

Анемический синдром как первое клиническое проявление болезни Шегрена (клиническое наблюдение)

Н. Ю. Тихомирова^{1,2}, Л. Н. Елисева¹, Н. П. Белозерова^{1,2}, Е. С. Каменева^{1,2}, М. И. Бочарникова¹

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

² ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Внежелезистые проявления при болезни Шегрена характеризуются широкой вариабельностью, поражая практически любой орган или систему, в том числе систему кроветворения. Среди гематологических проявлений заболевания наиболее часто встречается анемический синдром. Представлено клиническое наблюдение пациентки, у которой болезнь Шегрена дебютировала с анемического синдрома, что привело к проведению широкого диагностического поиска с целью уточнения диагноза. Таким образом, наблюдаемый нами клинический случай интересен не только с позиции важности установки клинического диагноза, но и своевременности патогенетического лечения, что оказывает влияние на прогноз заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром анемии, внежелезистые проявления болезни Шегрена, болезнь Шегрена, первичный синдром Шегрена.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anemia syndrome as the first clinical manifestation of Sjogren's disease (clinical observation)

N. Yu. Tikhomirova^{1,2}, L. N. Eliseeva¹, N. P. Belozerova^{1,2}, E. S. Kameneva^{1,2}, M. I. Bocharnikova¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Extracellular manifestations in Sjogren's disease are characterized by wide variability, affecting almost any organ or system, including the hematopoiesis system. Among the hematological manifestations of the disease, anemia syndrome is the most common. The article presents a clinical case of a patient in whom Sjogren's disease debuted with anemic syndrome, which led to a wide diagnostic search to clarify the diagnosis. Thus, the clinical case we observed is interesting not only from the standpoint of the importance of establishing a clinical diagnosis, but also the timeliness of treatment initiation, which affects the prognosis of the disease.

KEYWORDS: anemia syndrome; extracellular manifestations of Sjogren's disease; Sjogren's disease; primary Sjogren's syndrome.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Введение

Болезнь Шегрена (БШ) (синоним – первичный синдром Шегрена (пСШ)) представляет собой редкое (распространенность в мире оценивается в 0,06%) хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся очаговой лимфоцитарной инфильтрацией экзокринных желез, что приводит к сухости во рту и глазах [1, 2]. Помимо данных клинических симптомов БШ может затрагивать любую систему органов, реализуясь в различных и сложных клинических внежелезистых проявлениях (ВЖП). Экстрагландулярные симптомы делятся на невисцеральные, к которым относятся костно-мышечные и кожные, а также висцеральные симптомы, к которым относятся неврологические, почечные, гематологические, легочные, желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые проявления [3]. Клиническое проявление БШ аналогично вторичному синдрому Шегрена (вСШ), который характеризуется одновременной ассоциацией с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит (РА), системная склеродермия (ССД) или системная красная волчанка (СКВ), или с сопутствующими органоспецифическими аутоиммунными

заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреоидит, первичный билиарный цирроз и аутоиммунный гепатит [4]. Такие клинические манифестации, как сухие глаза и сухость во рту, идентичны при БШ и вСШ. Ведение сухого синдрома аналогично при обоих типах заболевания [5].

По мере прогрессирования заболевания у большинства пациентов с БШ развиваются ВЖП, выраженность и тип которых могут сильно различаться и существенно влиять на качество жизни [6, 7]. Эффективное лечение ВЖП предполагает раннюю диагностику, по возможности до проявления клинических симптомов, с помощью прогностических биомаркеров, эффективных и точных инструментов и шкал исследования, а также персонализированного лечения, направленного на предотвращение осложнений и улучшение качества жизни пациентов. В современной клинической практике широкий спектр ВЖП, обнаруживаемых у пациентов с БШ, включен в систему оценки ESSDAI («EULAR Sjögren's syndrome disease activity index» – «Индекс активности заболевания при синдроме Шегрена») [8].

