

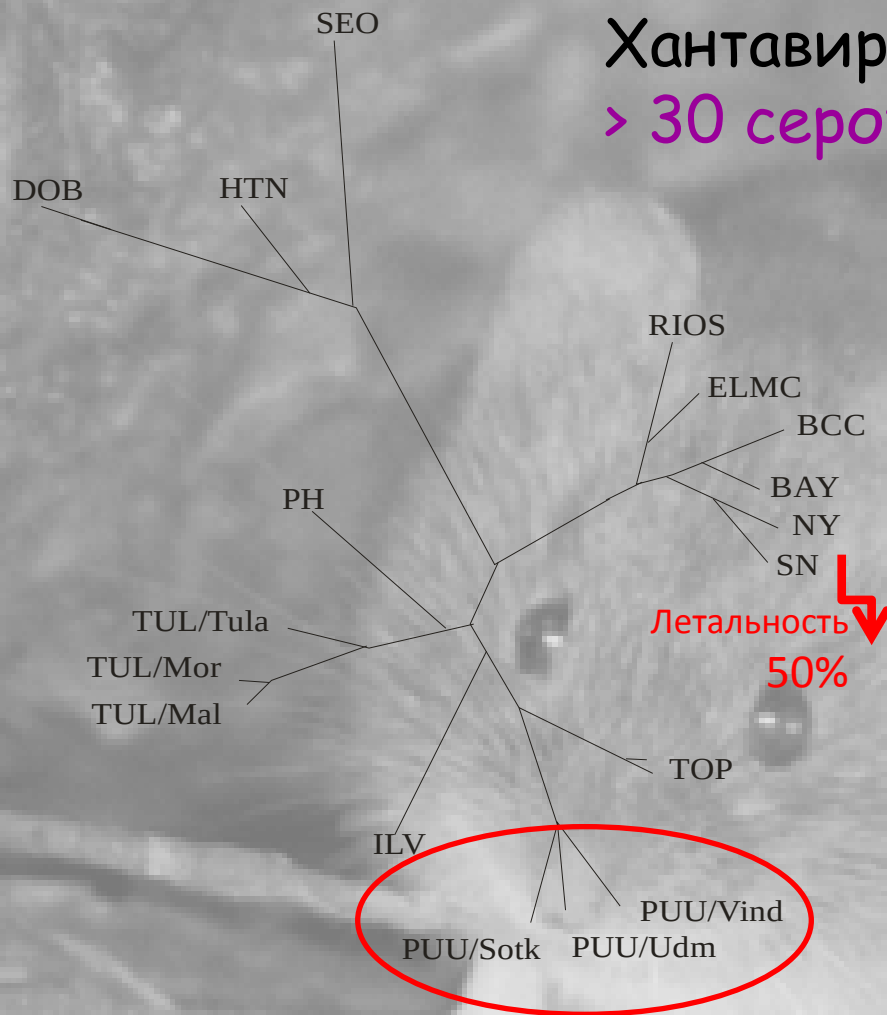
СТАТИСТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ОЧАГА ПУУМАЛА ХАНТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

STATISTICAL MODELLING OF PUUMALA HANTAVIRUS RESERVOIR ACTIVITY

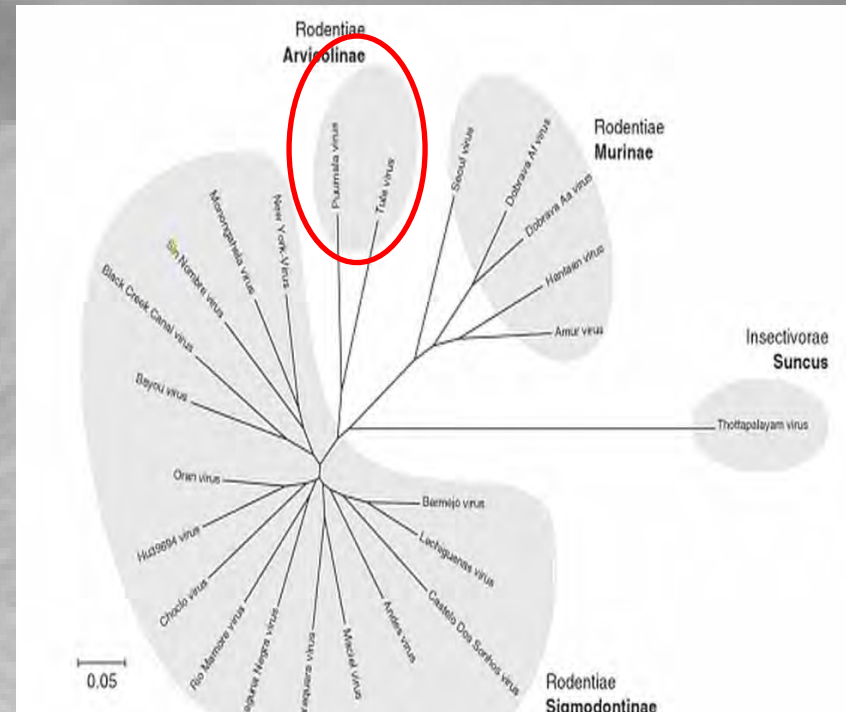
Кшнясев Иван Александрович (1),
Бернштейн А.Д.(2),

(1) ИЭРиЖ УрО РАН Екатеринбург;
(2) ИПиВЭ им. М.П. Чумакова, РАМН, Москва;

Хантавирусы Старого и Нового Света > 30 серотипов (Clement et al., 2007)



PUU/Sotk – Финляндия;
PUU/Udm – Удмуртия;
PUU/Vind – Швеция



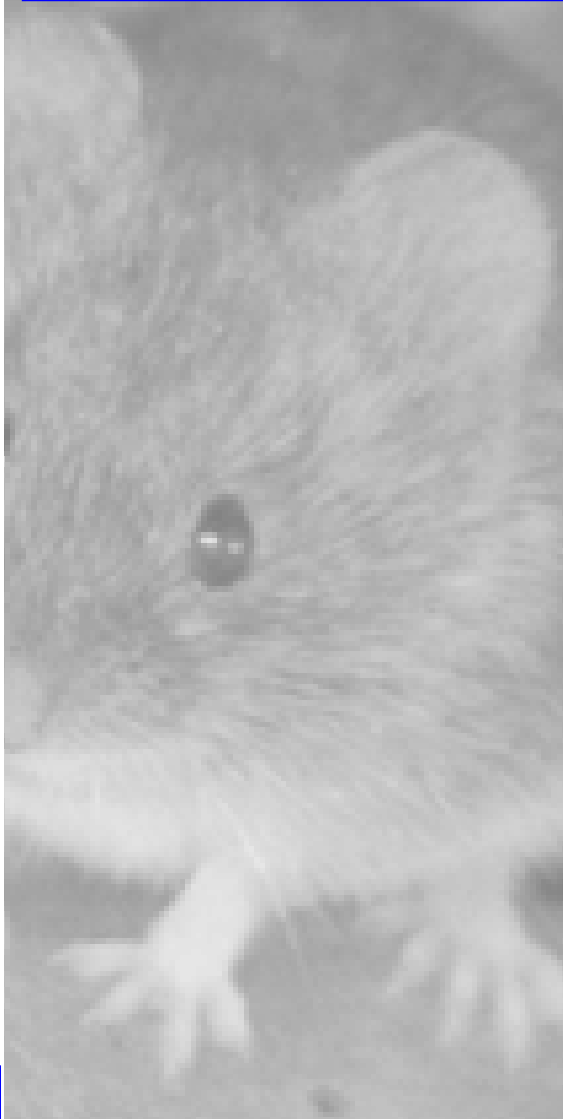
Understanding mechanisms of Hantavirus activity in natural foci and predictions of HFRS epidemic outbreaks in humans are actual problems of epidemiology and medical theriology.

Hantavirus

Table 1: Selected hantaviruses and their major rodent hosts

Virus	Rodent Host(s)
Amur	<i>Apodemus peninsulae</i>
Andes	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i> (long-tailed pygmy rice rat)
Laguna Negra (Andes virus variant)	<i>Calomys laucha</i> (no common name)
Lechiguanas (Andes virus variant)	<i>Oligoryzomys flavescens</i> (yellow pygmy rice rat)
Oran (Andes virus variant)	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i> (long-tailed colilargo)
Rio Mamore (Andes virus variant)	<i>Oligoryzomys microtis</i> (small-eared pygmy rice rat)
Araraquara virus	<i>Bolomys lasiurus</i> (no common name)
Ash River	<i>Sorex cinereus</i> (masked shrew)
Bayou	<i>Oryzomys palustris</i> (rice rat)
Black Creek Canal	<i>Sigmodon hispidus</i> (cotton rat)
Bloodland Lake	<i>Microtus ochrogaster</i> (prairie vole)
Camp Ripley	<i>Blarina brevicauda</i> (northern short-tailed shrew)
Choclo	<i>Oligoryzomys fulvescens</i> (fulvous pygmy rice rat)
Dobrava	<i>Apodemus flavicollis</i> (yellow-necked field mouse)
El Moro Canyon	<i>Reithrodontomys megalotis</i> (Western harvest mouse)
Hantaan	<i>Apodemus agrarius</i> (striped field mouse)
Hu39694	<i>Oligoryzomys flavescens</i> (?) (yellow pygmy rice rat)
Isla Vista	<i>Microtus californicus</i> (California vole)
Jemez Springs	<i>Sorex monticolus</i> (dusky shrew)
Juquitiba	<i>Oligoryzomys nigripes</i> (black-footed pygmy rice rat)
Khabarovsk	<i>Microtus fortis</i> (reed vole)
Muleshoe	<i>Sigmodon hispidus</i> (cotton rat)
Prospect Hill	<i>Microtus pennsylvanicus</i> (meadow vole)
Puumala	<i>Myodes glareolus</i> (bank vole)

Серотипы ХВ в России



Virus	Rodent Host(s)
Rio Segundo	<i>Reithrodontomys mexicanus</i> (Mexican harvest mouse)
Saaremaa (or DOBV-Aa)	<i>Apodemus agrarius</i> (striped field mouse)
Seewis	<i>Sorex araneus</i> (Eurasian common shrew)
Seoul	<i>Rattus norvegicus</i> (Norway rat); <i>Rattus rattus</i> (black rat)
Sin Nombre	<i>Peromyscus maniculatus</i> (deer mouse)
Monongahela (Sin Nombre virus variant)	<i>Peromyscus maniculatus</i> (deer mouse)
New York (Sin Nombre virus variant)	<i>Peromyscus maniculatus</i> (deer mouse); <i>P. leucopus</i> (white-footed mouse)
Soochong	<i>Apodemus peninsulae</i> (no common name)
Tanganya	<i>Crociodura theresae</i> (Theresa shrew)
Thailand	<i>Bandicota indica</i> (bandicoot rat)
Thottapalayam	<i>Suncus murinus</i> (musk shrew)
Topografov	<i>Lemmus sibiricus</i> (Siberian lemming)
Tula	<i>Microtus arvalis</i> (European common vole)

Internet Resources

Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
Rodent Control.
<http://www.cdc.gov/rodents/>

CDC. All About Hantavirus. Technical Information Index.
<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/noframes/phys/technicalinfoindex.htm>

Public Health Agency of Canada. Material Safety Data Sheets
<http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/index.html>

Medical Microbiology
<http://www.gsbs.utmb.edu/microbook>

The Merck Manual



Contents lists available at ScienceDirect

Epidemics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/epidemics



Cyclic hantavirus epidemics in humans — Predicted by rodent host dynamics

Eva R. Kallio ^{a,*}, Michael Begon ^a, Heikki Henttonen ^b, Esa Koskela ^c, Tapio Mappes ^d,
Antti Vaheri ^e, Olli Vapalahti ^{e,f}

^a School of Biological Sciences, University of Liverpool, Liverpool L69 7ZB, UK

^b Finnish Forest Research Institute, Vantaa Research Unit, P.O. Box 18, FI-01301 Vantaa, Finland

^c Department of Biological and Environmental Science, P.O. Box 35, FI-40014, University of Jyväskylä, Finland

^d Department of Biological and Environmental Science, Centre of Excellence in Evolutionary Research, P.O. Box 35, FI-40014 University of Jyväskylä, Finland

^e Department of Virology, Haartman Institute, P.O. Box 21, FI-00014 University of Helsinki, Finland

^f Department of Basic Veterinary Sciences, P.O. Box 66, FI-00014 University of Helsinki, Finland

ABSTRACT

Wildlife-originated zoonotic diseases are a major contributor to emerging infectious diseases. Hantaviruses cause thousands of human disease cases annually worldwide, and understanding and predicting human hantavirus epidemics still poses unsolved challenges. Here we studied the three-level relationships between the human disease nephropathia epidemica (NE), its etiological agent Puumala hantavirus (PUUV) and the rodent host of the virus, the bank vole (*Myodes glareolus*). A large and long-term data set (14 years, 2583 human NE cases and 4751 trapped bank voles) indicates that the number of human infections shows both seasonal and multi-annual fluctuations, is influenced by the phase of vole cycle and time of the year, and follows vole abundance with a lag of a few months. Our results suggest that although human hantavirus epidemics are preceded by high sero prevalence in the host population, they may be accurately predicted solely by the population dynamics of the carrier species, even without any knowledge about hantavirus dynamics in the host populations.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

Задачи

- Предсказание активности очага и заболеваемости ГЛПС по динамике хозяина ХВ
- Поиск лучших (более точных и заблаговременных) предикторов

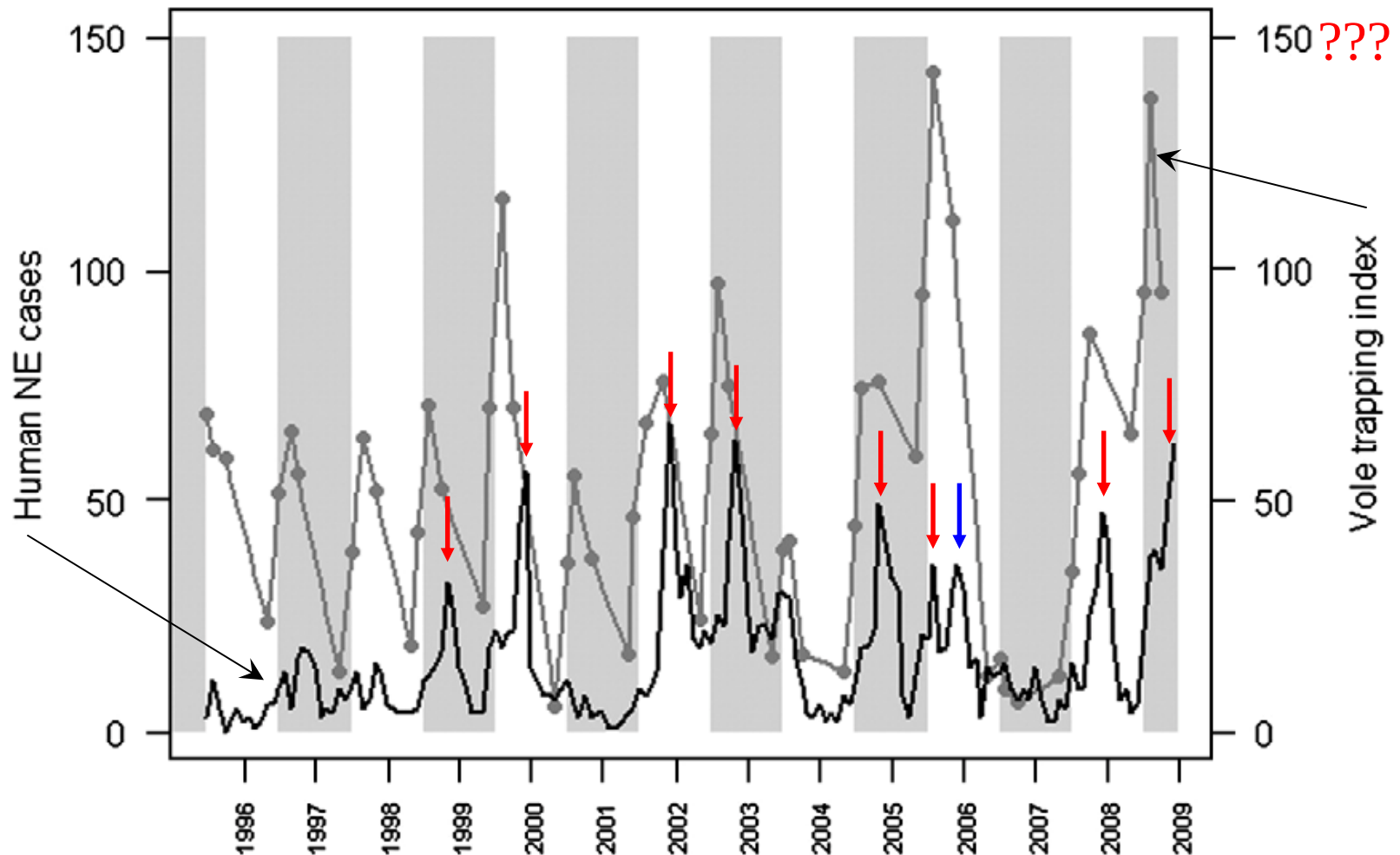


Fig. 2. Monthly numbers of human NE cases in **Central Finland** (black line) and the density index of bank voles (grey line) at Konnevesi in 1995–2008 (vole trapping index=captured individuals/100 trap nights, monthly data are interpolated from the trappings carried out four times per year, trappings are indicated with dots). Biological years (see Materials and methods) are marked with open and shaded bars.

Методы

Отловы:

Линии ловушек

4 раза в год

весна – май,

лето – июнь и август,

осень – октябрь

1973 - 2010 гг.

