



ARTICOL SPECIAL

## Incursiune în istoricul reumatologiei, de la origini la prezent

**Lucia Mazur-Nicorici**

*Disciplina reumatologie și nefrologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

**Autor corespondent:**

*Lucia Mazur-Nicorici, dr. șt. med., conf. univ.*

*Disciplina reumatologie și nefrologie*

*Departamentul de medicină internă*

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

*bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004*

*e-mail: lucia.mazur@usmf.md*

### Introducere

Reumatologia este specialitatea medicală care se ocupă de diagnosticul și îngrijirea bolilor și tulburărilor funcționale ale țesutului conjunctiv și sistemului musculoscheletal [1]. Cuvântul reumatologie își are originea de la *rheuma* (greacă) – curent, curgere și este menționat încă în antichitate de Hippocrates (460-370 î.Hr.). Istoria reumatologiei poate fi urmărită din cele mai vechi timpuri. Boli precum guta și osteoartrita au fost predominante la oamenii antici. Multe schelete antice prezintă semne de gută și osteoartrită. Modificările găsite în mumia regelui egiptean Ramses al II (3300 de ani) sugerează o spondilită anchilozantă [2]. Charaka Samhita, un eminent medic din perioada antică în cartea sa despre medicina indiană oferă descrierea mai multor variante de artrită, inclusiv artrita reumatoidă (AR), pe care a denumit-o „*Vishkantha*”, adică articulații dureroase [3]. Medicul, scriitorul și filosoful Galen C. (130-210 î.Hr.) a descris tofii, depozitele de urat monosodic cristalizate prezente în gută [4]. Medicul francez Guillaume de Baillou (1538-1616) este cel care a introdus termenul „*rheumatism*” pentru afecțiunile articulare în cartea sa intitulată „*Cartea despre reumatism și dureri de spate*”, contribuție pentru care a fost recunoscut drept tatăl reumatologiei [5]. Thomas Sydenham (1624-1689), supranumit „*Hipocratul englez*” a descris caracteristicile clinice ale febrei reumatice și a dat o descriere clasică a coreei. Termenul sclerodermă provine din limba greacă – „*sclero*”, care înseamnă dur sau indurație și „*derma*” – piele. De asemenea, Hipocrates a fost primul care a descris boala drept „*piele îngroșată*”. Prima descriere detaliată a bolii aparține medicului italian Carlo Curzio – la mijlocul ani-

SPECIAL ARTICLE

## Incursion in the history of rheumatology, from origins to the present

**Lucia Mazur-Nicorici**

*Discipline of rheumatology and nephrology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

**Corresponding author:**

*Lucia Mazur-Nicorici, PhD, assoc. prof.*

*Discipline of rheumatology and nephrology*

*Department of internal medicine department*

*Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy*

*165, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004*

*e-mail: lucia.mazur@usmf.md*

### Introduction

Rheumatology is the medical specialty that helps in the diagnosis and care of diseases and functional disorders of the connective tissue and the musculoskeletal system [1]. The word rheumatology originates from “*rheuma*” (from Greek) – current, flow and is still mentioned in antiquity by Hippocrates (460-370 BC). The history of rheumatology can be traced back to ancient times. Diseases such as gout and osteoarthritis were prevalent in ancient people. Many ancient skeletons show signs of gout and osteoarthritis. Changes found in the mummy of Egyptian King Ramses II (3300 years) suggest ankylosing spondylitis [2]. Charaka Samhita, an eminent physician of ancient times in his book about Indian Medicine, describes several types of arthritis, including rheumatoid arthritis (RA), which he called “*vishkantha*”, meaning painful joints [3]. The physician, writer and philosopher Galen C. (130-210 BC) described tophi, crystallized monosodium urate deposits present in gout [4]. The French physician Guillaume de Baillou (1538-1616) introduced the term “*rheumatism*” for joint disease in his book “*The Book about Rheumatism and Back Pain*”, a contribution for which he was recognized as the father of rheumatology [5]. Thomas Sydenham (1624-1689), nicknamed the “*English Hippocrates*”, described the clinical features of rheumatic fever and gave a classical description of Chorea. The term scleroderma comes from the Greek – “*sclero*”, which means rough, or induration and “*dermis*” – skin. Hippocrates was also the first who described the disease as “*thickened skin*”. The first detailed description of the disease belongs to the Italian physician Carlo Curzio – In the mid-

lor 1700. În altă ordine de idei, William Heberden (1710-1801) a descris tumefierea nodulară a articulațiilor interfalangiene distale în osteoartrită, cunoscută ulterior ca nodulii Heberden [7, 8]. La mijlocul secolului XIX Sir Alfred Baring Garrod (1819-1907) a introdus termenul de artrită reumatoidă [6].

Mai târziu, Still G. a descris o variantă clinică a artritei reumatoide, numită după el în 1897 sindromul Still [7]. În 1924 Doctorul Felty A. a descris trăsăturile unei variante de artrită reumatoidă cunoscută în prezent ca sindromul Felty [8]. În anul 1838 Laurent-Theodore Biett (1881-1840) a descris lupusul ca fiind un eritem centrifug (*érythème centrifuge*), redenumit în 1850 drept lupus eritematos, iar în 1851 Pierre Louis Alphée Cazenave a descris primul caz al acestei boli [9]. Segregarea lupusului în formă discoidă și sistemică este efectuată de Kaposi în 1872 [10]. Ulterior – la 1895 – Sir William Osler a descris manifestările sistemice ale lupusului [11].

### Descoperiri notorii internaționale

În secolul XX, Reumatologia s-a dezvoltat ca o bine recunoscută specialitate a medicinei. Medicii americani, Bernard Comroe și Joseph Lee Hollander au lansat termenul de reumatolog în 1940 [13], iar printre bolile tratate de medicii reumatologi se înscriu bolile autoimune, ce includ peste 200 de diferite afecțiuni, precum lupusul eritematos sistemic, sclerodermia, sindromul Sjogren, miopatiile inflamatorii idiopatice. De asemenea, pe aceeași listă intră atât bolile inflamatorii – artrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, cele degenerative ca artrozele periferice sau spondilozele, cât și bolile metabolice, precum guta.

