

I. EXPERIENȚE ISTORICE DE REDRESARE POST-CRIZĂ

PROVOCĂRILE PANDEMIILOR VIRALE CU TRANSMITERE RESPIRATORIE: DE LA VARIOLĂ LA COVID-19

Mariana Carmen CHIFIRIUC*
Camelia MIHĂESCU**
Grigore MIHĂESCU^{1***}

CHALLENGES OF RESPIRATORY VIRAL PANDEMICS: FROM SMALLPOX TO COVID-19 (Abstract)

Infectious diseases are still in the top of mortality and morbidity causes globally. Currently, we are witnessing the emergence and re-emergence of infectious agents, as a consequence of many factors, among which the vaccine hesitancy, antibiotic resistance, global climate changes influencing the spread of certain pathogens or their vectors. The world's population growth, globalization and increasing proximity to animal reservoirs are risk factors for the emergence of new pandemics. Of all infectious threats, zoonotic diseases are the most problematic today, because animal pathogens can pass from their animal hosts to human, causing transmissible infections, such as the coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), the agent of COVID-19 pandemic. In the context of a permanent epidemiological risk, it is imperative to raise the awareness of the need to improve the surveillance capacity, the real-time reporting of individual cases and outbreaks and to increase the availability of rapid and accessible diagnostic tests. The most effective pandemic control measures remain the epidemiological surveillance, limitation of inter-human contact or with animal infection reservoirs and vaccination, whenever available. However, the implementation of these prevention measures remains a permanent challenge and requires good communication and collaboration at the level of the large population.

Keywords: *pandemic; epidemiology; virus; respiratory transmission; smallpox; influenza; SARS-Cov-2.*

* Profesor, Facultatea de Biologie, Institutul de Cercetare al Universității din București.

** Doctor, Facultatea de Biologie, Universitatea din București.

*** Profesor, Facultatea de Biologie, Universitatea din București.

Introducere

De-a lungul istoriei, omenirea s-a confruntat cu un șir impresionant de epidemii și pandemii, resimțite, pe bună dreptate, ca adevărate calamități și consemnate adesea în documentele vremii, multe dintre acestea, însă, pierdute. În absența cvasitotală a mijloacelor terapeutice, numărul victimelor, raportat la populație, a atins cifre impresionante, ceea ce a condus, uneori, la depopularea unor teritorii și chiar au schimbat cursul istoriei. Unul dintre exemplele cel mai des citate este cel al ciumei bubonice sau septicemice, supranumită „moartea neagră”. Produsă de bacteria *Yersinia pestis*, această boală a omorât, după diferite estimări o treime din populația Europei, Asiei și Africii în a doua jumătate a secolului al XIV-lea și a persistat în focare sporadice pentru încă 200 de ani¹.

Odată cu progresul cunoașterii a fost demonstrată implicarea unor agenți infecțioși în producerea unei serii de boli cronice (meningite, encefalite, scleroza în plăci, diabet, sindromul oboselii cronice, rectocolită hemoragică, boala Wipple, sindromul Guillain-Barré)².

Schimbările globale au modificat arealul de răspândire a anumitor agenți patogeni sau al vectorilor mecanici sau biologici al acestora (țânțari, căpușe, purici, păsări, rozătoare etc.), în timp ce patogenii animali au trecut de la gazdele lor obișnuite, reprezentate de diferite specii de animale la om, generând astfel apariția unor infecții, dintre care unele cu potențial pandemic, așa cum este și cazul coronavirusului SARS-CoV-2, agentul pandemiei COVID-19.

În ciuda faptului că, odată cu descoperirea vaccinurilor și ulterior, a antibioticelor, multe dintre maladiile infecțioase au putut fi eradicate, eliminate sau limitate, acestea rămân și în prezent în topul primelor 5 cauze de mortalitate la nivel global; astfel, infecțiile de tract respirator inferior au reprezentat a patra cauză de mortalitate la nivel global în 2019, fiind responsabile de aproximativ 2,6 milioane de decese³. Sunt descoperiți noi agenți infecțioși, în timp ce dintre cei vechi s-au selectat tulpini cu contagiozitate mare sau cu un nivel înalt de virulență sau rezistență, care generează infecții greu sau imposibil de tratat⁴.

Noțiuni generale privind bolile infecto-contagioase: caracteristici, condiții de apariție, evoluție

Cunoscute încă din Antichitate, bolile infecțioase sunt produse de diferite virusuri, microorganisme (bacterii, fungi, protozoare) sau toxine ale microorganismelor și au câteva caracteristici comune: pot determina o imunitate specifică de durată variabilă; organismul bolnav sau purtătorii asimptomatici pot deveni sursa de îmbolnăvire a indivizilor sănătoși; sunt specifice, în sensul în care aceeași maladie este produsă întotdeauna de același agent cauzal, deși forma clinică a bolii se poate

¹ Rasmussen et alia, 2015; Mackowiak, 2021.

² William, 2003; Mihăescu, Chifiriuc, 2013.

³ Cf. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accesat la 27.04.2021).

⁴ Bhutta et alia, 2014 și <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> (accesat la 27.04.2021).

prezenta sub aspecte variate; în general au evoluție rapidă, ca rezultat al posibilității de transmitere de la un organism la altul (contagiozitate) și indice mare de morbiditate și mortalitate⁵.

Condițiile apariției unui proces infecțios

Pentru inițierea unui proces infecțios la o gazdă sensibilă sunt necesare mai multe verigi, care reprezintă domeniul de studiu al epidemiologiei: prezența unui rezervor sau izvor de infecție (care asigură perpetuarea agenților infecțioși în natură, prin intermediul diferitelor specii animale domestice sau sălbatice sau ale apei, solului etc., de unde se diseminează și contaminează alte organisme), precum și a unor căi de eliminare, transmitere și de pătrundere în organismul sensibil. De cele mai multe ori, rezervorul de infecție⁶ este reprezentat de om sau diferite specii de animale. Microorganismele și virusurile care infectează doar gazdele animale produc infecții transmisibile denumite *zoonoze*, cele care infectează exclusiv omul produc antropozoonoze (variola, varicela, oreionul, poliomielite, gripa, hepatitele, dizenteria bacteriană, febra tifoidă, tusea convulsivă, scarlatina, difteria, sifilisul, gonoreea, lepra). Bolile infecțioase comune omului și animalelor se numesc *antropozoonoze* și au ca izvor de infecție animale domestice sau sălbatice: câinele – pentru rabie, bovinele – pentru vaccină, bruceloză, tuberculoză; șobolanul – pentru salmoneloze, leptospiroze; păsările – pentru encefalite virale etc.⁷

Controlul epidemiologic al agentului patogen transmis de animalele sălbatice este foarte dificil, deoarece agentul infecțios nu poate fi eliminat total. Purtătorii sunt foștii bolnavi care s-au imunizat și nu mai prezintă simptome clinice, dar care, eliminând pentru diferite perioade de timp agentul patogen din organism, pot transmite infecția la organismele receptive. Principalele căi de eliminare și, respectiv, de intrare a agenților patogeni sunt cea intestinală (febrele tifoide și paratifoide, dizenteria, holera, toxiinfecțiile alimentare, hepatita A, poliomielite) și cea respiratorie (difteria, tusea convulsivă, rujeola, variola, varicela, oreionul, gripa, guturaiul). Prin intermediul secrețiilor nazofaringiene și bucale, proiectate în timpul tusei, strănutului, vorbirii, omul bolnav sau infectat răspândește în jur o masă fină de aerosoli constituiți din picături microscopice de secreții încărcate cu agenți patogeni, care își păstrează infecțiozitatea pentru perioade variabile de timp, atașate de particulele inerte. Agenții infecțioși pot fi de asemenea eliminați din organismul infectat prin răni și supurații, urină, secreția lactată sau prin intermediul unui artropod hematofag care se hrănește cu sângele infectat (tifos exantematic, ciurma, encefalitele virale, malaria) sau pe cale iatrogenă (prin intermediul instrumentarului medical) – hepatitele virale cronice, sifilis⁸.