38 лет

> 12 тыс. лов-суток

> 7 тыс. РП

- Каждая особь: вид, пол, возраст, репродуктивный статус;

- Особей с вирусным антигеном в лёгких выявляли иммуноферментным методом (Бернштейн и др., 2010)

- Всего за 38 (40) лет в УР зарегистрировано более 23.5 (24.6) тысяч случаев ГЛПС

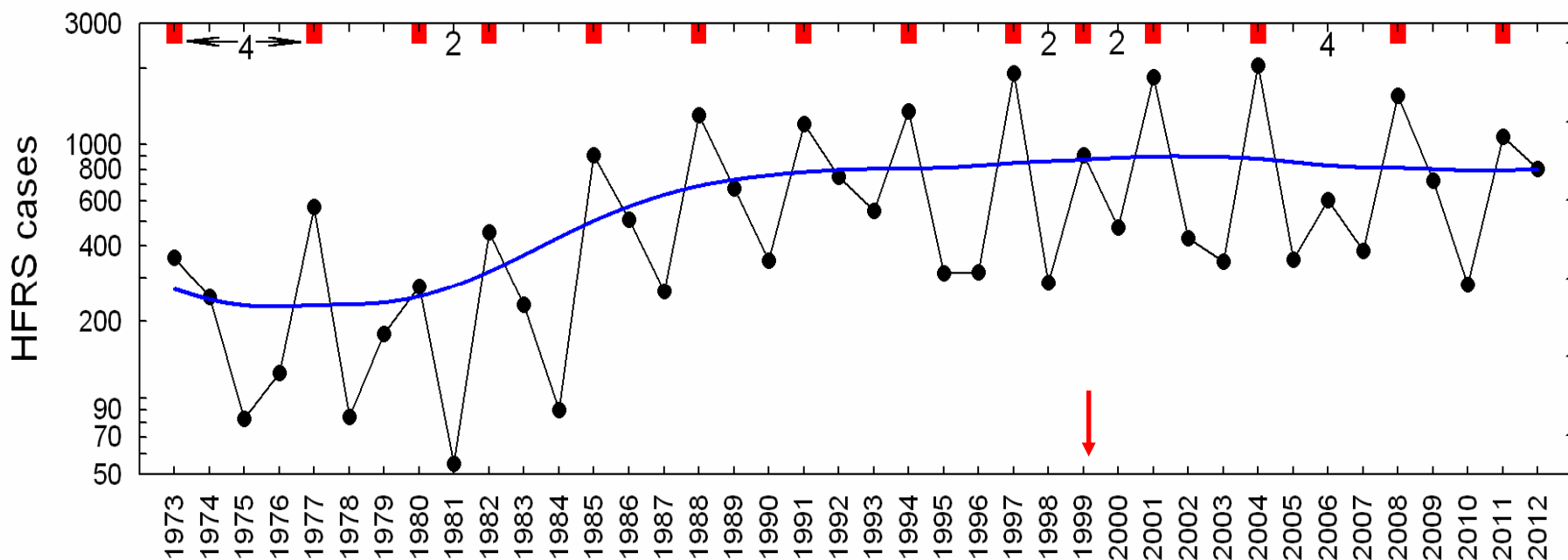
- Урожай липы – шкала Каппера (0-5)

Статистический анализ

- GLM,
- анализ временных рядов (автокорреляционный, спектральный, вейвлет анализ)

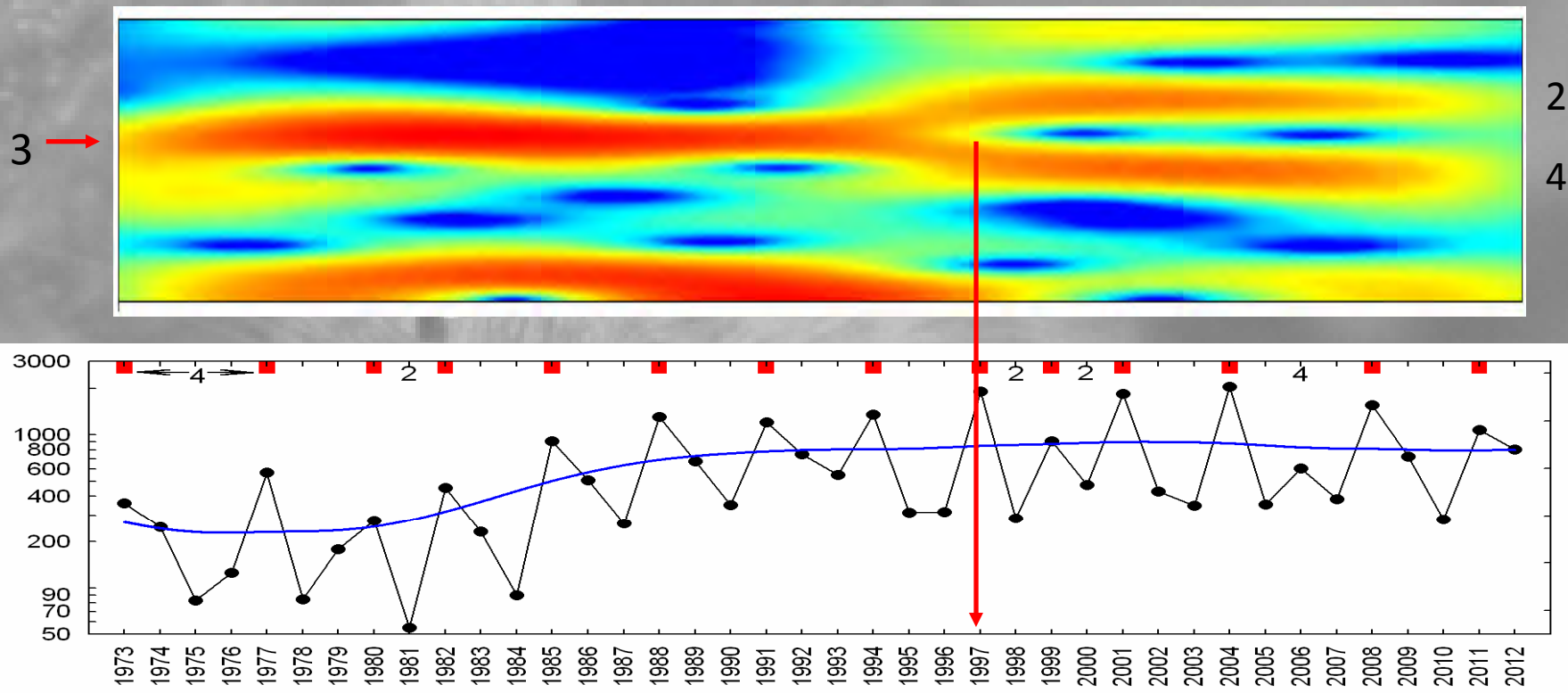
Число случаев (лог-масштаб) заболевания ГЛПС в Удмуртской республике, за эпидсезоны 1973-2012 гг., от 55 до 2053 случаев.

Столбики сверху – раннее начало репродукции рыжей полевки.



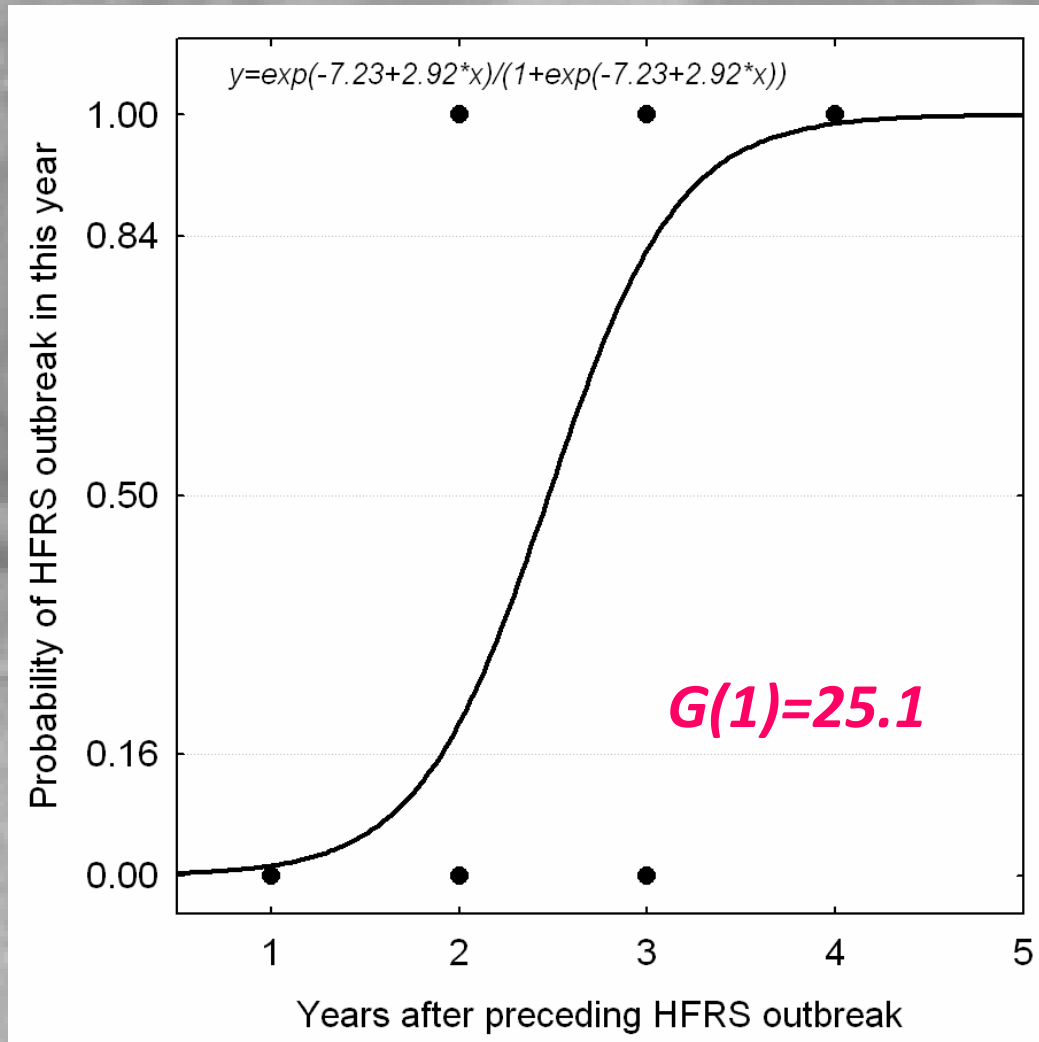
Локальные максимумы, значения, большие, чем таковые в предшествующем и последующем году и/или большие, чем скользящее среднее (жирная линия) м.б. рассмотрены как т.н. «вспышки» (0, 1).

Спектр (оконное преобразование Фурье) лог-числа случаев ГЛПС



Число случаев (лог-масштаб) заболевания ГЛПС
в Удмуртской республике, за эпидсезоны 1973-2012 гг.,
от 55 до 2053 случаев.

Феноменологическое прогнозирование вероятности вспышки: эпидемии ГЛПС (зимнего размножения и PUUV-эпизоотии у *C. glareolus*)



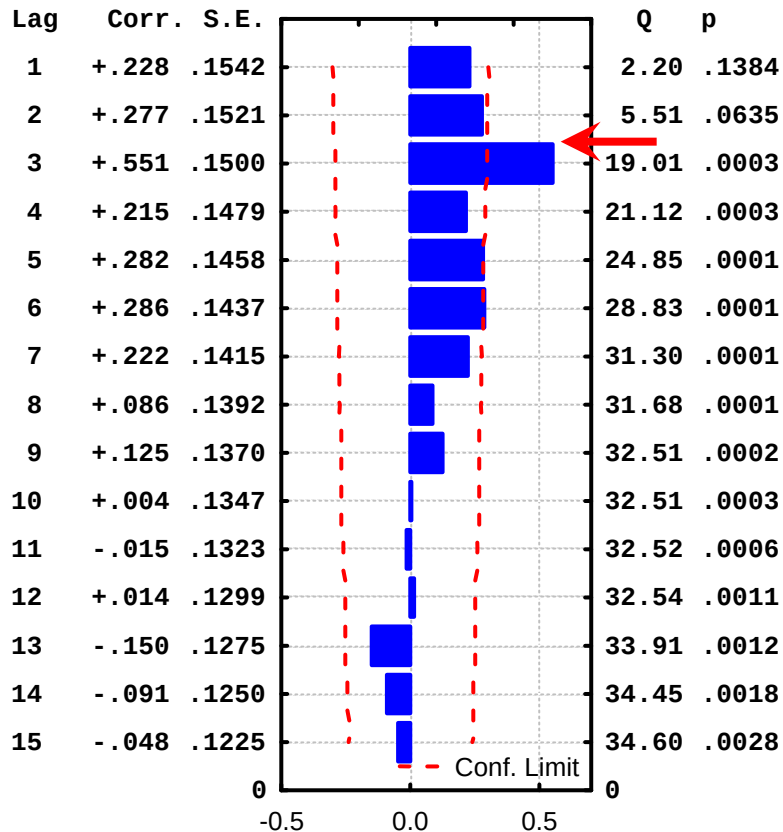
Предиктор – число лет после предшествующей вспышки. Логит регрессия.

Модели для ГЛПС и зимнего размножения идентичны!!!

Автокоррелограмма ряда ГЛПС

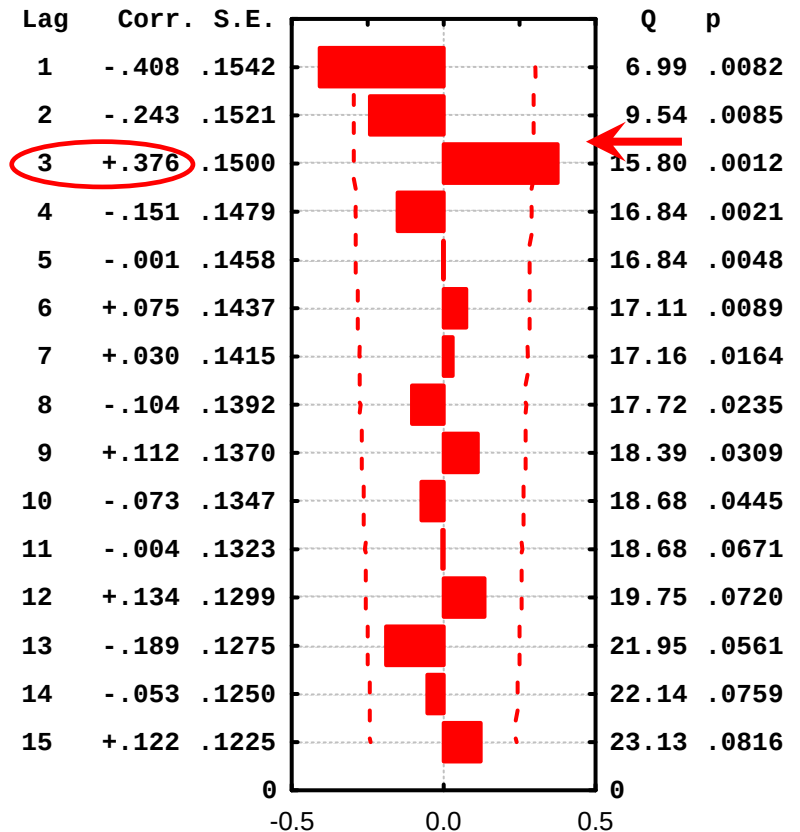
Наиболее мощная компонента динамики
ГЛПС – 3х летний цикл (ритм)

Autocorrelation Function



Исходный

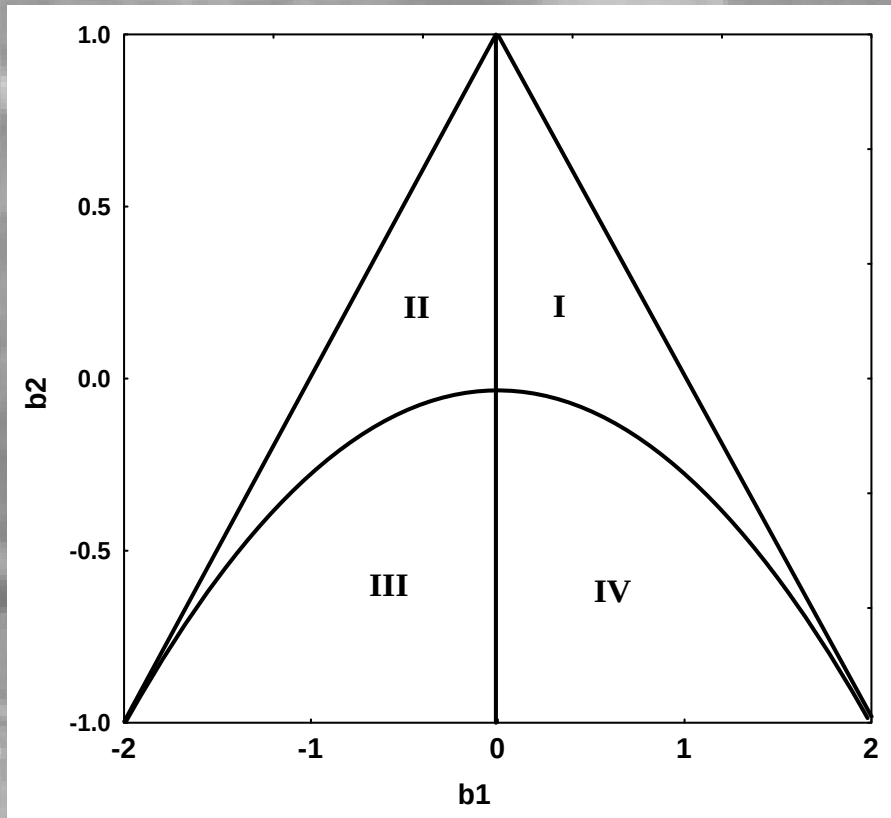
Autocorrelation Function



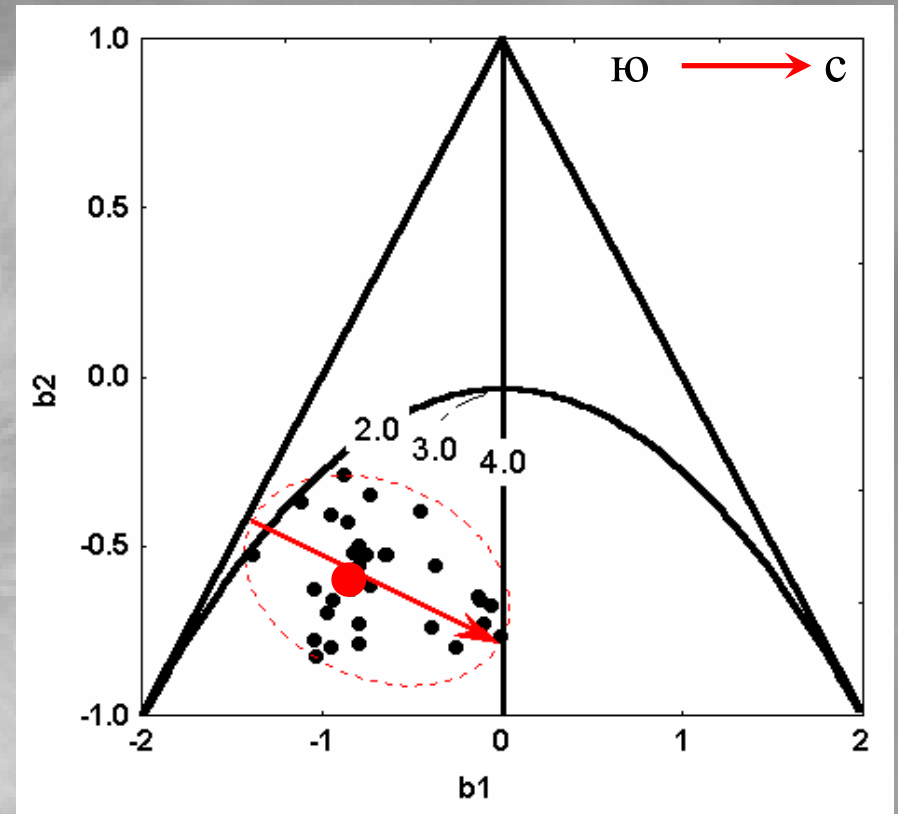
Тренд удален

Пространство параметров и характер динамики, AR2 (Royama, 1992
Bjornstad et al., 1995).

$$\Delta(t) = \log X(t) - \log X(t-1) = \beta_0 + \beta_1 \Delta(t-1) + \beta_2 \Delta(t-2) + \sum \beta_i Z + e(t)$$



I – нет колебаний;
II- быстро затухающие 2-х т циклы;
III – циклы периода 2- 4;
IV- циклы периода > 4 .