La începuturile imunologiei (în 1906), Wassermann a dezvoltat un test de fixare a complementului prin o reacție de aglutinare pentru diagnosticul de sifilis – așa-numitul test Wassermann. Anul 1948 a fost un an de reper în reumatologie, deoarece au fost făcute trei descoperiri importante. Hargraves *et al.* au descoperit fenomenul lupic. Ei au demonstrat că fenomenul celulelor lupice a fost legat de un factor seric prezent la pacienții cu LES, care a reacționat cu materialul nuclear. Ulterior, acest factor a fost denumit factorul antinuclear, care este esențial pentru diagnosticul serologic al lupusului eritematos sistemic [14]. Harry Rose M. și Erik Waaler au descoperit factorul reumatoid, observând aglutinarea eritrocitelor de berbec sensibilizate de serurile pacienților cu AR, acesta devenind un test de diagnostic serologic [15]. Phillip Hench *et al.* au introdus corticosteroizii (cortisol) în tratamentul artritei reumatoide, succes pentru care au fost distinși în același an cu premiul Nobel [16].

În ultimii 50 de ani reumatologia a avansat extrem de prodigios, în special datorită diagnosticului îmbunătățit ca urmare a progreselor din imunologie, biologia moleculară, genetică și imagistică. În ultimele patru decenii pentru majoritatea afecțiunilor reumatice au fost dezvoltate criteriile de clasificare și diagnostic specific al diferitor entități, iar scopul principal al specialistului reumatolog este menținerea calității vieții pacientului, ajustarea tratamentului corespunzător și minimalizarea consecințelor și complicațiilor bolii. Deși este cunoscută din timpuri străvechi, prin prisma lui Hippocrates sau Sidenham, reumatologia traversează o continuă

1700s. In the same context, William Heberden (1710-1801) described nodular swelling of the distal interphalangeal joints in osteoarthritis, later known as Heberden's nodules [7, 8]. In the mid-19<sup>th</sup> century, Sir Alfred Baring Garrod (1819-1907) introduced the term rheumatoid arthritis.

Later, Still G. described a clinical variant of rheumatoid arthritis, named after him in 1897 Still syndrome [7]. In 1924, Dr. A. Felty described the features of one variant of rheumatoid arthritis nowadays known as Felty's syndrome. In 1838 Laurent-Theodore Biett (1881-1840) described lupus as a centrifugal erythema (*érythème centrifuge*), renamed lupus erythematosus in 1850, and in 1851 Pierre Louis Alphée Cazenave described the first case [9] of this disease. Division of lupus in discoid and systemic form was performed by Kaposi in 1872 [10]. Later – in 1895 – Sir William Osler, described the systemic manifestations of SLE.

### Notorious international discoveries

In the twentieth century, Rheumatology developed as a well-known specialty of medicine. American physicians Bernard Comroe and Joseph Lee Hollander, launched the term rheumatologist in 1940, [13] and diseases treated by rheumatologists include autoimmune diseases, which include more than 200 different conditions, such as systemic lupus erythematosus, scleroderma, Sjogren's syndrome, idiopathic inflammatory myopathies. Also on the same list are inflammatory diseases – rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, degenerative diseases such as peripheral osteoarthritis or spondylosis and metabolic diseases such as gout.

At the beginning of immunology (in 1906) Wassermann developed a test for fixation of complement by an agglutination reaction for the diagnosis of syphilis – the so-called Wassermann test. The 1948 was a meaningful year in rheumatology, as three important discoveries were made. Hargraves *et al.* discovered the lupus phenomenon. They showed that the phenomenon of lupus cells was related to a serum factor present in patients with SLE, which reacted with the nuclear material. This factor was later called the antinuclear factor, which is essential for the serological diagnosis of systemic lupus erythematosus [14]. Harry M. Rose and Erik Waaler discovered the rheumatoid factor, observing the agglutination of ram erythrocytes sensitized by the sera of RA patients, which became a serological diagnostic test [15]. Phillip Hench *et al.* introduced corticosteroids (cortisol) in the treatment of rheumatoid arthritis, a success for which they were awarded in the same year as the Nobel Prize [16].

In the last 50 years, rheumatology has advanced extremely prodigiously, especially due to improved diagnosis as a result of advances in immunology, molecular biology, genetics and imaging. In the last four decades for most rheumatic diseases, the criteria for classification and specific diagnosis of different entities have been developed, and the main goal of the rheumatologist is to maintain the patient's quality of life, adjust appropriate treatment and minimize the consequences and complications of the disease. Although it has been known since ancient times, in accordance with Hippocrates or Sidenham, rheumatology goes through a continuous metamorphosis, be-

metamorfoză, fiind armonizată perfect la graniță dintre specialități și astfel beneficiază de progresele remarcabile ale științelor limitrofe medicinei [17]. Nu în zădar, în epoca contemporană, reumatologia este percepută ca artă și știință, profesiunea de reumatolog solicitând angrenarea în multiple domenii de cunoaștere.

În ultimele trei decenii s-au adus contribuții considerabile la înțelegerea etiopatogeniei, au fost elaborate criteriile de clasificare și diagnostic, în ritm intens s-a descifrat o paletă largă de anticorpi ale acestor afecțiuni, mai mult decât atât, s-au dezvoltat noi tehnici imagistice de performanță pentru diagnosticul precoce. O atenție deosebită a fost atribuită tratamentului patogenetic, fiind aplicat tot mai energic tratamentul personalizat cu posibilitatea utilizării preparatelor biologice și a terapiei genice. Acestea toate au generat strategii noi, performante în vederea prevenției, curăției și inducerea remisiunii pe timp prelungit a acestor maladii, cuantificând și valorificând rezultatele [18]. Toate acestea au fost obținute din rezultatul studiilor clinice din medicina bazată pe dovezi desfășurate pe larg pe tot globul pământesc, atribuidu-le noi tipuri de evidențe. Controlul exact al bolii impune o monitorizare atentă a activității bolii, a toleranței medicamentului, efectelor adverse ce rămân elemente importante ale studiilor clinice, cu importanță deosebită [19]. Totodată, se atrage atenție la modificările prezentate și de către pacient asupra severității durerii, funcționalității, calității vieții, statutului global completând chestionare autoadministrate. Pentru verificarea actului medical este important de identificat domeniile și de selectat cele mai eficiente instrumente de măsurare a răspunsului la tratament și calității lui. De altfel, povara economică a bolilor reumatologice este grea: costurile acestora sunt estimate la peste 200 de miliarde de euro pe an în Europa [20]. Conform studiilor recente, acestea sunt cele mai scumpe, dintre toate bolile, pentru sisteme de îngrijire în sănătatea europeană. Astfel, au fost dezvoltate diverse scale și indici precum Chestionarul de evaluare a calității vieții forma scurtă SF-36 și estimarea sănătății – HAQ, Scorul activității bolii în artrita reumatoidă – DAS-28 și SLEDAI pentru LES [10]. Aceste sunt elemente determinante pentru clinicieni în evaluarea în mod obiectiv a gravității bolii și răspunsului la tratament. HAQ s-a stabilit ca instrument valoros, eficient și sensibil pentru măsurarea stării de sănătate [21]. Colegiul American de Reumatologie a dezvoltat criteriile ACR, denumite în mod obișnuit ACR 20 / 50 / 70, pentru a evalua dinamica rezultatelor tratamentului, cum ar fi durerea, activitatea bolii și activitatea fizică, evaluarea globală de către medic asupra activității bolii.