Далее хотелось бы подробнее остановиться на гематологических проявлениях БШ. Гематологические проявления можно

разделить на клеточные и гуморальные. Цитопении являются основными клеточными аномалиями, в то время как гипер- и гипогаммаглобулинемия, моноклональная гаммапатия, криоглобулинемия и наличие аутоантител являются наиболее частыми гуморальными проявлениями [9]. Лейкопения наблюдалась у 19–22% пациентов с БШ [10], а нейтропения и лимфопения – у 14–27,3% [11] и 14–23,9% пациентов с БШ соответственно [12–14]. Из-за хронического воспаления анемия может возникать у 17,1–23,9% пациентов [15], а тромбоцитопения – у 29,3–30,5% пациентов с БШ [16, 17]. Согласно результатам исследования Бразильской ассоциации ревматологов [18], анемия была наиболее распространенным проявлением БШ, достигая 45%, и составила 24% (95% ДИ от 18 до 31%). По данным Zhou и соавт., 69% случаев анемии при БШ были классифицированы как анемия хронического заболевания, а 18% – как аутоиммунная гемолитическая анемия [19]. Гипергаммаглобулинемия встречается у 41,8% [20], а гипогаммаглобулинемия – очень редко [21]. В нескольких случаях у пациентов с БШ наблюдалась моноклональная гаммапатия [22]. У 10–15% пациентов [23] был выявлен низкий уровень С3 компонента комплемента, а у 5–20% [22, 23] – низкий уровень С4 компонента комплемента.

Лимфома считается самым серьезным осложнением у пациентов с БШ [21]. Наиболее распространенным типом лимфомы, связанной с БШ, является низкодифференцированная В-клеточная неходжкинская лимфома (НХЛ) маргинальной зоны, особенно ассоциированная с поражением лимфоидной ткани слизистой оболочки (МАЛТ) [24].

Диагностика гематологических проявлений в первую очередь основана на результатах гематологических исследований. Кроме того, при БШ настораживающим признаком является постоянное увеличение околоушных слюнных желез из-за аутоиммунного воспалительного сиалоаденита, инфекции и обструкции [25]. НХЛ обычно проявляется в виде одностороннего, постоянного и иногда уплотненного узелка [21]. Ультразвуковое исследование и МРТ помогают в диагностике и оценке состояния, а биопсия обязательна для постановки окончательного диагноза [26]. Прогноз при НХЛ, ассоциированной с БШ, обычно благоприятный, особенно при подтипе МАЛТ [27]. Наиболее часто сообщаемыми прогностическими факторами при НХЛ являются увеличение околоушной железы, лимфоаденопатия, пальпируемая пурпура, низкий уровень С4 компонента комплемента и криоглобулинемия [10, 28]. Повышенный уровень ревматоидного фактора, оценка очагов поражения более трех баллов и обнаружение зародышевых центров при биопсии слюнных желез также являются прогностическими факторами для лимфомы при БШ [29, 30].

Лечение гематологических осложнений включает в себя глюкокортикостероиды (ГКС), иммунодепрессанты и биологическую терапию [31, 32]. Гидроксихлорохин, одобренный препарат для профилактики или лечения малярии, в настоящее время считается распространенным иммуномодулирующим препаратом, который широко используется для лечения СКВ и РА [33, 34]. Недавние исследования проиллюстрировали возможные механизмы действия данного препарата [35]. На фармакологическом уровне гидроксихлорохин способен накапливаться в кислых компартментах, таких как лизосомы, а также в воспаленных (кислых) тканях. На клеточном

уровне ингибирование аутофагии предотвращает иммунную активацию различных типов клеток, что может быть важным механизмом действия гидроксихлорохина. Некоторые исследования показали, что гидроксихлорохин эффективен при лечении БШ [36]. Совокупность данных свидетельствует о том, что гидроксихлорохин значительно улучшает состояние глаз, особенно по лабораторным показателям [37–39], и защищает от системных повреждений [40, 41]. В Китае гидроксихлорохин часто используется для лечения синдрома Шегрена (согласно многоцентровому регистрационному исследованию, около 67,5% пациентов с синдромом Шегрена принимали этот препарат) [42], однако единого мнения о его эффективности нет.

Нам хотелось поделиться клиническим наблюдением за пациенткой, у которой одним из ранних клинических проявлений болезни Шегрена наряду с развитием сухости слизистых оболочек было развитие анемического синдрома.

Клинический случай

Женщина 62 лет, предъявляющая жалобы на слабость, повышенную утомляемость и сухость в глазах, в сентябре 2023 г. была направлена участковым терапевтом на консультацию к ревматологу для исключения ревматологической патологии. Из анамнеза установлено, что около года назад (в июне 2022 г.) появились жалобы на слабость, утомляемость, сонливость, повышение температуры тела до 38,5 °С, что объясняла перенесенной новой коронавирусной инфекцией. При обследовании в поликлинике в то время была выявлена микроцитарная анемия тяжелой степени (гемоглобин 38 г/л), в связи с чем пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение и после компенсации анемии (трижды выполнены гемотрансфузии эритроцитарной взвеси) выписана для обследования у гематолога. Специфических гематологических заболеваний не выявлено, и с диагнозом «анемия неуточненная» рекомендовано продолжить поиск ревматологической патологии.