⁵ Chifiriuc et alia, 2011.

⁶ Infecția (lb. latină *infectere* – otravă) reprezintă totalitatea proceselor biologice care se desfășoară în organismul uman sau animal, ca urmare a pătrunderii și multiplicării agenților patogeni (gr. *pathos* – boală, suferință; gr. *geneia*, fr. *génie* – născut, produs al). Cf. Chifiriuc et alia, idem.

⁷ Lazăr, 2017.

⁸ Chifiriuc et alia, 2011.

Evoluția procesului infecțios

Infecția poate evolua inaparent, fără simptomatologie clinică (infecția tuberculoasă inaparentă) sau aparent, cu manifestări clinice, succedate într-o anumită secvență: incubație, debut, perioada de stare și convalescența⁹.

Din punct de vedere epidemiologic, maladia infecțioasă poate evolua pe mai multe niveluri de extindere spațio-temporală și incidentală: i) evoluția sporadică semnifică apariția cazurilor izolate de îmbolnăvire, atât în timp, cât și în spațiu; ii) evoluția endemică este definită prin apariția cazurilor relativ rare de infecție, care se mențin numeric constante într-o colectivitate și care apar cu relativă regularitate, de obicei sezonier, la intervale variabile de timp. Majoritatea indivizilor populației sunt imunizați și, deci, indemni față de agentul infecțios; iii) evoluția epidemică, caracterizează evoluția rapidă a unei infecții într-un interval scurt de timp, cu un număr mare de cazuri clinice într-o colectivitate (cămin, cazarmă, sat, zonă, țară, regiune). Sunt cunoscute și studiate epidemiile de ciumă, gripă, rujeolă, scarlatină; iv) evoluția pandemică (*pan* = tot; *demos* = populație, mulțime de oameni) este aceea în care maladia infecțioasă se extinde foarte rapid pe un teritoriu foarte larg (țări, continente), cu un număr foarte mare de cazuri clinice¹⁰. Este caracteristică infecțiilor virale (de exemplu, infecția gripală) și este favorizată de mijloacele de deplasare rapidă, la distanțe foarte mari.

O boală endemică larg răspândită, cu număr relativ constant de cazuri înregistrate diferite regiuni, nu reprezintă o epidemie. Sunt de asemenea excluse din categoria pandemiilor recurențele sezoniere de gripă, care apar simultan în regiuni extinse ale globului dar nu sunt rezultatul transmiterii și răspândirii aceleiași tulpini de virus. Severitatea unei pandemii este evaluată după numărul de cazuri fatale, cu toate că, de cele mai multe ori, numărul acestora s-a evaluat cu un grad înalt de aproximare și, de regulă, a fost supraevaluat. Un parametru de bază al infecțiozității, care arată numărul indivizilor susceptibili la infecție care pot fi infectați de fiecare persoană bolnavă în cazul unei epidemii este determinarea ratei de reproducere (R_0 sau R_{naught}). Cea mai contagioasă infecție este cea produsă de virusul rujeolic, o persoană infectată putând transmite virusul la alte 9-18 persoane, în comparație cu virusul influenza, la care R_0 este 1.5 sau SARS-Cov-2 ($R_0= 2,8-3.9$).

Față de un agent patogen, absent în mod obișnuit dintr-un areal, populația poate fi foarte susceptibilă. La primul contact cu populația receptivă, agentul patogen declanșează o epidemie explozivă, dar, odată cu instalarea stării de imunitate specifică, incidența maladiei scade. De regulă, în cazul epidemiilor, infecțiile apar la grupa de vârstă lipsită de protecție imunitară sau cu imunitate scăzută, variază ca

⁹ i) *Incubație* (perioadă lipsită de simptome clinice, în care agentul infecțios se localizează și se multiplică la nivelul anumitor țesuturi); ii) *debut* (cu manifestări nespecifice-febră, cefalee, frisoane, dureri musculo-articulare, declanșat în momentul în care numărul de agenți infecțioși și cantitatea de factori de virulență au atins un nivel critic; iii) *perioada de stare*, în care apar simptomele clinice caracteristice, ce ating amplitudinea maximă (poate surveni decesul); în această perioadă organismul se imunizează, iar agentul infecțios este eliminat (dacă organismul nu se sterilizează sub acțiunea factorilor imunitari, apare o *infecție cronică*); iv) *convalescența* (perioada de timp necesară organismului pentru a-și reface echilibrul anterior infecției). A se vedea Lazăr, 2017.

¹⁰ Aceste aspecte sunt prezentate pe larg în Chifriuc et alia, 2011 și Lazăr, 2017.

severitate, nivelul cel mai ridicat de mortalitate înregistrându-se, de regulă, în rândul vârstnicilor sau al altor grupe de risc. Dacă agentul patogen își modifică caracteristicile, epidemia evoluează și într-o populație imunizată, deoarece, față de noile variante antigenice, populația nu posedă anticorpi specifici. În general, pandemiile virale sunt produse de un virus nou, în al cărui genom s-a produs o modificare amplă. Epidemiile sunt condiționate de standardul de viață al comunității. În ultimii 100 de ani, după introducerea terapiei cu antibiotice (mijlocul anilor '40 ai secolului trecut), nu s-au mai înregistrat epidemii bacteriene, dar cele virale au continuat să se succedă la intervale de câteva decenii. Impactul lor a rămas esențial nu doar la nivelul structurilor de sănătate publică și al strategiilor medicale și de cercetare, ci și în ceea ce privește tiparele culturale și mentale¹¹.

Provocări vechi și noi în controlul pandemiilor

Carantinarea

Una dintre primele măsuri de gestionare a pandemiilor a fost carantinarea, introdusă în secolul 14, pentru protejarea de plăgi epidemice a orașelor de coastă. Autoritățile portuare precaute au cerut navelor care veneau din porturile infectate, în Veneția, să rămână ancorate 30-40 de zile (it. *quaranti giorni* – de unde, termenul „carantină”) înainte de acostare¹². În cursul pandemiei COVID-19 a fost aplicată măsura de cordon sanitar, folosită după pandemia de gripă din 1918, care constă în imobilizarea întregii populații de la nivelul zonelor în care au izbucnit focare epidemice și impunerea restricției de a părăsi zona, pentru a stopa răspândirea unei boli¹³.

Analiza profilurilor de răspândire geografică a epidemiilor a permis implementarea unor măsuri de supraveghere epidemiologică a maladiilor infecțioase contagioase, care presupuneau identificarea originii focarului și, ulterior, întreruperea lanțului de transmitere. Prima analiză de acest tip a fost realizată în Londra, în timpul unei epidemii de holeră (infecție bacteriană produsă de *Vibrio cholerae*), de către John Snow (1854), care a decis să înregistreze pe hartă răspândirea cazurilor; în acest fel, cercetătorul a relevat aglomerarea cazurilor în jurul unei pompe de alimentare cu apă contaminată¹⁴.

Vaccinurile

Un rol esențial în combaterea agenților infecțioși cu potențial pandemic l-au avut și îl au vaccinurile. Vaccinurile sunt produse biologice care conțin bacterii vii cu virulență atenuată, bacterii omorâte, toxine modificate (anatoxine), virusuri infecțioase, dar cu virulență atenuată, respectiv virusuri inactivate și care, introduse pe o cale adecvată în organismul uman sau animal, stimulează reactivitatea imunitară, generând o stare de protecție temporară față de agentul infecțios din care au fost preparate. Preparatul vaccinal trebuie să fie *eficient*, adică să inducă un răspuns imun

¹¹ Cf. Foucault, 1972, 1996; 2005; Burghel, 2015.