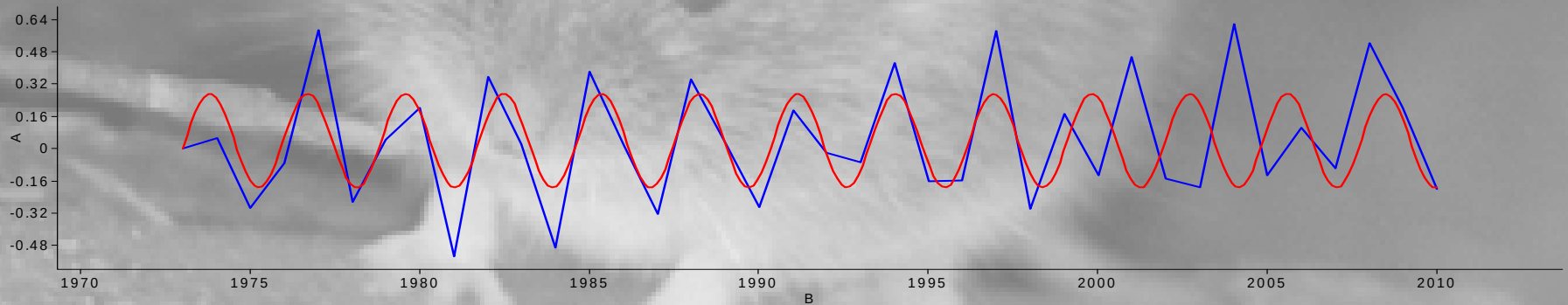
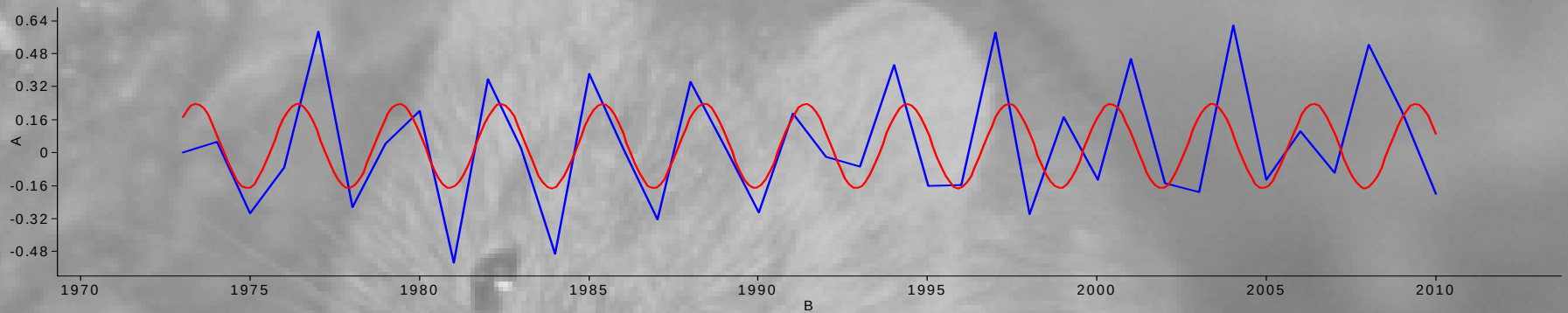


Оценки параметров авторегрессии для
33 рядов динамики численности
лесных полевков (Кшнясев, 2004).

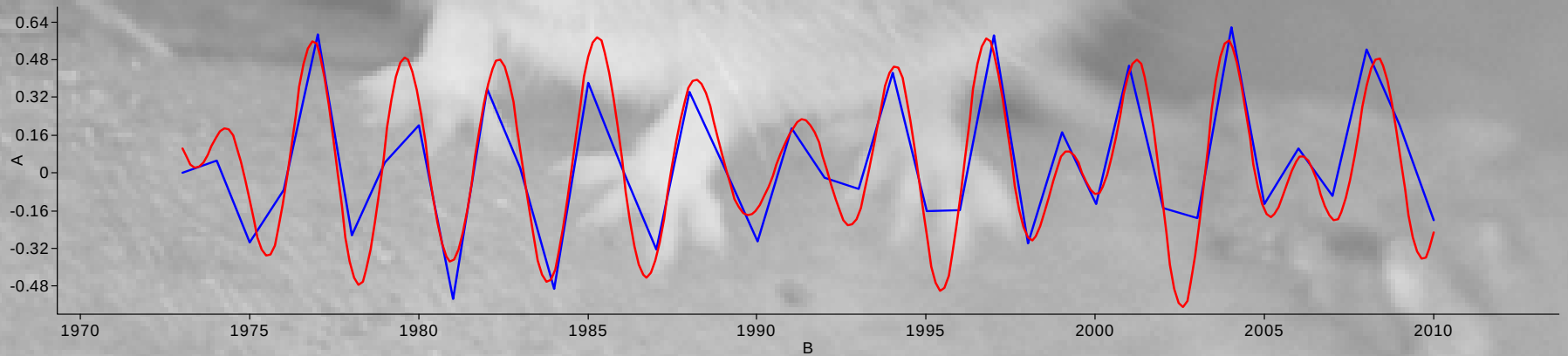
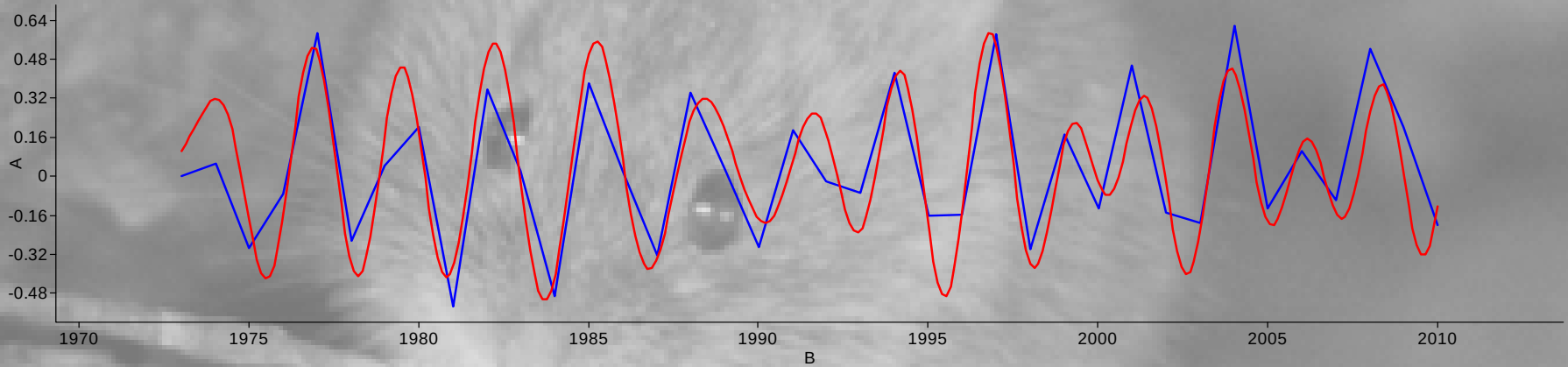
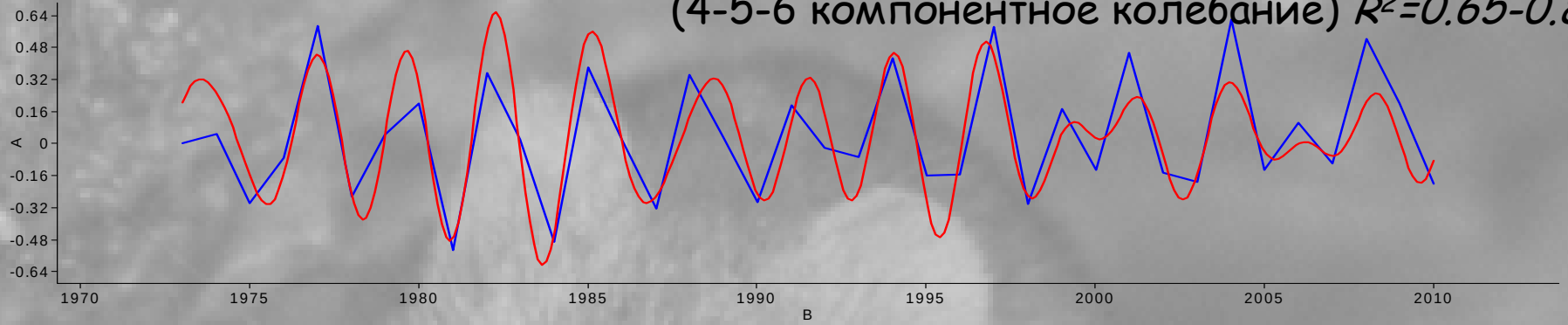
● Ряд ГЛПС

Попытка феноменологического («наивного») прогноза Детр. ряда ГЛПС (1 компонентное колебание)

$$R^2=0.23-0.30$$

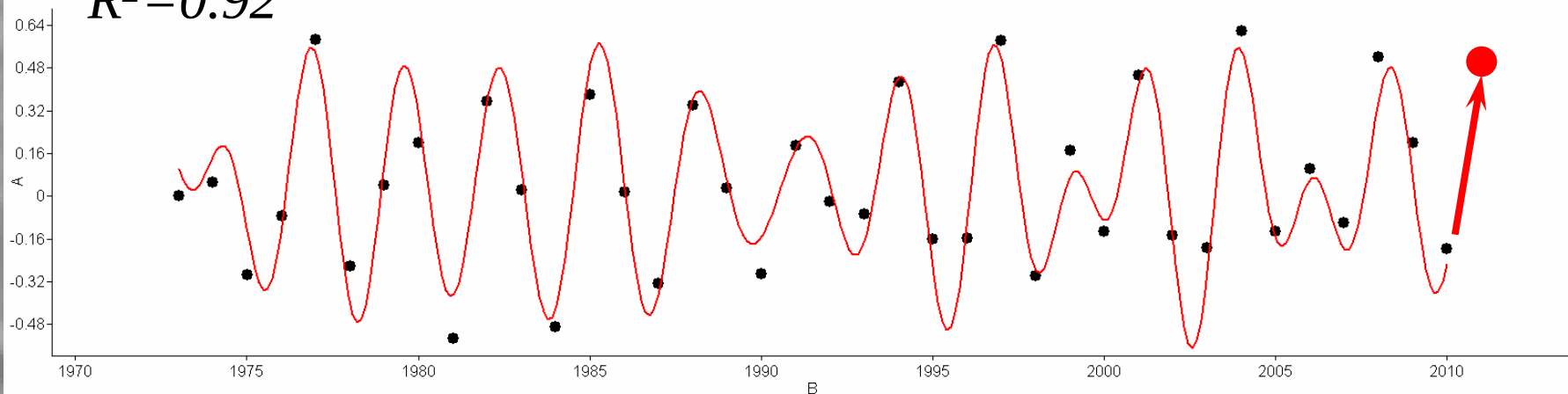


Попытка формального (наивного) прогноза
(4-5-6 компонентное колебание) $R^2=0.65-0.83$

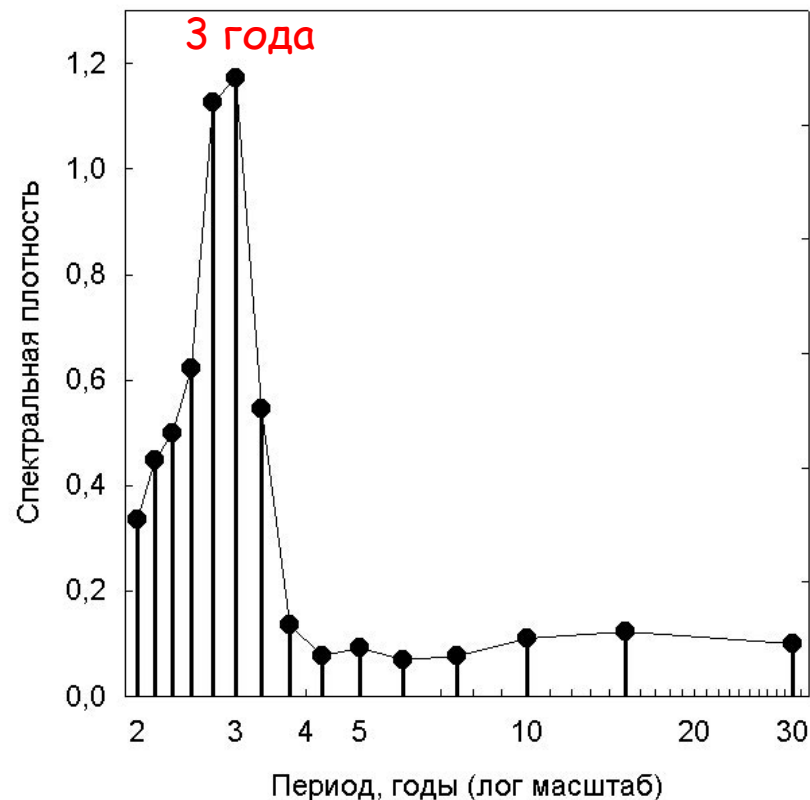


7 компонентное колебание: Сумма 7 гармоник (T:= 2.3-3.8 лет)

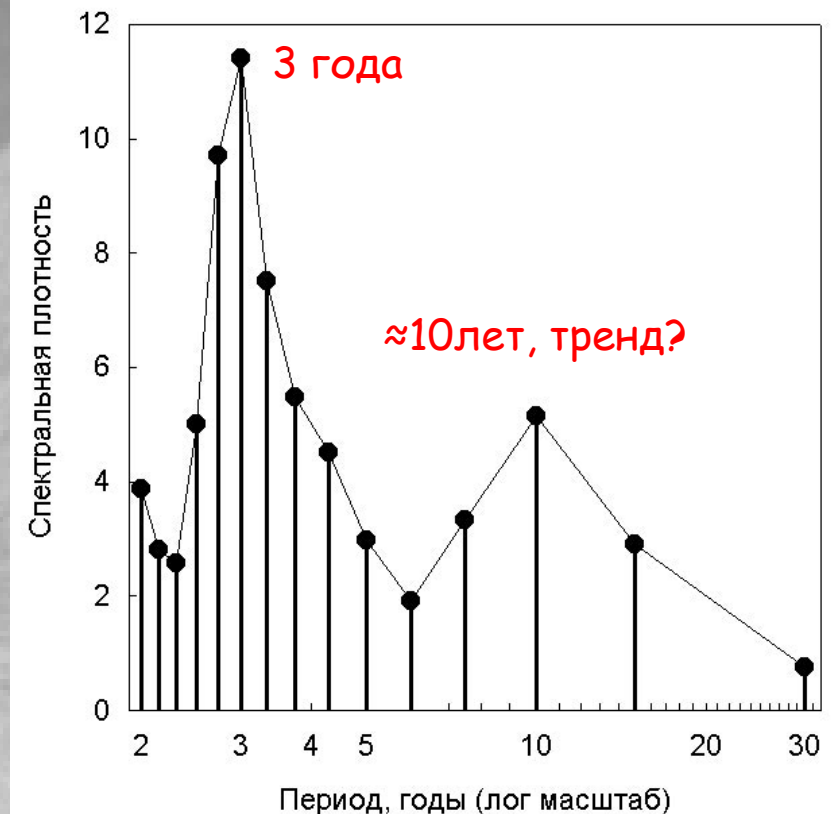
$$R^2=0.92$$



Наиболее мощная компонента динамики – 3х летний цикл

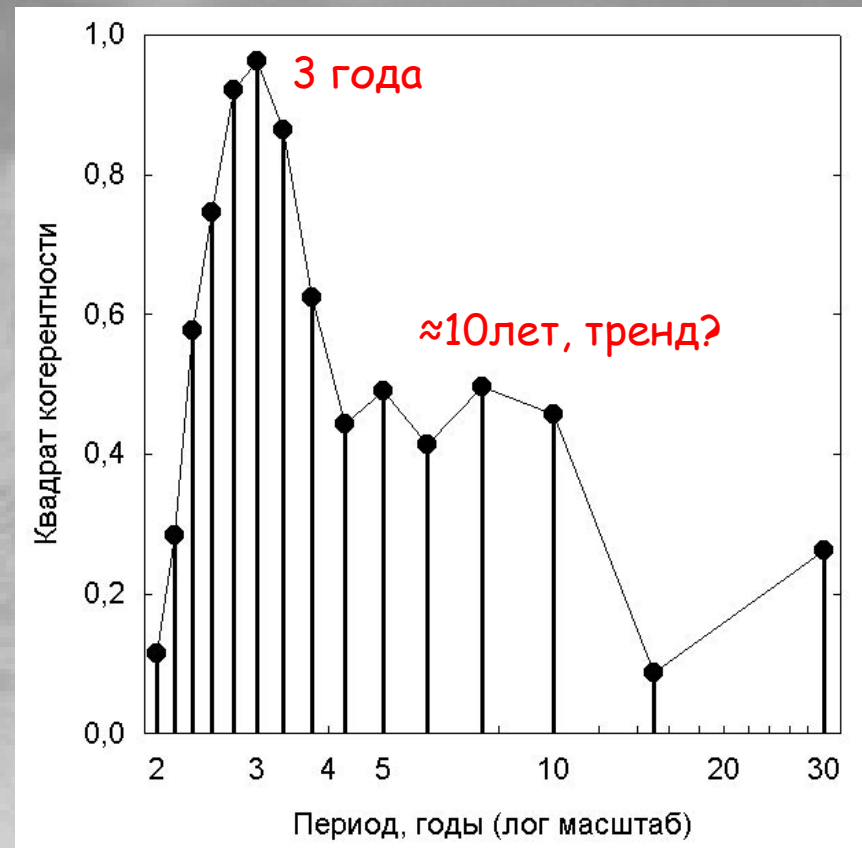
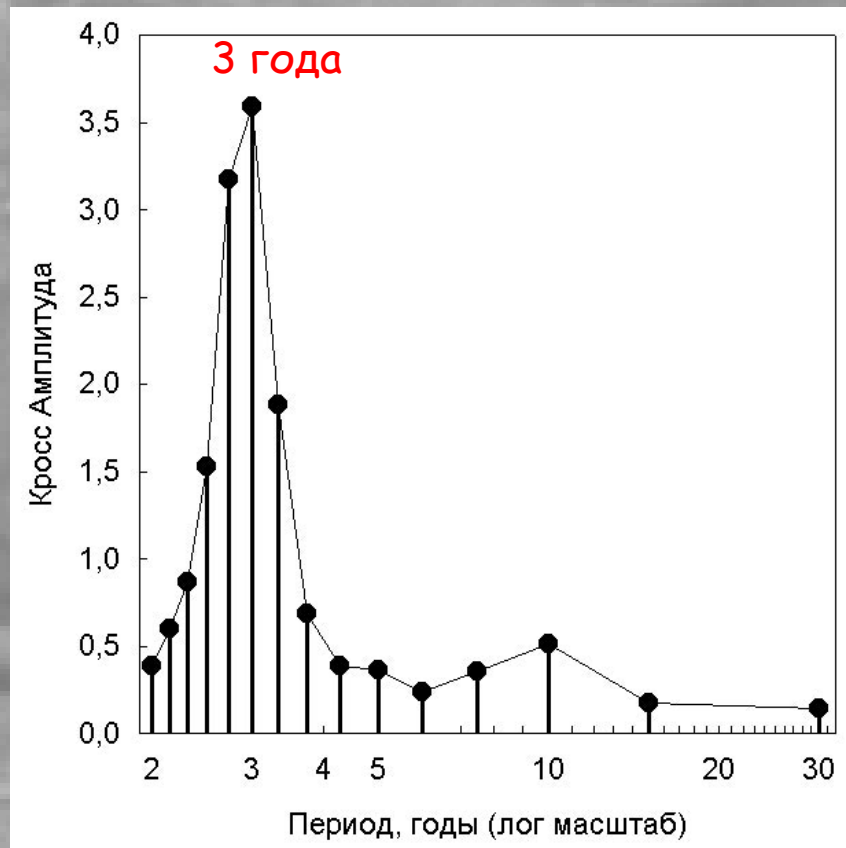


