

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-107-114>



Прогностическое значение цитологического состава слезы в диагностике эндометриоза

Ю.А. Гусева^{1, 2} ✉, О.Л. Жарикова¹, А.В. Василевская³

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», пр-т Дзержинского, д. 83, Минск, 220083, Республика Беларусь

² Учреждение здравоохранения «4-я городская детская клиническая больница», ул. Шишкина, д. 24, Минск, 220118, Республика Беларусь

³ Учреждение здравоохранения «Женская консультация поликлиники № 32» г. Минска, пр-т Газеты «Правда», д. 26, Минск, 220116, Республика Беларусь

Цель работы — изучить клеточный состав слезы у здоровых женщин и пациенток с эндометриозом для определения потенциальных диагностических критериев эндометриоза. **Материал и методы.** Образцы слезы, полученные с помощью стеклянного капилляра из нижнего свода конъюнктивы, исследованы методом микроскопии у 100 женщин в возрасте от 18 до 48 лет: 60 здоровых женщин, составивших контрольную группу, и 40 пациенток с эндометриозом. **Результаты.** Доля женщин с эндометриозом, в слезе которых определялись эритроциты, была значимо выше (32,5 %), чем в контрольной группе (25,0 %). У 69,2 % женщин с эндометриозом латентная гемолакрия выявлена в фолликулярной фазе менструального цикла, а в лютеиновой фазе она отмечена в 2 раза реже — у 30,8 % женщин. Эпителиоциты обнаружены в слезе у 97,5 % пациенток с эндометриозом против 75,0 % здоровых женщин; при этом в фолликулярной фазе менструального цикла при эндометриозе эти клетки выявлялись в 100 % случаев, тогда как у здоровых женщин в той же фазе цикла — в 74,3 % случаев. Доля женщин с эпителиоцитами в слезе в количестве «++» составила 56,4 % при эндометриозе, что значимо выше данного показателя (20 %) контрольной группы при равном количестве эпителиоцитов; при этом групповые скопления этих клеток обнаружены у 15 % пациенток с эндометриозом, что достоверно выше, чем у здоровых женщин, — 8,3 %. В 90 % случаях при эндометриозе в слезе обнаружены железистые кубические клетки эпителия, морфологически напоминающие клетки эндометрия. **Заключение.** Выявленные особенности цитологического состава слезы у пациенток с эндометриозом отражают определенные звенья его этиопатогенеза, поэтому исследование параметров слезы может быть полезно для прогнозирования распространенности «эндометриозной болезни» и разработки патогенетически обоснованного лечения.

Ключевые слова: слеза; гемолакрия; эндометриоз; микроскопия; эритроциты; эпителиоциты; нейтрофилы; лимфоциты; фолликулярная и лютеиновая фазы менструального цикла

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Благодарности: авторы благодарны врачу — акушер-гинекологу Городского центра эндометриоза на базе УЗ «Городская гинекологическая больница» Алле Борисовне Дмитриевой и врачу клинко-диагностической лаборатории службы трансплантации костного мозга Ольге Владимировне Шиманец ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» за помощь в проведении данного исследования.

Для цитирования: Гусева Ю.А., Жарикова О.Л., Василевская А.В. Прогностическое значение цитологического состава слезы в диагностике эндометриоза. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 107-114. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-107-114>

The prognostic value of the cytological composition of the tear in the diagnosis of endometriosis

Yuliya A. Huseva^{1, 2} ✉, Olga L. Zharikova¹, Anna V. Vasilevskaya³

¹ Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., Minsk, 220083, Republic of Belarus

² 4th City Children's Clinical Hospital, 24, Shishkina St., Minsk, 220118, Republic of Belarus

³ Women's Health Department, Polyclinic # 32, 26, Gazety Pravda Avenue, Minsk, 220116, Republic of Belarus
gusevay76@mail.ru

Purpose. To investigate the cell composition of the tear in healthy women and endometriosis patients in order to find the potential diagnostic criteria of endometriosis. **Material and methods.** Tear samples obtained from the lower fornix of the conjunctiva using a glass capillary tube were microscopically examined in 100 females aged 18 to 48: 60 healthy women, who made up the control group, and 40 patients with endometriosis. **Results.** The share of women with endometriosis who were found to have erythrocytes was 32.5 %, which was significantly higher as compared with the control group, where it was 25.0%. 69.2 % of women with endometriosis showed haemolacria in the follicular phase of the menstrual cycle, which significantly exceeded the percentage of women with erythrocytes in the tear (30.8 %) who had them in the luteal phase. Epitheliocytes were found in the tear of 97.5 % of patients with endometriosis, versus 75.0 % of healthy women. In all 100 % of such patients, these cells were found in the follicular phase of the menstrual cycle, compared with 74.3 % of healthy women who showed these cells in the same phase of the cycle. The share of women with endometriosis showing the ++ quantity of epitheliocytes in the tear was 56.4 %, which was significantly higher than the 20 % of the control group subject with the same level of epitheliocytes. It is to be noted that group accumulations of epitheliocytes were found in 15 % of endometriotic patients, which was significantly higher than in healthy women, of whom only 8.3 % had such accumulations. 90 % of endometriosis group cases revealed glandular cuboidal epithelial cells in the tear, which morphologically resembling endometrial cells. **Conclusion.** The revealed properties of the cytological composition of the tear of patients with endometriosis reflected particular links in its etiopathogenesis, which suggests that the study of tear parameters can help predict the incidence of the "endometrioid disease" and develop pathogenetically oriented treatment methods.