Evoluția tratamentelor aplicate în bolile reumatologice din timpurile străvechi și până în cele moderne a fost una exemplară, abordările fiind judicioase începând cu primii mari mediciști. Hippocrates, de exemplu, a început prin a recomanda pentru tratamentul gutei terapia purgativă, terapia dietetică. De asemenea, Hippocrates, apoi Sydenham și Galen, au pledat pentru apă și pâinea de orz pentru gută. Antonius Musa, în anul 10 d.Hr, a folosit cu succes terapia dietetică pentru a-l trata de reumatism pe împăratul Augustus. Medicul creștin bizantin, Alexandru de Tralles, a folosit cu succes col-

ing perfectly harmonized at the border between specialties and thus benefits from the remarkable advances of sciences bordering on medicine [17]. Not in vain in the contemporary era, rheumatology is perceived as an art and science, the profession of rheumatologist requiring involvement in multiple fields of knowledge.

In the last three decades, considerable contributions have been made to the understanding of the etiopathogenesis, the criteria for classification and diagnosis have been developed, a wide range of antibodies of these diseases have been deciphered at an intense rate, moreover, new performance imaging techniques have been developed for early diagnosis. Particular attention was paid to pathogenetic treatment, being applied more and more vigorously the personalized treatment with the possibility of using biological preparations and gene therapy. All of these have generated new, high-performance strategies to prevent, cure and induce prolonged remission of these diseases, quantifying and capitalizing on the results [18]. All of this has been obtained from the results of clinical trials in evidence-based medicine widely conducted around the globe, assigning them new types of evidence. Exact control of the disease requires careful monitoring of disease activity, drug tolerance, adverse effects that remain important elements of clinical trials, of particular importance [19]. At the same time, attention is drawn to the changes presented by the patient on the severity of pain, functionality, quality of life, global status by completing self-administered questionnaires. In order to verify the medical act, it is important to identify the areas and to select the most effective instruments for measuring the response to treatment and its quality. In fact, the economic burden of rheumatic diseases is heavy: their costs are estimated at over € 200 billion a year in Europe [20]. According to recent studies, these are the most expensive of all diseases for European health care systems. Thus, various scales and indices were developed such as the SF-36 short form quality of life assessment questionnaire and the health estimate – HAQ, Rheumatoid arthritis disease activity score – DAS-28 and SLEDAI for SLE [10]. These are key elements for clinicians in objectively assessing the severity of the disease and the response to treatment. HAQ has been established as a valuable, effective and sensitive tool for measuring health [21]. The American College of Rheumatology has developed ACR criteria, commonly named as ACR 20 / 50 / 70, to assess the dynamics of treatment outcomes, such as pain, disease activity and physical activity, and the physician's overall assessment of disease activity.

The evolution of treatments applied in rheumatological diseases from ancient times to modern times has been exemplary, the approaches being judicious starting with the first great physicians. Hippocrates, for example, began by recommending purgative therapy, dietary therapy, for the treatment of gout. Also, Hippocrates, then Sydenham and Galen pleaded for water and barley bread for gout. Antonius Musa, in 10 AD, successfully used dietary therapy to treat Emperor Augustus for the rheumatism. The Byzantine Christian physician Alexander de Tralles successfully used colchicine, an alkaloid derived from autumn crocus (*Colchicum autumnale*), for the treatment of gout in the sixth century. Sydenham at one time

chicina, un alcaloid derivat din brândușă de toamnă (*Colchicum autumnale*), pentru tratamentul gutei în secolul al VI-lea. Sydenham a descurajat la un moment dat toate formele de terapie purgativă, întrucât considera toate purgativele ca fiind toxice, redescoperită în 1763. Mai târziu, Garrod a sugerat că hiperuricemia poate fi controlată prin reducerea aportului de alimente bogate în purine. Doctorul Alexander Haig a confirmat acest lucru prin efectuarea de experimente asupra lui însuși și a publicat rezultatele [23].

Diferite forme de terapie în spondilita anchilozantă (SA), cum ar fi baia cu apă caldă și terapia cu apă rece au fost folosite încă din cele mai vechi timpuri pentru tratamentul bolilor reumatologice. Alte terapii încercate pentru artrită au fost exfuzia de sânge și combaterea iritanților. Egiptenii antici și asirienii foloseau extract de salcie pentru a reduce roșeața și durerea articulațiilor inflamate. Utilizarea agenților antiinflamatori, în epoca modernă, a început în secolul al XVI-lea. Edward Stone a folosit cu succes scoarța de salcie pentru febră la 50 de pacienți pe baza doctrinei semnăturilor. Johann Andreas Buchner a fost cel care a preparat salicina în 1828 – un extract parțial purificat din scoarță de salcie, iar Hammond Kolbe a sintetizat în 1859 acidul salicilic. Mai târziu, în 1897 Felix Hoffman a sintetizat acidul salicilic pur stabil, cunoscut în mod obișnuit sub denumirea de aspirină, fiind utilizată la scară largă pentru tratamentul AR și în febră reumatică.

În 1948 Philip Showalter Hench, reumatolog în Armata SUA, a administrat glucocorticoizi unui pacient cu AR, succesul reușit marcând începutul unei etape de revoluție în reumatologie. Pentru munca depusă asupra ariei de utilizare a glucocorticoizilor acesta împreună cu Edward Calvin Kendall și Tadeus Reichstein au fost distinși în 1950 cu premiul Nobel. Allopurinol a fost primul inhibitor al xantinei oxidazei care a fost utilizat în tratamentul gutei în 1963 [17]. George Hitchings și Gertrude Elion au primit premiul Nobel pentru medicină din 1988 pentru activitatea lor în dezvoltarea allopurinolului, azatioprinei și a altor cinci medicamente.

