

Гусева Ю.А.^{1,3}, Гусева В.П.², Шиманец О.В.⁴, Василевская А.В.⁵, Демчук Е.В.³
**ЛАТЕНТНАЯ ГЕМОЛАКРИЯ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К
ОЦЕНКЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО СОСТАВА СЛЕЗЫ**

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

²УЗ «38-я городская поликлиника», г. Минск, Республика Беларусь

³Центр микрохирургии глаза ВОКА, г. Минск, Республика Беларусь

⁴ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»,
г. Минск, Республика Беларусь

⁵УЗ «Женская консультация поликлиники № 32» г. Минск, Республика Беларусь

Изучены образцы слезы 100 человек: 60 здоровых женщин, составивших контрольную группу, и 40 пациенток с эндометриозом, с помощью микроскопического метода. Установлено, что цитологический состав слезы представлен единичными эритроцитами, лимфоцитами, нейтрофилами, плазматическими клетками и эпителиоцитами. Доля женщин с эндометриозом, в слезе которых определялись эритроциты, была значимо больше, 32,5%, по сравнению с контрольной группой - 25,0%. У 69,2% женщин с эндометриозом латентная гемолакрία была выявлена в фолликулярную фазу менструального цикла, что достоверно превышает 30,8% человек с эритроцитами в слезе, выявленными в лютеиновую фазу. Эпителиоциты обнаружены в слезе у 97,5% пациенток с эндометриозом, против 75,0% здоровых женщин; при этом, в 100,0% - у пациенток, обследованных в фолликулярную фазу менструального цикла, тогда как у здоровых женщин в той же фазе цикла – в 74,3%. В 90,0% случаях в группе с эндометриозом в слезе были обнаружены железистые кубические клетки эпителия, морфологически напоминающие клетки эндометрия. Таким образом, показатели состава слезной жидкости должны быть оценены специалистами разных профилей для междисциплинарного подхода в диагностике и лечении заболеваний, в частности, эндометриоза.

Ключевые слова: гемолакрία, эндометриоз, микроскопия, эритроциты, эпителиоциты.

Y.A. Huseva^{1,3}, V.P. Huseva², O.V. Shimanets⁴, A.V. Vasilevskaya⁵, E.V. Demchuk³
**LATENT HAEMOLACRIA: AN INTERDISCIPLINARY APPROACH
TO ASSESSING THE CYTOLOGICAL COMPOSITION OF TEARS**

¹Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

²Healthcare Institution City Polyclinic 38, Minsk, Republic of Belarus

³Eye Microsurgery Center VOKA, Minsk, Republic of Belarus

⁴State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and
Haematology" Minsk, Republic of Belarus

⁵Healthcare Institution "Antenatal Clinic of Outpatient Hospital № 32", Minsk, Republic of Belarus

Tear samples from the lower fornix of the conjunctiva were examined by microscopy in 100 people: 60 healthy women who made up the control group and 40 patients with endometriosis. The proportion of women with endometriosis, in whose tear erythrocytes were determined was significantly higher, 32.5%, compared with the control group - 25.0%. In 69.2% of women with endometriosis, latent haemolacria was detected in the follicular phase of the menstrual cycle, which significantly exceeded the 30.8% of people with erythrocytes in tears detected in the luteal phase. Epitheliocytes were found in tears

in 97.5% of patients with endometriosis versus 75.0% of healthy women, at the same time, in 100.0% cases, - in the follicular phase of the menstrual cycle, compared with 74.3% of healthy women in the same phase of the cycle. In 90.0% of cases in the group with endometriosis, glandular cuboidal epithelial cells were found in the tear, morphologically resembling endometrial cells. Thus, the composition of the tear should be evaluated by specialists of different profiles for an interdisciplinary approach in the diagnosis and treatment of diseases, in particular, endometriosis.

Key words: haemolacria, endometriosis, microscopy, erythrocytes, epitheliocytes.

Введение. Изменения параметров слезной жидкости изучаются при различных глазных и общих заболеваниях, но результаты порой остаются спорными из-за отсутствия междисциплинарного подхода к оценке ее состояния [1, 2]. Слеза, на состав которой могут влиять колебания гормонального фона, а также факторы окружающей среды, является своего рода «индикатором» состояния здоровья организма. Представляет интерес исследование цитологического состава слезной жидкости, в котором могут определяться все форменные элементы [3]. В работах ряда ученых описана гемолакрия - истечение крови вместе со слезой - как проявление эндометриоза, одного из серьезных гинекологических заболеваний, приводящего к бесплодию [4]. В случаях циклических кровотечений вне полости матки их источник не всегда может быть обнаружен, тем более при латентной гемолакрии, когда концентрация крови в слезе столь мала, что может быть определена только лабораторно или химически. Только в случае согласованной работы специалистов разных профилей (офтальмолога, гинеколога и цитолога) может быть принято правильное диагностическое решение и определена тактика ведения пациента [5].