Keywords: tear; haemolacria; endometriosis; microscopy; erythrocytes; epitheliocytes; neutrophils; lymphocytes; follicular phase, luteal phase, menstrual cycle

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Acknowledgements: the authors are grateful to Alla Borisovna Dmitrieva, obstetrician-gynecologist of the City Endometriosis Center at the City Gynecological Hospital, and Olga Vladimirovna Shimanets, a doctor of the clinical diagnostic laboratory of the bone marrow transplantation service, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, for their assistance in conducting this study.

For citation: Huseva Y.A., Zharikova O.L., Vasilevskaya A.V. The prognostic value of the cytological composition of the tear in the diagnosis of endometriosis. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 107-14 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-107-114>

Будучи проявлением ряда глазных и системных заболеваний, гемолакия (кровавая эпифора) — истечение крови вместе со слезой — представляет особый интерес как манифестация эндометриоза, который занимает третье место в структуре гинекологических заболеваний, поражая от 7 до 50 % женщин [1–3]. Впервые случай глазной викарной (заместительной) менструации — циклического кровотечения вне полости матки во время менструального цикла описан в 1581 г. у 16-летней девочки, у которой кровь «истекала из глаз, как слеза» [4]. В источниках XVI в. имеется описание монахини, у которой вместо менструации ежемесячно наблюдались глазные и ушные кровотечения [5]. В ряде публикаций упоминаются случаи глазной викарной менструации с рецидивирующими субконъюнктивальными и/или орбитальными кровоизлияниями, совпадающими с менструальным циклом [6–9]. Описано циклическое кровотечение из нижней слезной точки у 13-летней девочки, причиной которого послужил носослезный эндометриоз [10]. Однако источник глазного кровотечения не всегда может быть обнаружен [11, 12].

По мнению ряда авторов, викарная менструация может быть вызвана реакцией сосудистой системы на гормоны, независимо от присутствия или отсутствия ткани эндометрия вне матки [13]. Согласно исследованиям последних лет, циклические изменения могут наблюдаться в конъюнктивальном эпителии, а также в роговице глаза и приводить к изменению ее параметров, причем как во время менструации, так и в соответствующей фазе цикла у женщин после наступления менопаузы [14]. В пользу последних данных свидетельствуют результаты исследования слезы 125 здоровых женщин фертильного возраста, когда скрытая (латентная) гемолакия была обнаружена у 18 % женщин, при этом во время менструации — у 39 % [15]. Другими авторами латентная гемолакия была обнаружена у 3–32 % здоровых женщин [16, 17]. В то же время возможной причиной возникновения гемолакии у женщин и девочек при отсутствии органической патологии и гормональных нарушений, по мнению авторов, может быть «нестабильность нервной системы» [1].

Несмотря на то, что патофизиология эндометриоза не до конца изучена, полагают, что он обусловлен присутствием

ткани эндометрия (внутреннего слоя матки) за пределами этого слоя: в половых органах, мочевом пузыре, почках, легких, тонкой или толстой кишке, пупочном кольце, паховом канале, кожных рубцах после лапаротомий, диафрагме, слизистой оболочке носа, а также в глазных структурах: слезном аппарате, конъюнктиве, экстраокулярных мышцах и сетчатке. В результате гематогенного распространения ткани эндометрия и наличия в ней рецепторов к эстрогенам и прогестерону под влиянием последних увеличивается проницаемость капилляров, приводя к отеку, гиперемии и вторичному кровотечению из внематочной ткани [18]. Многообразие клинической картины, разная локализация эндометриозных очагов, отсутствие специфических маркеров приводят к тому, что зачастую эндометриоз скрывается под маской других заболеваний и диагностируется на стадии далеко зашедших изменений, приводя к инвалидизации женщин репродуктивного возраста [19].

В связи с вышеизложенным, поиск неинвазивных методов ранней диагностики эндометриоза, а также разработка прогностических критериев его прогрессирования остаются одной из актуальных проблем современной медицины. Дискутабельность происхождения и механизмов развития эндометриоза затрудняет разработку этиопатогенетически обоснованной терапии этого заболевания. Большинство авторов основной целью лечения викарной менструации считают подавление овуляции, в частности они отмечают эффективность лечения глазного эндометриоза препаратами, содержащими эстрогены и прогестерон. Кроме того, показана эффективность резекции aberrантной ткани эндометрия при викарных менструациях [7–9].

Учитывая все вышеизложенное, мы предположили, что такой простой и неинвазивный способ, как микроскопическое исследование слезы, может быть полезен в определении ее цитологического состава и выявлении скрытой гемолакрии, а также может помочь в ранней диагностике распространенных, активных и генерализованных форм эндометриоза.

ЦЕЛЬ работы — изучить клеточный состав слезы у здоровых женщин и пациенток с эндометриозом для определения потенциальных диагностических критериев эндометриоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены образцы слезы 100 женщин в возрасте от 18 до 48 лет, медианное значение возраста составило 35 [24; 43] лет. В зависимости от отсутствия/наличия эндометриоза женщины были разделены на две группы. Первую (контрольную) группу составили 60 здоровых добровольцев. Во вторую группу включили 40 пациенток с эндометриозом, наблюдавшихся в женской консультации поликлиники № 32 и в Городском центре эндометриоза на базе УЗ «Городская гинекологическая больница» г. Минска.