Un alt punct de reper pentru reumatologie a devenit anul 1968, când Malaviya *et al.* au folosit metotrexatul în tratamentul dermatomiozitei [18]. Metotrexatul cu doze mici a devenit medicament pivot pentru tratamentul mai multor boli reumatologice datorită eficacității înalte și toxicității scăzute, fiind dezvoltat de Yellapragada Subbarao, un om de știință indian. Acesta a fost aprobat pentru tratamentul AR de către Agenția SUA pentru Alimente și Droguri în 1988 (FDA). Doctorul Vane J. *et al.* au descifrat mecanismul de acțiune al aspirinei în anul 1970, când au demonstrat că aspirina blochează sinteza prostaglandinei E. Astfel a fost deschisă calea dezvoltării altor agenți antiinflamatori.

În 1951 Page a folosit pentru prima dată medicamentul antimalaric, chinacrina, pentru tratamentul lupusului. Clorochina a fost utilizată de Bagnall în 1957 pentru tratamentul bolilor reumatice, iar hidroxichlorochina este utilizată astăzi pe scară largă pentru tratamentul principalelor maladii reumatologice, datorită eficacității și profilului său de siguranță mai bun.

Introducerea agenților biologici de modificare a evoluției bolilor, cum ar fi infliximab, a devenit un succes de reper în

discouraged all forms of purgative therapy, as he considered all purgatives to be toxic, rediscovered in 1763. Garrod later suggested that hyperuricemia could be controlled by reducing the intake of purine-rich foods. Dr. Alexander Haig confirmed this by conducting experiments on himself and published the results [23].

Various forms of therapy in ankylosing spondylitis (AS), such as hot water bath and cold water therapy, have been used since ancient times for the treatment of rheumatic diseases. Other therapies tried for arthritis were blood transfusion and fighting irritants. The ancient Egyptians and Assyrians used willow extract to reduce redness and pain in inflamed joints. The use of anti-inflammatory agents in the modern era began in the 16<sup>th</sup> century. Edward Stone successfully used willow bark for fever in 50 patients based on the signature doctrine. Johann Andreas Buchner was the one who prepared salicin in 1828 – a partially purified extract from willow bark, and in 1859 Hammond Kolbe synthesized salicylic acid. Later, in 1897, Felix Hoffman synthesized pure stable salicylic acid, commonly known as aspirin, and it was widely used to treat RA and rheumatic fever.

In 1948 Philip Showalter Hench, a rheumatologist in the USA Army, administered glucocorticoids to a patient with RA, the great success marked the beginning of a revolutionary stage in rheumatology. For his work on the area of glucocorticoid use, with Edward Calvin Kendall and Tadeus Reichstein were awarded the Nobel Prize in 1950. Allopurinol was the first xanthine oxidase inhibitor to be used in the treatment of gout in 1963 [17]. George Hitchings and Gertrude Elion received 1988 Nobel Prize in Medicine, for their work in the development of allopurinol, azathioprine and five other drugs.

Another reference point for rheumatology became 1968, when Malaviya *et al.* used methotrexate in the treatment of dermatomyositis [18]. Low-dose methotrexate has become a pivotal drug for the treatment of several rheumatic diseases due to its high efficacy and low toxicity, being developed by Yellapragada Subbarao, an Indian scientist. It was approved for AR treatment by the US Food and Drug Administration in 1988 (FDA). Dr. J. Vane *et al.* deciphered the mechanism of action of aspirin in 1970, when they demonstrated that aspirin blocks the synthesis of prostaglandin E. This paved the way for the development of other anti-inflammatory agents.

In 1951 Page first used the antimalarial drug, quinacrine, to treat lupus. Chloroquine was used by Bagnall in 1957 for the treatment of rheumatic diseases, and hydroxychloroquine is widely used today for the treatment of major rheumatic diseases, due to its efficacy and better safety profile.

The introduction of biological evolution-modifying disease agents, such as infliximab, has become a remarkable success in the treatment of rheumatic diseases. Sir Ravinder Maini and Marc Feldmann in their pioneering work reported the presence of large amounts of tumor necrosis factor (TNF) in the blood and tissues of patients with rheumatoid arthritis, demonstrating the blocking effect of TNF on animal models with RA in 1992 [21]. In 1993, Elliott and Maini tested TNF blockers for the first time and reported amazing results, introducing drugs already on the market in 1999 [22]. Research

tratamentul bolilor reumatologice. Sir Ravinder Maini și Marc Feldmann în lucrarea lor de pionierat au raportat prezența unor cantități mari de factor de necroză tumorală (TNF) în sângele și țesuturile pacienților cu artrită reumatoidă, demonstrând efectul de blocare a TNF pe modelele de animale cu AR în 1992 [21]. În 1993, Elliott și Maini au testat pentru prima dată blocanții TNF și au raportat rezultate uluitoare, medicamentele fiind introduse pe piață deja în 1999 [22]. Cercetările au continuat în trialuri clinice pentru tratamentul de bază al principalelor maladii reumatologice invalidizante.

De-a lungul timpului, sarcina la pacientele cu lupus eritematos sistemic a reprezentat o provocare, atât pentru medicul curant, cât și pentru paciente. La ora actuală urmărirea pacientelor cu sarcină și boli autoimune necesită echipe de reumatologi și ginecologi bine instruiți. Așa se face că în ultimii ani, avem din ce în ce mai mulți copii sănătoși născuți de paciente cu lupus eritematos sistemic sau cu alte boli autoimune. Este extrem de importantă alegerea momentului de procreare, în funcție de activitatea bolii și terapiile urmate de pacientă. De regulă pentru a nu avea probleme nici mama, nici copilul, boala trebuie să fie inactivă și monitorizarea extrem de strictă, atât a bolii cât și a sarcinii. Dacă în trecut sarcina avea un deznodământ nefavorabil la aproximativ 43% dintre aceste paciente, în prezent, datorită progreselor terapeutice, procentul este de aproximativ 17%. Primul pas în obținerea acestui deziderat este planificarea sarcinii în colaborare cu medicul curant, precondiție pentru o rată mai mare de reușită. Având în vedere faptul, că boala și sarcina se influențează reciproc, este necesară evaluarea activității LES și identificarea situațiilor cu risc major atât pentru mamă, cât și pentru făt. Prezența anticorpilor antifosfolipidici crește riscul de avort spontan sau de preeclampsie, iar pozitivitatea pentru anticorpii anti-Ro și anti-La se poate asocia cu apariția lupusului neonatal. Una din cele mai rare complicații, dar și cea mai de temut, o reprezintă blocul atrio-ventricular, care poate să survină între săptămâna 18 și 24 de sarcină, motiv pentru care continuarea tratamentului cu hidroxichlorochină și evaluarea ecocardiografică între săptămânile 16 și 26 de sarcină sunt esențiale.