¹² Stuard, 2002; Gensini et al., 2004.

¹³ Spinney, 2020.

¹⁴ Snow, 1854; 1855; 1857.

protector, a cărui memorie să se păstreze în timp și, pe de altă parte, să prezinte un grad înalt de siguranță, adică să nu determine efecte secundare defavorabile. Administrarea unui vaccin se face pe baza unei strategii bine definite. Scopul vaccinării poate fi *eradicarea* (dispariția agentului patogen, consecutiv acțiunii de vaccinare), *eliminarea* (dispariția manifestărilor clinice, deși agentul patogen se păstrează în populația umană sau animală) sau *limitarea* (controlul unei maladii infecțioase până la un nivel la care nu mai reprezintă o problemă de sănătate publică).

De-a lungul timpului, au fost acumulate observații empirice referitoare la faptul că vindecarea unor maladii infecțioase foarte grave, precum variola, era urmată de o stare de rezistență permanentă la reinfecție sau cel mult de forme ușoare de îmbolnăvire. Plecând de la aceste observații, s-a trecut la infectarea artificială a persoanelor sănătoase în scopul declanșării unei îmbolnăviri ușoare, care să instaleze starea de imunitate, prin inhalarea mojaratului de cruste uscate, recoltate de la cei trecuți prin boală (procedeu denumit variolizare, introdus în Anglia de Lady Mary Wortley Montague în primele decade ale secolului al XVII-lea, care s-a practicat o perioadă, cu toate riscurile îmbolnăvirii cu severitate necontrolată, datorită cantității mari de virus inhalat)¹⁵. Ulterior s-a utilizat pentru imunizarea antivariolică un preparat recoltat din leziunile pustulare de pe ugerul vacilor infectate cu virusul care produce vaccina (*cowpox*), un virus asemănător virusului variolei (*smallpox*). Acest preparat a fost obținut și utilizat de fermierul englez Benjamin Jesty (1774). Acesta a observat că fermierii care se infectează cu virusul vaccinii devin rezistenți la infecția cu virusul variolei. Nu se știe dacă medicul veterinar Edward Jenner (1796) a făcut aceeași observație sau a preluat ideea lui Jesty, dar, după ce a suferit o infecție variolică gravă la vârsta de 7 ani, Jenner, a introdus ulterior, ca medic, vaccinarea variolică¹⁶. Variola este până acum singura viroză controlată și eradicată prin vaccinare globală. Succesul cu privire la eradicare are două explicații: virusul nu are rezervor animal natural și este un virus cu genom ADN, mult mai stabil din punct de vedere genetic. Ultimele cazuri de îmbolnăvire s-au înregistrat în anii 1978-79. Călea de abordare a lui Jenner pentru obținerea preparatelor virale utilizabile ca vaccinuri umane este folosită și în prezent, implicând utilizarea unor virusuri de la mamifere sau de la păsări, înrudite antigenic cu diferite virusuri umane. Noile vaccinuri obținute pe calea clasică a lui Jenner se sprijină pe tehnicile de genetică virală și biologie moleculară. De exemplu, virusul vaccinal este utilizat în prezent pentru obținerea, prin tehnicile de inginerie genică, a unor vaccinuri recombinante, capabile să exprime genele care codifică pentru un anumit antigen viral față de care se dorește obținerea imunizării (virusul hepatitei B, virusul turbării, virusurile herpetice, virusul SARS-CoV-2) inserate în genomul lor.

Louis Pasteur a fundamentat științific practica producerii și utilizării vaccinurilor. Denumirea de „vaccin” dată de Pasteur, în amintirea produsului recoltat de Jenner din leziunile de pe ugerul vacilor infectate cu virusul *cowpox* s-a păstrat pentru toate produsele folosite în practică, pentru a crea o stare de rezistență preventivă față

¹⁵ Smith, 2011.

¹⁶ Smith, 2011.

de eventualul contact cu agentul patogen. L. Pasteur a demonstrat că proprietățile biologice (patogenitatea și virulența) ale bacteriilor și virusurilor patogene nu sunt fixe. În anumite condiții, aceste proprietăți se pot diminua prin anumite artificii de tehnică, așa încât un agent virulent care de regulă determină o infecție mortală, poate fi transformat într-un agent care produce o infecție ușoară, fără semne clinice, dar creează o rezistență foarte solidă¹⁷.

Antibioticele

În ceea ce privește antibioticele, chiar dacă se poate spune că acestea au salvat sute de milioane de vieți în ultimii 80 de ani, de când au fost introduse în clinică, succesul fără precedent al antibioterapiei, la sfârșitul anilor '60, a condus la o concluzie pripită în comunitatea științifică, aceea că „...este timpul să închidem cartea despre bolile infecțioase și să declarăm câștigat războiul împotriva ciumei”¹⁸. Emergența și diseminarea bacteriilor patogene rezistente, însă, simultane cu utilizarea nejudicioasă a antibioticelor, atât pentru tratamentul infecțiilor umane, cât și în sectorul veterinar (de multe ori ca aditivi alimentari pentru prevenirea infecțiilor) și agricol a făcut ca această mare descoperire a secolului al XX-lea să își piardă rapid eficacitatea, rezistența la penicilină fiind semnalată la scurt timp de la utilizarea penicilinei pentru tratarea soldaților în timpul celui de-al Doilea Război Mondial¹⁹. Rezistența la antibiotice a devenit astfel una din cele mai mari amenințări pentru sănătatea publică, tendința fiind crescătoare. Datele privind frecvența tulpinilor bacteriene rezistente la antibioticele de ultimă linie în țările europene participante la programul EARS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance*)²⁰ evidențiază faptul că România ocupă de cele mai multe ori primele locuri printre țările europene în ceea ce privește magnitudinea fenomenului antibioretistenței. Pe de altă parte, bolile infecțioase care fuseseră controlate în trecut prin administrarea vaccinurilor au cunoscut o recrudescență în ultimul deceniu, mai ales pe fondul emergenței curentului anti-vaccinist, ce tinde să pericliteze tot mai mult practica vaccinării²¹.

Epidemii și pandemii virale cu cale de transmitere respiratorie

Pandemiile de variolă

Pandemiile de variolă au făcut de-a lungul timpului circa 300 milioane de victime. Agentul infecțios este un poxvirus (*smallpox*), care produce o erupție (*rash*) sistemică, febrilă, după o perioadă de incubație de 10-14 zile. După incubație, în 1-2 zile se produce erupția pe mucoasa bucală, față, extremități și mai puțin pe trunchi. Leziunile fac crustă și cad la aproximativ 14 zile. Variola majoră are o mortalitate de 30%, iar cea minoră, de 1%²². Mai mult de jumătate dintre supraviețuitorii rămân cu

¹⁷ Mihăescu et alia, 2009.

¹⁸ Spellberg et alia, 2008.

¹⁹ Gaynes, 2017.

²⁰ European Antimicrobial Resistance Surveillance, <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> (accesat la 27.04.2021).

²¹ Dubé et alia, 2015.

²² Thèves et alia, 2014.

cicatrice pe tegumentul feței. Variola este una dintre cele mai problematice boli infecțioase transmisibile din istoria omenirii. Diseminarea bolii a fost corelată cu creșterea și mobilitatea populației globului.