В каждом случае было получено информированное согласие на забор и исследование слезы, учитывалась продолжительность менструального цикла, его день и фаза на момент обследования. Принимали во внимание наличие глазных, общих заболеваний, аллергических реакций, акушерско-гинекологический анамнез, прием лекарственных препаратов, а также ношение контактных линз. Длительность менструального цикла обследуемых женщин составила 28 [28; 30] дней, причем в контрольной группе — 28,5 [28; 30,5] дня, в группе с эндометриозом — 28 [27; 28] дней. В день забора слезы 55 женщин находилось в фолликулярной фазе менструального цикла, в то же время 45 — в лютеиновой фазе.

Следует отметить, что группу пациенток с эндометриозом составили 45 % (18) женщин с диагнозом «эндометриоз матки»; 32,5 % (13) — с эндометриозом яичников и/или тазовой брюшины; 15 % (6) — с эндометриозом ректовагинальной перегородки и влагалища и 7,5 % (3) — с экстрагенитальным эндометриозом с локализацией в кишечнике и кожном рубце. В 30 % (12) случаев наряду с эндометриозом у пациенток была диагностирована миома матки, что согласуется с данными литературы о сочетании этих заболеваний в 55–85 % наблюдений и связано с общностью их этиопатогенеза [20].

В своей работе мы руководствовались принципами, описанными в международных актах о юридических и этических принципах проведения научных исследований с участием человека, и действовали с разрешения Комитета по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (приказ № 309 от 15.06.2012 «О создании Комитета по биомедицинской этике УО БГМУ»).

Для изучения состава слезы мы применяли микроскопический метод. Для забора слезы использовали стеклянный капилляр со следующими характеристиками: длина — 89 мм, внешний диаметр — 1 мм, объем — 35 мкл. Слезу, поступившую свободным током в капилляр, конец которого располагался в нижнем своде конъюнктивы, высвобождали в объеме 10–30 мкл на предметное стекло, чтобы получился осадок размером 5–10 мм, фиксировали по Май — Грюнвальду, окрашивали по Нохту в течение 3 мин и исследовали в свете микроскопа фирмы «Микромед» при иммерсии. Присутствие форменных элементов в слезе характеризовали следующим образом: 0 — клетки отсутствуют, «+» — 1–2 клетки, «++» — 3–5 клеток, «+++» — 6–10 клеток, «++++» — более 10 клеток в поле зрения микроскопа на фоне неорганизованного (кристаллы и аморфные соли) 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 различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение образцов слезы показало наличие в ней форменных элементов крови, которые представлены эритроцитами, нейтрофилами, лимфоцитами и плазматическими клетками, а также эпителиальными клетками. Сравнение образцов слезы больных эндометриозом и здоровых женщин позволило установить различия в распределении женщин этих групп по наличию клеток в составе их слезы. Полученные данные представлены в таблице.

Микроскопически эритроциты были обнаружены у 25 % (15) женщин из контрольной группы, что согласуется с данными литературы о присутствии следов крови в слезе здоровых женщин, в частности в 18 % случаев из 125 [15] и 13 % из 306 [21]. В группе с эндометриозом доля женщин, в слезе которых определялись эритроциты, оказалась достоверно большей — 32,5 % (13), чем в контрольной группе ($k = 0,75$, $p \leq 0,05$), что свидетельствует об ассоциативной связи между латентной гемолакрией и эндометриозом. Большинство случаев латентной гемолакрии среди пациенток с эндометриозом — 76,9 % (10 из 13) — пришлось на женщин с эндометриозом матки. Причем в трех (23,1 %) случаях 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.

Таблица. Распределение женщин по наличию клеток в слезе, % (абсолютное число)
Table. Distribution of women by the presence of cells in the tear, % (absolute number)

Тип и количество клеток в слезной жидкости Type and number of cells in the tears	Группа Group	
	контрольная (без эндометриоза) control (without endometriosis) n = 60	с эндометриозом with endometriosis n = 40
Эритроциты Erythrocytes	25,0 % (15)	32,5 % (13)*
— в фолликулярную фазу менструального цикла in the follicular phase of the menstrual cycle	53,3 % (8)	69,2 % (9)*
— в лютеиновую фазу менструального цикла in the luteal phase of the menstrual cycle	46,7 % (7)	30,8 % (4)
Эритроциты и нейтрофилы в количестве «++» и больше Erythrocytes and neutrophils in the amount of «++» and more	46,7 % (7)	61,5 % (8)*
Эритроциты и лимфоциты в количестве «++» и больше Erythrocytes and lymphocytes in the amount of «++» and more	33,3 % (5)*	7,7 % (1)
Эритроциты с нейтрофилами и/или лимфоцитами в количестве «+» или без них Erythrocytes with neutrophils and/or lymphocytes in the amount of «+» or without them	20 % (3)	30,8 % (4)
Лимфоциты: Lymphocytes:	60,0 % (36)	60,0 % (24)
— лимфоциты в количестве «+» — lymphocytes in the amount of «+»	75,0 % (27)	83,3 % (20)
— лимфоциты в количестве «++» и больше — lymphocytes in the amount of «++» and more	25 % (9)*	16,7 % (4)
Нейтрофилы: Neutrophils:	70,0 % (42)	85,0 % (34)*
— нейтрофилы в количестве «+» — neutrophils in the amount of «+»	59,5 % (25)	61,8 % (21)
— нейтрофилы в количестве «++» и больше — neutrophils in the amount of «++» and more	40,5 % (17)	38,2 % (13)
Эпителиоциты: Epitheliocytes:	75,0 % (45)	97,5 % (39)*
— эпителиоциты в количестве «+» — epitheliocytes in the amount of «+»	64,4 % (29)*	25,6 % (10)
— эпителиоциты в количестве «++» и больше — epitheliocytes in the amount of «++» and more	20,0 % (9)	56,4 % (22)*
— эпителиоциты в количестве «+++», «++++» — epitheliocytes in the amount of «+++», «++++»	15,6 % (7)	17,9 % (7)
Эпителиоциты в фолликулярную фазу менструального цикла Epitheliocytes in the follicular phase of the menstrual cycle	74,3 % (26)	100,0 % (20)*
Эпителиоциты в лютеиновую фазу менструального цикла Epitheliocytes in the luteal phase of the menstrual cycle	76 % (19)	94,7 % (18)
Эпителиальные клеточные скопления Epithelial cell clusters	8,3 % (5)	15,0 % (6)*
Изолированно расположенные эпителиоциты Isolated epithelial cells	91,7 % (55)	85 % (34)*
Железистые кубические эпителиоциты, морфологически напоминающие клетки эндометрия Glandular cuboidal epithelial cells morphologically resembling endometrial cells	—	90,0 % (36)*