Privind modul cum sarcina influențează evoluția LES, nu există anumite particularități, însă riscul de exacerbare este de trei până la șase ori mai mare în ultimul trimestru de sarcină. Conform literaturii de specialitate, continuarea medicației admise în sarcină, precum hidroxichlorochina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina și tacrolimusul, este recomandată. O sarcină dusă cu succes până la capăt este posibilă la pacienta lupică și se bazează pe relația bună medic-pacient, pe complianța la tratament și colaborarea multidisciplinară.

### Contribuții autohtone

Pe parcursul anilor doctorii și cercetătorii, absolvenți ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, au tratat și au analizat eficiența diferitor formule curative în maladiile reumatologice. Stabilirea diagnosticului de lupus începe cu anii 50 ai secolului XX (Poliuhov M., Corovina T., Gurchina M., Babiuc C.). Administrarea intraarticulară a fost practică din anii 70 ai secol XX (Coșciug R., Doba V., Kovnațki V.). Preparatele imunosupresive au început a fi

has continued in clinical trials for the basic treatment of major disabling rheumatic diseases.

Over time, pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus has been a challenge for both physicians and patients. At present, the follow-up of patients with pregnancy and autoimmune diseases requires teams of well-trained rheumatologists and gynecologists. This is why in recent years we have more and more healthy children born by patients with systemic lupus erythematosus or other autoimmune diseases. It is extremely important to choose the time of procreation, depending on the activity of the disease and the therapies followed by the patient. Usually in order not to have problems neither mother nor child, the disease must be inactive and extremely strict monitoring of both the disease and the pregnancy. If in the past the pregnancy had an unfavorable outcome in about 43% of these patients, now, due to therapeutic advances, the percentage is about 17%. The first step in achieving this goal is to plan the pregnancy in collaboration with the attending physician, a precondition for a higher success rate. Given that the disease and pregnancy influence each other, it is necessary to assess the activity of SLE and identify situations of major risk for both mother and fetus. The presence of antiphospholipid antibodies increases the risk of miscarriage or preeclampsia and the positivity for anti-Ro and anti-La antibodies may be associated with neonatal lupus. One of the rarest complications, but also the most feared, is the atrioventricular block, which can occur between week 18 and 24 of pregnancy, which is why the continuation of hydroxychloroquine treatment and echocardiographic evaluation between weeks 16 and 26 of pregnancy are essential.

Regarding how pregnancy influences the evolution of SLE, there are no particular features, but the risk of exacerbation is three to six times higher in the last trimester of pregnancy. According to the literature, the continuation of medication admitted in pregnancy, such as hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, cyclosporine and tacrolimus, is recommended. A successful pregnancy is possible in the lupus patient and is based on the good doctor-patient relationship, treatment compliance and multidisciplinary collaboration.

### Native contributions

Over the years, doctors and researchers, graduates of the *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, have treated and analyzed the effectiveness of various curative formulas in rheumatic diseases. The diagnosis of lupus begins in the 50's of the twentieth century (Poliuhov M., Corovina T., Gurchina M., Babiuc C.). Intraarticular administration has been practiced since the 70's of the twentieth century (Coșciug R., Doba V., Kovnatski V.). Immunosuppressive drugs began to be widely used in the 70's of the twentieth century (Mazur M., Juc V., Mosneaga M., Groppa L.). The first pulse intravenous therapy with Prednisolone of 1000 mg each was performed in 1981 in a patient with acute systemic lupus erythematosus with a fascinating effect (Mazur M., Coșciug R., Neghină G.). Pulse oral therapy was introduced in 1995 (Mazur M., Stirbul A.).

Over time, the particularities of antiphospholipid syn-

folosite pe larg din anii 70 ai secolului XX (Mazur M., Juc V., Moșneaga M., Groppa L.). Prima puls terapie intravenoasă cu prednisolon a câte 1000 mg fost efectuată în 1981 la o pacientă cu lupus eritematos sistemic acut cu efect fascinant (Mazur M., Coșciug R., Neghină G.). Puls terapia perorală a fost introdusă în 1995 (Mazur M., Știrbul A.).

În timp, au fost descrise particularitățile sindromului antifosfolipidic la pacienții cu lupus eritematos sistemic și s-a inițiat tratamentul personalizat al diverselor forme de acest sindrom. Cu referire la tratamentul artritei reumatoide abordările au evoluat și s-au modificat esențial în ultimii 30 de ani: de la terapiile clasice dominate de medicamentele imunosupresoare de tip metrotexat, leflunomide s-a trecut la terapiile biologice, anticorpi monoclonali ce acționează țintit pe molecule și celule implicate în procesul inflamator (Groppa L., Popa S.). Ulterior, au fost descoperite și puse în aplicare medicamente sintetice îndreptate spre interiorul celulei, unde este blocată transmiterea semnalelor extracelulare. Este cazul inhibitorilor de Janus kinaze (JAK), iar avantajul noilor medicamente este administrarea lor orală, dar și eficacitatea clinică și siguranța, care sunt similare terapiilor biologice [23].

Terapia biologică în artrita reumatoidă, psoriazică și lupusul eritematos sistemic la adulți, dar și în practica pediatrică se administrează de la începutul secolului XXI (Mazur M., Revenco N., Mazur-Nicorici L., Vetrila S., Sadovici-Bobeica V., Șalaru V., Garabajiu M., Loghin – Oprea N., Rotaru T.). Echipa autohtonă ce a evaluat aceste remedii în studii clinice multicentrice a adus contribuții valoroase pentru necesitatea utilizării inhibitorilor JAK în tratamentul artritei reumatoide, rezultatele fiind raportate în reviste de notorietate mondială (Mazur-Nicorici L., Vetrilă S., Mazur M., Sadovici V., Șalaru V., Rotaru T.).

Astfel în practica reumatologică din Republica Moldova au fost implementate principalele instrumente clinice de măsurare a activității bolii, a lezării organice, de estimare a calității vieții, a complianței la tratament, evaluarea comorbidităților, satisfacția de actul medical.