Спектр мощности
Ряда ГЛПС



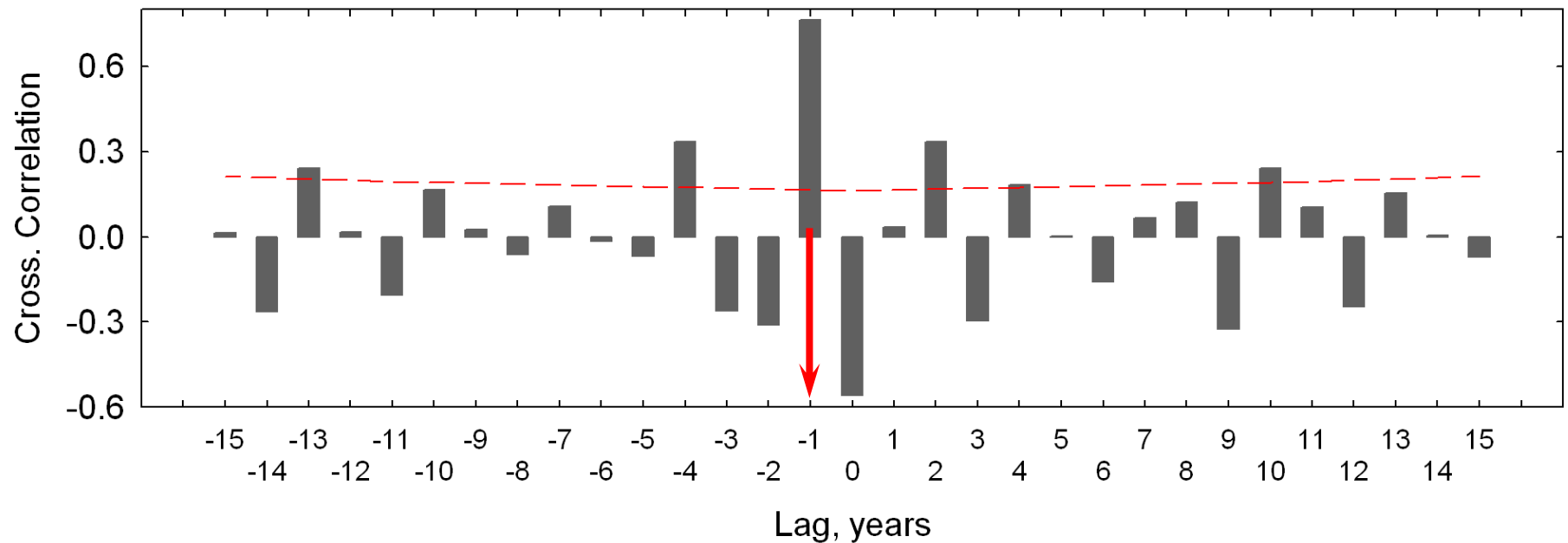
Спектр мощности
ряда урожая липы

Наиболее мощная компонента динамики – 3х летний цикл



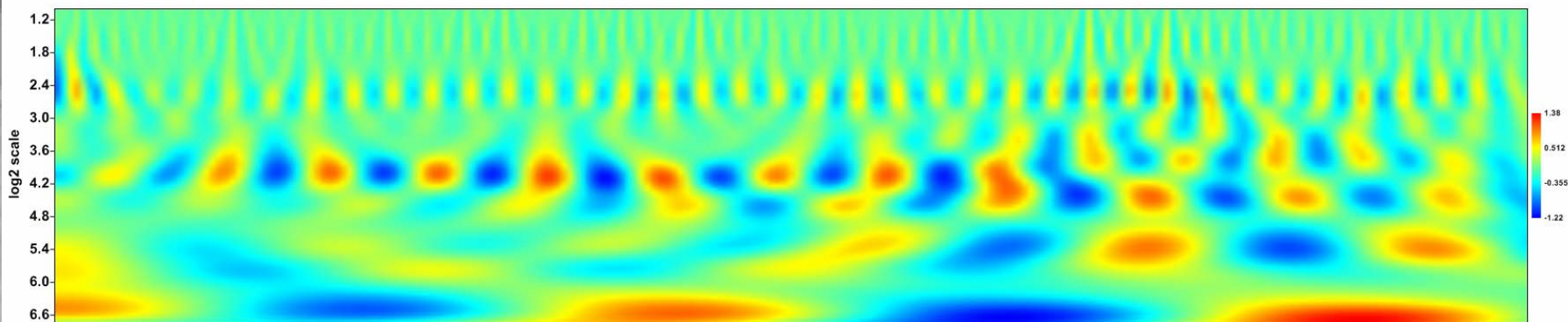
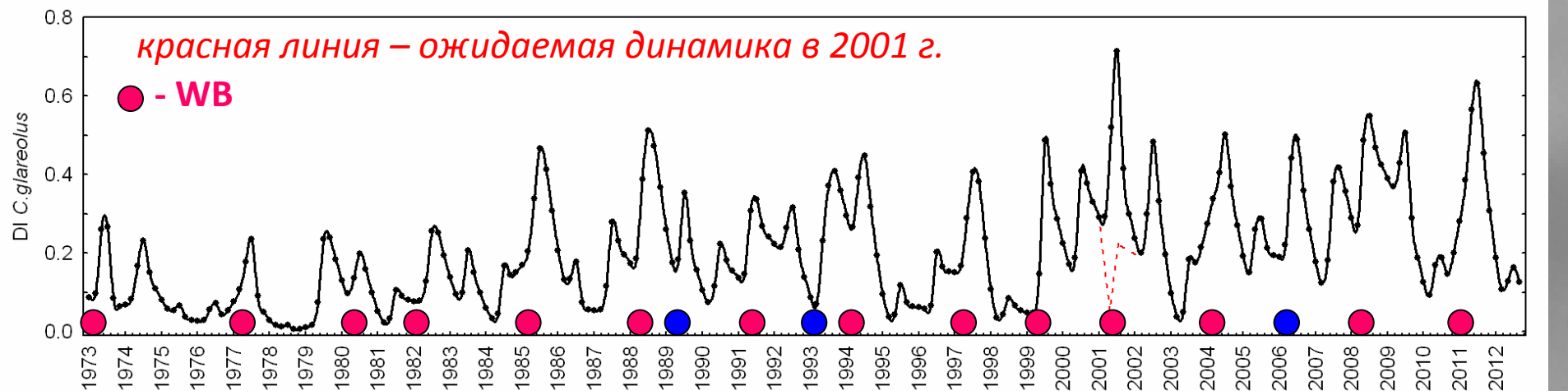
Коспектральный анализ Ряда ГЛПС и урожая липы

Кросскорреляция ГЛПС и урожая (баллы 0-5) Плодов липы



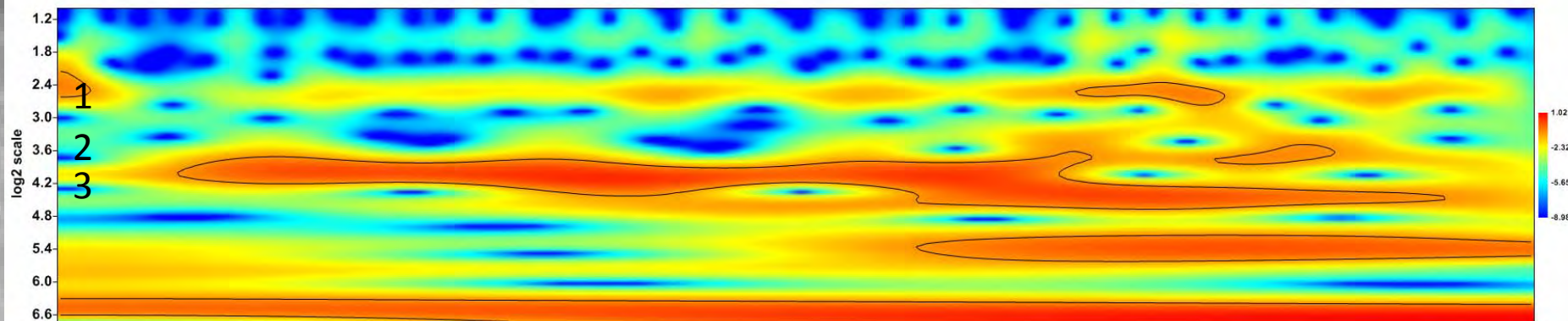
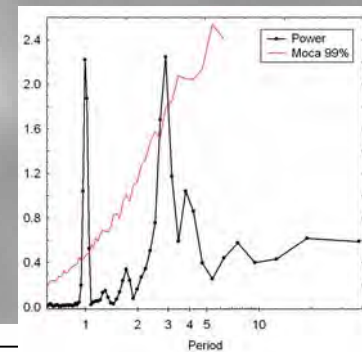
Динамика численности РП ($n/\Sigma TN$) синхронизируется внешним колебанием?

Ижевск ($56^{\circ}50'S$ $53^{\circ}11' ВД$), (апрель, июнь, август, октябрь + интерполяция) 1973-2012 гг.



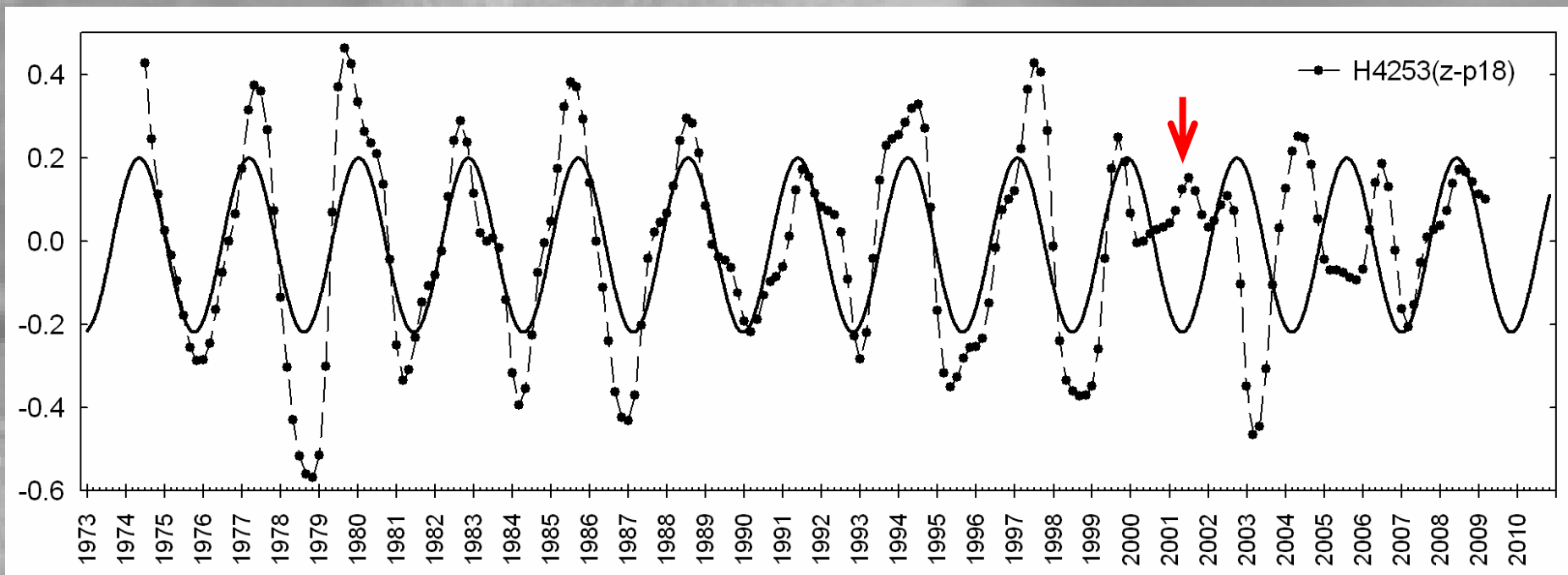
Вейвлет-шкалограмма (красный – максимумы, синий -минимумы)

Циклические компоненты динамики численности рыжей полевки (n/N) Ижевск, (56°50'СШ 53°11' ВД), (апрель, июнь, август, октябрь + интерполяция) 1973-2012 гг.



Вейвлет-спектр (красный – максимумы, синий -минимумы)

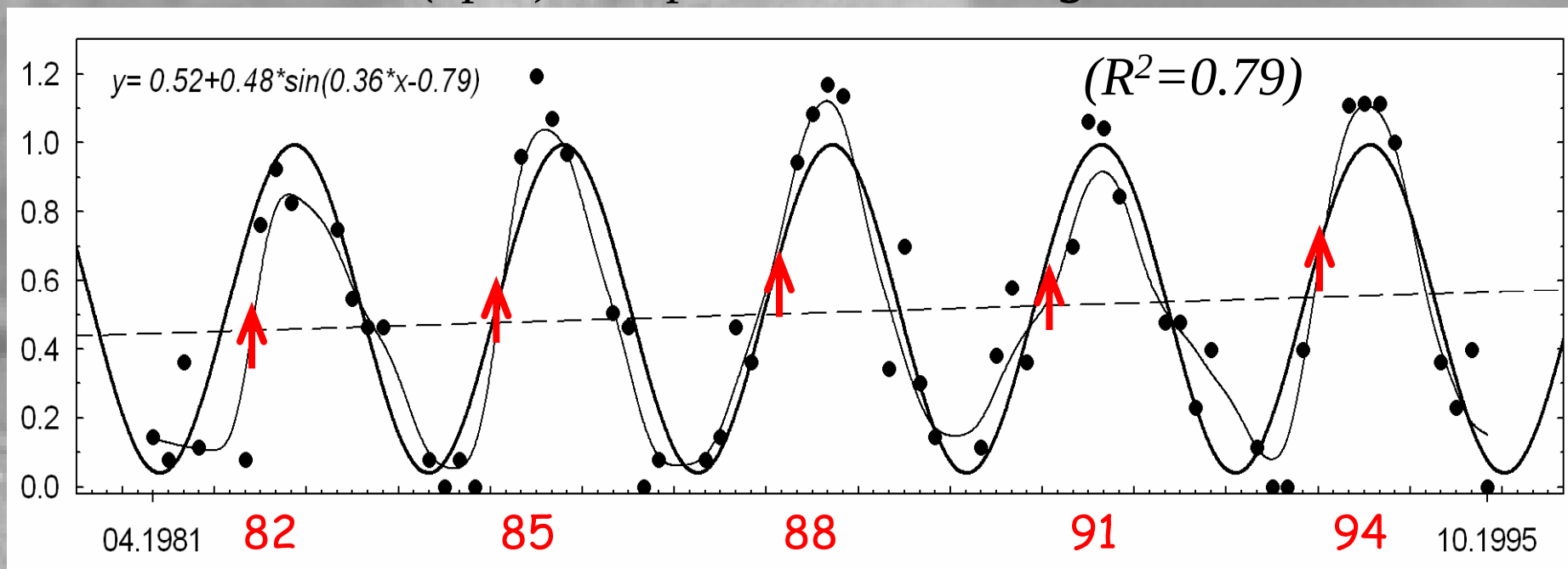
Динамика рыжей полевки, Ижевск, 1973-2010 гг.
Сезонность и тренд удалены, предварительно
интерполированы значения до получения
эквидистантного ряда
(6 точек = 1 год)



$$y = -0.21 * \sin(0.3687 * t + 1.36), R^2 = 0.43, T = 17.0 \text{ (16.9-17.2) отсчетов.}$$

Очаг PUUV инфекции как «гармонический осцилятор», Синхронизированный внешней периодической силой?