Originea virusului nu este elucidată, dar cele mai vechi dovezi istorice evidențiază prezența acestei boli în Egiptul antic, unde s-au descoperit mumii din perioada 1580-100 î.Ch. care prezentau cicatricile caracteristice (inclusiv mumia lui Ramses al V-lea, păstrată în muzeul din Cairo²³; primele mențiuni în documentele scrise despre variolă în Egipt au fost făcute de Aaron din Alexandria în 622 î.Ch.²⁴, în timp ce prima descriere clinică aparține medicului persan Al-Razi, în 910 î. Ch.²⁵. Introducerea bolii în Europa s-a produs cel mai probabil în timpul războaielor și invaziilor hunice și ulterior, maure. Cu toate că ipoteza este încă dezbătută, se consideră că virusul *smallpox* ar fi putut fi una dintre cauzele posibile ale așa-numitelor Pesta din Atena (din timpul războaielor peloponesiace, 430 î.Ch.) și Pesta antonină (155-180), care au făcut milioane de morți și au avut numeroase consecințe în plan social și politic. În cazul pestei antonine, istoricii cred că virusul a fost adus de soldații romani, după războiul cu parții din Orientul Mijlociu²⁶. Epidemia a pus capăt unei perioade de peste 200 de ani de Pax Romana, timp în care imperiul a cunoscut apogeul puterii. După anul 180, au apărut numeroase zone de instabilitate (războaie civile), accentuate de invaziile barbare²⁷. Între secolele al XI-lea și al XIII-lea, variola a fost răspândită de cruciați în Europa, iar la sfârșitul secolului al XV-lea și începutul secolului al XVI-lea, boala a fost introdusă în Lumea Nouă, odată cu expedițiile conchistadorilor spanioli și portughezi, dar și prin intermediul sclavilor aduși din Africa de Vest. Alături de rujeolă, tuse convulsivă, varicelă, ciumă bubonică, tifos și malarie, variola reprezintă un model de studiu pentru evoluția pandemică și consecințele dezastruoase pe care le poate produce un agent infecțios nou, atunci când aceasta pătrunde într-un alt areal geografic și afectează populații neimunizate (câteva milioane de morți, depopularea sau chiar dispariția anumitor populații indigene din America Precolumbiană)²⁸.

Pandemiile gripale sunt produse de virusuri gripale care au un genom ARN segmentat (8 segmente pentru cele de tip A și B, și 7 segmente pentru cele de tip C). Prin reasortarea acestor segmente, rezultă noi variante antigenice. Virusurile gripale au cele mai înalte rate de mutație, în urma cărora rezultă diferite variante antigenice. Variantele antigenice limitate nu determină epidemii.

Pandemiile de gripă sunt produse numai de subtipurile de virus A (pentru că au rezervor animal), al căror genom se reasortează cu genomul virusurilor infecțioase pentru păsări. Subtipurile de virus A infecțioase pentru om, infectează de asemenea porcul și păsările, în special pe cele acvatice. Condiția reasortării genomice este ca cele două tulpini virale (umană și aviară) să infecteze simultan aceeași celulă.

²³ Hopkins, 1980; Ruffer, Ferguson, 1911.

²⁴ Behbehani, 1983.

²⁵ Fenner et alia, 1988.

²⁶ Brunn, 2006.

²⁷ Sabbatini, Fiorino, 2009.

²⁸ Thèves et alia, 2016.

Creuzetul reasortării este reprezentat de celulele tractului respirator al porcului, infectat concomitent de virusurile umane și aviare.

Cele 4 pandemii majore ale secolului XX produse de virusul gripal de tip A au fost: i) *gripa spaniolă* (1918), a cărei origine este controversată: China, orașul Kansas (SUA) sau Etaples (Franța). Majoritatea opiniilor consideră că virusul a fost adus de muncitorii chinezi în Europa. A fost prima pandemie produsă de H1N1, un virus al cărui genom s-a reasortat cu genomul unui virus aviar în tractul respirator al porcului, de unde a trecut la om. Spania, neutră în Primul Război Mondial, nu a cenzurat sever presa, astfel încât serviciile de telefonie au raportat-o în 1918 și de aici i s-a atribuit numele de „gripa spaniolă”. Neobișnuit de virulentă, pandemia a dispărut complet după 18 luni, în aprilie 1919. În primele 6 luni au murit 50 de milioane de oameni²⁹, dar numărul total al victimelor depășește 100 de milioane; multe țări nu au înregistrat victimele (URSS postrevoluționară), în Africa subsahariană au murit circa 1,5 milioane de persoane, iar în India a dispărut o generație întreagă (17 milioane)³⁰. Epidemiile de gripă fac victime, de regulă, la cei doi poli ai vârstelor, dar gripa spaniolă a ucis mai mulți tineri³¹. Alte opinii afirmă că virusul n-ar fi fost mai virulent decât tulpinile pandemiilor anterioare, dar condițiile specifice perioadei au creat terenul favorabil propagării virusului și expresia potențialului virulent: malnutriția, igiena precară amplificate de războiul recent încheiat, au aglomerat așezămintele medicale și au favorizat suprainfecțiile bacteriene³².

În 1918, vaccinurile și antibioticele eficiente pentru prevenirea gripei și tratarea pneumoniei bacteriene secundare erau încă la zeci de ani distanță, virusurile gripale fiind izolate în perioada 1933-1936, iar primele vaccinuri antigripale fiind disponibile în perioada 1942-1945³³. Este cunoscut faptul că epiteliul tractului respirator, după infecția virală exprimă un grad înalt de sensibilitate la infecțiile bacteriene, care amplifică patologia. În absența antibioticelor, cele mai multe decese s-au datorat probabil suprainfecțiilor bacteriene. Persoanele care se îmbolnăveau utilizau remedii sau medicamente ineficiente, iar unii medici prescriau consumul de alcool ca mijloc de prevenire a infecțiilor. Eforturile de combatere a focarelor s-au bazat în esență pe intervenții non-farmaceutice cum ar fi carantina, închiderea școlilor, interzicerea adunărilor publice și prevenirea infecțiilor, cu ajutorul măștilor faciale din tifon, eficiente în prevenirea infecțiilor bacteriene, dar cu pori de diametru prea mare pentru a putea opri trecerea virusurilor, care au dimensiuni mult mai mici decât bacteriile. Cu toate limitările, aceste măsuri au condus la reducerea semnificativă a mortalității³⁴. Foarte important până în perioada actuală, s-a constatat de asemenea că renunțarea prematură la aceste intervenții a condus la accentuarea valului pandemic. Gripa spaniolă rămâne cea mai severă pandemie înregistrată din

²⁹ Tauberger, Morena, 2006.

³⁰ Johnson, Mueller, 2002.

³¹ Daly et alia, 2007.

³² Humphries, 2013.

³³ Barberis et alia, 2016; <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/pandemic-timeline-1930-and-beyond.htm> (accesat la 27.04.2021).

³⁴ Markel et alia, 2006.

istorie, care a arătat în același timp necesitatea și urgența îmbunătățirii sănătății publice, ceea ce a condus la progrese importante în cercetarea biomedicală, planificarea sănătății publice și eforturile de cooperare internațională.