В июле 2023 г. пациентка представила ревматологу результаты лабораторных исследований, в которых сохранялась умеренная панцитопения (эритроциты $2,79 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 83 г/л, лейкоциты $2,6 \times 10^9/л$, тромбоциты $73 \times 10^9/л$), незначительное повышение С-реактивного белка (СРБ) – 5,98 мг/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) 54,1 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 134,1 Ед/л. Остальные биохимические показатели в пределах референсных значений (общий билирубин, общий белок, креатинин, глюкоза, общий холестерин, общий кальций, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза (ЩФ)).

Из клинических данных выявлены пальпируемые увеличенные безболезненные плотноватой консистенции околоушные, подчелюстные лимфоузлы с двух сторон. Принимая во внимание жалобы, данные анамнеза и объективного исследования, в качестве рабочего клинического диагноза сформулирована болезнь Шегрена и впервые назначено иммунологическое обследование. Установлено наличие в высоком титре антинуклеарного фактора на HEp-2 клетках (АНФ) 1:10240, аутоантитела IgG к антигену SS-A (SS-A нативный) +++, аутоантитела IgG к антигену SS-B +++, ревмофактор (РФ) 60 МЕ/мл, в то же время антитела к 2-цепочечной ДНК, к бета-2-гликопротеину, к кардиолипину и к циклическому цитруллинированному

пептиду (АЦЦП) – в референсных значениях. Офтальмологом подтвержден положительный тест Ширмера (в обоих глазах менее 1 мм). При ультразвуковом (УЗ) исследовании околоушных слюнных желез определены увеличение их размеров и диффузные изменения. Биопсия околоушной слюнной железы методом тонкоигольной аспирации оказалась диагностически незначимой (в заключении: кровь, бесструктурные оксифильные массы, большое количество полусохранных нейтрофильных лейкоцитов, встречаются фиброзные элементы, макрофаги, скопления клеточного детрита. Возможно наличие сиаладенита). Таким образом, сформулирован клинический диагноз «болезнь Шегрена» умеренной степени активности (ESSDAI 11, ESSPRI 6,33) с поражением слюнных желез (сиалоаденит по анамнезу), слезных желез (ксерофтальмия), с гематологическими (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) и иммунологическими нарушениями (АНФ на HEp-2 1:10240, аутоантитела IgG к антигену SS-A (SS-A нативный) +++, аутоантитела IgG к антигену SS-B +++, ревмофактор (РФ) 60 МЕ/мл). Рекомендован регулярный прием преднизолона в дозе 5 мг/сут, гидроксихлорохина 400 мг/сут, препараты кальция и витамина Д (кальцеин адванс по 1 таблетке 2 раза в сутки), омега-3 20 мг/сут. Кроме того, рекомендовано повторить биопсию околоушной, подчелюстной слюнных желез и повторная консультация гематолога.

При динамическом наблюдении через 6 мес оказалось, что рекомендованное лечение пациентка принимает нерегулярно, лабораторные и клинические признаки анемии сохранялись, что заставляло врачей ежемесячно повторять гемотрансфузии. При динамическом наблюдении гематолога консиллиумом сформулирован диагноз неклассифицируемого миелодиспластического синдрома (МДС) и рекомендованы пункция костного мозга с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием аспирата, выполнение прямой пробы Кумбса, продолжить наблюдение ревматолога. Однако пациентка от предложенного гематологом дообследования воздержалась. Динамическое обследование слюнных желез выявило признаки выраженных диффузно-очаговых изменений околоушных слюнных желез, диффузные изменения подчелюстных слюнных желез; по результатам эхокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки в двух проекциях клинически значимой патологии не выявлено. Лабораторно прогрессирование анемии (эритроциты $2,22 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 65 г/л, уровень ретикулоцитов в норме), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 74 мм/час, АСТ 43 Ед/л, АЛТ 85,1 Ед/л, ЩФ 35 Ед/л, РФ 35,6 МЕд/мл, эритропоэтин более 750 мМЕд/мл, ферритин 4386 нг/мл, железо 47,1 мкмоль/л, общий билирубин, общий белок, креатинин, глюкоза, общий холестерин, общий кальций, лактатдегидрогеназа – в норме; общий анализ мочи без патологии, непрямая проба Кумбса – отрицательная, антиэритроцитарные антитела не выявлены. Таким образом, диагностированы признаки вторичной перегрузки железом на фоне заместительной гемотрансфузионной терапии. Гематологом рекомендована хелаторная терапия. От морфологического исследования костного мозга пациентка вновь отказалась. Диагноз «болезнь Шегрена» был подтвержден, рекомендована регулярная терапия преднизолоном 5 мг/сут, гидроксихлорохином 400 мг/сут, прием гастропротекторов и гепатопротекторов, профилактика остеопороза, соблюдение рекомендаций офтальмолога и гематолога, плановое курсовое амбулаторное лечение в ревматологическом центре.