Примечание. n — количество пациентов, * — различие между группами достоверно, $p < 0,05$.
Note. n — number of patients, * — difference with control group is significant, $p < 0.05$.

Следует отметить, что в подавляющем большинстве образцов слезы (96,4 %), 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). Это согласуется с данными литературы: в частности, один или несколько эритроцитов были обнаружены в 32 % случаев из 612 образцов слезы [17], а эритроциты в количестве 100 или более — всего у 3 % здоровых женщин [15].

Полученные нами данные выявили связь между наличием эритроцитов в слезе и фазой менструального цикла. Так, в фолликулярной фазе цикла, вероятно под влиянием растущего уровня эстрогенов, доля женщин, в слезе которых

определялись эритроциты, составила 60,7 % (17), что значительно больше ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,041$), чем 39,3 % (11) женщин в лютеиновой фазе с эритроцитами в слезе. У 14 женщин образцы слезы, содержащие эритроциты, были получены в первые 7 дней фолликулярной фазы менструального цикла, что коррелирует с описанным в литературе феноменом так называемого викарного (заместительного) кровотечения, как со стороны конъюнктивы, так и слизистых оболочек экстрагенитальных органов [9, 16, 22]. Подобное кровотечение может возникнуть синхронизированно с менструацией.

Влияние фазы менструального цикла на выявление эритроцитов в слезе оказалось незначительным (или отсутствовало) в контрольной группе, где случаи латентной ге-

молактрии 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). Преобладание доли женщин с латентной гемолакрией в группе с эндометриозом можно объяснить с точки зрения этиопатогенеза этого заболевания как «зависимого от эстрогенов», при котором уровни эстрогенов выше, чем у здоровых женщин. По данным литературы, эктопические клетки эндометрия реагируют на циклические изменения половых гормонов пролиферацией и секрецией, что, соответственно, может проявляться болью и локальными кровотечениями, обычно более выраженными во время менструации [23].

Из других клеточных элементов в образцах слезы с латентной гемолакрией преобладали нейтрофилы в количестве «++» и больше (рис. 2).

Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов, согласно которым эритроциты чаще встречались в образцах слезы, полученной из глаз с нейтрофилезом (45 %), реже — с лимфоцитозом (35 %) и совсем редко — в отсутствие нейтрофилов или лимфоцитов (11 %) [24]. Следует отметить, что доля женщин, у которых скрытая гемолакрия определялась в сочетании с большим числом нейтрофилов в слезе, достоверно преобладала ($\chi^2 = 2,5$, $p = 0,048$) в группе с эндометриозом, составив 61,5 % (8) против 46,7 % (7) в контрольной группе. И наоборот, латентная гемолакрия в сочетании с большим числом лимфоцитов (рис. 3) чаще встречалась в контрольной группе — у 33,3 % (5) против 7,7 % (1) из группы с эндометриозом ($F = 0,3$, $p = 0,002$).

По нашему мнению, преобладание доли женщин с латентной гемолакрией в сочетании с нейтрофилами в группе с эндометриозом, в отличие от контрольной группы, можно объяснить с точки зрения гистопатогенеза эндометриоза, существенную роль в котором играет воспалительная реакция в ответ на наличие эктопированного эндометрия, в связи с чем многие исследователи рассматривают ингибиторы неоангиогенеза и блокаторы простагландиновых рецепторов в качестве дополнительной терапии эндометриоза [18, 23]. Вероятно, в выявленных нами случаях скрытой гемолакрии экссудация нейтрофилов в слезную жидкость могла сопровождаться расширением сосудов конъюнктивы и выходом эритроцитов в конъюнктивальную полость. Известно, что выраженный нейтрофилез (≥ 100 нейтрофильных гранулоцитов), выявляемый при исследовании слезной жидкости, указывает на бактериальную инфекцию, в то время как лимфоцитоз (≥ 100 лимфоцитов) с наибольшей вероятностью предполагает вирус-индуцированный или фолликулярный конъюнктивит [21]. В нашем исследовании нейтрофилы и лимфоциты в настолько большом количестве не встречались, следовательно, выявленные нами случаи гемолакрии не были связаны с бактериальным или вирусным конъюнктивитом.