Elaborarea Registrului principalelor maladii reumatologice a fost inițiată în 2011, acesta fiind dezvoltat ulterior (Mazur M., Revenco N., Groppa L., Mazur-Nicorici L., Popa S.). Au fost publicate în reviste naționale și de peste hotare peste 500 de lucrări științifice consacrate principalelor maladii reumatologice, au fost editate monografiile, manuale, capitole de reumatologie. Au fost elaborate și susținute peste 30 teze de doctor și doctor habilitat în științe medicale, dedicate domeniului reumatologiei, iar pentru principalele maladii reumatologice au fost gândite și editate protocoale clinice naționale. Au fost organizate congrese și conferințe cu tematică reumatologică, cu participarea a numeroși savanți din țară și de peste hotare. Peste 50 de specialiști reumatologi au participat la diferite congrese și conferințe internaționale, comunicările lor fiind apreciate de savanți versați în probleme de reumatologie.

A fost organizată „Școala pacientului cu lupus”, cursurile cărora sunt ținute în timp real și online din 2014, instruirea antrenând peste 300 de subiecți cu lupus sau membri ai familiilor lor.

drome in patients with systemic lupus erythematosus have been described and personalized treatment of various forms of this syndrome has been initiated. With regard to the treatment of rheumatoid arthritis, approaches have evolved and changed significantly in the last 30 years: from conventional therapies dominated by metrotexate and leflunomide-type immunosuppressive drugs, has moved to biological therapies, monoclonal antibodies that act on molecules and cells involved in the inflammatory process (Groppa L., Popa S.). Subsequently, synthetic drugs directed to the inside of the cell were discovered and applied, where the transmission of extracellular signals is blocked. This is the case with Janus kinase (JAK) inhibitors, and the advantage of the new drugs is their oral administration, but also their clinical efficacy and safety, which are similar to biological therapies [23].

Biological therapy in rheumatoid arthritis, psoriasis and systemic lupus erythematosus in adults, but also in pediatric practice is administered since the beginning of the XXI<sup>st</sup> century (Mazur M., Revenco N., Mazur-Nicorici L., Vetrila S., Sadovici-Bobeica V., Șalaru V., Garabajiu M., Loghin-Oprea N., Rotaru T.). The local team that evaluated these remedies in multicenter clinical trials made valuable contributions to the need to use JAK inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis, the results being reported in world-renowned journals (Mazur-Nicorici L., Vetrila S., Mazur M., Sadovici V., Șalaru V., Rotaru T.).

Thus, in rheumatological practice in the Republic of Moldova were implemented the main clinical instruments for measuring disease activity, organic damage, estimating quality of life, treatment compliance, comorbidity assessment, satisfaction with medical treatment.

The elaboration of the Register of the main rheumatological diseases was initiated in 2011, this being developed later (Mazur M., Revenco N., Groppa L., Mazur-Nicorici L., Popa S.). More than 500 scientific papers dedicated to the main rheumatological diseases have been published in national and foreign journals, monographs, manuals, rheumatology chapters have been edited. Over 30 theses of doctor and doctor in medical sciences, dedicated to the field of rheumatology, were elaborated and defended, and for the main rheumatological diseases national clinical protocols were conceived and edited. Congresses and conferences on rheumatology were organized, with the participation of many scientists from the country and abroad. Over 50 rheumatologists have participated in various international congresses and conferences, their communications being appreciated by versed scientists in rheumatology problems.

The "Lupus Patient School" was organized, its courses have been held in real time and online since 2014, the training involving over 300 subjects with lupus or members of their families.

### Opportunities, challenges, perspectives

The prevalence and high burden of rheumatic diseases (MR) presents a number of global challenges for the practice of rheumatology and more generally – for chronic diseases. Issues related to access to clinical care services, rheumatology education and research are particularly pressing in developing countries and rural areas, and the challenges facing these healthcare systems are hampering the progress of healthcare

### **Oportunități, provocări, perspective**

Prevalența și povara ridicată a maladiilor reumatologice (MR) prezintă o serie de provocări globale pentru practicarea reumatologiei și mai general – pentru bolile cronice. Problemele referitoare la accesul serviciilor de îngrijire clinică, la educația și cercetarea reumatologică sunt deosebit de stricte în țările în curs de dezvoltare și în zonele rurale, iar provocările cu care se confruntă aceste sisteme medicale împiedică progresul asistenței medicale la nivel mondial. Cele mai importante probleme cu care se confruntă reumatologia în Republica Moldova este statutul social-economic (SES) inferior, suportul social insuficient, pacienții cu venituri joase, profesiile sub-remunerate, costurile înalte ale tratamentelor moderne, asigurarea insuficientă cu medicamente compensate, familiile incomplete, dezvoltarea asteniei și depresiei în primii ani de boală, invalidizarea frecventă.

În premieră au fost cercetați multidimensional, pacienții cu lupus eritematos sistemic, la care s-a estimat impactul bolii și povara acesteia asupra persoanei afectate, studiul făcând uz de metode moderne de investigare clinică, imunologică și de imunofenotipare a limfocitelor. Drept rezultat a fost emisă o viziune nouă asupra mecanismelor imunopatogenetice ale LES. O inițiativă inedită a fost și compararea evoluției lupusului cu debut în copilărie și la vârsta de adult cu evidențierea unor subtipuri de evoluție a bolii. Una dintre provocările investigaționale a constat în evaluarea suportului social, a bunăstării și satisfacției pacientului cu lupus prin chestionare autoadministrate. Au fost calculate costurile directe reale ale bolii din perspectiva pacientului și cele indirecte – prin pierderea productivității de muncă, absenteismul și prezentismul persoanei afectate în activitățile cotidiene. Au fost evidențiați factorii riscului de acutizare și spitalizare ce majorează cheltuielile de îngrijire a pacientului cu lupus eritematos sistemic.

A fost identificat un prototip inedit de management clinic, social și economic personalizat al pacientului cu LES, prin care s-a ameliorat efectiv monitorizarea pacienților, s-a elaborat și un model de abordare holistică a acestor pacienți pentru utilizare în practica clinică. S-au adus contribuții și la conturarea verigii patogenetice prin imunofenotiparea limfocitară, care a conjugat CD cu inflamația autoimună. Rezultatele cercetării au relevat importanța unei atenții sporite pentru accesul pacienților la servicii de sprijin conexe ca și suport social și economic pentru gestionarea corectă și eficientă a LES. Analiza legăturilor existente între variabilele socio-demografice, psihologice, medicale și satisfacția pacienților cu LES, extinde aria cunoașterii privind impactul acestor variabile pentru particularul afecțiunii autoimune. Rezultatele studiului au fost incluse în Protocolul Clinic Național „*Lupusul eritematos sistemic la adult*”, se aplică în procesul didactic al Departamentului Medicină Internă, în practica clinică a secției IV a Institutului de Cardiologie și la clinica de Asistență Medicală Primară a USMF „Nicolae Testemițanu”.