Цель работы – сравнить цитологический состав слезы у здоровых женщин и пациенток с эндометриозом.

Методы исследования. Изучены образцы слезы, взятые у 100 женщин в возрасте от 18 до 48 лет (медиана 35 (24 - 43) лет), которые были разделены на 2 группы:(контрольную) группу (в нее вошли 60 женщин без эндометриоза) и группу 40 пациенток с эндометриозом. В каждом случае нами было получено информированное согласие на забор и исследование слезы. Были приняты во внимание продолжительность менструального цикла, его день и фазу на момент

обследования, а также акушерско-гинекологический анамнез. Длительность менструального цикла обследуемых женщин составила 28 (28-30) дней, причем, в контрольной группе - 28,5 (28-30,5) дней, и в группе с эндометриозом - 28 (27 - 28) дней. В день забора слезы 55 женщин находилось в фолликулярной фазе менструального цикла, в то же время как 45 - в лютеиновой фазе.

Среди пациенток с эндометриозом выделили 45,0% (18) женщин с диагнозом «эндометриоз матки»; 32,5% (13) – с эндометриозом яичников и/или тазовой брюшины; 15,0% (6) - с эндометриозом ректовагинальной перегородки и влагалища; и 7,5% (3) – с экстрагенитальным эндометриозом с локализацией в кишечнике и кожном рубце. В 30,0% (12) случаев наряду с эндометриозом у пациенток была диагностирована миома матки, что согласуется с данными литературы о сочетании этих заболеваний в 55-85% наблюдений, что связано с общностью их этиопатогенеза [6]. Принципы, юридические и этические, проведения научных исследований с участием человека, были положены в основу работы [7, 8].

Состав слезы был изучен с применением микроскопического метода. Слеза, поступившая в стеклянный капилляр, введенный в нижний свод конъюнктивы, помещалась на предметное стекло, фиксировалась по Май-Грюнвальду, окрашивалась по Нохту в течение 3-х минут и исследовалась в свете микроскопа при иммерсии. Количество клеток оценивали следующим образом: 0 – клетки не обнаружены, «+» – 1-2 клетки, «++» – 3-5 клеток, «+++» – 6-10 клеток, «++++» – более 10 клеток в поле зрения микроскопа на фоне неорганизованного осадка слезы. Статистическая обработка данных проведена с использованием статистических пакетов Statistica 10,0 for Windows, расчета критерия хи-квадрат Пирсона, коэффициента ассоциаций Юла, точного критерия Фишера. Статистически значимыми принимали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Изучение образцов слезы показало наличие в ней форменных элементов крови, которые представлены эритроцитами, нейтрофилами, лимфоцитами и плазматическими клетками, а также

эпителиальными клетками. Клеточный состав образцов слезы женщин с эндометриозом и здоровых женщин различался.

В слезе 25,0% (15) женщин из контрольной группы микроскопически были обнаружены эритроциты, тогда как в группе с эндометриозом доля женщин, в слезе которых определялись эритроциты, оказалась достоверно большей - 32,5% (13) ($k=0,75$, $p\leq 0,05$), подтверждая наличие ассоциативной связи между латентной гемолакрией и эндометриозом. В 76,9% (10 из 13) случаев латентной гемолакрии диагностирован эндометриоз матки. Причем, в трех случаях (23,1%) имелись множественные и глубокие очаги эндометриоза, приведшие к плотному сращению органов таза, а еще в трех (23,1%) - эндометриоз матки сопровождался эндометриозом тазовой брюшины и/или яичников. В подавляющем большинстве (96,4%) образцов слезы, как в контрольной группе, так и в группе пациенток с эндометриозом, выявлялись лишь единичные эритроциты, и только в одном случае – более 10 эритроцитов в поле зрения (рис. 1).

