leida hinnangu nakkuse ülekandetõenäosusele käsuga:

```
1-exp(-exp(coef(m1)))
```

Saadud hinnang langeb kokku hinnanguga, mille saime tõepärafunktsiooni numbriliselt maksimiseerides.

Märkus. Sageli haiguse ülekande tõenäosus võib erinevate inimeste /erinevate olukordade puhul olla erinev. Sellisel juhul võime oma üldistatud lineaaret mudelit täiendada, näiteks nii:

```
glm(haigus~vanus+factor(sugu)+factor(veregrupp),
    offset=log(kontakte), family=binomial(link="cloglog"))
```

Kommentaar. Tegelik HIV viiruse ülekandumise tõenäosus ühe suguühete korral on umbes 0,001 (aga teatud olukordades võib see olla ka märksa kõrgem), vaata näiteks (Gray *et al.*, 2001).

bibliograafia

- [1] Roy M Anderson, B Anderson ja Robert M May. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford university press, 1992.
- [2] Ronald H Gray *et al.* “Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda”. *The Lancet* 357.9263 (2001), lk. 1149–1153.
- [3] Rachel Savage *et al.* “Assessing secondary attack rates among household contacts at the beginning of the influenza A (H1N1) pandemic in Ontario, Canada, April-June 2009: A prospective, observational study”. *BMC Public Health* 11.1 (2011), lk. 234.