

**НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ С
АУТОИММУННЫМИ ПРИЗНАКАМИ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ
ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Закирьяева Парвина Одиловна¹

¹ ассистент кафедры внутренней болезни №4
Самаркандский государственный медицинский университет

Базарова Сабина Зафаровна¹

¹ Магистр 1-го курса, по направлению терапии
Самаркандский государственный медицинский университет

**ИНФОРМАЦИЯ О
СТАТЬЕ**

АБСТРАКТНЫЙ

ИСТОРИЯ СТАТЬИ:

Received: 19.11.2024

Revised: 20.11.2024

Accepted: 21.11.2024

**КЛЮЧЕВЫЕ
СЛОВА:**

неспецифическое
интерстициальное
заболевание легких,
интерстициальная
пневмония с
аутоиммунными
признаками, системное
заболевание
соединительной ткани

Интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками (НесИПАП), объединяющей пациентов с интерстициальной пневмонией и наличием ряда проявлений системной аутоиммунной патологии, не соответствующих критериям конкретного системного заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Диагностика НесИПАП основана на выявлении комбинации клинических, серологических и морфологических критериев, а также исключении экзогенных причин развития интерстициального заболевания легких (ИЗЛ). В настоящее время имеется ограниченное количество данных о частоте серологических, морфологических и клинических критериев НесИПАП, а также выживаемости и частоте развития СЗСТ у таких больных. Цель. Изучить демографические, клинико-серологические и морфологические признаки неспецифической интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками (НесИПАП), сравнить выживаемость при НесИПАП и интерстициальных заболеваниях легких при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ-ИЗЛ), а также выявить предикторы смертности и развития СЗСТ в группе НесИПАП. Материалы и методы. Группа НесИПАП включала 52 пациентов (81,5% женщин, медиана возраста 56,5 года), СЗСТ-ИЗЛ – 46 пациентов (74,7, 6% женщин, медиана возраста 60,0 года). Проводились

анализ демографических, клинико-лабораторных и инструментальных данных, а также сравнение выживаемости с использованием метода Каплана–Мейера и логарифмического рангового теста в группах НесИПАП и СЗСТ-ИЗЛ. В группе НесИПАП исследовались предикторы смертности и развития СЗСТ с использованием многофакторного регрессионного анализа.

ВВЕДЕНИЕ. В 2015 г. Европейским респираторным обществом и Американским торакальным обществом предложены классификационные критерии интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками (НесИПАП), объединяющей пациентов с интерстициальной пневмонией и наличием ряда проявлений системной аутоиммунной патологии, не соответствующих критериям конкретного системного заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Диагностика НесИПАП основана на выявлении комбинации клинических, серологических и морфологических критериев, а также исключении экзогенных причин развития интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) [1]. В настоящее время имеется ограниченное количество данных о частоте серологических, морфологических и клинических критериев НесИПАП, а также выживаемости и частоте развития СЗСТ у таких больных [2, 3]. Целью нашего исследования стало изучение демографических, клинических, серологических и морфологических признаков НесИПАП, сравнение выживаемости пациентов с НесИПАП и СЗСТ-ИЗЛ, а также выявление предикторов выживаемости и развития СЗСТ в группе НесИПАП.

Материалы и методы Дизайн исследования В перспективное когортное исследование включены 52 пациентов с НесИПАП, госпитализированных в Самаркандскую городская больница №1 САММУ в 2018–2020 гг. Диагноз НЕСИПАП устанавливался на основании международных критериев, предложенных в 2015 г. [1]. Контрольную, сопоставимую по полу и возрасту группу сравнения составили 46 пациентов с СЗСТ-ИЗЛ, проходивших лечение в Клинике в тот же период. Исследование «Клинико-лабораторная и рентгенологическая характеристика неспецифической интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками» одобрено локальным этическим комитетом, протокол заседания №4. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по местным принципам. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие. У всех пациентов на момент включения в исследование регистрировали демографические, клинические, лабораторные данные, функцию внешнего дыхания и диффузионную способность легких по монооксиду углерода (DLCO), результаты компьютерной томографии (КТ)

органов грудной клетки, при проведении биопсии легкого – морфологические данные, оценку давления в легочной артерии с помощью эхокардиографии. Стандартное серологическое обследование пациентов с интерстициальной пневмонией включало антинуклеарный фактор (АНФ), ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антитела к цитоплазме нейтрофилов, панель антинуклеарных и антисинтезных антител. Все пациенты в группе НесИПАП консультированы ревматологом для исключения СЗСТ. Данные о проводимом лечении анализировались в течение всего периода наблюдения (до 1 июня 2020 г. или до смерти пациента).