Astfel, la venirea celei de-a doua pandemii, care a urmat după aproape 40 de ani, țările au fost mult mai bine pregătite³⁵; ii) *gripa asiatică* (1957), cauzată de H2N2 a început în Hong Kong și s-a răspândit în China – SUA – Anglia (1,4 milioane de morți). Al doilea val al pandemiei (1958) a provocat 1,1 milioane de decese. Noul virus H2N2 a rezultat prin reasortare genomică între virusul gripal aviar și uman. Rata mai scăzută de mortalitate poate fi explicată prin faptul că pandemia a fost precedată de descoperiri medicale importante, respectiv descoperirea penicilinei în 1929, care a făcut posibil tratamentul infecțiilor bacteriene supra-adăugate și confirmarea etiologiei virale a infecției gripale, în anul 1931, ceea ce a permis canalizarea eforturilor în direcția dezvoltării unor metode adecvate de diagnostic și prevenție, inclusiv prin vaccinare. Mai mult, în anii '40 ai secolului trecut, secțiile de terapie intensivă au fost dotate cu sisteme de ventilație artificială, care au permis gestionarea cazurilor clinice severe; iii) *gripa Hong Kong* (1968-1970), pandemie cu epicentrul în Hong Kong, produsă de H3N2, a provocat între 500.000 și 2 milioane de victime³⁶. Controlul extinderii pandemiei s-a realizat printr-o combinație de măsuri constând în vaccinare, spitalizarea cazurilor complicate și administrarea antibioticelor pentru tratamentul pneumoniei secundare cu etiologie bacteriană. Din păcate, în majoritatea țărilor, vaccinurile au fost disponibile după ce valul pandemic a atins apogeul. Ulterior, dezvoltarea tehnologiei digitale a permis utilizarea la scară largă a programelor de modelare a evoluției pandemiei. În 1952, OMS a înființat Sistemul global de supraveghere și răspuns la gripă, pentru a facilita raportarea și monitorizarea infecțiilor gripale în întreaga lume. Odată cu înființarea FluNet în 1996, informațiile au devenit disponibile pentru public aproape în timp real. Această rețea monitorizează tulpinile de virus gripal care circulă în populația umană în diferite zone geografice, accelerând dezvoltarea și stocarea vaccinurilor și acționând ca sistem de avertizare timpurie. Sistemul de supraveghere se bazează însă exclusiv pe raportarea cazurilor simptomatice, excluzând infecțiile asimptomatice sau autolimitante, ceea ce conduce la o subestimare a amplitudinii epidemiei și la elucidarea căilor de transmitere³⁷. Mai mult, apariția mai multor sisteme de supraveghere a condus la apariția unor sincope de comunicare și coordonare.

La sfârșitul secolului al XX-lea, s-au înregistrat două progrese medicale deosebit de importante: disponibilitatea vaccinurilor antigripale sigure, cu efecte secundare minore și dezvoltarea medicamentelor antivirale (de exemplu, amantadina, zanamivir și oseltamivir, care pot fi eficiente în prevenirea infecției, precum și pentru reducerea severității și duratei infecției, în special dacă sunt administrate în primele 48 de ore de la debutul simptomelor)³⁸. Pe de altă parte, progresele tehnologice și cooperarea

³⁵ Saunders-Hastings, Krewski, 2016.

³⁶ Guan et alia, 2010.

³⁷ Fragaszy, 2017.

³⁸ Littler, Oberg, 2005.

economică internațională au condus la creșterea fără precedent a mobilității de persoane și bunuri peste granițe, călătoriile cu avionul devenind din ce în ce mai populare după anii 1970. Astfel, în momentul apariției gripei porcine în 2009, conexiunea și mobilitatea globală ajunseseră la o cu totul altă scară decât în timpul pandemiilor anterioare, dovedindu-se a avea implicații importante pentru apariția, răspândirea, impactul și supravegherea pandemiei următoare; iv) *gripa porcină* (2009-2010), cea de-a doua pandemie al cărei agent etiologic a fost H1N1, revenit după pandemia spaniolă, a izbucnit în statul Veracruz, Mexic, unde a evoluat în trei valuri (de primăvară, vară și toamnă) și s-a răspândit pe tot globul. A durat 19 luni (ianuarie 2009-august 2010) și a produs între 700 milioane și 1,4 miliarde infectări și un număr estimat la câteva sute de mii de morți, majoritatea copii și, neobișnuit, adulți sub 65 de ani³⁹. Deși cifra minimă de 700 milioane de infectări este mai mare decât cele 500 milioane ale gripei spaniole, raportate la populația totală, aceasta reprezintă 11-21% din cele 6,8 miliarde, pe când cele 500 de milioane au reprezentat 1/3 din populația vremii, de 1,4 miliarde. OMS a raportat 18449 de decese confirmate de laborator la nivel global, deși modelele matematice sugerează că mortalitatea efectivă asociată cu gripa s-a situat între 151.700 și 575.400, ceea ce înseamnă de opt până la treizeci de ori numărul cazurilor confirmate în laborator⁴⁰.

H1N1 a rezultat dintr-o triplă reasortare genomică a tulpinilor de virus porcine, aviar și uman, combinat cu un virus gripal porcine euroasiatic și de aici a primit denumirea de gripă porcine. Virusul porcine originar în Asia a infectat omul și a ajuns în America de Nord. Măsurile de limitare a pandemiei au constat într-o combinație de intervenții farmaceutice și non-farmaceutice (închiderea școlilor, respectarea recomandărilor privind igiena mâinilor, autoizolare, tratament antiviral pentru cazuri suspecte și profilaxia în masă prin vaccinare). În Canada, vaccinul anti-H1N1 a fost aprobat după aproximativ șase săptămâni după izbucnirea celui de-al doilea val și a fost utilizat pentru cel mai mare program de imunizare în masă din istoria națiunii, guvernul federal investind inițial 400 de milioane de dolari pentru a cumpăra cincizeci de milioane de doze de vaccin⁴¹.

Toate cele 4 pandemii de gripă (1918, 1957, 1968, 2009) au fost produse de virusuri noi al căror genom a rezultat prin fenomenul de reasortare genomică. La păsări, virusurile se multiplică preferențial în celulele tractului intestinal, dar și în tractul respirator, fără semne clinice și sunt eliminate în cantități mari, prin fecale și prin ciclul fecal-oral, ajungând astfel la mamifere. Virusurile aviare nu infectează eficient primatelor, datorită, în primul rând, specificității diferite față de receptorii de pe suprafața celulelor. Un exemplu în acest sens este gripa aviară, produsă de un virus patogen aviar (H5N1), care a infectat în intervalul 1997-2007, milioane de păsări domestice, dar numai 278 de persoane, dintre care 168 de decese. Este un exemplu tipic de pandemie provocată de un virus infecțios pentru păsări, care a trecut la om, dar fiind lipsit de contagiozitate, a avut o arie limitată de diseminare.

³⁹ Girard et alia, 2009; Amato-Gauci, 2011.

⁴⁰ Simonsen et alia, 2013.

⁴¹ King, 2009.

Trebuie notat că, dacă între 1700 și 1889, perioada inter-pandemică medie a variat între 50-60 de ani, din 1889 aceasta s-a scurtat la 10-40 de ani⁴². S-a estimat că izbucnirea unei noi pandemii, cu o rată de mortalitate similară celei din 1918, raportată la populația actuală a globului, ar putea ucide între 74 și 370 de milioane de oameni.

Pojarul (rujeola) este o boală transmisibilă care are ca agent etiologic un paramixovirus și care poate fi controlată prin vaccinare⁴³. Infecția produce o imunitate solidă, dar la copiii cu deficiențe ale imunității mediate celular, infecția evoluează persistent, caz în care virusul poate pătrunde în sistemul nervos central și poate determina maladii neurologice: encefalita post-infecțioasă acută demielinizantă, asociată cu reacția autoimună față de mielină și rareori, panencefalita sclerozantă subacută (PESS)⁴⁴. Virusul nu are rezervor natural. Epidemiile de rujeolă au făcut, la nivel global, peste 200 milioane de morți în ultimii 150 de ani⁴⁵. În absența vaccinării, epidemiile sunt frecvente. Pentru controlul infecțiilor cu virusul rujeolei se administrează vaccinul atenuat (Sabin), pe cale orală sau virusul inactivat (Salk), injectabil intramuscular. Vaccinul atenuat administrat pe cale orală se multiplică în țesutul limfoid al faringelui și intestinului, în epiteliul tractului respirator și gastrointestinal și induce sinteza anticorpilor protectori din clasa Ig, care se acumulează în secreții (sIgA) și împiedică colonizarea organismului de către virusul sălbatic. Vaccinarea globală împotriva rujeolei, sub formă de vaccin trivalent (rujeolă-rubeolă-oreion) sau vaccin divalent (rujeolă-rubeolă) a dus la reducerea substanțială a cazurilor de rujeolă și a deceselor asociate, constituind un exemplu de succes al programelor de vaccinare pe scară largă⁴⁶. Cu toate acestea, încrederea în vaccinul împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei a fost zdruncinată de un studiu publicat în 1998, dar retras ulterior de către jurnal, care a sugerat că vaccinul provoacă autism, deși nu există dovezi epidemiologice care să demonstreze această asocieră⁴⁷. Scăderea acceptării vaccinării a condus la reapariția unor noi focare de rujeolă, așa cum s-a întâmplat și în cazul tusei convulsive, în mai multe țări, în anii 1970-1980⁴⁸. În anul 2000 au murit 777000, din 40 milioane de infectări la nivel global⁴⁹.