При повторном осмотре ревматолога через 6 мес на фоне регулярного приема назначенной терапии отмечена положительная динамика анемического синдрома с нормализацией показателей красной крови (эритроциты $4,22 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 150 г/л), без гемотрансфузий. Уровень ферритина снизился с 4386 до 2000 нг/мл, железо сыворотки крови снизилось с 47,1 до 36,7 мкмоль/л, нормализовались трансаминазы: АЛТ 50,9 Ед/л (ранее 85,1), АСТ 29,8 Ед/л (ранее 43). СОЭ уменьшилась с 74 до 8 мм/час. Лечение рекомендовано продолжить под наблюдением ревматолога и гематолога и вновь предложено исследование костного мозга.

Обсуждение

Многие аутоиммунные ревматические болезни длительное время могут протекать под масками различных гематологических заболеваний (анемии, лейкопении, тромбоцитопении). В данном клиническом наблюдении анемия имеет ряд особенностей: возраст пациентки (старше 60 лет), наличие признаков панцитопении (ОАК от 27.07.2023: эритроциты $2,79 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 83 г/л, лейкоциты $2,6 \times 10^9/л$, тромбоциты $73 \times 10^9/л$), системные проявления (повышение температуры тела до $38^{\circ}C$, пальпируются увеличенные безболезненные плотноватой консистенции подчелюстные лимфоузлы с двух сторон, наличие жалоб на сухость в глазах с положительным тестом Ширмера), неэффективность ежемесячных гемотрансфузий. Данные клинико-лабораторные проявления требуют исключения аутоиммунной патологии и курации таких пациентов мультидисциплинарной врачебной командой, включающей ревматолога, онколога и гематолога. После первичной консультации ревматолога был верифицирован диагноз «болезнь Шегрена», назначена терапия. В связи с тем, что пациентка не соблюдала назначенной ревматологом терапии, клиника анемии сохранялась, продолжались ежемесячные гемотрансфузии. Только при регулярном приеме назначенного лечения (низкие дозы преднизолона ежедневно, гидроксихлорохин 400 мг/сут) отмечена положительная динамика синдрома анемии (в ОАК от 23.01.2025 отсутствуют признаки анемии, эритроциты $4,22 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 150 г/л). Однако, несмотря на проводимое информирование, пациентка воздерживается от рекомендованной биопсии околоушной, подчелюстной слюнной железы, проведения стерильной пункции и трепанобиопсии, в то время как пациенты с данным заболеванием имеют высокие риски в сравнении с общепопуляционными по развитию неходжкинской лимфомы, что требует совместной курации пациентов с онкологом, гематологом.

Выводы

1. Под маской синдрома анемии могут длительное время маскироваться другие заболевания, в том числе болезнь Шегрена.
2. При наличии нетипичных проявлений анемии (панцитопения, системные проявления) необходима консультация смежных специалистов с проведением полного спектра диагностических исследований для уточнения ее генеза.