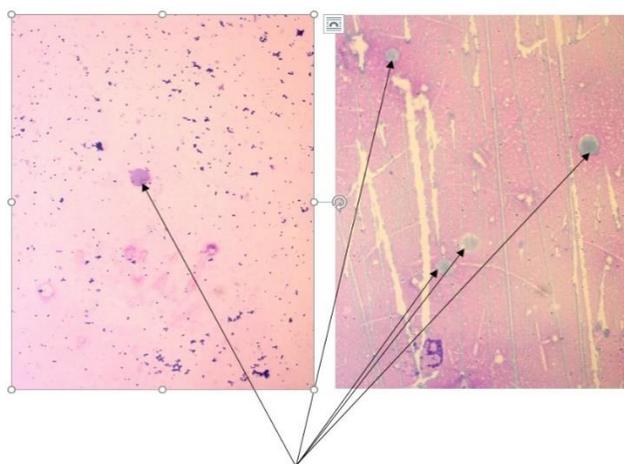


Рис. 1. Эритроциты (отмечены стрелками) в образцах слезы. Окраска по Нохту. Увеличение 1000, иммерсия

Нами выявлена связь между наличием эритроцитов в слезе и фазой менструального цикла. Так, в фолликулярной фазе цикла, вероятно, под влиянием растущего уровня эстрогенов, эритроциты в слезе определялись у 60,7% (17) женщин, что значительно чаще ($\chi^2=4,2$, $p=0,041$), чем в лютеиновой фазе – у 39,3% (11) женщин. У 14 женщин образцы слезы, содержащие эритроциты, были получены в

первые семь дней фолликулярной фазы менструального цикла, что коррелирует с описанным в литературе феноменом так называемого викарного (заместительное) кровотечения, как со стороны конъюнктивы, так и слизистых оболочек экстрагенитальных органов [2]. Подобное кровотечение может возникнуть синхронно с менструацией.

Влияние фазы менструального цикла на выявление эритроцитов в слезе оказалось незначительным (или отсутствовало) в контрольной группе, где случаи латентной гемولاкирии равномерно распределились между женщинами в фолликулярной и лютеиновой фазах цикла – 53,3% (8) и 46,7% (7), соответственно. В то же время, в группе с эндометриозом доля пациенток, в слезе которых обнаруживались эритроциты, была значимо больше ($\chi^2=7,3$, $p=0,050$) среди тех, кто находился в фолликулярной фазе менструального цикла - 69,2% (9), чем среди пребывавших в лютеиновой фазе - 30,8% (4). Полученные данные можно объяснить с точки зрения «зависимости эндометриоза от эстрогенов».

Из других клеточных элементов в образцах слезы с латентной гемولاкирией преобладали нейтрофилы в количестве «++» и больше. Следует отметить, что скрытая гемолакия в сочетании с большим числом нейтрофилов в слезе достоверно преобладала ($\chi^2=2,5$, $p=0,048$) в группе женщин с эндометриозом – 61,5% (8) против 46,7% (7) в контрольной группе. И наоборот, латентная гемолакия в сочетании с большим числом лимфоцитов (рис. 3) чаще встречалась в контрольной группе – у 33,3% (5) против 7,7% (1) группы с эндометриозом ($F=0,3$, $p=0,002$). По нашему мнению, преобладание латентной гемолакирии в сочетании с нейтрофилами среди женщин с эндометриозом, по сравнению с контрольной группой, можно объяснить с точки зрения гистопатогенеза эндометриоза, существенную роль в котором играет воспалительная реакция в ответ на наличие эктопированного эндометрия. Вероятно, в выявленных нами случаях скрытой гемолакирии эксудация нейтрофилов в слезную жидкость могла сопровождаться

расширением сосудов конъюнктивы и выходом эритроцитов в конъюнктивальную полость.

Сравнение частоты обнаружения и количества лимфоцитов, нейтрофилов и плазматических клеток в образцах слезы у женщин из контрольной группы и у пациенток с эндометриозом не выявило статистически достоверных различий.

Изучение клеточного состава слезы в различные фазы менструального цикла показало, что эпителиоциты в слезе в фолликулярной фазе менструального цикла были выявлены у всех женщин, страдающих эндометриозом, 100,0% (20), тогда как у женщин контрольной группы – лишь в 74,3% (26) случаев ($F=0,1$, $p=0,019$). Подобное различие между группами (однако недостоверное) отмечено и в лютеиновой фазе цикла, а именно, процент случаев выявления эпителиальных клеток в слезе составил: 94,7% (18) при эндометриозе и 76% (19) в контрольной группе. Кроме единичных клеток плоского и цилиндрического эпителия, типичных для конъюнктивы здоровых глаз, в образцах слезы присутствовали эпителиоциты с признаками железистой метаплазии. В двух из всех изученных нами образцов слезы выявлены единичные плазматические клетки. Доля пациенток с эндометриозом, имеющих эпителиоциты в слезе, составила 97,5% против 75,0% в контрольной группе ($F=0,3$, $p=0,002$). И если единичные клетки эпителия в образцах слезы встречались чаще в контрольной группе, чем в группе больных эндометриозом – в 64,4% (29) против 25,6% (10) случаев ($\chi^2=9,0$, $p=0,003$), то эпителиоциты в количестве «++» и больше достоверно чаще ($\chi^2=14,7$, $p=0,002$) выявлялись в группе пациенток с эндометриозом – в 56,4% (22) случаев, против 20,0% (9) в контрольной группе.