Статистический анализ Данные количественных показателей представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Данные для качественных переменных – в виде абсолютных значений и доли в процентах. Сравнение количественных показателей в 2 группах производилось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при количестве наблюдений в группе ≥ 10) и точного критерия Фишера (при количестве наблюдений в группе ≤ 10). Расчет отношений шансов (ОШ) для факторов, ассоциированных с развитием летального исхода и СЗСТ, проводился с помощью многофакторного регрессионного анализа. Данные о времени до события оценивали с использованием метода Каплана–Мейера и логарифмического рангового теста.

Достоверными считались различия при значениях $p < 0,05$, результаты приведены с двусторонним уровнем значимости. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS, версия 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Результаты Сравнение групп НесИПАП и СЗСТ-ИЗЛ Сравнительная характеристика групп НесИПАП и СЗСТИЗЛ представлена в табл. 1. В группу НесИПАП включены 52 пациентов (81,5% женщин, медиана возраста 574,7,5 [51,0; 63,8] года). Клинические критерии НесИПАП отмечались у 25 (52,1%) пациентов, серологические – у 44 (91,74,7%), морфологические – у 44 (91,74,7%). Наиболее частыми клиническими критериями НЕСИПАП стали артриты и феномен Рейно (рис. 1). Среди серологических критериев преобладали повышение титра АНФ, РФ (рис. 2). Наиболее часто встречающимся паттерном ИЗЛ в группе НесИПАП была неспецифическая интерстициальная пневмония – 58,3%. В группу контроля с СЗСТ-ИЗЛ включены 46 пациентов (74,7,6% женщин, медиана возраста 60,0 [46,3; 64,8] года). Группы НесИПАП и СЗСТ-ИЗЛ достоверно не отличались по сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, ожирению, наличию сахарного диабета (СД). Ряд проявлений системной аутоиммунной патологии, таких как артриты, плотный отек пальцев, дигитальные язвы, феномен Рейно, чаще выявлялись в группе СЗСТ-ИЗЛ. Исходно между группами НесИПАП и СЗСТ-ИЗЛ не выявлялось отличий по уровню С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы, основных классов

иммуноглобулинов; в группе НесИПАП отмечалось незначительное увеличение концентрации фибриногена по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ. В то же время частота выявления ряда аутоиммунных маркеров (АНФ в титре более 1:320, анти-Scl-74,70, антицентромерных антител) оказалась достоверно выше в группе СЗСТ-ИЗЛ по сравнению с НесИПАП. Часть аутоиммунных маркеров выявлялась только у пациентов с СЗСТ (антицентромерные антитела, Pm-Scl 100, Pm-Scl 74,75). Достоверных отличий между значениями форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и DLCO, частотой встречаемости КТ-паттернов ИЗЛ, наличием легочной гипертензии между группами не выявлено. Биопсия легкого достоверно чаще проводилась пациентам с НесИПАП по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ, однако достоверных отличий по встречаемости морфологических паттернов ИЗЛ между группами не отмечалось. Частота назначения и дозы глюкокортикостероидов (ГКС) достоверно не отличались в группах НесИПАП и СЗСТ-ИЗЛ. Лечение цитостатическими препаратами достоверно чаще получали пациенты с СЗСТ-ИЗЛ. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) проводилась 16,3% пациентам в группе СЗСТ-ИЗЛ, при этом ГИБП не получал ни один пациент в группе НесИПАП. Антифибротическую терапию получали только 10,4% пациентов в группе НесИПАП. Длительность наблюдения за пациентами достоверно не отличалась в группах НесИПАП и СЗСТ-ИЗЛ (40,0 [28,0; 50,0] и 374,7,0 [22,5; 50,0] мес соответственно). Смертность в группе НесИПАП (29,2%) оказалась достоверно выше по сравнению с группой СЗСТ-ИЗЛ (6,1%); рис. 3. В течение периода наблюдения развитие СЗСТ отмечалось у 4 (8,3%) пациентов с НесИПАП. Определение факторов-предикторов смертности в группе НесИПАП. В однофакторной регрессионной модели достоверными предикторами смертности в группе НесИПАП являлись наличие СД, ожирения и сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе, высокий уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке, исходное значение ФЖЕЛ, КТ-паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), расширение легочной артерии по данным КТ, а также антифибротическая терапия. В многофакторной регрессионной модели достоверными независимыми предикторами смертности являлись наличие в анамнезе СД (ОШ 103,074,7; 95% доверительный интервал – ДИ 3,74,7–2803,15; $p=0,006$), КТ-паттерн ОИП (ОШ 94,53; 95% ДИ 1,74,70–5243,74,74; $p=0,026$) и исходное значение ФЖЕЛ (ОШ 0,918; 95% ДИ 0,856–0,984; $p=0,028$). Определение факторов-предикторов прогрессирования НесИПАП с развитием СЗСТ. В однофакторной регрессионной модели достоверными предикторами развития СЗСТ являлись наличие воспалительной миопатии, повышение скорости оседания эритроцитов и СРБ. В многофакторной регрессионной модели достоверным фактором – предиктором развития СЗСТ являлось только повышение уровня СРБ (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,74,71–5,53; $p=0,032$).