### **Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19**

Bolile reumatologice reprezintă un grup de suferințe cu mecanisme patogene variate de tip imuno-inflamator sau

worldwide. The most important problems faced by rheumatology in the Republic of Moldova are lower socio-economic status (SES), insufficient social support, low-income patients, underpaid professions, high costs of modern treatments, insufficient insurance with reimbursed drugs, incomplete families, the development of fatigability and depression in the first years of illness, frequent disability.

For the first time, patients with systemic lupus erythematosus were multidimensionally researched, in which the impact of the disease and its burden on the affected person was estimated, the study using modern methods of clinical, immunological investigation and immunophenotyping of lymphocytes. As a result, a new vision was issued on the immunopathogenetic mechanisms of SLE. A unique initiative was the comparison of the evolution of lupus with onset in childhood and adulthood with the highlighting of subtypes of disease evolution. One of the investigative challenges was to assess the social support, well-being and satisfaction of the lupus patient through self-administered questionnaires. The real direct costs of the disease from the patient's perspective and the indirect ones were calculated – by losing labor productivity, absenteeism and the presence of the affected person in daily activities. The risk factors of exacerbation and hospitalization that increase the care costs of the patient with systemic lupus erythematosus were highlighted.

An original prototype of personalized clinical, social and economic management of the patient with SLE was identified, through which the monitoring of patients was effectively improved, and a model of holistic approach of these patients for use in clinical practice was developed. Contributions were also made to the shaping of the pathogenetic linkage by lymphocyte immunophenotyping, which conjugated CD with autoimmune inflammation. The results of the research revealed the importance of increased attention for patients' access to related support services as social and economic support for the correct and efficient management of SLE. The analysis of the existing links between socio-demographic, psychological, medical variables and the satisfaction of patients with SLE, expands the area of knowledge on the impact of these variables for the particular autoimmune disease. The results of the study were included in the National Clinical Protocol “*Systemic lupus erythematosus in adults*”, is applied in the teaching process of the Department of Internal Medicine, in the clinical practice of the Institute of Cardiology and at the Primary Health Care Clinic of Nicolae Testemițanu SMUPh.

### **Pandemic generated by SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease**

Rheumatological diseases represent a group of sufferers with various pathogenic mechanisms of immuno-inflammatory or degenerative type and frequent systemic manifestations, which in the context of the SARS-CoV-2 pandemic require a complex evaluation and individualized therapeutic approach. Patients with inflammatory / autoimmune rheumatic diseases are considered to fall into a category of increased potential risk for infections in general [40, 41], both due to the patho-

degenerativ și frecvente manifestări sistemice, care în contextul pandemiei cu SARS-CoV-2 necesită o evaluare complexă și abordare terapeutică individualizată. Se consideră că pacienții cu boli reumatice de tip inflamator / autoimun se încadrează într-o categorie de risc potențial crescut față de infecții în general [40, 41], atât din cauza mecanismului patogen al bolii, care presupune o disfuncție a sistemului imunitar, cât și din cauza tratamentelor imunosupresive frecvent utilizate pentru controlul acestor boli [22, 23]. Prezența unor factori de risc și a unor comorbidități sau complicații viscerale ale bolilor reumatice [24], poate crește suplimentar riscul de imunosupresie la pacienții cu boli reumatice de tip inflamator / autoimun: LES, Sclerodermia sistemică, MII, BMȚC, Boala Still. Este de reținut că pe cohorte publicate până în prezent nu există date care să demonstreze o creștere a riscului de infecție cu SARS-CoV-2 la pacienții cu boli reumatice de tip inflamator / autoimun, inclusiv la cei tratați cu terapii remisive. Excepție fac pacienții tratați cu doze de peste 10 mg de prednison pe zi, la care a fost identificat un risc mai mare de spitalizare pentru COVID-19.

Se consideră că un control corespunzător al activității bolii, obținut prin continuarea unei scheme terapeutice cu eficacitate confirmată, poate contribui la o reducere a riscului de apariție a unei boli infecțioase [24]. Din acest motiv recomandarea general acceptată în prezent este ca la pacienții care nu au semne clinice de COVID-19 să se continue fără modificări terapia remisivă sau imunosupresoare utilizată, fără a fi necesară testarea prealabilă pentru SARS-CoV-2. Concomitent, pe cohorte de bolnavi cu COVID-19 publicate nu există date care să arate că la pacienții care necesită tratament cronic cu imunosupresoare, întreruperea profilactică a acestuia ar reduce riscul de îmbolnăvire cu SARS-CoV-2. Mai mult, date recent publicate arată că la pacienții cu artropatii cronice tratați cu biologice sau sintetice țintite nu s-a constatat o creștere a riscului de complicații respiratorii sau amenințătoare de viață prin SARS-CoV-2, comparativ cu populația generală. În schimb, la pacienții care au o boală reumatică inflamatoare și dezvoltă COVID-19, la fel ca în orice infecție severă, este necesară întreruperea temporară a medicației remisive sau imunosupresoare, aceasta putând fi reluată după vindecarea infecției. Decizia de întrerupere a terapiei trebuie luată pe baza unei evaluări individuale, care să aprecieze raportul între riscul potențial de agravare a infecției cu SARS-CoV-2 și riscul de reactivare a bolii reumatice de bază. Ca regulă generală, glucocorticoizii, indiferent de expunerea sau infecția cu SARS-CoV-2, pot fi utilizați, dacă au indicație în tratamentul bolii reumatice, însă în cea mai mică doză care permite controlul bolii reumatice; pentru pacienții aflați sub corticoterapie și care necesită scăderea dozei sau oprirea tratamentului, întreruperea nu se face niciodată brusc.

### Concluzii

Oportunitățile de pe acest tronson presupun: fortificarea asistenței sociale, socializarea pacientului cu boli reumatologice, dezvoltarea școlilor de instruire a pacientului și a membrilor familiei.

genic mechanism of the disease, which involves a dysfunction of the immune system, and because of the immunosuppressive treatments commonly used to control these diseases [22, 23]. The presence of risk factors and visceral comorbidities or complications of rheumatic diseases [44] may further increase the risk of immunosuppression in patients with inflammatory / autoimmune rheumatic diseases: SLE, Systemic Scleroderma, IBD, BMTC, Still's Disease. It should be noted that in the cohorts published so far there are no data demonstrating an increased risk of SARS-CoV-2 infection in patients with inflammatory / autoimmune rheumatic diseases, including those treated with remission therapies. Exceptions are patients treated with doses above 10 mg of prednisone per day, in which a higher risk of hospitalization for COVID-19 has been identified.