Сравнение распределения женщин из контрольной группы и из группы с эндометриозом по наличию и количеству лимфоцитов, нейтрофилов и плазматических клеток в образцах слезы не выявило статистически достоверных различий. Так, доля женщин, в слезе которых присутствовали лимфоциты, составила 60 % (36) в контрольной группе и так же, 60 % (24), распределилась в группе с эндометриозом. В количественном отношении преобладали единичные клетки в обе-

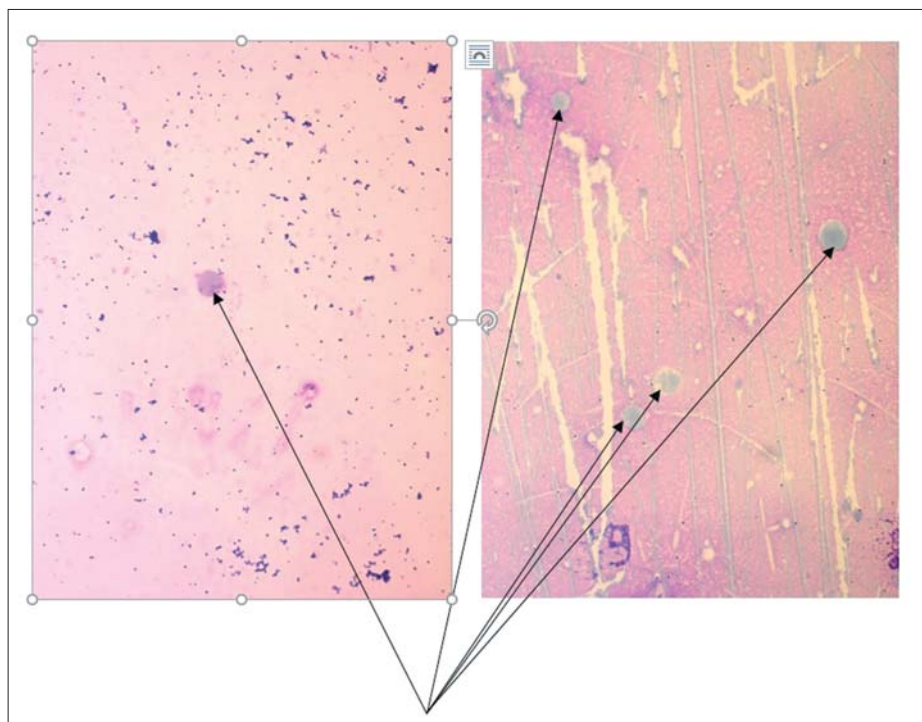


Рис. 1. Эритроциты (отмечены стрелками) в образцах слезы. Окраска по Нохту. $\times 1000$, иммерсия

Fig. 1. Erythrocytes (indicated by arrows) in tear samples. Nokht's stain. $\times 1000$, immersion

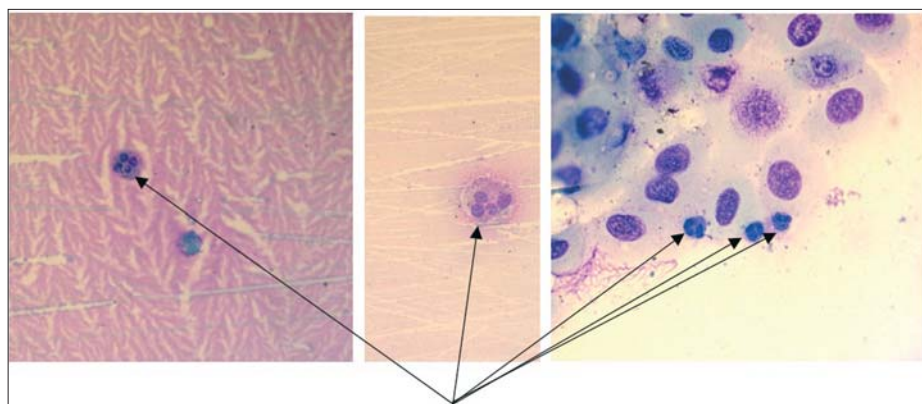


Рис. 2. Нейтрофилы (отмечены стрелками) в образцах слезы. Окраска по Нохту. $\times 1000$, иммерсия

Fig. 2. Neutrophils (indicated by arrows) in tear samples. Nokht's stain. $\times 1000$, immersion

их группах — в 75 % (27) и 83,3 % (20) случаев соответственно. Лимфоциты в количестве «++» и больше обнаружены в образцах слезы у 25 % (9) женщин контрольной группы и у 16,7 % (4) пациенток с эндометриозом, но различия не были статистически значимыми. Несмотря на то, что доля женщин, в слезе которых встречались нейтрофилы, преобладала (85 %, 34) в группе с эндометриозом, по сравнению с контрольной группой (70 %, 42) ($\chi^2 = 14,7$, $p = 0,02$), количество нейтрофилов в образцах слезы сравниваемых групп не отличалось. Так, единичные нейтрофилы в контрольной группе и у пациенток с эндометриозом обнаруживались соответственно в 59,5 % (25) и в 61,8 % (21) образцов слезы, а нейтрофилы в количестве «++» и больше — в 40,5 % (17) и в 38,2 % (13) случаев соответственно. Единичные плазматические клетки выявлены лишь в двух из всех изученных нами образцов слезы.