$Y = 1.6 + \arcsin(2p - 1)$, где p – плотность Ag^+ РП на 100 л-с



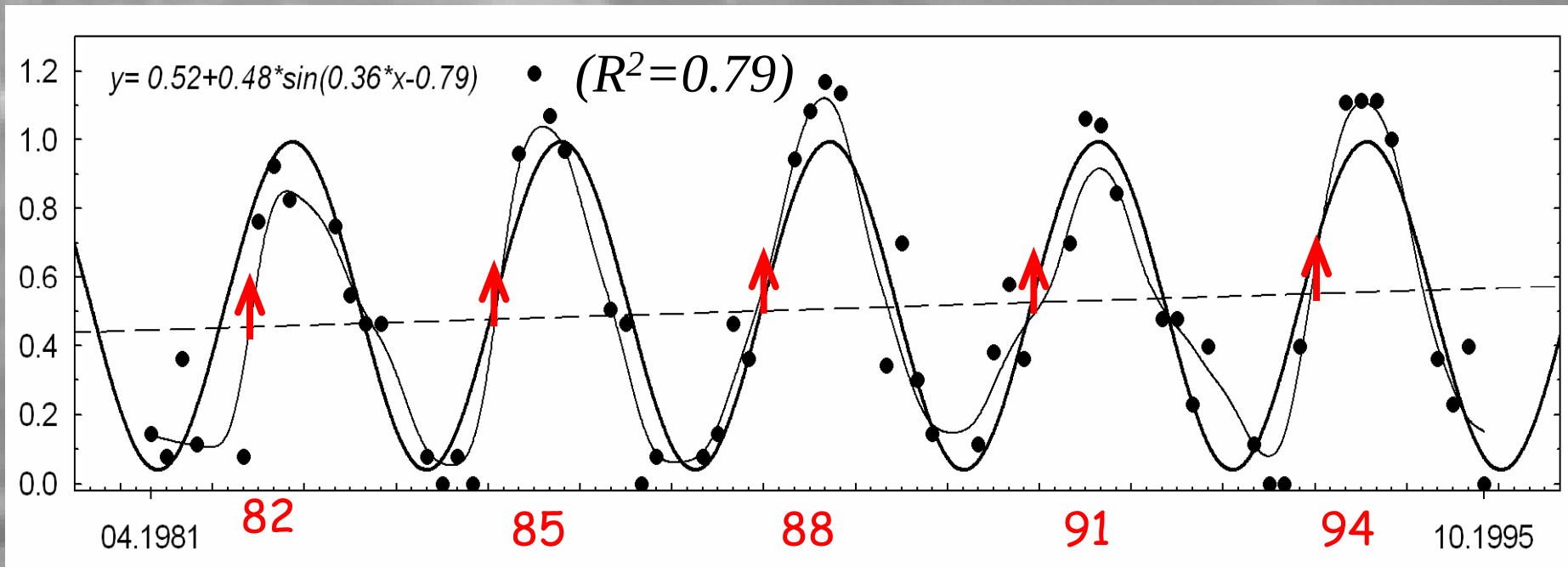
15 лет Ag^+ мониторинга, 4 раза в год

↑ 5 лет с зимним размножением,

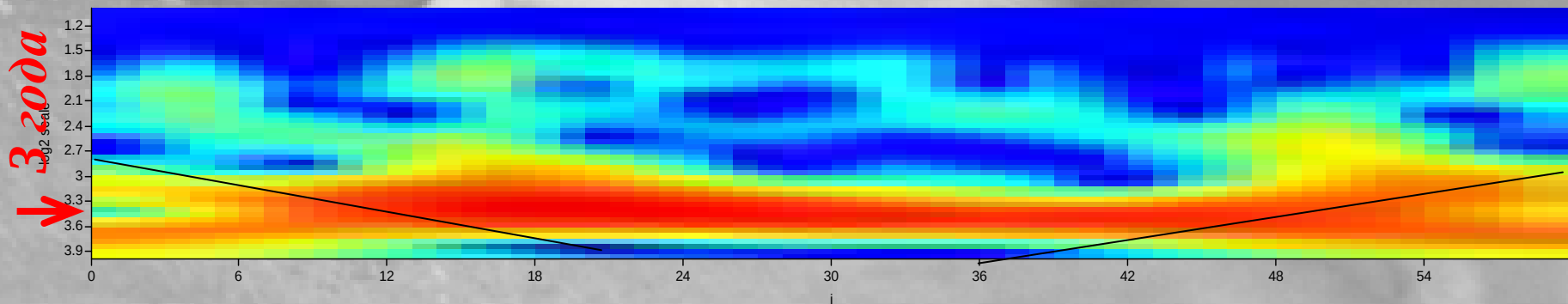
5 трехлетних циклов активности очага ПУУ ХВ!

Очаг ПУУ ХВ инфекции как «гармонический осцилятор», Синхронизированный внешней периодической силой?

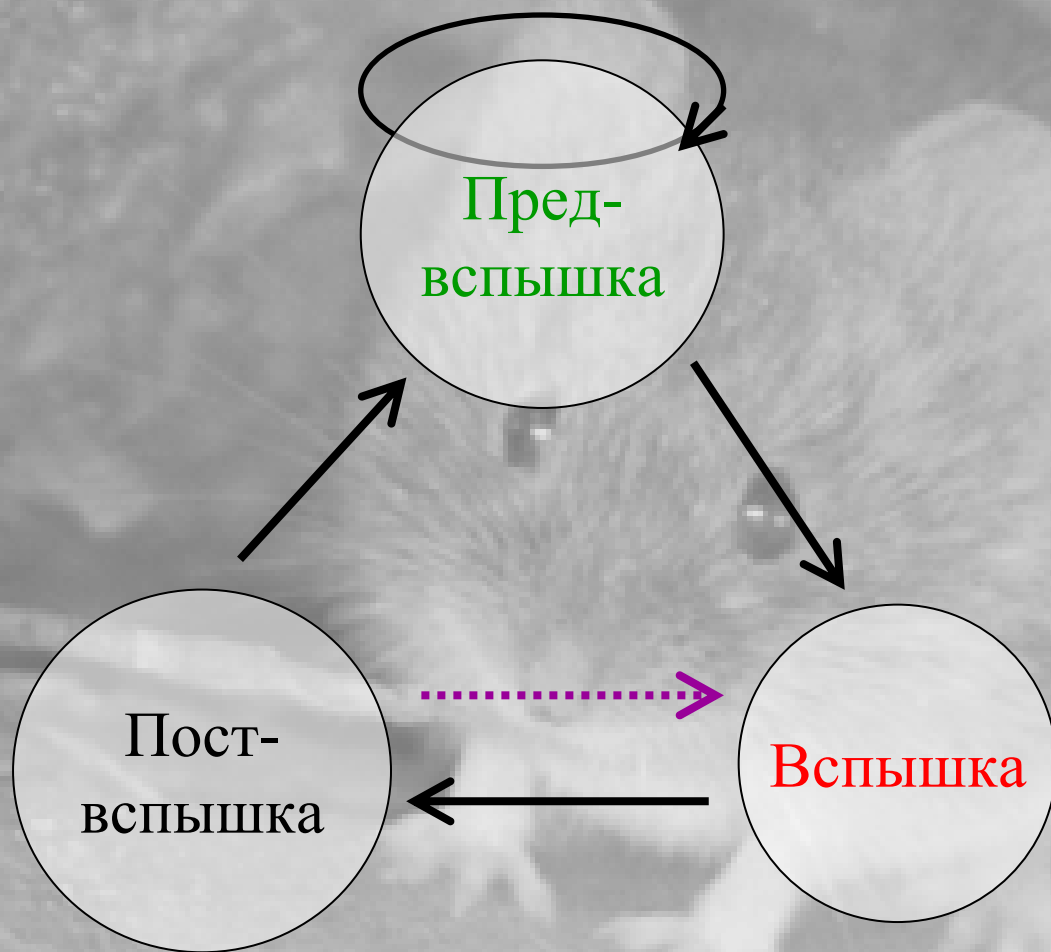
↑ -- 5 лет с зимним размножением, 5 трехлетних циклов активности очага ПУУ ХВ!



Вейвлетный спектр, $T = 17.5/6 = 2.91$ года

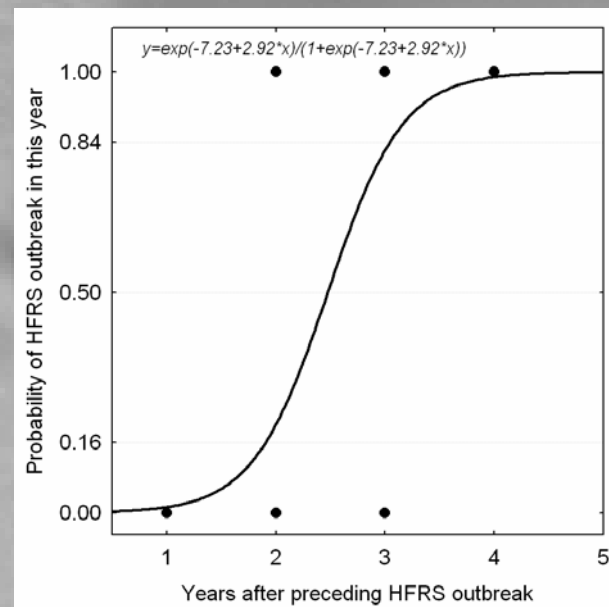


Ориентированный граф - модель многолетнего Эпизоотического/эпидемического цикла

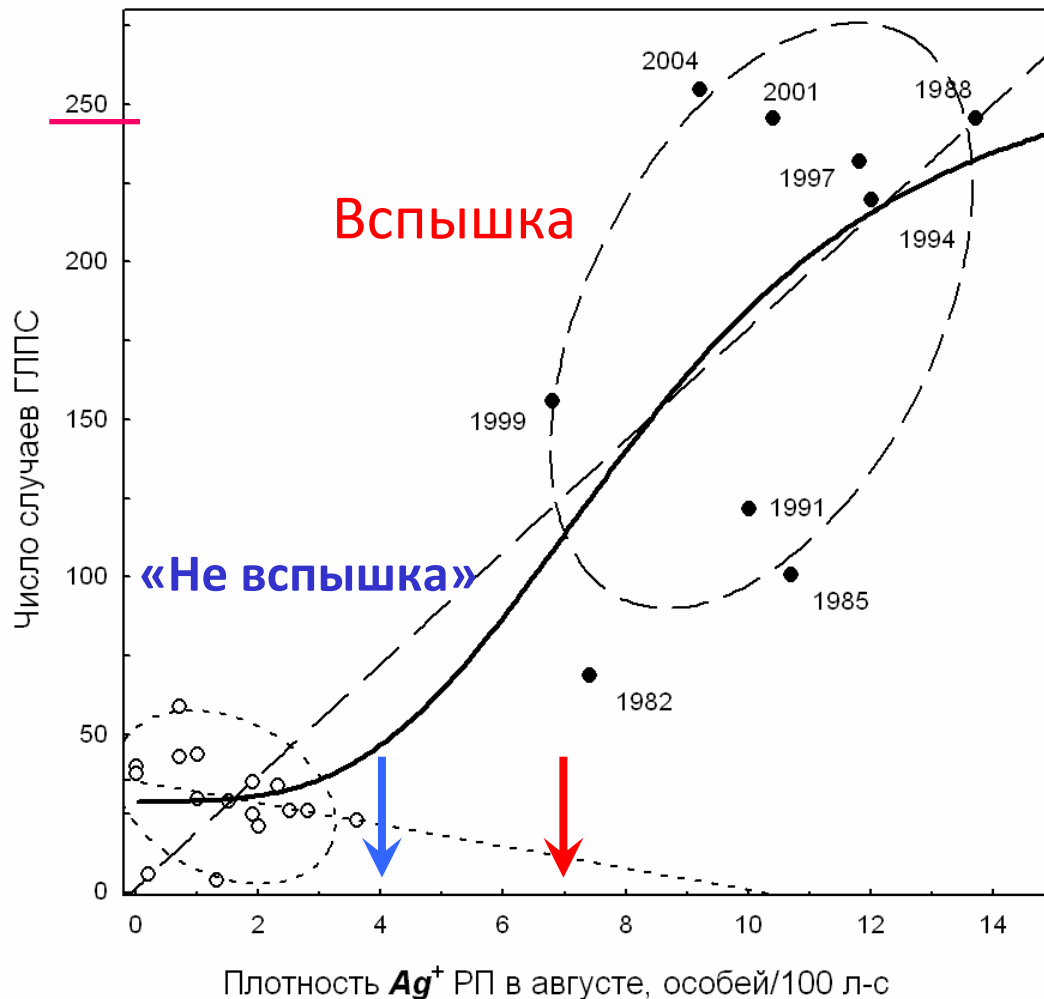


Интервалы
между
Вспышками:

2 года - 3
3 года - 8
4 года - 2



Заболееваемость ГЛПС в г. Ижевске в t-эпидсезоне в зависимости: от плотности Ag^+ РП (особей на 100 л-с) в августе, и сроков начала репродукции (1981-2005).



(многолетний тренд не удален!)

Кружки – годы без раннего
размножения:

$$y = 35.2 - 3.45x;$$

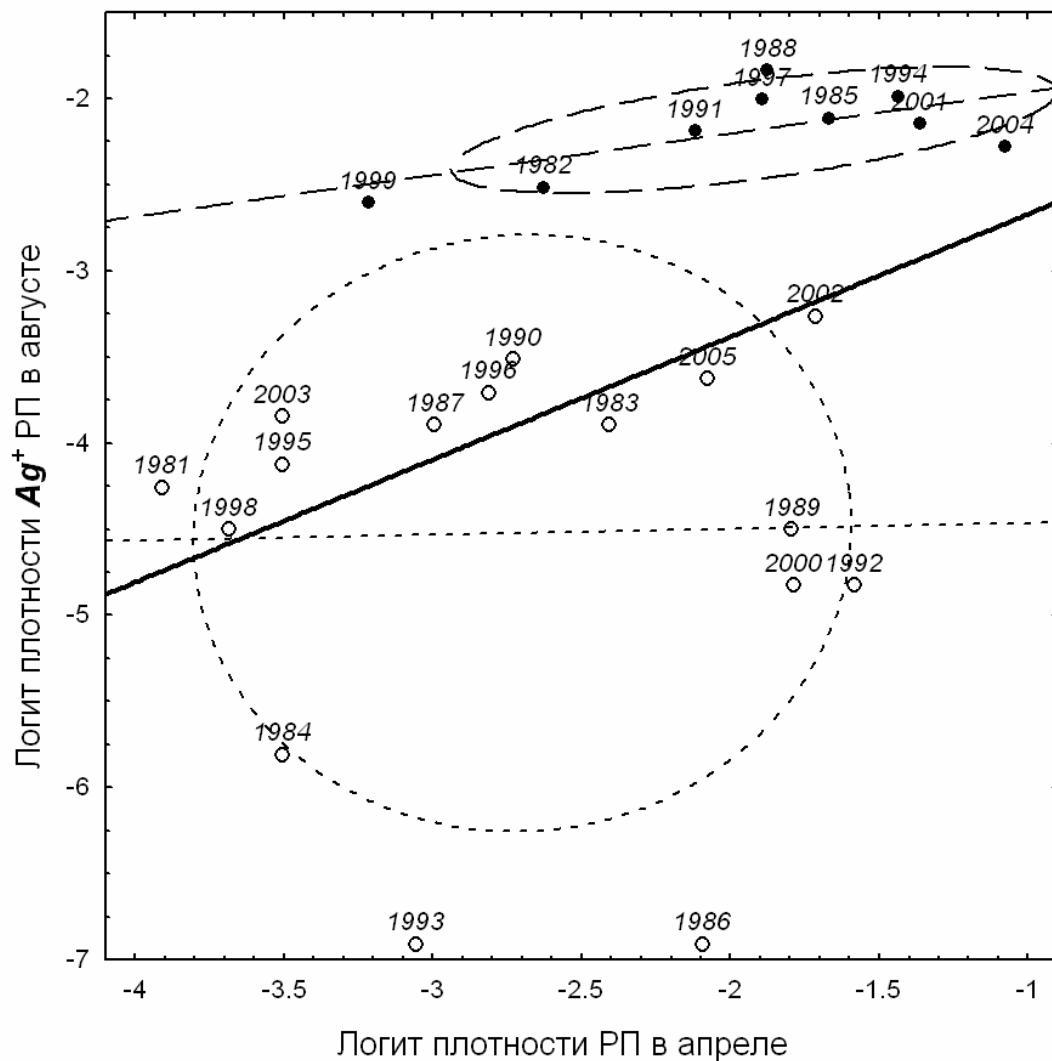
Точки – годы раннего
размножения:

$$y = 1.5 + 17.75x;$$

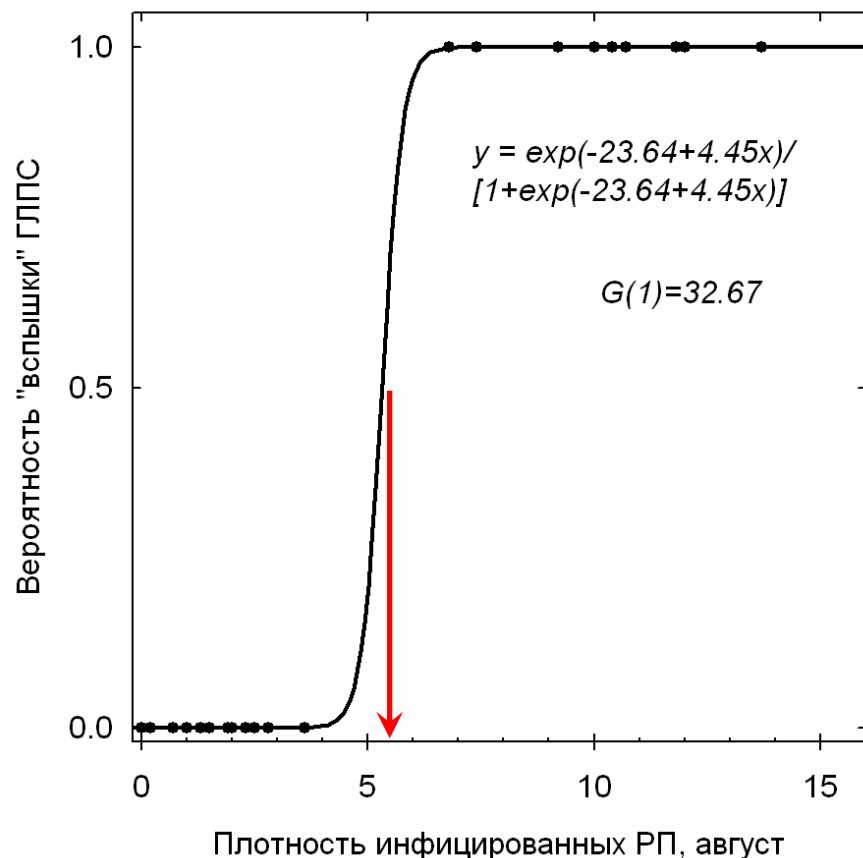
Сплошная жирная линия – все
годы: $R^2=0.82$

$$y = 270.5 - (270.5 - 8.8)/[1 + (x/8.4)^{3.41}]$$

Регрессия плотности Ag^+ РП в августе на общую плотность РП в апреле, в зависимости от срока начала размножения, 1981-2005.