Определение факторов-предикторов прогрессирования НесИПАП с развитием СЗСТ В однофакторной регрессионной модели достоверными предикторами развития СЗСТ являлись наличие воспалительной миопатии, повышение скорости оседания эритроцитов и СРБ. В многофакторной регрессионной модели достоверным фактором – предиктором развития СЗСТ являлось только повышение уровня СРБ (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,74,71–5,53; $p=0,032$). Обсуждение В нашем исследовании проанализировано течение НесИПАП у 52 пациентов в течение более чем 3 лет. Наиболее частыми симптомами НесИПАП оказались относительно неспецифичные, такие как артриты и феномен Рейно, что согласуется с результатами большинства других работ [4–8]. В настоящее время активно обсуждается возможность коррекции клинического домена критериев НесИПАП. В связи с достаточной специфичностью ряда симптомов для конкретной аутоиммунной патологии (дигитальные язвы для системной склеродермии – ССД, папулы/симптом Готтрона для дерматомиозита) и редким их выявлением по имеющимся данным у пациентов с НесИПАП предлагается их исключение из клинического домена НесИПАП [2]. Среди серологических критериев НесИПАП в нашей когорте пациентов чаще выявлялись повышение титра АНФ, РФ, а также уровня SS-A, что также согласуется с мировыми данными [9–11]. Так же, как и в случае клинических критериев, включение отдельных критериев в серологический домен НесИПАП продолжает подвергаться критике. Ряд авторов предполагают, что антитела к цитоплазме нейтрофилов должны быть включены в серологический домен в связи с возможностью их ассоциации с ИЗЛ без явных признаков васкулита [2, 12]. Морфологические критерии НесИПАП также продолжают обсуждаться, в частности значение паттерна ОИП. В нашем исследовании наличие КТ-паттерна ОИП оказалось независимым фактором риска смертности в группе НесИПАП. В ряде исследований показано, что исходы и выживаемость не отличаются у пациентов с НесИПАП и КТ-паттерном ОИП (ОИП-НесИПАП) и идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), в связи с чем предлагается исключить пациентов с ОИП из группы НесИПАП [3]. Тем не менее данная тенденция зависимости выживаемости от паттерна поражения легких прослеживается не во всех исследованиях [13, 14]. В настоящее время имеются ограниченные данные относительно оптимальной терапии НесИПАП. Большинство пациентов в нашем исследовании получали иммуносупрессивную терапию, чаще ГКС, циклофосфамид и микофенолата мофетил; при наличии прогрессирующего легочного фиброза также назначалась антифибротическая терапия; достоверных ассоциаций вариантов терапии с выживаемостью не выявлено. В соответствии с предположением о значимой роли воспаления в патогенезе заболевания типичным подходом к лечению НесИПАП является использование иммуносупрессивной терапии, особенно при снижении функциональных легочных параметров в динамике. За основу данной терапии