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 % (20), тогда как доля женщин в той же фазе цикла из контрольной группы с клетками эпителия в слезе составила лишь 74,3 % (26) ($F = 0,1$, $p = 0,019$). Подобное различие в распределении женщин (хотя и недостоверное) отмечено и в лютеиновой фазе цикла, а именно доля женщин, в слезе которых выявлены эпителиальные клетки, составила 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, что подтверждает данные нашего предыдущего исследования (рис. 4) [16]. В двух из всех изученных нами образцов слезы выявлены единичные плазматические клетки.

Настоящее исследование подтвердило выявленную ранее тенденцию к повышению количества эпителиальных клеток в слезе при эндометриозе [16]. В целом 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, — 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 % (9) в контрольной группе.

Обращает на себя внимание и то, что в образцах слезы пациенток с эндометриозом эпителиоциты имели тенденцию к образованию эпителиальных клеточных скоплений с тенденцией к агглютинации их ядер и инфильтрации нейтрофилами, что было замечено нами ранее при изучении меньшего числа случаев выборки образцов слезы [16].

В настоящем исследовании доля женщин, в образцах слезы которых содержались скопления клеток эпителия, была значимо больше в группе с эндометриозом — 15 % (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. С нашей точки зрения, увеличенная десквамация эпителия конъюнктивы у пациенток с эндометриозом, наряду с тенденцией к формированию скоплений эпителиоцитов в образцах слезы, может быть связана с повышением уровня эстрогенов, наблюдаемым при этом заболевании, и потерей контактов эпителиальных клеток друг с другом, аналогично тому, как это происходит с клетками эндометрия в процессе образования эндометриоидных очагов.

Следует подчеркнуть, что только в группе с эндометриозом, к тому же в подавляющем большинстве образцов слезы — в 90 % (36), нами обнаружены железистые кубические эпителиальные клетки (рис. 5), морфологически напоминающие клетки эндометрия, что может свидетельствовать о генерализации заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования образцов слезы выявлено, что в ее составе присутствуют различные клеточные элементы — единичные эритроциты, лимфоциты, нейтрофилы и эпителиоциты. Установлено, что наличие эритроцитов и эпителиоцитов, а также количество эпителиальных клеток в слезе у женщин связано с эндометриозом. Латентная гемолакрия при

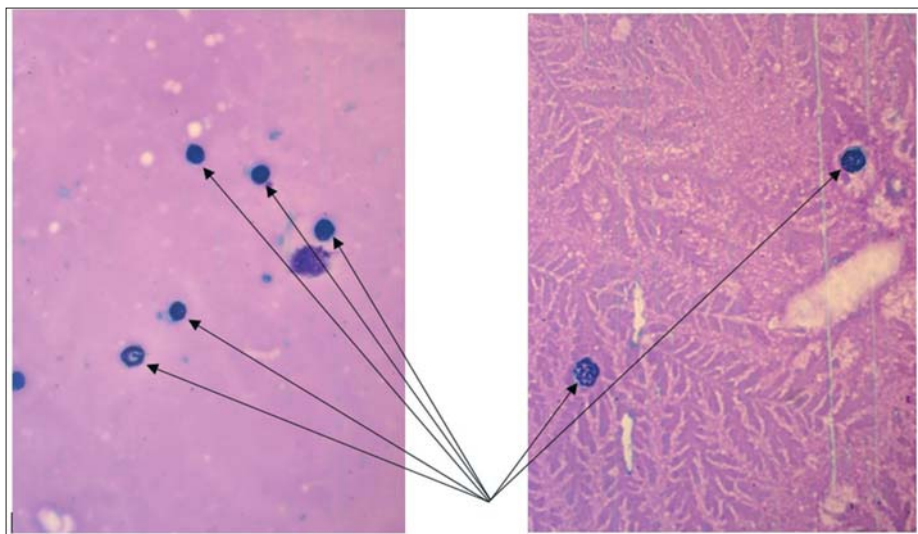


Рис. 3. Лимфоциты (отмечены стрелками) в образцах слезы. Окраска по Нохту. $\times 1000$, иммерсия

Fig. 3. Lymphocytes (indicated by arrows) in tear samples. Nohkht's stain. Magnification $\times 1000$, immersion

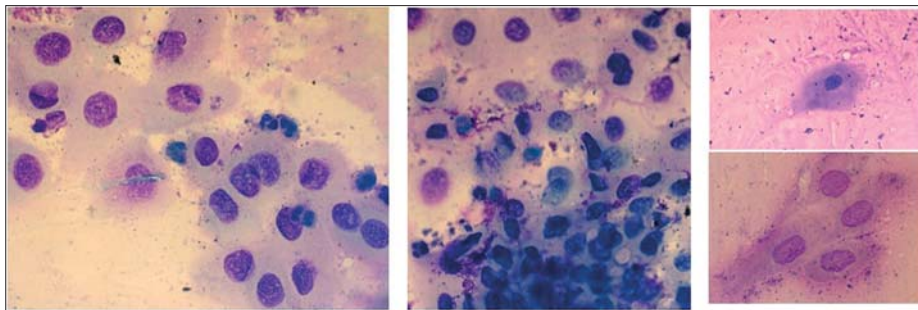


Рис. 4. Клетки эпителия в образцах слезы. Окраска по Нохту. $\times 1000$, иммерсия

Fig. 4. Epithelial cells in tear samples. Nohkht's stain. $\times 1000$, immersion