Pandemia Covid 19 (SARS-CoV-2)

Coronavirusurile au fost descrise inițial de Tyrell și Bynoe (1966), la pacienți cu infecții ale tractului respirator superior⁵⁰, iar ulterior s-a demonstrat că acestea pot infecta o gamă largă de specii de animale (păsări, porc, civetă de palmier, maimuțe, pisică, dihor, hamster, câinele enot lilieci). Dintre cele 7 tipuri de coronavirusuri

⁴² Potter, 2001.

⁴³ CDC, 2015.

⁴⁴ Strebel et alia, 2018.

⁴⁵ Wakefield et alia, 1998.

⁴⁶ Dabbagh et alia, 2017.

⁴⁷ Dyer, 2010.

⁴⁸ Gangarosa et alia, 1998; DeStefano, Shimabukuro, 2019.

⁴⁹ Stein et alia, 2003.

⁵⁰ Bhandari et alia, 2021.

infecțioase pentru om, unele produc răceala comună, în timp ce altele pot provoca infecții severe și au potențial epidemic sau pandemic, respectiv SARS-CoV-1 (gază intermediară posibilă – *Civeta civetictis*), MERS (originară în Arabia Saudită, gază intermediară posibilă – cămila) și SARS-CoV-2 (gază intermediară posibilă-pangolinul)⁵¹. Rata de mortalitate a cazurilor de SARS-CoV-2 este de aproximativ 2,2%, spre deosebire de 9,6% în epidemia cu SARS-CoV-1 și de 34,4% în epidemia MERS-CoV din 2012. Răspândirea infecției cu SARS-CoV-2 a atins proporții transcontinentale, astfel că la data de 11 martie 2020, după ce trecuse prin 114 țări, COVID-19 a fost declarată pandemie de Organizația Mondială a Sănătății. Virusul s-a propagat în toată lumea, astfel că până la 27 ianuarie 2021, infectase peste 100 milioane, cu peste 2 milioane de morți și cu o rată de diseminare de circa 500.000 cazuri noi/zi.

Transmiterea interumană se realizează în principal prin secrețiile respiratorii infectate, eliminate prin tuse sau strănut, dar nu sunt excluse alte căi de transmitere, precum contactul direct sau accidental al mâinilor infectate cu mucoasa cavității orale, nazale, conjunctivale sau transmiterea fecal-orală⁵². Manifestările severe ale infecției sunt rezultatul activării unui răspuns inflamator exacerb (furtună citokinică), care determină leziuni în principal la nivelul țesutului pulmonar, dar și la nivelul tractului digestiv, țesutului renal, hepatic, aparatului cardio-vascular, care periclitizează viața. Starea inflamatorie persistentă asociată cu obezitatea, diabetul, îmbătrânirea (*inflammaging*), fumatul, deficitul vitaminei D, bolile inflamatorii cronice, precum și insuficiența renală sau hipertensiunea arterială sunt asociate cu un prognostic rezervat. Rata de infecție cu SARS-CoV-2 și rata de mortalitate sunt mai ridicate la bărbați. Femeile sunt mai puțin sensibile, pentru că sistemul imunitar înnăscut, dar și unii factori specifici (hormonii sexuali) ar asigura o protecție anti-infecțioasă mai bună.

Pentru diagnosticul infecției, ARN viral sau antigenele virale se detectează în probe recoltate din tractul respirator: secreții nazofaringiene, spută, secreții de tract respirator inferior, sânge și fecale, în timp ce anticorpii specifici se cuantifică din ser. Strategia larg acceptată pentru gestionarea terapeutică a infecției COVID-19 este 4-Anti (anti-viral, anti-șoc, anti-hipoxie și anti-infecții secundare) și 2-echilibrare (hidro-electrolitică și acido-bazică)⁵³.

Speranțele umanității cu privire la ieșirea din pandemia provocată de SARS-CoV-2 sunt strâns legate de administrarea vaccinurilor. Certitudinile privitoare la eficiența acestora trebuie însoțite de prudență și de experiențele anterioare. Pe termen scurt, cel puțin de ordinul câtorva luni, vaccinurile disponibile în prezent, pe bază de ARNm, foarte probabil vor proteja împotriva infecțiilor asociate cu patologie severă. Dar măsurile de prevenție a infecției vor trebui păstrate, în mod clar, cel puțin până când se va ajunge la un procent adecvat de imunizare a populației. În infecția cu SARS-CoV-2, efectul protector al anticorpilor trebuie să se manifeste în primul rând

⁵¹ Cui et alia, 2019; Cascella et alia, 2020.

⁵² Guo et alia, 2020.

⁵³ Xu, 2020.

la nivelul epitelului tractului respirator⁵⁴. Un motiv de îngrijorare cu privire la eficiența vaccinului îl reprezintă caracterul mutant al acestui virus. Până acum se raportează numai o creștere a transmisibilității inter-umane a noilor tulpini mutante. O eventuală mutație la nivelul genei codificatoare a proteinei S, asociată cu caracterul înalt transmisibil, ar putea avea însă un impact major, atât asupra eficienței vaccinului, ceea ce ar putea conduce la necesitatea prelungirii măsurilor de limitare a contactelor inter-umane cel puțin la nivelul celor actuale, cât și psihologic, manifestat prin pierderea încrederii în obținerea unui vaccin eficient, care ar putea garanta stoparea pandemiei. Totuși, alături de alte măsuri de prevenție, vaccinul este soluția pentru care se depun cele mai mari eforturi, eficiența acestei metode de profilaxie fiind dovedită în pandemiile anterioare⁵⁵.

Pandemia COVID-19 reprezintă o adevărată provocare pentru guvernele din întreaga lume, indiferent de forma de guvernare și de politicile de sănătate publică. Pe lângă povara pentru sistemul sanitar și sănătatea publică, pandemia actuală a provocat pierderea a milioane de locuri de muncă, limitarea drastică a posibilităților de călătorie, adoptarea precipitată și impunerea autoritară a unor stări de urgență care au influențat calendarul de desfășurare a unor evenimente publice (demonstrații, alegeri etc.), au generat conflicte sociale, apariția unor teorii ale conspirației și negări absurde ale realității medicale de către anumite grupuri și chiar de către liderii politici⁵⁶. Astfel, față de provocările științifice și medicale imediate aduse de fenomenul pandemic în sine, se adaugă contexte complexe și realități globale extrem de reactive, așa cum sunt cel al migrațiilor unor întregi comunități sau cel generat de accesul imediat la informații neverificate. Devine, în consecință, imperativă orientarea atenției nu doar spre componenta științifică și de cercetare medicală, ci și pe aceea istoric-mentalitară, sociologică sau psihologică. O abordare complexă, multidisciplinară a pandemiilor ar putea genera soluții eficiente, mai ales în condițiile avertismentelor repetate și puternic fundamentate din partea comunității științifice privind recurența evenimentelor medicale cu profil global.