берутся результаты клинических исследований при СЗСТИЗЛ [15]. Наиболее исследованной терапией при СЗСТ-ИЗЛ являются циклофосфамид и микофенолата мофетил, которые продемонстрировали эффективность в лечении ССД (исследования SLS I и SLS II) [16, 174,7]. Среди ГИБП ритуксимаб и абатацепт продемонстрировали эффективность в лечении ИЗЛ, в частности ассоциированных с ССД [18, 19]. Открытым вопросом в лечении как ИЗЛ в целом, так и НесИПАП в частности, является время начала лечения. Иммуносупрессивная терапия обычно назначается в случае развития прогрессирующих интерстициальных изменений в легких (по данным функциональных легочных параметров или КТ органов грудной клетки), а также при высоком риске прогрессирования болезни (как в случае наличия MDA5-аутоантител), наличии выраженного снижения легочной функции в дебюте либо при наличии внелегочных поражений, требующих начала иммуносупрессии (например, в случае активного артрита) [2]. Использование антифибротической терапии в лечении ИЗЛ до недавнего времени ограничивалось только пациентами с ИЛФ, у которых доказана ее эффективность в отношении замедления снижения легочной функции. Тем не менее роль антифибротической терапии в лечении ИЗЛ постепенно расширяется. Нинтеданиб, относящийся к группе ингибиторов тирозинкиназ, достоверно замедляет снижение легочной функции у пациентов с ССД-ИЗЛ, а также у пациентов с прогрессирующим фиброзирующим ИЗЛ любой этиологии, в том числе НесИПАП [15]. В настоящее время имеются противоречивые данные относительно прогноза у пациентов с НЕСИПАП. Общим мнением является то, что выживаемость при НесИПАП в целом выше по сравнению с ИЛФ, классическим прогрессирующим фиброзирующим ИЗЛ, при котором она в среднем составляет около 3–5 лет после установления диагноза, и хуже по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ [1–4, 6, 20, 21]. С другой стороны, по данным ряда других авторов, пациенты с НесИПАП и КТ-паттерном ОИП имеют такой же плохой прогноз жизни, как при ИЛФ [174,7]. Помимо КТ-паттерна ОИП в ряде исследований факторами, ассоциированными с более низкой выживаемостью при НесИПАП, оказались старший возраст, курение в анамнезе, низкие исходные функциональные легочные параметры (ФЖЕЛ и/или DLCO), наличие легочной гипертензии, укорочение теломер, а также наличие минорного аллеля MUC5B [2, 3]. В нашем исследовании в течение периода наблюдения развитие СЗСТ отмечалось только у 8,3% пациентов с НесИПАП: у 2 – полимиозит, по 1 – дерматомиозит и ревматоидный артрит; единственным достоверным предиктором развития СЗСТ в динамике стал более высокий исходный уровень СРБ. В ряде работ помимо повышенного исходного уровня маркеров воспаления женский пол, наличие критериев серологического домена НесИПАП, а также проведение иммуносупрессивной терапии являлись факторами, ассоциированными с развитием СЗСТ [2, 19]. Данное исследование имеет ряд преимуществ и недостатков. Важным

преимуществом нашего исследования является его перспективный дизайн. Всем пациентам проводилось стандартное обследование на момент включения в исследование, а также длительное динамическое наблюдение с оценкой диагноза и жизненного статуса. Данный подход обеспечивает получение более достоверных данных о пациентах с НесИПАП, чем предшествующие ретроспективные исследования с меньшим периодом наблюдения. Ограничениями нашего исследования является относительно небольшое число пациентов, что может занижать влияние ряда факторов на выживаемость, вероятная ошибка, связанная с отбором, а также отсутствие данных биопсии легкого у большей части пациентов. Заключение Термином НесИПАП, впервые предложенным в 2015 г., унифицирован критерии данной патологии, что позволило в течение нескольких последних лет расширить представления о клинических проявлениях и прогнозе заболевания. НесИПАП является отдельной патологией, отличной как от идиопатической интерстициальной пневмонии, так и от СЗСТ-ИЗЛ, и имеет достаточно низкий риск прогрессирования с развитием СЗСТ-ИЗЛ. В связи с гетерогенностью данных, полученных в различных когортах пациентов с НесИПАП, требуется пересмотр критериев заболевания. В будущем это позволит получить более однородные группы пациентов в первую очередь для исследования различных вариантов терапии и улучшения прогноза заболевания. Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература/References