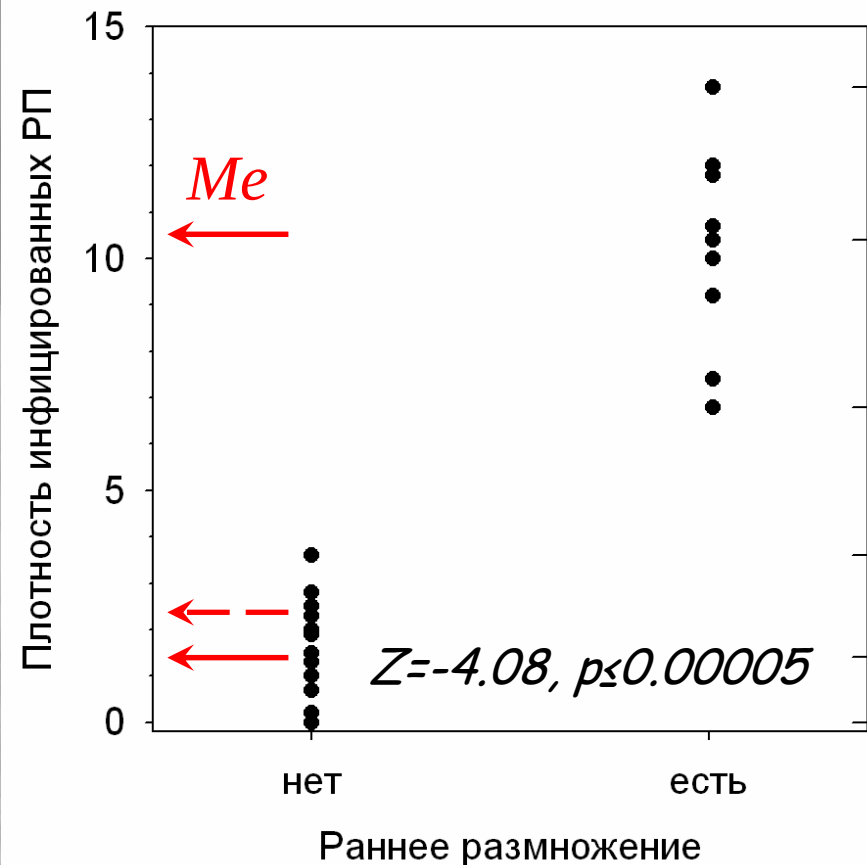


Линии регрессии и доверительные эллипсоиды: кружки и короткий штрих – годы без раннего размножения; точки и длинный штрих – годы раннего размножения; b_1 – угловые коэффициенты сходны, b_0 – различаются ($\chi^2(1)=21.0$), **жирная линия** – «кажущаяся» зависимость Ag^+ от плотности.



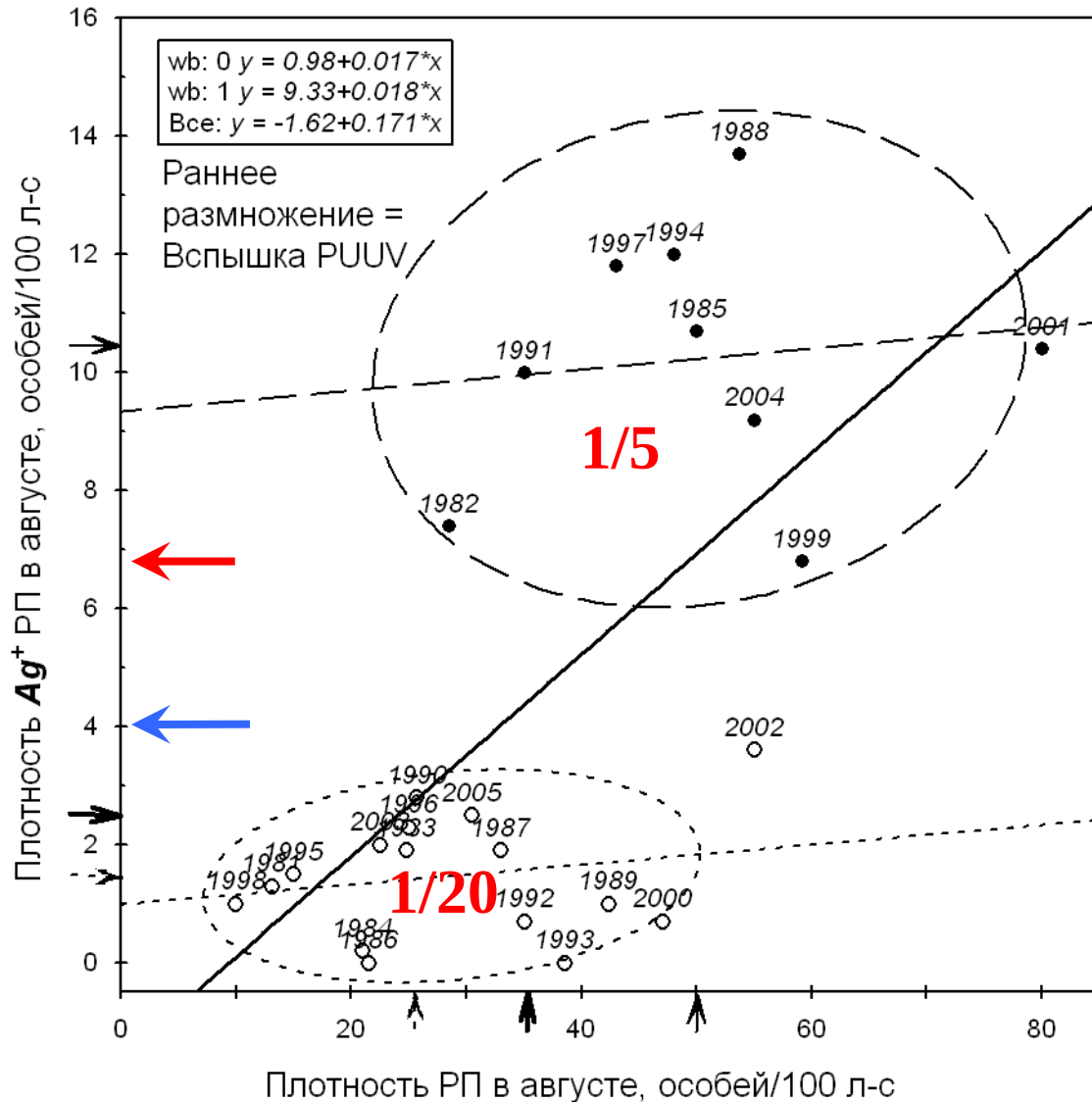
Оценка вероятности «вспышки» ГЛПС в зависимости от активности эпизоотического процесса в популяции РП.

Эпизоотические исследования 1981-2005



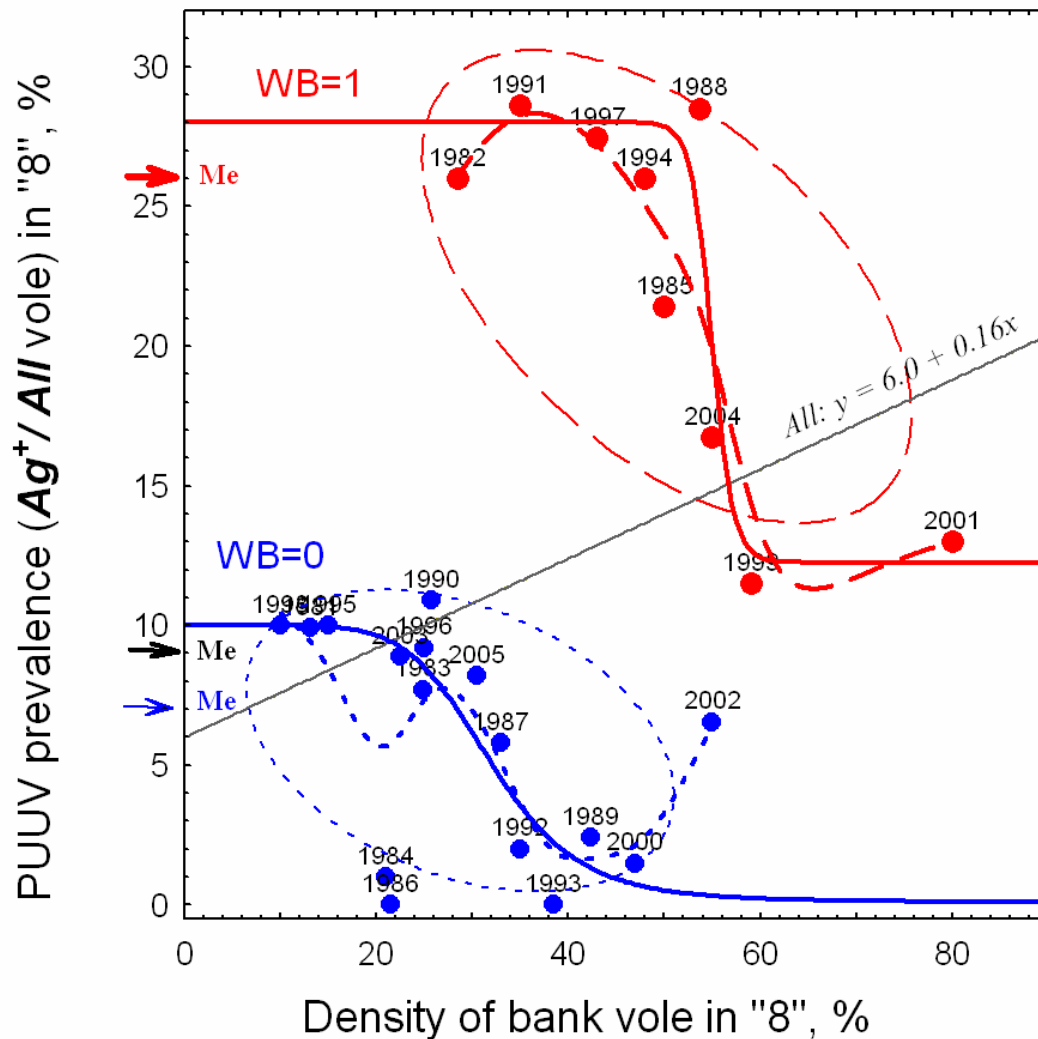
Активность эпизоотического процесса в популяции РП как плотность (особей / 100 ловушек) инфицированных рыжих полевков в августе в годы с наличием или отсутствием зимнего размножения.

Регрессия плотности Ag^+ РП на общую плотность РП, в зависимости от срока начала размножения, август, 1981-2005 гг.



Линии регрессии и доверительные эллипсы: кружки и короткий штрих – годы без раннего размножения; точки и длинный штрих – годы раннего размножения; угловые коэффициенты сходны, свободные члены различаются ($\chi^2(1)=21.0$), жирная линия «кажущаяся» зависимость Ag^+ РП от плотности. Тонкие и толстая черные стрелки – частные и общая медианы.

Регрессия доли Ag^+ РП на общую плотность РП (тренд не удален),
 С учетом срока начала размножения (WB=0; 1),
 август, 1981-2005 гг.



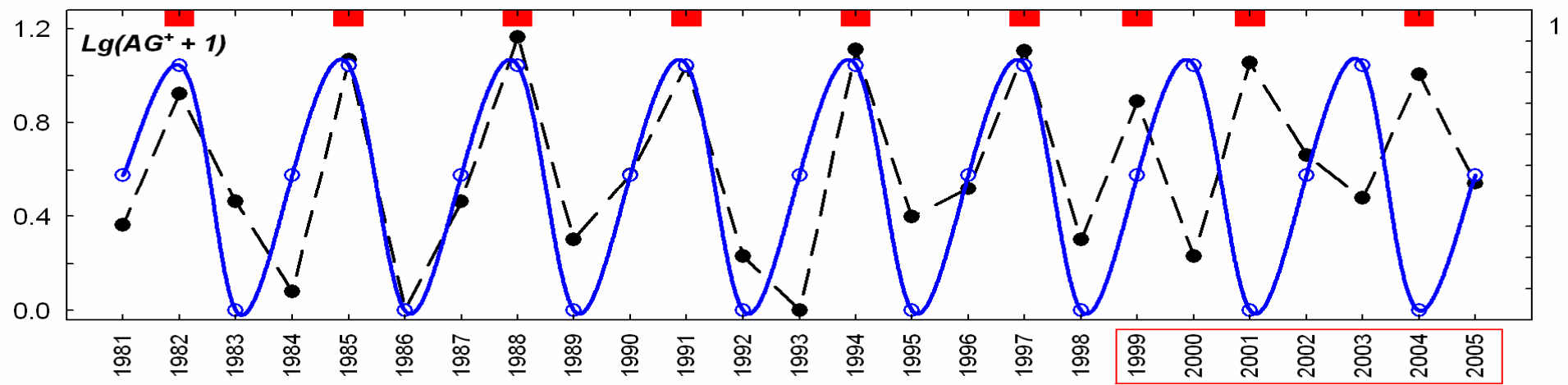
Нелинейная
зависимость от
плотности!

Механизмы (?):

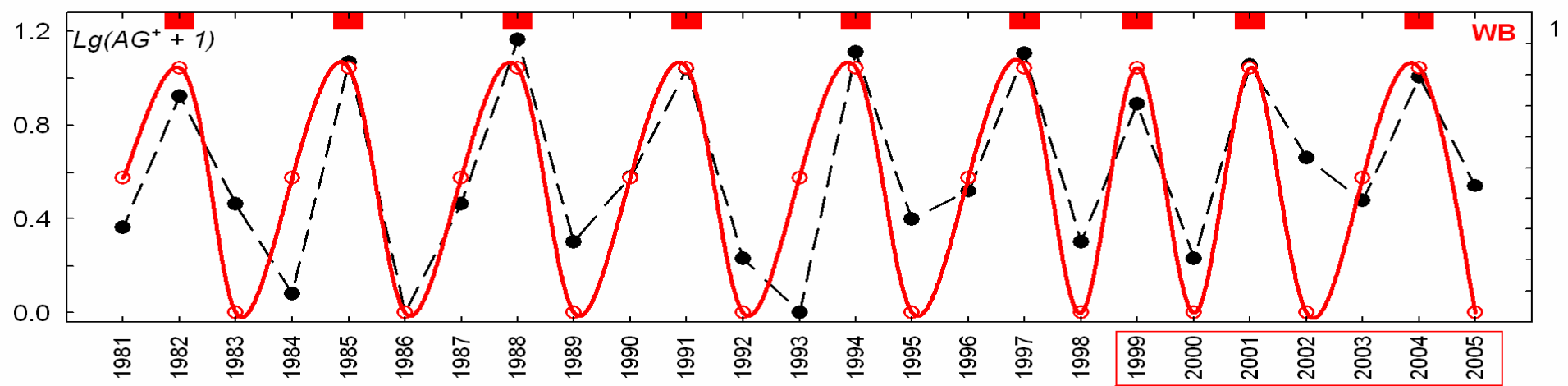
- SIR динамика?
- Врожденный иммунитет
- Эфф. «разбавления»
- П-З социальные эфф.: торможение (блок) созревания сеголеток
- Пресс хищников (???)

Наблюдаемая плотность $\log_e (1+AG^+)$ рыжих полевок (точки) в августе 1982-2005 гг., и динамика (жирная линия), $N(t+1)=1 + 2.8N(t+1)/\{1 + [N(t+1)/4.3]^{24.9}\}$.

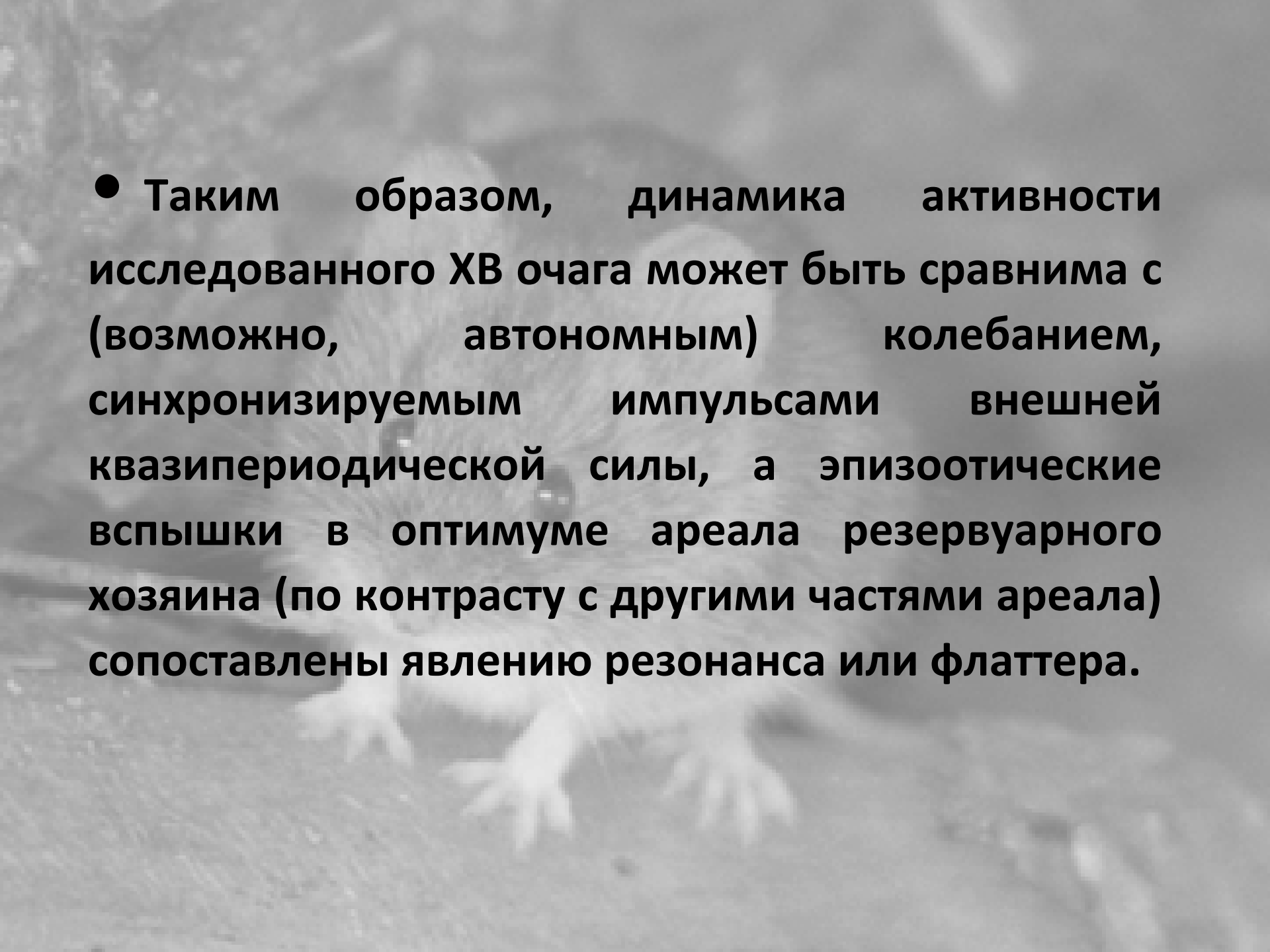
Столбики сверху – зимнее размножение.



$r_{1982-1999} = 0.92, t_{17} = 9.44$ для всего ряда $r_{1982-2005} = 0.56, t_{24} = 3.23$



для всего ряда, с учетом WB: $r_{1982-2005} = 0.91, t_{24} = 10.83$



- Таким образом, динамика активности исследованного ХВ очага может быть сравнима с (возможно, автономным) колебанием, синхронизируемым импульсами внешней квазипериодической силы, а эпизоотические вспышки в оптимуме ареала резервуарного хозяина (по контрасту с другими частями ареала) сопоставлены явлению резонанса или флаттера.