Список литературы / References

1. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (11): 1983–1989. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205375>
2. Meijer J.M., Meiners P.M., Huddlestone Slater J.J., Spijkervet F.K., Kallenberg C.G., Vissink A, et al. Health-Related Quality of Life, Employment and Disability in Patients with Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (9): 1077–1082. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep141>
3. Parisi D., Chivasso C., Perret J., Soyfo M.S., Delporte C. Current State of Knowledge on Primary Sjögren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 2299. <https://doi.org/10.3390/jcm9072299>
4. André F., Bäckle B.C. Sjögren's syndrome. *J. Dtsch. Dermatol. Ges. J. Ger. Soc. Dermatol. JDDG* 2022; 20: 980–1002. <https://doi.org/10.1111/ddg.14823>
5. Chivasso C., Sarrand J., Perret J., Delporte C., Soyfo M.S. The Involvement of Innate and Adaptive Immunity in the Initiation and Perpetuation of Sjögren's Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 658. <https://doi.org/10.3390/ijms2202658>
6. Bombardieri M., Argyropoulou O.D., Ferro F., Coleby R., Pontarini E., Governato G., Lucchesi D., Fulvio G., Tzioufas A.G., Baldini C. One year in review 2020: Pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2020; 38 (Suppl. S126): 3–9. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/r8iszc>
7. Greenan E., Pilson Q., Gabhann-Dromgoole J.N., Murphy C.C. Relationship between clinical parameters and quality of life in primary Sjögren's Syndrome: A prospective study. *Eye* 2023; 1: 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41433-023-02386-2>
8. Seror R., Bowman S.J., Brito-Zerón P., Theander E., Bootsma H., Tzioufas A., Gottenberg J.E., Ramos-Casals M., Dörner T., Ravaut P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESS-DAI): A user guide. *RMD Open* 2015; 1: e000022. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000022>
9. García-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Jiménez-Hernández C., Jiménez-Hernández M., Nava-Zavala A., Riebeling C. Serologic features of primary Sjögren's syndrome: Clinical and prognostic correlation. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2012; 7: 651–659. <https://doi.org/10.2217/ijr.12.64>
10. Stergiou I.E., Kapsogeorgou E.E., Tzioufas A.G., Voulgarelis M., Goules A.V. Clinical Phenotype and Mechanisms of Leukopenia/Neutropenia in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Mediter. J. Rheumatol.* 2022; 33: 99–101. <https://doi.org/10.31138/mjr.33.1.99>
11. Koh J.H., Lee J., Chung S.H., Kwok S.K., Park S.H. Relation of Autoimmune Cytopenia to Glandular and Systemic Manifestations in Primary Sjögren Syndrome: Analysis of 113 Korean Patients. *J. Rheumatol.* 2015; 42: 1817–1824. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150058>
12. Mihai A., Caruntu A., Opris-Belinski D., Jurcut C., Dima A., Caruntu C., Ionescu R. The Predictive Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), Monocytes-to-Lymphocyte Ratio (MLR) and Gammaglobulins for the Development of Cutaneous Vasculitis Lesions in Primary Sjögren's Syndrome. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 5525. <https://doi.org/10.3390/jcm11195525>
13. Wei L., Zhifei X., Xiaoran N., Meilu L., Yang L., Yixuan L., Xiuying R., Yashuang S., Jingjing C., Shaoying G., et al. Patients with early-onset primary Sjögren's syndrome have distinctive clinical manifestations and circulating lymphocyte profiles. *Rheumatology*. 2022; 61: 597–605. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab367>
14. Malladí A.S., Sack K.E., Shiboski S.C., Shiboski C.H., Baer A.N., Banushree R., Dong Y., Helin P., Kirkham B.W., Li M., et al. Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: A study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 911–918. <https://doi.org/10.1002/acr.21610>
15. Flores-Chávez A., Kostov B., Solans R., Fraile G., Maure B., Feijoo-Massó C., Rascón F.J., Pérez-Alvarez R., Zamora-Pasadas M., García-Pérez A, et al. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: Clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry). *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018; 36 (Suppl. S112): 121–129. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.5114>
16. Wu C., Yang P., Liu H., Xiao W., Zhao L. Increased frequency of CCR7(+)/CD4(+) T cells from patients with primary Sjögren's syndrome: An indicator of disease activity rather than of damage severity. *Cytokine* 2018; 110: 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2018.04.015>
17. Luo J., Song W.J., Chen J.Q., Yang G.Y., Yang J.Y., Yu X.B., Huang Z.W., Xu Y., Wang J.M., Tao Q.W. Factors associated with secondary immune thrombocytopenia in patients with primary Sjögren's syndrome: A retrospective study of 639 cases. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2022; 40: 2245–2252. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/8hgmjm>
18. Pugliesi A., Egypto DCS, Duffes G., Cantali DU, Pasoto SG, Oliveira FR, Valim V, Lopes MLL, Miyamoto ST, Fernandes MLM, Fialho SCMS, Pinheiro AC, Santos LCD, Apopenzler S, Ribeiro SLE, Libório-Kimura TN, Santos MCLFS, Gennari JDA, PERNANBUCCO R, Capobianco KG, CÍVILE VT, Pinto ACPN, Rocha-Filho CR, Rocha APD, Trevisani VFM. Recommendations on cutaneous and hematological manifestations of Sjögren's disease by the Brazilian Society of Rheumatology. *Adv Rheumatol.* 2024; 64 (1): 51. <https://doi.org/10.1186/s42358-024-00391-x>
19. Zhou JG, Qing YF, Jiang L, Yang QB, Luo WF. Clinical analysis of primary Sjögren's syndrome complicating anemia. *Clin Rheumatol.* 2010; 29 (5): 525–29. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1366-x>