В настоящем исследовании доля образцов слезы, содержащих скопления клеток эпителия, была значимо больше у женщин с эндометриозом – 15,0% (6), чем в контрольной группе – 8,3% (5) ($\chi^2=4,4$, $p=0,035$). В остальных случаях в образцах из обеих групп клетки эпителия располагались на расстоянии друг от друга.

Следует подчеркнуть, что только в группе с эндометриозом, к тому же в подавляющем большинстве образцов слезы – в 90,0% (36), нами обнаружены железистые кубические эпителиальные клетки (рис. 2), морфологически напоминающие клетки эндометрия, что может свидетельствовать о генерализации заболевания.

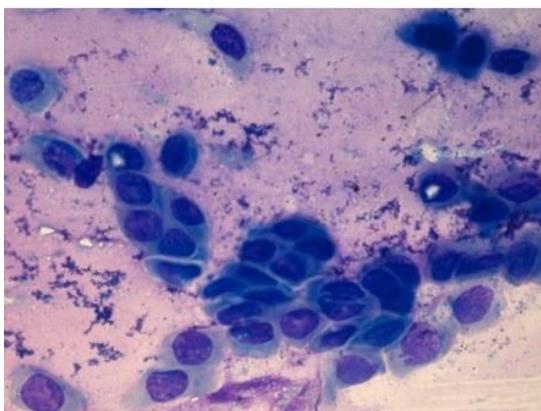


Рис. 2. Железистые кубические эпителиоциты, морфологически напоминающие эндометрий, в образцах слезы. Окраска по Нохту. Увеличение 1000х, иммерсия

Выводы: Цитологический состав слезы представлен единичными эритроцитами, лимфоцитами, нейтрофилами, плазматическими клетками и эпителиоцитами.

Наличие эритроцитов и эпителиоцитов, а также количество эпителиальных клеток в слезе у женщин зависит от эндометриоза. Эритроциты в слезе при эндометриозе наблюдаются чаще, чем в контрольной группе, в большинстве случаев ассоциированы с большим количеством нейтрофилов, и в значительной степени зависят от фазы менструального цикла. Доля пациенток с эндометриозом с латентной гемолакрией в фолликулярную фазу менструального цикла преобладает по сравнению с таковой в лютеиновой фазе.

Для эндометриоза характерно наличие в слезе эпителиоцитов в достоверно больших количествах, чем в слезе женщин контрольной группы, также с их тенденцией к образованию скоплений с агглютинацией их ядер и инфильтрацией нейтрофилами. Обнаружение в слезе у пациенток с эндометриозом клеток

железистого эпителия, сходных по морфологии с клетками эндометрия, может свидетельствовать о генерализации заболевания и является важным прогностическим признаком в развитии эндометриоза.

Таким образом, показатели состава слезной жидкости должны быть оценены специалистами разных профилей для междисциплинарного подхода в диагностике и лечении заболеваний, в частности, эндометриоза.

Литература

1. Гусева Ю.А. Гемолакрия: этиопатогенез, диагностика, лечение. Вестник офтальмологии. 2021; 137(6): 136-141.
2. Гусева Ю.А., Шиманец О.В. Диагностическая значимость латентной гемолакрии. Вестник офтальмологии. 2022; 138(3): 44-52.
3. Сидорова И.С., Коган Е.А., Зайратянц О.В., Унанян А.Л., Леваков С.А. Новый взгляд на природу эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2002; 3: 32-38.
4. Barat M., Kwedar S.A. Ocular vicarious menstruation. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1988; 25(5): 254-255.
5. Dua P., Pointdujour R., Reich I., Lazzaro D.R., Shinder R. Orbital vicarious menstruation. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2014; 30(2): e35-37.
6. Heyrowsky K. Vicarious hemorrhage of conjunctiva and bloody tears. Wien Klin Wochenschr 1947; 59:702-704.
7. Norn M.S. Microscopically and chemically detected haemolacria. Acta Ophthalmol (Copenh). 1977; 55(1): 132-140.
8. Ottovay E., Norn M. Occult haemolacria in females. Acta Ophthalmol (Copenh). 1991; 69(4): 544-546.