1. NN, Xoljigitova MB Mamurova NN Maxmatmuradova, P. O. Zakiryayeva, and D. E. Nosirova. "Opka kasalliklari bilan bemorlarni olib borish." O'quv qo'llanma. Toshkent (2021): 70-96.
2. Mackintosh JA, Wells AU, Cottin V, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: challenges and controversies. Eur Respir Rev. 2021;30(162):210174,774,7. DOI:10.1183/160006174,7.0174,774,7-2021
3. Холжигитова Мухайё Бердикуловна, Аралов Нематилло Равшанович, Рахимов Мирголиб Мансурович, Носирова Дилдора Эркиновна, Рустамова Шахризода Шухратовна Клиническая и бронхоскопическая характеристика воспалительного процесса у больных хроническим обструктивным бронхитом // Вопросы науки и образования. 2019. №25 (74). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-i-bronhoskopicheskaya-harakteristika-vospalitelnogo-protssessa-u-bolnyh-hronicheskim-obstruktivnym-bronhitom> (дата обращения: 15.11.2024).

- =====
4. Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L, et al. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center experience. *Respir Med.* 2016;119:150-4. DOI:10.1016/j.rmed.2016.09.002
 5. Нигора Нормуратовна Мамурова, Дилдора Эркиновна Носирова Производственная пыль как этиология ХОБЛ в практике ординатора // *Science and Education.* 2023. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/proizvodstvennaya-pyl-kak-etilogiya-hobl-v-praktike-ordinatora> (дата обращения: 15.11.2024).
 6. Махматмурадова Наргиза Негматуллаевна, Ибадова Ольга Александровна, Закирьяева Парвина Адидовна ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ // *JCRR.* 2020. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsialnaya-diagnostika-nespetsificheskoy-interstitsialnoy-pnevmonii> (дата обращения: 15.11.2024).
 8. Finckh A, Alpizar-Rodriguez D, Roux-Lombard P. Value of Biomarkers in the Prevention of Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;4,7;102(4):585-74,7. DOI:10.1002/cpt.74,7274,7
 9. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2016;47,7(6):174,7674,7-74,75. DOI:10.1183/13993003.01565-2015
 10. Sambataro G, Sambataro D, Torrisi SE, et al. Clinical, serological and radiological features of a prospective cohort of Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) patients. *Respir Med.* 2019;150:154-60. DOI:10.1016/j.rmed.2019.03.011
 11. Ito Y, Arita M, Kumagai S, et al. Serological and morphological prognostic factors in patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *BMC Pulm Med.* 2017;4,7;174,7(1):111. DOI:10.1186/s12890-0174,7-0453-z
 12. Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. От идиопатического фиброзирующего альвеолита к идиопатическому легочному фиброзу. Ч.2. Клиническая практика. 2016;74,7(4):58-65 [Averyanov AV, Lesnyak VN. From idiopathic fibrosing alveolitis to idiopathic lungs fibrosis. *Clinpractice.* 2016;74,7(4):58-65 (in Russian)]. DOI:10.174,7816/clinpract74,7458-65
 13. Ahmad K, Barba T, Gamondes D, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 574,7 patients. *Respir Med.* 2017;4,7;123:56-62. DOI:10.1016/j.rmed.2016.10.0174,7
 14. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. Пульмонология. 2015;25(5):600-12 [Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonology.* 2015;25(5):600-12 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612
 15. Suzuki A, Kondoh Y, Fischer A. Recent advances in connective tissue disease related interstitial lung disease. *Expert Rev Respir Med.* 2017;4,7;11(74,7):591-603. DOI:10.1080/174,7474,76352.2017,7.1335600
- =====

-
16. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;174(10):1026-34. DOI:10.1164/rccm.2007.702-326OC
17. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomized controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):74,708-19. DOI:10.1016/S2213-2600(16)30152-7
18. Fujisawa T. Management of Myositis-Associated Interstitial Lung Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(4):3474,7. DOI:10.3390/medicina574,70403474,7
19. Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Araguás E, et al. Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):74,774,76-90. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.03.007
20. Hazarika K, Sahoo RR, Mohindra N, et al. Clinical, radiologic and serologic profile of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2022;42(8):1431-41. DOI:10.1007/s00296-021-05283-7
21. Li Y, Zheng Z, Han Q, et al. IPAF should receive early treatment for sharing similar clinical characteristics as CTD-ILD: a report from 274,73 Chinese patients. *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3817,7-23. DOI:10.1007/s10067-020-05146-6