Concluzii

Contrar presupunerilor din afara domeniului medical, maladiile infecțioase rămân și în prezent în topul primelor cinci cauze de mortalitate și morbiditate la nivel global. Creșterea populației, globalizarea și apropierea din ce în ce mai mare de rezervoarele animale reprezintă factori de risc pentru apariția și răspândirea unor tulpini noi de virusuri, care ar putea genera noi pandemii. În timp ce acum o sută de ani ar fi durat săptămâni sau luni până când acestea s-ar fi răspândit la nivel global, în prezent această perioadă s-ar reduce la doar câteva zile. Acest risc crescut subliniază necesitatea dezvoltării capacității de supraveghere a pandemiilor umane și zoonotice la nivel global, eficientizarea modalităților de raportare a cazurilor

⁵⁴ Altfel spus, vaccinul trebuie să stimuleze sinteza de anticorpi din clasa IgA, singura clasă de imunoglobuline care poate fi transferată la suprafața epitelilor și poate conferi protecție față de colonizarea celulelor organismului infectat cu SARS-CoV-2.

⁵⁵ Mihăescu et alia, 2020.

⁵⁶ Kavanagh, Singh, 2020; Roberts, 2020.

individuale și a focarelor, cu furnizarea de informații în timp real, care să permită avertizarea timpurie asupra unei posibile pandemii și creșterea disponibilității testelor de diagnostic rapide și accesibile.

Din punct de vedere științific, cele mai eficiente măsuri de limitare a diseminării agentului infecțios pandemic rămân supravegherea epidemiologică, limitarea contactelor inter-umane sau cu rezervorul animal de infecție și vaccinarea, atunci când preparatul este disponibil. În mod cert, implementarea acestor măsuri de prevenție reprezintă o provocare serioasă și continuă, care necesită o bună comunicare și colaborare a comunității umane extinse cu autoritățile, precum și o perspectivă permeabilă, acordată cu profilul complex al individului și comunităților actuale.

Referințe

- Roberts, Adam (2020) *Pandemics and Politics*, în *Global Politics and Strategy*, vol. 62, 2020, nr. 5, pp. 7-40.
- Amato-Gauci, A.; Zucs, P.; Snacken, R.; Ciancio, B.; Lopez, V.; Broberg, E.; Penttinen, P.; Nicoll, A. (2011) *Surveillance trends of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic in Europe*. *European Influenza Surveillance Network EISN. Euro Surveill.*; 16(26).
- Barberis, I.; Myles, P.; Ault, S.K.; Bragazzi, N.L.; Martini, M. (2016) *History and evolution of influenza control through vaccination: from the first monovalent vaccine to universal vaccines*. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 57(3): E115–E120.
- Behbehani, A.M. (1983). *The smallpox story: life and death of an old disease*. *Microbiol Rev* 47:455–509.
- Bhandari, R.; Khanna, G.; Kuhad, A. (2021) *Pharmacological insight into potential therapeutic agents for the deadly Covid-19 pandemic*. *Eur J Pharmacol*.890:173643.
- Bhutta, Z.A.; Sommerfeld, J.; Lassi, Z.S.; Salam, R.A.; Das, J.K. (2014) *Global burden, distribution, and interventions for infectious diseases of poverty*. *Infect Dis Poverty.*; 3:2.
- Brunn, Christer (2006) *The Antonine plague and the 'third-century crisis*, în *Crises and the Roman Empire*, Coordonatori: O. Hekster, G. de Kleijn, și Daniëlle Slootjes, Brill, 2006, pp. 201-217 https://brill.com/view/book/edcoll/9789047420903/Bej.9789004160507.i-448_016.xml?fmt=text&language=zh
- Cascella M, Rajnik M. (2020) *Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)*. In: *StatPearls, reasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
<https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/pandemic-timeline-1930-and-beyond.htm>.
- Burghel, C. (2015) *Satele sălăjene și povestile lor, vol. III - Cămașa ciumei: mentalitate și praxis magico-ritual în satele sălăjene*, București: Edit. Etnologică.
- CDC (Cent. Dis. Control Prev.) (2015) *Measles*. In *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, ed. Hamborsky J, Kroger A, Wolf S, pp. 209–29. Washington, DC: Public Health Found; 13th ed.
- Chifiriuc, Mariana Carmen; Mihăescu, Gr.; Lazăr, Veronica (2011) *Microbiologie și Virologie medicală*. București: Ed. Universității din București.
- Cohn, S.K. Jr. (2008) *Epidemiology of the Black Death and successive waves of plague*. *Med Hist Suppl*. 2008;(27):74-100; *Encyclopedia of Pestilence, Pandemics, and Plagues* by Ed, Joseph P. Byrne, published by Greenwood Press, 2008.
- Coughlin, M.M.; Beck, A.S.; Bankamp, B.; Rota, P.A. (2017) *Perspective on Global Measles Epidemiology and Control and the Role of Novel Vaccination Strategies*. *Viruses*. 2017; 9(1):11.

- Cui, J. (2019) *Origin and evolution of pathogenic coronaviruses*. Nat. Rev. Microbiol., 181-192.
- Dabbagh A, Patel MK, Dumolard L, Gacic-Dobo M, Mulders MN, Okwo-Bele JM, Kretsinger K, Papania MJ, Rota PA, Goodson JL. (2017) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*; 66(42):1148-1153.
- Daly, P.; Gustafson, R.; Kendall, P. (2007) *Introduction to pandemic influenza*. BC Med. J.;49:240–244.
- Delamater, P.L.; Street, E.J.; Leslie, T.F.; Yang, Y.T.; Jacobsen, K.H. (2019). *Complexity of the Basic Reproduction Number (R0)*. Emerg Infect Dis. 2019;25(1):1-4. doi:10.3201/eid2501.171901.
- DeStefano, F.; Shimabukuro, T.T. (2019) *The MMR Vaccine and Autism*. Annual review of virology, 6(1), 585–600.
- Dubé, E.; Vivion, M.; MacDonald, N. (2015) *Vaccine hesitancy, vaccine refusal and the anti-vaccine movement: influence, impact and implications*. Expert Review of Vaccines, 14:1, 99-117.
- Dyer, C. (2010). *Lancet retracts Wakefield's MMR paper*. BMJ 340:c696.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
- Fenner, F.; Henderson, D.A.; Arita, I.; Jezek, Z.; Ladnyi, I.D. (1988) *Smallpox and Its Eradication*. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Foucault, M. (2005) *Istoria nebuniei în epoca clasică I*, trad. din lb. Franceză de Mihai Vasilescu. ed. a 2-a. București Humanitas, 2005, cap. *Stultifera Navis*: 7-48.
- Fragaszy, E.B.; Warren-Gash, C.; Wang, L.; Copas, A.; Dukes, O.; Edmunds, W.J.; Goonetilleke, N.; Harvey, G.; Johnson, A.M.; Kovar, J.; Lim, M.S.; McMichael, A.; Millett, E.R.; Nazareth, I.; Nguyen-Van-Tam, J.S.; Tabassum, F.; Watson, J.M.; Wurie, F.; Zambon, M.; Hayward, A.C. (2017) *Flu Watch Group, Cohort Profile: The Flu Watch Study*. Int J Epidemiol. 1; 46(2):e18.
- Gangarosa, E.J.; Galazka, A.M.; Wolfe, C.R.; Phillips, L.M.; Gangarosa, R.E.; Miller, E.; Chen, R.T. (1998) *Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story*. Lancet; 351(9099):356-361.
- Gaynes, R. (2017). *The Discovery of Penicillin—New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use*. Emerging Infectious Diseases, 23(5), 849-853.
- Gensini, G.F.; Yacoub, M.H., Conti, A.A. (2004) The concept of quarantine in history: from plague to SARS. The Journal of infection, 49(4), 257-261.
- Girard, M.P.; Tam, J.S.; Assossou, O.M.; Kieny, M.P. (2010) *The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review*. Vaccine; 28(31): 4895-4902.
- Guan, Y.; Vijaykrishna, D.; Bahl, J.; Zhu, H.; Wang, J.; Smith, G.J. (2010) *The emergence of pandemic influenza viruses* Protein Cell.; 1(1):9-13.
- Guo, Y.; Cao, Q.; Hong, Z., et al. (2020) *The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status*. Mil. Med. Res. 7, 11.
<https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
- Hopkins, D.R. (1980). *Ramses V: earliest known victim?* World Health 220.
- Humphries, M. (2013) *Paths of infection. The first world war and the origins of the 1918 influenza pandemic*. War Hist.;21:55–81.
- Johnson, N.P.; Mueller (2002) *Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic*. J Bull Hist Med.; 76(1):105-15.
- King, A. (2001) *The H1N1 Flu in Ontario*. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care; Toronto, ON, Canada.
- Lazăr, Veronica (2007) *Microbiologie medicală: note de curs și principii de diagnostic microbiologic*. Editura Universității din București, 2007.