20. Ter Borg E.J., Kelder J.C. Is extra-glandular organ damage in primary Sjögren's syndrome related to the presence of systemic auto-antibodies and/or hypergammaglobulinemia? A long-term cohort study with 110 patients from the Netherlands. *Int. J. Rheum. Dis.* 2017; 20: 875–88. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/8hgmjm>
21. Goules A.V., Tzioufas A.G. Lymphomagenesis in Sjögren's syndrome: Predictive biomarkers towards precision medicine. *Autoimmun. Rev.* 2019; 18: 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.08.007>
22. Sebastian A., Madej M., Sebastian M., Butrym A., Woytala P., Hatafi A., Wiland P. Prevalence and clinical presentation of lymphoproliferative disorder in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol. Int.* 2020; 40: 399–404. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04522-7>
23. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Seror R., Bootsma H., Bowman S.J., Dörner T., Gottenberg J.E., Mariette X., Theander E., Bombardieri S, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology*. 2015; 54: 2230–2238. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev200>
24. Retamozo S., Brito-Zerón P., Ramos-Casals M. Prognostic markers of lymphoma development in primary Sjögren syndrome. *Lupus* 2019; 28: 923–936. <https://doi.org/10.1177/0961203319857132>
25. Bowman S.J. Primary Sjögren's syndrome. *Lupus* 2018; 27: 32–35. <https://doi.org/10.1177/0961203318801673>
26. Manfrè V., Giovannini I., ZandonellaCallegher S., Lorenzon M., Pegolo E., Tel A., Gandolfo S., Quaruccio L., De Vita S., Zabotti A. Ultrasound and Biopic Investigation of Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 1171. <https://doi.org/10.3390/jcm10061171>
27. Baldini C., Zabotti A., Filipovic N., Vukicevic A., Luciano N., Ferro F., Lorenzon M., De Vita S. Imaging in primary Sjögren's syndrome: The 'obsolete and the new'. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018; 36 (Suppl. S112): 215–221. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3499-z>
28. Nocturne G., Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018; 14: 133–145. <https://doi.org/10.1038/nrnheum.2018.1>
29. Nocturne G., Pontarini E., Bombardieri M., Mariette X. Lymphomas complicating primary Sjögren's syndrome: From autoimmunity to lymphoma. *Rheumatology* 2021; 60: 3513–3521. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez052>
30. Bautista-Vargas M., Vivas A.J., Tobón G.J. Minor salivary gland biopsy: Its role in the classification and prognosis of Sjögren's syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19: 102690. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102690>
31. Retamozo S., Sisó-Almirall A., Flores-Chávez A., Ramos-Casals M., Brito-Zerón P. An update of targeted therapeutic options for primary Sjögren syndrome: Current status and future development. *Expert Opin. Pharm.* 2021; 22: 2359–2371. <https://doi.org/10.1080/14655666.2021.1951224>
32. Priori R., Mastromanno L., Izzo R. What about glucocorticoids in primary Sjögren's syndrome? *Exp. Clin. Exp. Rheumatol.* 2020; 38 (Suppl. S126): 237–244. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04899-z>
33. Suarez-Almazor M.E., Belseck E., Shea B., Homik J., Wells G., Tugwell P. Antimalarials for Treating Rheumatoid Arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000959>
34. Ruiz-Irastorza G., Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Khamashta M.A. Clinical Efficacy and Side Effects of Antimalarials in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (1): 20–28. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.101766>
35. Schrezenmeier E., Dörner T. Mechanisms of Action of Hydroxychloroquine and Chloroquine: Implications for Rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16 (3): 155–166. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
36. Fox R.L., Dixon R., Guarasi V., Krubel S. (1996). Treatment of Primary Sjögren's Syndrome with Hydroxychloroquine: A Retrospective, Open-Label Study. *Lupus* 1996; 5 (Suppl. 1): S31–S36. <https://doi.org/10.1177/0961203396005001081>
37. Tishler M., Yaron I., Shirazi I., Yaron M. (1999). Hydroxychloroquine Treatment for Primary Sjögren's Syndrome: Its Effect on Salivary and Serum Inflammatory Markers. *Ann. Rheum. Dis.* 1999; 58 (4): 253–256. <https://doi.org/10.1136/ard.58.4.253>
38. Rihl M., Ulbricht K., Schmidt R.E., Witte T. Treatment of Sicca Symptoms with Hydroxychloroquine in Patients with Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (7): 796–799. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep104>
39. Çankaya H., Alpöz E., Karabulut G., Güneri P., Boyacıoğlu H., Kabasakal Y. Effects of Hydroxychloroquine on Salivary Flow Rates and Oral Complaints of Sjögren Patients: A Prospective Sample Study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2010; 110 (1): 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.02.032>
40. Demarchi J., Papisidero S., Medina M.A., Klajn D., Chaparro Del Moral R., Rillo O, et al. (2017). Primary Sjögren's Syndrome: Extraglandular Manifestations and Hydroxychloroquine Therapy. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36 (11): 2455–2460. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3822-3>
41. Hernández-Molina G., Valim V., Secco A., Atisha-Fregoso Y., Guerra E., Adrover M, et al. Do antimalarials protect against damage accrual in primary Sjögren's syndrome? Results from a Latin-American Retrospective Cohort. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018; 36 (Suppl. 112): 182–185. <https://doi.org/10.1093/geron/igy023.1873>
42. Xu D., Zhao S., Li Q., Wang Y.H., Zhao J.L., Li M.T, et al. (2020). Characteristics of Chinese Patients with Primary Sjögren's Syndrome: Preliminary Report of a Multi-Centre Registration Study. *Lupus* 2020; 29 (1): 45–51. <https://doi.org/10.1177/0961203319898666>