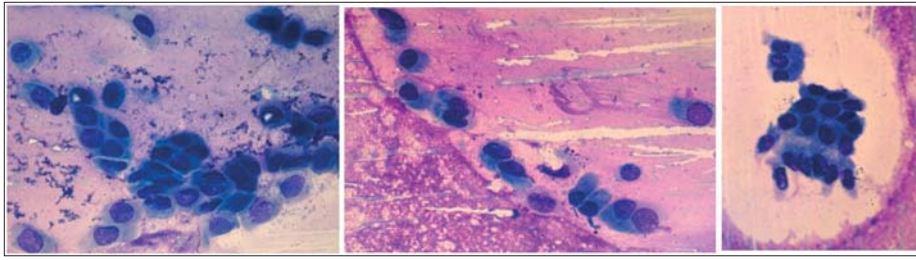


Рис. 5. Железистые кубические эпителиоциты, морфологически напоминающие эндометрий, в образцах слезы. Окраска по Нохту. $\times 1000$, иммерсия
Fig. 5. Glandular cubic epithelial cells morphologically similar to endometrium in tear samples. Nohkht's stain. $\times 1000$, immersion

эндометриозе наблюдалась чаще, чем в контрольной группе, и в большинстве случаев ей сопутствовало большое количеством нейтрофилов, тогда как количество лимфоцитов было незначительным. Экссудация нейтрофилов может сопровождаться расширением сосудов конъюнктивы и, возможно, способствует выходу эритроцитов в конъюнктивальную полость. В то же время в группе женщин с эндометриозом проявление латентной гемолакии в значительной степени зависело от фазы менструального цикла. Последнее, наряду с достоверным преобладанием, более чем в 2 раза, в группе с эндометриозом доли пациенток с латентной гемолакией в фолликулярной фазе менструального цикла, по сравнению с таковой в лютеиновой фазе, может быть обусловлено этиопатогенезом этого «зависимого от эстрогенов» заболевания, уровень которых выше, чем в норме.

Характерной особенностью слезы у пациенток с эндометриозом было наличие эпителиоцитов практически во всех изученных образцах и в достоверно больших количествах, чем в слезе женщин контрольной группы. Помимо преобладания в количестве, десквамированные эпителиальные клетки в большей степени, чем в контроле, проявляли тенденцию к образованию скоплений с агглютинацией их ядер и инфильтрацией нейтрофилами. И наконец, в 90 % случаев в слезе у пациенток с эндометриозом были обнаружены клетки железистого эпителия, сходные по морфологии с клетками эндометрия, что, на наш взгляд, может свидетельствовать о генерализации заболевания. Выявление подобных клеток в образцах слезы, вероятно, является важным прогностическим признаком в развитии эндометриоза, что может способствовать дифференцированному, патогенетически обоснованному подходу к его диагностике и лечению.

На основании вышеизложенного для прогнозирования распространенности эндометриоза мы предлагаем учитывать, наряду с клиническими критериями и результатами инструментальных методов исследования, и показатели состава слезной жидкости. Отмеченные нами особенности состава слезы, а также определенная связь изменений в ее составе с клиническими проявлениями эндометриоза обуславливает необходимость междисциплинарного подхода в диагностике и лечении «эндометриозной болезни».

Литература/References

1. Клейменова М.Н., Хащенко Е.П., Киселева И.А., Уварова Е.В. Гемолакия и гематогидроз: обзор литературы и описание редких клинических случаев у девочек подросткового возраста. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020; 16 (4): 102–6. [Kleyemenova M.N., Khashchenko E.P., Kiseleva I.A., Uvarova E.V. Hemolacria and hematoxydrosis: literature review and description of rare clinical cases in adolescent girls. Reproductive health of children and adolescents. 2020; 16 (4): 102–6 (in Russian)]. doi: 10.33029/1816-2134-2020-16-4-102-116
2. Гусева Ю.А. Гемолакия: этиопатогенез, диагностика, лечение. Вестник офтальмологии. 2021; 137 (6): 136–41. [Huseva Yu.A. Haemolacria:

- etiopathogenesis, diagnosis, treatment. Vestnik oftalmologii. 2021; 137 (6): 136–41 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137061136>
3. Veeraswamy A., Lewis M., Mann A., et al. Extragenital endometriosis. Clin. Obstet. Gynecol. 2010; 53 (2): 449–66. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181e0ea6e
 4. Dodoens R. Medicinalium observationum exempla rara. Leiden; 1581. <https://archive.org/details/hin-wel-all-00000419-001>
 5. Brassavola A.M. In octo libros aphorismorum Hippocratis Galeni commentaria annotationes. Liber IV. Basel; 1541. <https://www.abebooks.com/octo-libros-aphorismorum-Hippocratis-Galenicommentaria/12328276940/bd>
 6. Dejean C. Bloody tears ceasing with the first menstruation. Arch. Sod. Sei Med. Biol. (Montpellier). 1934; 15: 468.
 7. Dua P., Pointdujour R., Reich I., Lazzaro D.R., Shinder R. Orbital vicarious menstruation. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2014; 30 (2): e35–7. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3182937527>
 8. Ghosh S., Tale S., Handa N., Bhalla A. Rare case of red tears: ocular vicarious menstruation. BMJ Case Rep. 2021; 14 (3): e237294. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237294>
 9. Barar M., Kwedar S.A. Ocular vicarious menstruation. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 1988; 25 (5): 254–5. doi: 10.3928/0191-3913-19880901-13
 10. Türkçüoğlu I., Türkçüoğlu P., Kurt J., Yildirim H. Presumed nasolacrimal endometriosis. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2008; 24 (1): 47–8. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e31815c9053>
 11. Ho V.H., Wilson M.W., Linder J.S., Fleming J.C., Haik B.G. Bloody tears of unknown cause: case series and review of the literature. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2004; 20 (6): 442–7. <https://doi.org/10.1097/01.iop.0000143713.01616.cf>
 12. Jha A. Idiopathic Hemolacria: a case report. J. Psychiatr. Ass Nepal. 2020; 9 (2): 85–7.
 13. Bakhurji S., Yassin S.A., Abdulhameed R.M. A healthy infant with bloody tears: Case report and mini-review of the literature. Saudi J. Ophthalmol. 2018; 32 (3): 246–9. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2017.10.006>
 14. Duke-Elder S. Diseases of the outer eye: conjunctiva, cornea and sclera. In: System of Ophthalmology. Vol. VIII. London: Henry Kimpton; 1965: 37–9; 1180–5.
 15. Ottovay E., Norm M. Occult haemolacria in females. Acta Ophthalmol (Copenh). 1991; 69 (4): 544–6. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1991.tb02038.x>
 16. Гусева Ю.А., Шиманец О.В. Диагностическая значимость латентной гемолакии. Вестник офтальмологии. 2022; 138 (3): 44–52. [Huseva Yu.A., Shimanets O.V. Diagnostic value of latent haemolacria. Vestnik oftalmologii. 2022; 138 (3): 44–52 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma202213803144>
 17. Tripathy K., Salini B. Hemolacria. 2020. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
 18. 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: 32–8. [Sidorova I.S., Kogan E.A., Zayratyants O.V., Unanyan A.L., Levakov S.A. A new look at the nature of endometriosis. Akusherstvo i ginekologiya. 2002; 3: 32–8 (in Russian)].
 19. Chen P., Wang D.B., Liang Y.M. Evaluation of estrogen in endometriosis patients: regulation of GATA-3 in endometrial cells and effects on Th2 cytokines. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2016; 42 (6): 669–77. <https://doi.org/10.1111/jog.12957>
 20. Баранов В.С. Новое в патогенетике мультифакторных заболеваний на примере главных акушерских синдромов: эндометриоза, миомы матки и ректоза. Патогенез. 2017; 15 (3): 4–11. [Baranov V.S. New in the pathogenetics of multifactorial diseases on the example of the main obstetric syndromes: endometriosis, uterine fibroids and preeclampsia. Patogenez. 2017; 15 (3): 4–11 (in Russian)]. doi: 10.25557/GM.2017.3.8492
 21. Norn M.S. Microscopically and chemically detected haemolacria. Acta Ophthalmol. (Copenh). 1977; 55 (1): 132–40. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1977.tb06102.x>
 22. Heyrowsky K. Vicarious hemorrhage of conjunctiva and bloody tears. Wien Klin. Wochenschr. 1947; 59: 702–4.
 23. Самойлова А.В., Гунин А.Г., Сидоров А.Е. и др. Современные направления изучения этиологии и патогенеза эндометриоза (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2020; 26 (5): 118–32. [Samoilova A.V., Gunin A.G., Sidorov A.E., et al. Actual research trends in etiology and pathogenesis of endometriosis (a review). Problemy reproduktivnoy. 2020; 26 (5): 118–32 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/repro202026051118>
 24. Norn M.S. Tear stix tests for leucocyte-esterase, nitrite, haemoglobin, and albumin in normals and in clinical series. Acta Ophthalmol. (Copenh). 1989; 67 (2): 192–8. doi: 10.1111/j.1755-3768.1989.tb00752.x

Вклад авторов в работу: Ю.А. Гусева — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста; О.Л. Жарикова — консультирование и редактирование, финальная подготовка проекта статьи к публикации; А.В. Василевская — сбор данных и редактирование статьи.

Authors' contribution: Y.A. Huseva — development of concept and design of the study, data collection and processing, writing of the article; O.L. Zharikova — consulting and final editing of the article; A.V. Vasilevskaya — data collection and editing of the article.

Поступила: 06.07.2022. Переработана: 01.08.2022. Принята к печати: 02.08.2022

Originally received: 06.07.2022. Final revision: 01.08.2022. Accepted: 02.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», пр-т Дзержинского, д. 83, Минск, 220116, Республика Беларусь

² Учреждение здравоохранения «4-я городская детская клиническая больница», ул. Шишкина, д. 24, Минск, 220083, Республика Беларусь
Юлия Александровна Гусева — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры нормальной анатомии¹, врач-офтальмолог²

Ольга Леонидовна Жарикова — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры нормальной анатомии¹

Учреждение здравоохранения «Женская консультация поликлиники №32» г. Минска, пр-т Газеты «Правда», д. 26, Минск, 220116, Республика Беларусь

Анна Владимировна Василевская — врач — акушер-гинеколог, заведующая

Для контактов: Юлия Александровна Гусева,
gusevay76@mail.ru

¹ Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., Minsk, 220083, Republic of Belarus

² 4th City Children's Clinical Hospital, 24, Shishkina St., Minsk, 220118, Republic of Belarus

Yuliya A. Guseva — Cand. of Med. Sci., associate professor, associate professor of chair of normal anatomy¹, ophthalmologist²

Olga L. Zharikova — Cand. of Med. Sci., associate professor, associate professor of department of normal anatomy¹

Women's Health Department, Polyclinic # 32, 26, Gazety Pravda Avenue, Minsk, 220116, Republic of Belarus

Anna V. Vasilevskaya — obstetrician-gynecologist, head

Contact information: Yuliya A. Guseva,
gusevay76@mail.ru