Механистическая (или феноменологическая?) модель

$$N(t+1) = \varepsilon + \alpha N(t) / \{1 + [N(t)/\beta]^\gamma\},$$

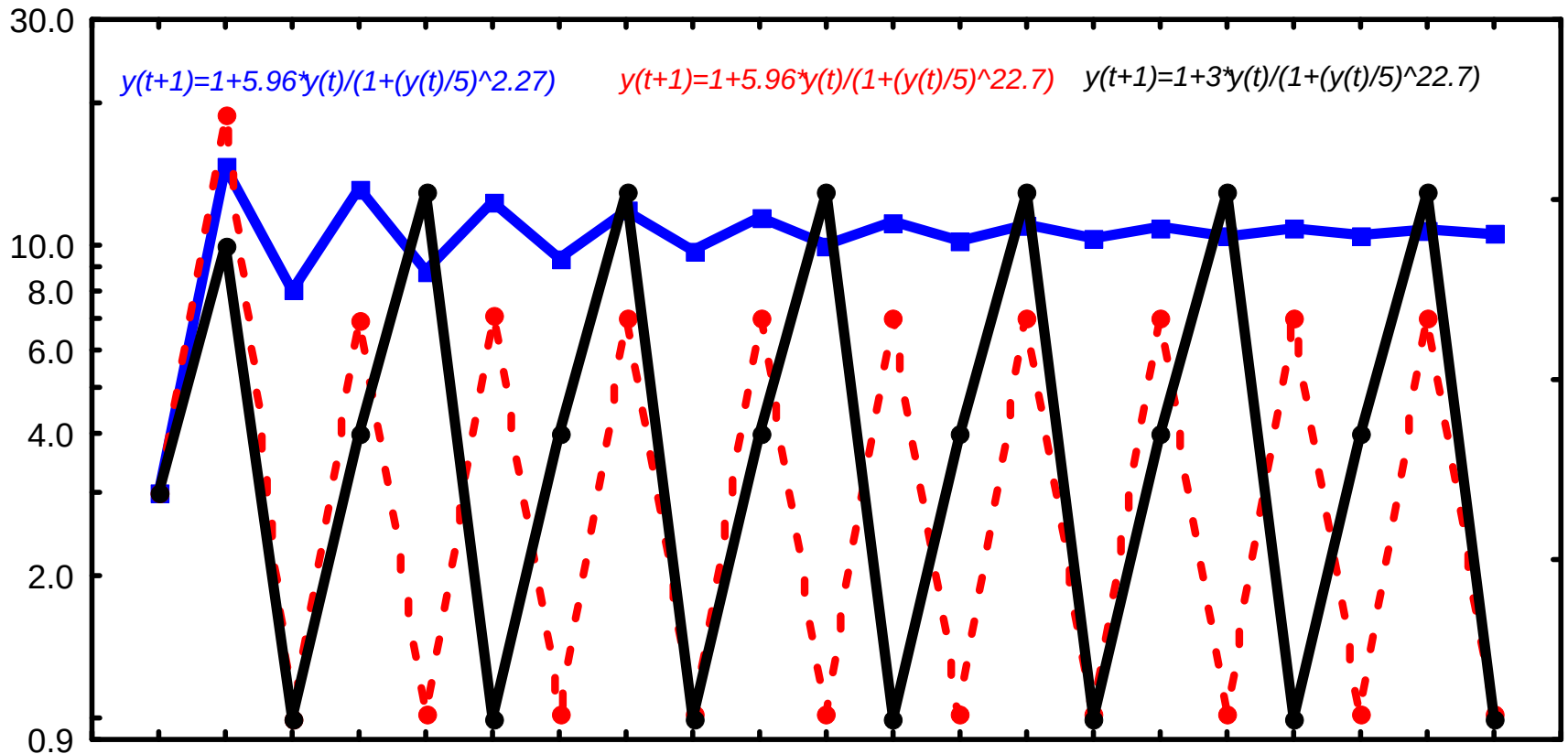
Где $N(t+1)$ и $N(t)$ – плотность инфицированных,

ε – нижний порог (регистрируемости), наличие эмиграции (и вообще пространственной структуры)

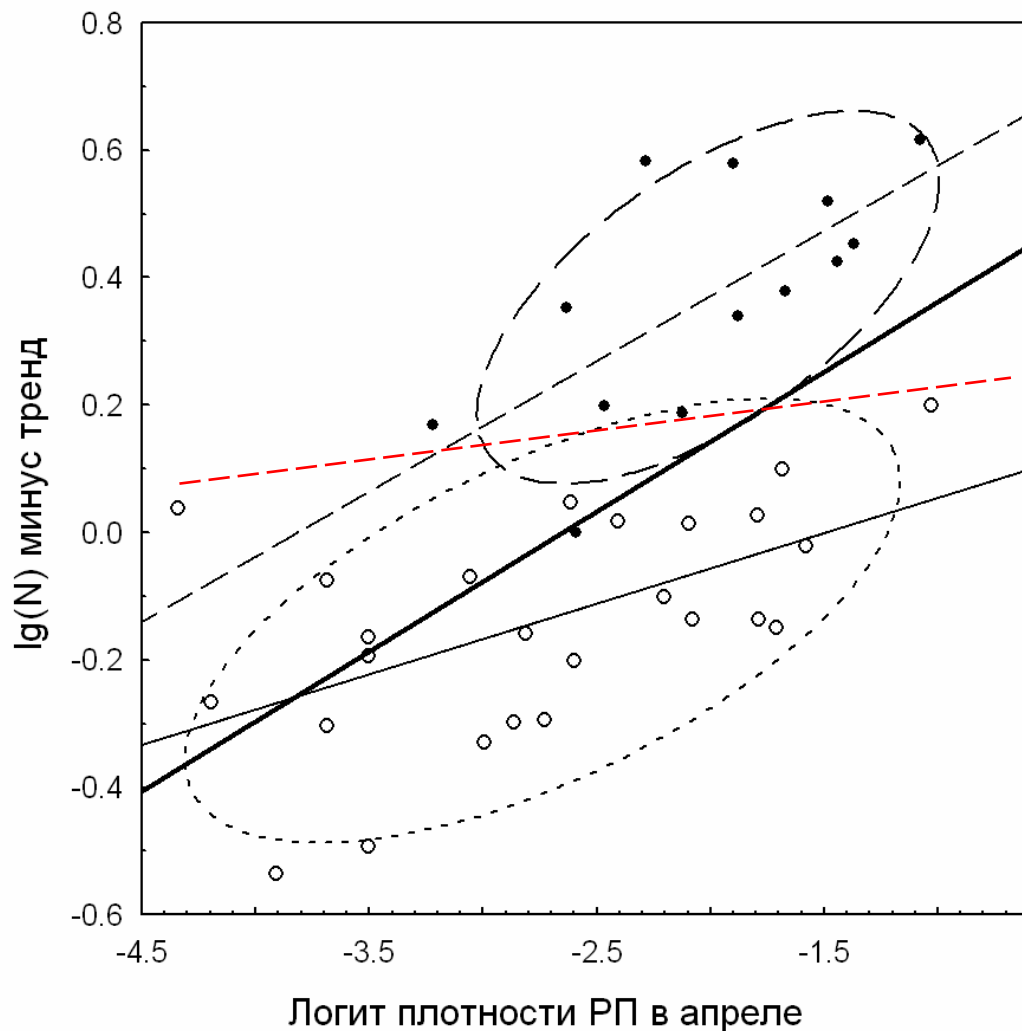
α – естественная скорость роста (воспроизводство инфицированных особей – суррогат i^*n , т.е. контагиозности и рождаемости ср. Холлинг)

β – стационарное состояние

γ – крутизна ступеньки, степень сверхкомпенсации («микс»/коктейль материнские антитела, врожденный приобретенный иммунитет, конечность времени активной экскреции вируса, и наконец, смертность вследствие г.о. хищничества)



Связь логарифма заболеваемости ГЛПС в УР (многолетний тренд удален) в t- эпидсезоне в зависимости от плотности РП в апреле, 1973-2010 гг.



Линии регрессии и доверительные эллипсоиды: кружки и короткий штрих – годы без раннего размножения, $z=0$:
 $y=0.16(0.09)+0.11(0.03)x$;

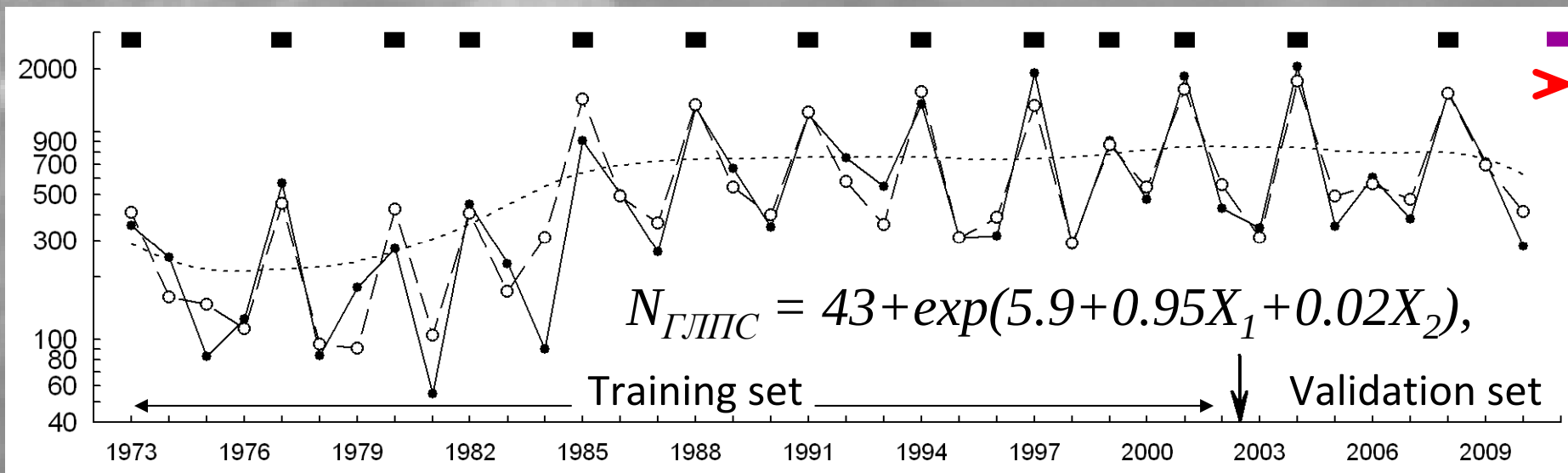
точки и длинный штрих – годы раннего начала размножения: $z=1$:
 $y=0.78(0.14)+0.20(0.07)x$;
 угловые коэффициенты сходны, b_0 - различаются, $\Delta=0.62(0.17)$;
 жирная линия
 $y=0.58(0.12)+0.22(0.04)x$ – «кажущаяся» зависимость от плотности.

Лучшая модель:
 $y=0.42(0.07)+0.21(0.03)z+0.13(0.03)x$

Отбор 1 факторных моделей ($y=\log(N)=b_0+b_i x_i$) для описания и прогноза заболеваемости населения ГЛПС в Удмуртии, эпидсезоны **1973-2010** гг.

Предикторы (X_i)	K			Δ	«Вес»	Prior	Posterior
		-2LogL	G(1)	CAIC	w	desirability	desirability
1. Ранняя репродукция	2	-27.63	39	0	0.994	0.125	0.951
2. Урожай семян липы, (t-1), 0-5	2	-16.99	28.36	10.64	0.005	1	0.037
3. Урожай семян липы (t-1), 0/1	2	-14.66	26.03	12.97	0.002	1	0.012
4. Плотность в июне (t)	2	-6.32	17.69	21.31	2.3E-05	0.063	1.00E-05
5. Плотность в апреле (t)		-1.99	13.36	25.64	2.7E-06	0.125	3.00E-06
6. Плотность в августе (t)	2	3.95	7.42	31.58	1.4E-07	0.032	3.00E-08
7. [H0]	1	11.37		34.36	3.4E-08		
8. Урожай семян ели, 0-5, (t-1)	2	9.17	2.2	36.8	1.0E-08	1	8.00E-08

Число случаев (лог-шкала) заболевания ГЛПС в Удмуртской республике (1973–2010). Данные и прогноз Жигальский и др. 2013.



где, X_1 – зимнее размножение (1 - да, 0 - нет);

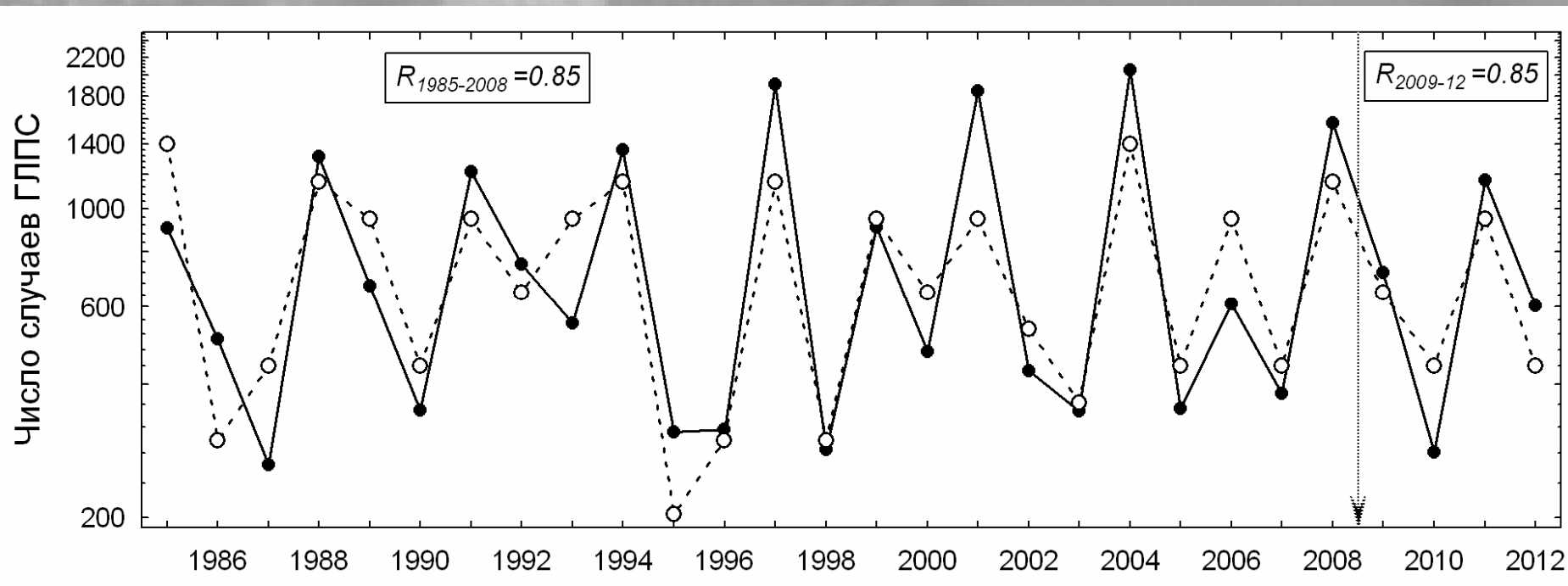
X_2 - Численность РП в апреле, ос./100 л-с.

Прогноз на 2011 г = 1140 случаев (+6%!) (1078 за год зарегистрировано!)

Точки и сплошная линия – наблюдаемые, кружки и штриховая линия – предсказываемые значения, пунктир – тренд. Стрелка разделяет годы наблюдений использованные и неиспользованные для оценки параметров (2003-2010).

Заболееваемость ГЛПС в УР (точки) 1985-2012 гг (эпидсезоны!) и прогноз (кружки) с помощью модели нелинейной (или линейной в логарифмах!) регрессии $\lg(Y)=b_0+b_1*\text{урожай липы}=2.3+0.17*x$.

1985-2008 гг использованы для оценки коэффициентов, CV: 2009-2012



Bottom $\Rightarrow$ up
(не зависимость от плотности)

«Цикличность
кормовой базы»

Зависимость зимней репродукции от обилия зимних кормов (урожая плодов липы предшествующей осенью) модель логит-регрессии