Статья поступила / Received 23.04.2025

Получена после рецензирования / Revised 22.05.2025

Принята к публикации / Accepted 04.06.2025

Сведения об авторах

Тихомирова Надежда Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии¹, врач-ревматолог ревматологического центра поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения². ORCID: 0000-0002-5031-6930

Елисева Людмила Николаевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии¹. ORCID: 0000-0002-5275-3261

Белозерова Наталья Павловна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии¹, зав. ревматологическим центром поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения². ORCID: 0009-0006-8869-2217

Каменева Елена Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС¹, зав. поликлиникой специализированного курсового амбулаторного лечения². ORCID: 0000-0002-3720-1346

Боcharникова Марина Ивановна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней¹. ORCID: 0000-0001-8999-6331

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

² ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия

Автор для переписки: Тихомирова Надежда Юрьевна.

E-mail: tihomirovum@rambler.ru

About authors

Tikhomirova Nadezhda Yu., PhD Med, associate professor at Dept of Faculty Therapy¹, rheumatologist at the Rheumatology Center of the Specialized Outpatient Treatment². ORCID: 0000-0002-5031-6930

Eliseeva Lyudmila N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy¹. ORCID: 0000-0002-5275-3261

Belozerovaly Natalia P., PhD Med, associate professor at Dept of Faculty Therapy¹, head of the Rheumatology Center of the Specialized Outpatient Treatment². ORCID: 0009-0006-8869-2217

Kameneva Elena S., PhD Med, associate professor at Dept of Polyclinic Therapy with a course of general medical practice (family medicine) Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists¹, head of Outpatient Dept of Specialized Outpatient Treatment². ORCID: 0000-0002-3720-1346

Bocharnikova Marina I., PhD Med, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases¹. ORCID: 0000-0001-8999-6331

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Tikhomirova Nadezhda Yu. E-mail: tihomirovum@rambler.ru

For citation: Tikhomirova N. Yu., Eliseeva L.N., Belozerovaly N.P., Kameneva E.S., Bocharnikova M.I. Anemia syndrome as the first clinical manifestation of Sjögren's disease (clinical observation). *Medical alphabet.* 2025; (28): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-28-34-37>