Proper control of disease activity, achieved by continuing a regimen with confirmed efficacy, is thought to contribute in reducing the risk of infectious disease [24]. For this reason, the currently accepted recommendation is that in patients who do not have clinical signs of COVID-19, the remission or immunosuppressive therapy used should be continued without changes, without the need for prior testing for SARS-CoV-2. At the same time, there are no published data on cohorts of patients with COVID-19 showing that in patients requiring chronic immunosuppressive therapy, its prophylactic discontinuation would reduce the risk of SARS-CoV-2 disease. Moreover, recently published data show that in patients with chronic arthropathy treated with targeted biological or synthetic drugs, there was no increase in the risk of respiratory or life-threatening complications with SARS-CoV-2, compared to the general population. In contrast, in patients who have inflammatory rheumatic disease and develop COVID-19, as in any severe infection, temporary discontinuation of remissive or immunosuppressive medication is required, and may be resumed after the infection has healed. The decision to discontinue therapy should be made on the basis of an individual evaluation that assesses the relation between the potential risk of worsening SARS-CoV-2 infection and the risk of reactivation of the underlying rheumatic disease. As a general rule, glucocorticoids, regardless of exposure or infection with SARS-CoV-2, may be used, if indicated in the treatment of rheumatic disease, but in the lowest dose that allows the control of rheumatic disease; for patients undergoing corticosteroid therapy who require a dose reduction or discontinuation of treatment, discontinuation is never abrupt.

### Conclusions

The opportunities on this section include: strengthening social care, socializing the patient with rheumatological diseases, developing training schools for the patient and family members.

The development perspectives of the specialty are oriented towards:

- improving early diagnosis through modern immunological and genetic research, strengthening socio-economic status, ensuring social support and compensated drugs in the country;



Perspectivile de dezvoltare ale specialității se orientează spre:

- îmbunătățirea diagnosticului precoce prin cercetări imunologice și genetice moderne, fortificarea statutului social-economic, asigurarea suportului social și a medicamentelor compensate în țară;
- gestionarea eficientă a MR depinde de îngrijirea integrată, multidisciplinară, centrată pe nevoile pacientului, prin urmare, este indispensabilă continuitatea întregului spectru de servicii de sănătate care să cuprindă toate nivelurile de diagnostic și îngrijire în timp util a pacienților de către profesioniștii din domeniul sănătății cu competențele corespunzătoare;
- dezvoltarea instrumentelor clinice de măsurare a indicilor de activitate, lezare, cei funcționali care surprind diferite incertitudini și sugerează oportunități de monitorizare sistematică a pacientului pentru optimizarea tratamentului și menținerea calității vieții, eforturi de extindere a medicamentelor biologice compensate, evidențierea factorilor de risc și protectivi;
- dezvoltarea instruirii pacienților cu principalele maladii reumatologice, educația terapeutică și majorarea complianței la tratamentul de bază, crearea oportunităților de socializare;
- aplicarea intervențiilor cu referire la complianța în tratament prin factorii identificați cu impact important asupra sănătății populației;
- dezvoltarea Registrului Național al bolilor difuze ale țesutului conjunctiv;
- susținerea proiectelor științifice pentru prevenția maladiilor sistemice în familiile cu anamneză ereditară grevată;
- acordarea suportului social pacientului cu maladii sistemice prin consiliere psihologică;
- asigurarea finanțării adecvate, extinderea listei de medicamente compensate pentru tratamentul bazat pe doze, planificarea anuală în bugetul național consolidat a cotei pentru pacienții cu boli autoimune.
- effective management of MR depends on integrated, multidisciplinary care, focused on patient needs, therefore, it is essential to continue the full spectrum of health services covering all levels of diagnosis and timely care of patients by health professionals with the appropriate skills;
- development of clinical instruments for measuring activity indices, injury, functional ones that capture various uncertainties and suggest opportunities for systematic patient monitoring to optimize treatment and maintain quality of life, efforts to expand compensated biological drugs, highlight risk and protective factors;
- developing the training of patients with the main rheumatic diseases, therapeutic education and increasing compliance with basic treatment, creating opportunities for socialization;
- application of interventions with reference to compliance in treatment through the factors identified with an important impact on the health of the population;
- development of the National Register of diffuse connective tissue diseases;
- supporting scientific projects for the prevention of systemic diseases in families with a heavy hereditary history;
- providing social support to patients with systemic diseases through psychological counseling;
- ensuring adequate funding, expanding the list of reimbursed medicines for evidence-based treatment, annual planning in the consolidated national budget of the quota for patients with autoimmune diseases.

## Referințe / references

1. Shiel W. home/medterms medical dictionary a-z list / rheumatology definition, 2016.
2. Rogers J., Watt I., Dieppe P. Arthritis in Saxon and mediaeval skeletons. *Br Med J. (Clin Red Ed)*, 1981; 283: 1668-7016.
3. Chopra A. Ayurvedic medicine and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2000; 26: 133-144.
4. Galen C. Claudii Galeni Opera Omni. *Leipzig: CG Kühn*, 1821-1833.
5. Copeman W. A short history of the gout and the rheumatic diseases. Los Angeles, CA: *University of California Press*; 1964.
6. Aletaha D., Neogi T., Silman A. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 1580-1588.
7. Lian T., Lim K. The legacy of William Heberden the Elder (1710-1801). *Rheumatology*, 2004; 43: 664-665.
8. Garrod A. Observations on certain pathological conditions of the blood and urine in gout, rheumatism and Bright's disease. *Med. Chir. Trans.*, 1848; 31: 83-97.
9. Felty A. Chronic arthritis in adults associated with splenomegaly and leucopenia: a report of five cases of an unusual clinical syndrome. *Bull John Hopkins Hosp.*, 1924; 35: 16-209.
10. Holubar K. History of lupus erythematosus, 2006; www.acta-apa.org.
11. Kaposi M. Neue Beitrage zur kentbiss des lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syphil.*, 1872; 4: 36-78.
12. EULAR. *Ten facts about rheumatic & musculoskeletal diseases*, 2017.
13. Hench P., Kendall E., Slocumb C., Polley H. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.*, 1949; 24: 181-197.