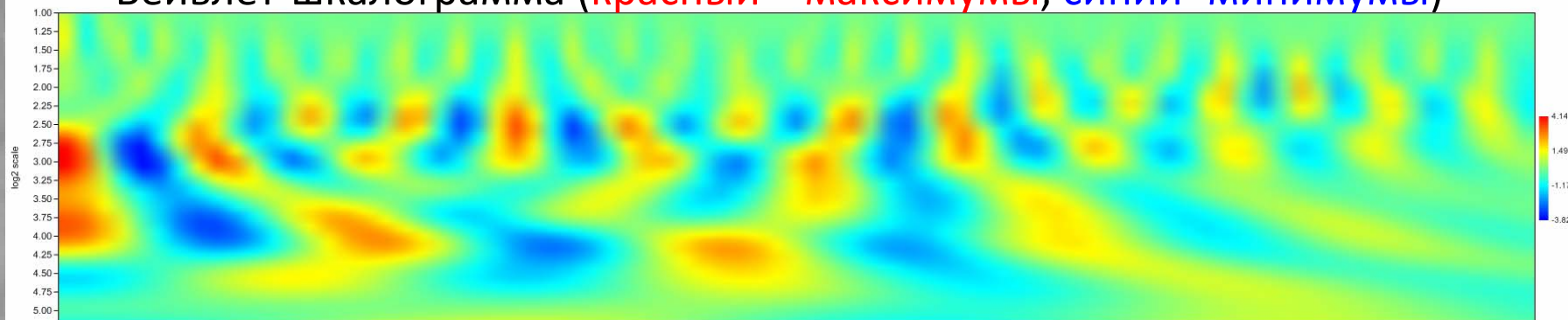


WB=0 | $L \leq 3$: 23 WB=0 | $L > 3$: 3

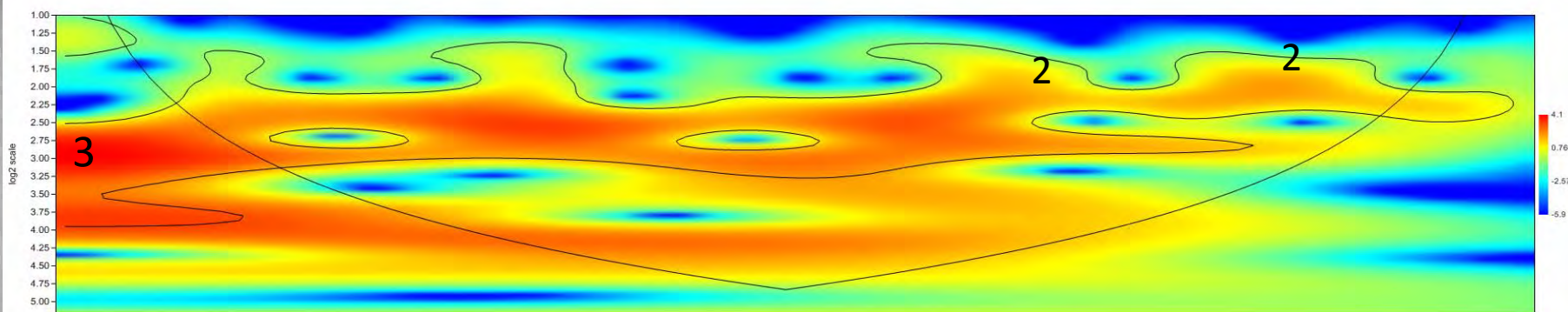
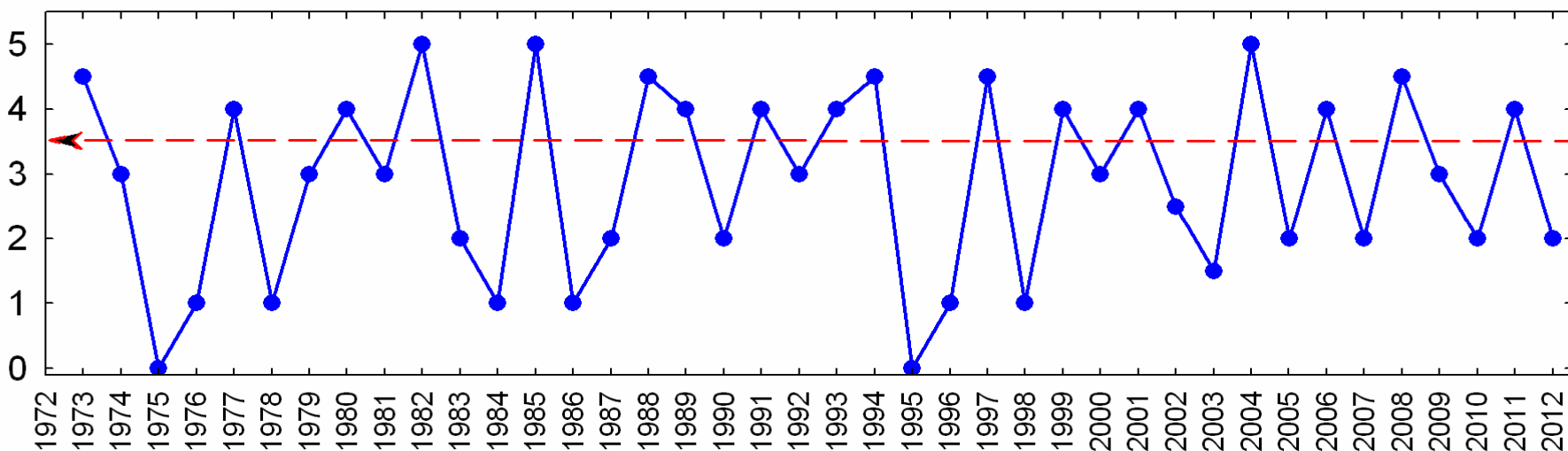
WB=1 | $L \leq 3$: 0 WB=1 | $L > 3$: 14; 1973-2012: $G(1) = 40.34$

Вейвлет-шкалограмма (красный – максимумы, синий -минимумы)

3

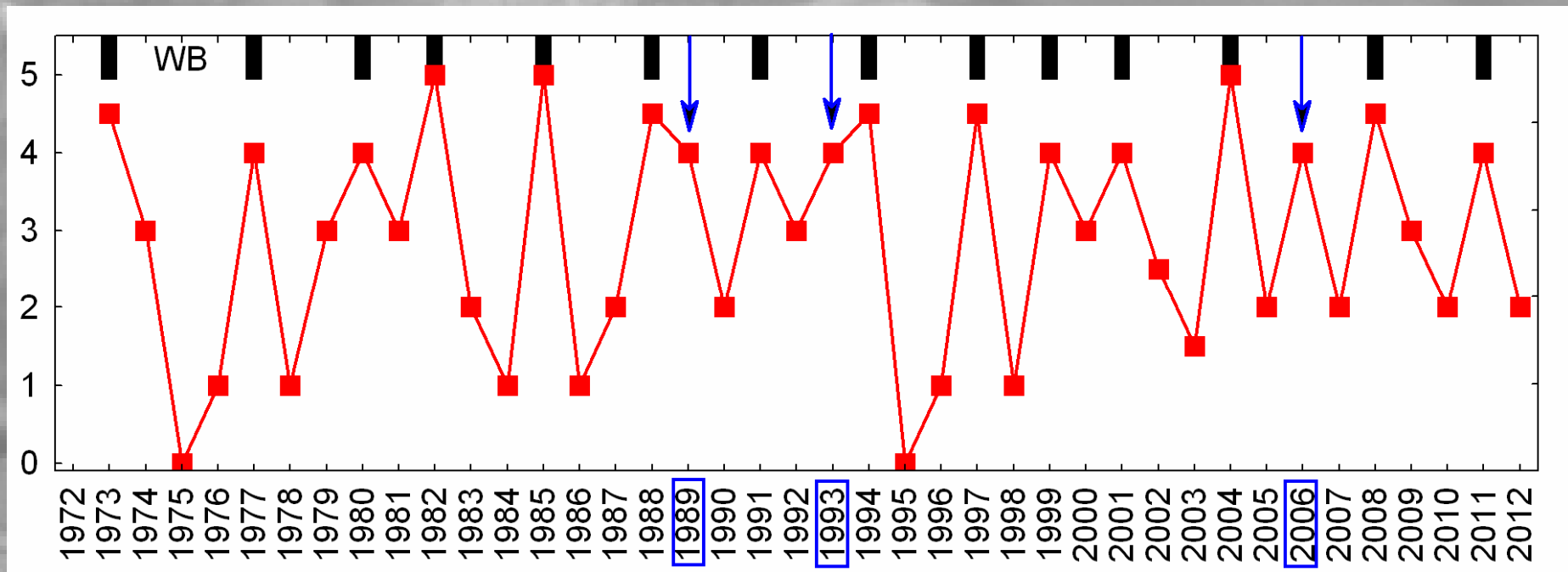


Урожай липы (t-1),
балл шк. Каппера



Вейвлет-спектр (красный – максимумы, синий -минимумы)

Годы отсутствия зимнего размножения как отклика на хорошие кормовые условия (урожай плодов липы 4-5 баллов в t-1)



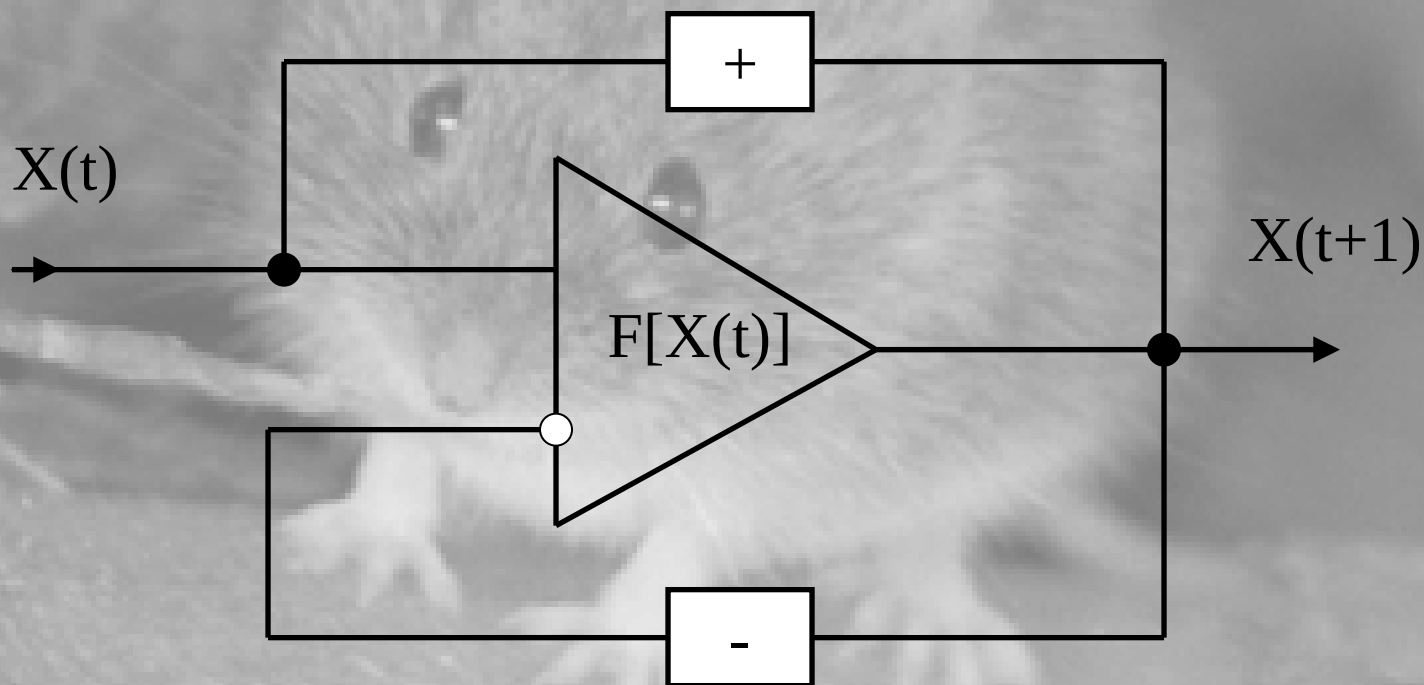
Прогнозирующие уравнения:

$$Lg(NГЛПС_{ур}) = 2.54 + 0.015 * \text{Численность в апреле} \\ + 0.38 * \text{Подснежное размножение}$$

$$Lg(NГЛПС_{Ижевск}) = 1.4 + 0.013 * \text{Численность в апреле} \\ + 0.68 * \text{Подснежное размножение}$$

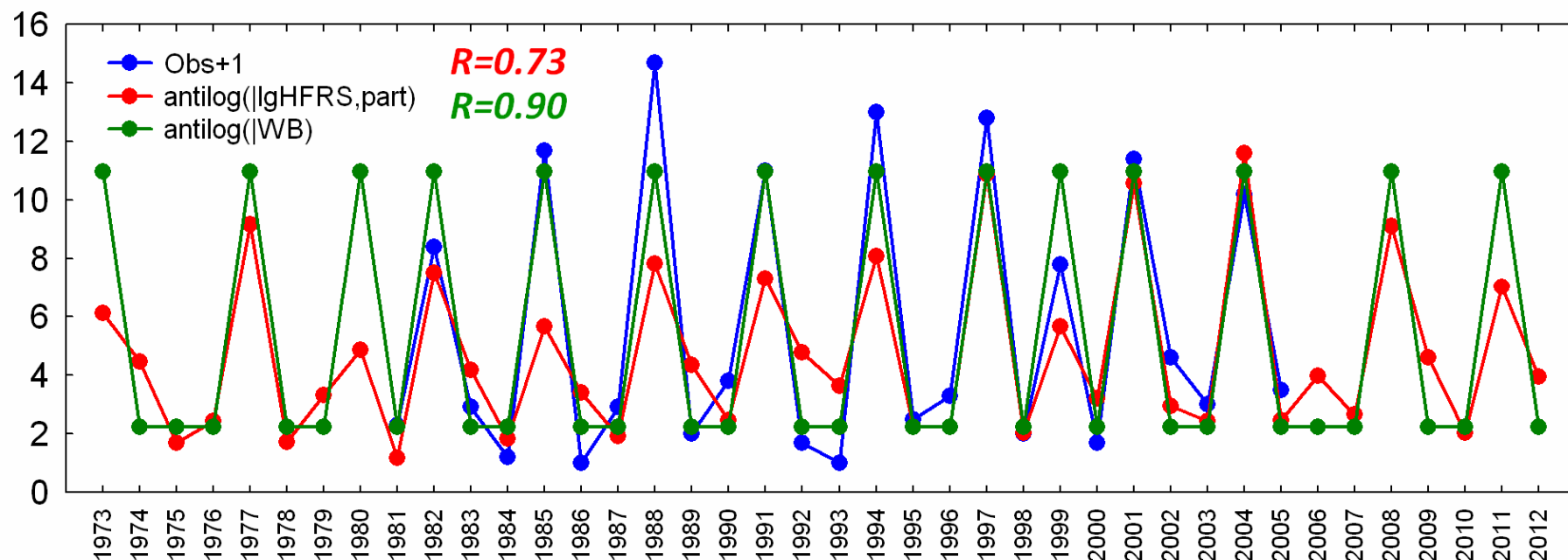
Электронный аналог - усилитель с ПОС и ООС

ПОС: заражение восприимчивых, частота контактов, ...



ООС: переболевшие (не восприимчивые), материнские антитела (2 мес.), **не** созревание сеголеток, хищники, ...

Реконструкция ХВ активности с помощью регрессии на заболеваемость ГЛПС(+часть ряда 1985) или зимнее размножение

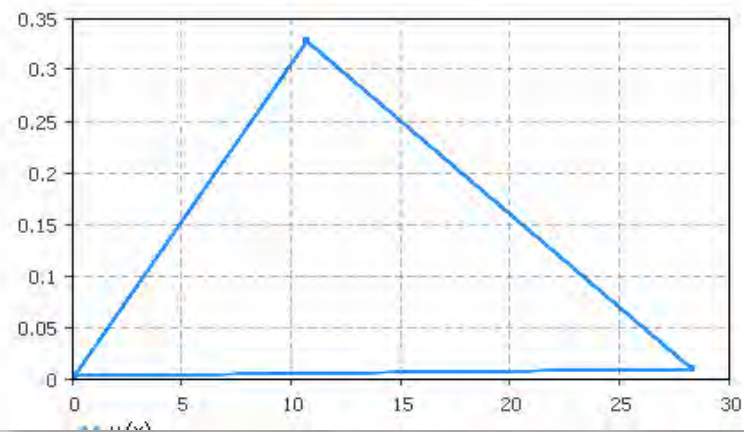
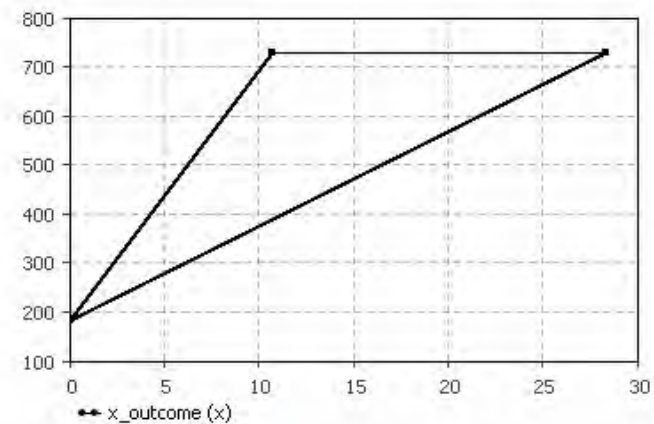
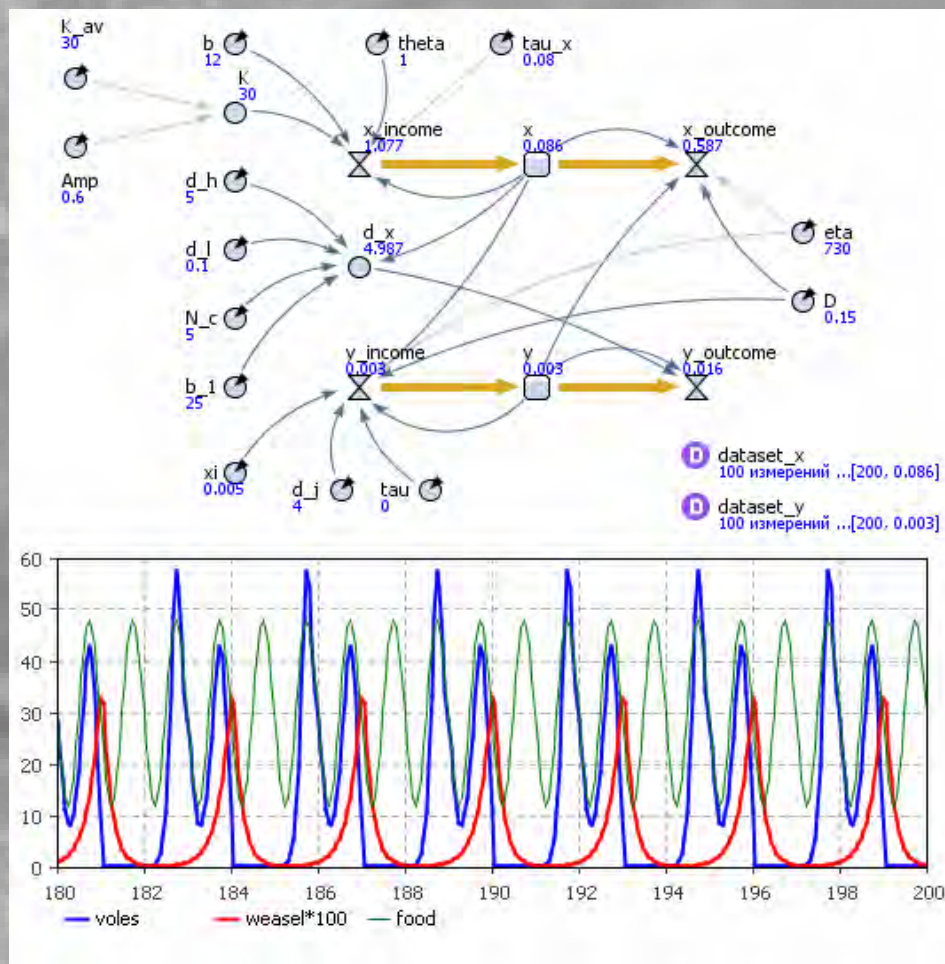


	Mallows' Cp	Eff	wb	LG10UREpSes	Part=1
<u>1</u>	<u>1.57</u>	<u>1</u>	<u>0.9</u>		
2	2.85	2	0.89		0.08
3	3.55	2	0.88	0	
4	4	3	1.03	-0.2	0.2
5	33.73	2		0.9	-0.39
6	42.38	1		0.7	
7	90.35	1			0.17

Заключение

• Наилучший (*minIC*) предиктор для прогноза активности очага ПУУ ХВ и заболеваемости населения ГЛПС – раннее начало репродукции основного хозяина – рыжей полевки,

Которое может быть предсказано по урожаю плодов липы ≥ 4 б. год назад (14:4)



• трехлетние циклы, ...

Благодарности

- *А.Д. Бернштейн*
- *Н.С. Апекиной*
- *О.А. Жигальскому*
- *М.Г. Останиной*
- *А.В. Хворенкову*