- Littler, E; Oberg, B. (2005) *Achievements and challenges in antiviral drug discovery*. *Antivir Chem Chemother.*; 16(3):155-68,9
- Mackowiak, P.A. (2021) *Prior pandemics. looking to the past for insight into the COVID-19 pandemic*. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*; 11(2):163-170.
- Markel, H.; Stern, A.M.; Navarro, J.A.; Michalsen, J.R.; Monto, A.S.; DiGiovanni, C. (2006) *Nonpharmaceutical influenza mitigation strategies, US communities, 1918-1920 pandemic*. *Emerg Infect Dis.*; 12(12):1961-4.
- Mihaescu, G.; Chifiriuc, M.C.; Iliescu, C.; Vrancianu, C.O.; Ditu, L.-M.; Marutescu, L.G.; Grigore, R.; Berteșteanu, Ș.; Constantin, M.; Gradisteanu, Pircalabioru G. (2020) *SARS-CoV-2: From Structure to Pathology, Host Immune Response and Therapeutic Management*. *Microorganisms*. 2020; 8(10):1468.
- Mihăescu, Gr.; Chifiriuc, Carmen Mariana (2015) *Imunologie și Imunopatologie*, Ed. Medicală.
- Mihăescu, Gr.; Chifiriuc, Carmen; Dițu, Lia Mara (2009) *Imunobiologie*, Ed. Univ. București, ISBN 978-973-737-734-0.
- Plotkin, S.A.; Orenstein, W.A.; Offit P.A.; Edwards K.M.; Philadelphia, PA: Elsevier, pp. 579-618.
- Potter, C.W. (2001) *A history of influenza*. *J Appl Microbiol.* 91(4): 572-9.
- Kavanagh, M.M.; Singh, R. (2020) *Democracy, Capacity, and Coercion in Pandemic Response: COVID-19 in Comparative Political Perspective*. *J Health Polit Policy Law.* 1;45(6): 997-1012.
- Rasmussen, S.; Allentoft, M.E.; Nielsen, K.; Orlando, L.; Sikora, M.; Sjögren, K.G.; Pedersen A.G.; Schubert, M.; Van Dam, A.; Kapel, C.M.; Nielsen, H.B.; Brunak, S.; Avetisyan, P.; Epimakhov, A.; Khalyapin, M.V.; Gnuni, A.; Kriiska, A.; Lasak, I.; Metspalu, M.; Moiseyev, V.; Gromov, A.; Pokutta, D.; Saag, L.; Varul, L.; Yepiskoposyan, L.; Sicheritz-Pontén, T.; Foley, R.A.; Lahr, M.M.; Nielsen, R.; Kristiansen, K.; Willerslev, E. (2015) *Early divergent strains of Yersinia pestis in Eurasia 5,000 years ago*. *Cell*; 163(3):571-82.
- Ruffer, M.A.; Ferguson, A.R. (1911) *Note on an eruption resembling that of variola in the skin of a mummy of the twentieth dynasty (1200-1100 BC)*. *J Pathol Bacteriol* 15:1-3.
- Sabbatini, S.; Fiorino, S. (2009) *The Antonine Plague and the decline of the Roman Empire. The role of the Pathian and Marcomanni Wars between 164 and 182 AD in spreading contagion*. *Le Infezioni in Medicina* 4:261-275.
- Saunders-Hastings, P.R.; Krewski, D. (2016) *Reviewing the History of Pandemic Influenza: Understanding Patterns of Emergence and Transmission*. *Pathogens*;5(4):66.
- Simonsen, L.; Spreeuwenberg, P.; Lustig, R.; Taylor, R.J.; Fleming, D.M.; Kroneman, M.; Van Kerkhove, M.D.; Mounts, A.W.; Paget, W.J. (2013) *Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLAMOR project: a modeling study*. *GLAMOR Collaborating Teams*. *PLoS Med.*; 10(11):e1001558.
- Smith, K. (2011) *Edward Jenner and the smallpox vaccine*. *Front Immunol*.2:21.
- Snow, J. (1854) *On the mode of communication of cholera*. Second ed. Much enlarged. London. https://archive.org/details/b28985266/page/n5/mode/2up?view=theater_
- Snow, John; M.D, London (1855) *On the Mode of Communication of Cholera*, John Churchill, New Burlington Street, England, 1855, p. 55-98. disponibil la <https://www.ph.ucla.edu/epi/snow/snowbook3.html>.
- Snow, J. (1857) *On the Origin of the Recent Outbreak of Cholera at West Ham*. *Br Med J.* 1857;1(45):934-935. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2250737/pdf/brmedj06239-0016.pdf>.

- Spellberg, B.; Guidos, R.; Gilbert, D.; Bradley, J.; Boucher, H.W.; Scheld, W.M.; Bartlett, J.G.; Edwards, J. Jr & Infectious Diseases Society of America (2008) *The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America*. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 46(2), 155-164.
- Spinney, Laura (2020) *Gripa spaniolă din 1918. Pandemia care a schimbat lumea*, București: Corint, pp. 112, 113.
- Stein, C.E.; Birmingham, M.; Kurian, M.; Duclos, P.; Strebel, P. (2003) *The global burden of measles in the year 2000--a model that uses country-specific indicators*. J Infect Dis.;187 Suppl 1:S8-14.
- Stuard, S.M. (2002) *A state of deference: Ragusa/Dubrovnik in the medieval centuries*. University of Pennsylvania Press; Philadelphia: 1992; *The origin of quarantine*. *Sehdev PS Clin Infect Dis*. 35(9):1071-2.
- Strebel, P.M., Papania MJ, Gastañaduy PA, Goodson JL. (2018). *Measles vaccines*. In Plotkin's Vaccines, ed. Tauberger J K, Morena DM (2006) *1918 Influenza: the mother of all pandemics*. *Emerging Infectious Disease*. 12(1); 15-22.
- Thèves, C.; Biagini, P.; Crubézy, E. (2014) *The rediscovery of smallpox*. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Mar;20(3):210-8.
- Thèves, C.; Crubézy, E.; Biagini, P. (2016) *History of smallpox and its spread in human populations*. *microbiolspec* 4(4): doi:10.1128/microbiolspec.PoH-0004-2014.
- Wakefield, A.J.; Murch, S.H.; Anthony, A.; Linnell, J.; Casson, D.M., et al. (1998). *Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children*. *Lancet* 351(9103):637-41.
- William, E. Paul (2003) *Fundamental Immunology*, 5-th Ed, Lippincot Williams & Wilkins Publishers.
- Xu H. (2020) *High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa*. *Int. J. Oral Sci*. 12(1).
- Zhou, T.; Liu, Q.; Yang, Z.; Liao, J.; Yang, K.; Bai, W.; Lu, X., Zhang, W. (2020) *Preliminary prediction of the basic reproduction number of the Wuhan novel coronavirus 2019-nCoV*. *J Evid Based Med* 13:3-7.