

Ханафиев Г.Х.<sup>1</sup>, Берзин С.А.<sup>2</sup>

## Секреторная болезнь молочных желёз. Клеточный и бактериальный состав секрета, риск рака

1 - Екатеринбургский городской маммологический центр ГКБ №40, г. Екатеринбург; 2 - Кафедра онкологии и медицинской радиологии Уральского медицинского университета, г. Екатеринбург.

*Hanafiev G.H., Berzin S.A.*

### Secretory disease of the breast. Cellular and bacterial composition of the secretions, cancer risk

#### Резюме

Для изучения степени риска рака при секреторной болезни молочных желёз и этиопатогенетической её связи с инфицированностью протоков у 378 женщин изучена цитологическая и бактериологическая картина различного характера патологических выделений из сосков. Риск рака оценивался по частоте выявленных пролиферативно-диспластических процессов эпителия протоков, а возможная этиопатогенетическая их связь с инфицированностью выделений – путём сопоставлений того и другого различного характера секретов молочных желёз. Оказалось, что наибольшая пролиферативная активность эпителия протоков отмечается при кровянистых и гнойных выделениях из сосков. Но при этом кровянистые выделения почти не содержат инфекции, а наибольшей она была при серозных, молочножировых и творожистых, в которых явления пролиферации эпителия были минимальными, или даже отсутствовали совсем. Таким образом, пролиферативно-диспластические процессы эпителия протоков молочных желёз, с которыми связывается риск рака, обнаруженные чаще всего при кровянистых и гнойных выделениях из сосков, этиологически с их инфекцией не связаны.

**Ключевые слова:** секреторная болезнь молочных желез, клеточный и бактериальный состав, рак молочной железы

#### Summary

For cancer risk study of secretory disease of breast and etiopathogenesis its connection with ducts have infection rates of women examined 378 cytological and bacteriological pattern of various kinds of nipples. Cancer risk was assessed by frequency detect proliferative and dysplastic processes epithelial ducts, and possible etiopathogenesis their relationship to infection rates of allocations is by comparison to the different nature of the secrets of the breast. It turned out that the greatest proliferative activity of epithelial ducts is when bleeding and pus secretions from the nipple. But spotting contain almost no infection, and the most she was in serous, milk, and cottage cheese, in which the phenomenon of epithelial proliferation were minimal or even absent altogether. Thus, proliferative and dysplastic processes epithelial ducts breast that binds cancer risk, found most often in bleeding and pus secretions from the nipple, pertaining to or with their infection are unrelated.

**Keywords:** secretory breast disease, cellular and bacterial composition, breast cancer

#### Введение

Фибroadеноматозы молочных желёз, как известно, являются предраковыми состояниями (Lewis J.T., Hartmann L.C., Vierkant R.A. 2006г.) Риск развития рака на фоне всех их форм в целом в 1,5 раза выше, чем в общей популяции. (Page D.L. 1986г.) Он многократно возрастает при пролиферативных их вариантах и особенно - при наследственном предрасположении к раку, который, к стати, без пролиферации не возникает. И если сегодня вопросы патогенеза, риска рака и лечебной тактики при несекреторных формах фибroadеноматозов можно считать решёнными, то при формах, проявляющихся патологической секрецией они оста-

ются неясными. И мы своим исследованием решили начать восполнение этого пробела

*Целью* нашего исследования являлось изучение цитологической и бактериальной картины различного характера патологических выделений из молочных желёз для получения начальных представлений их патогенеза и степени риска развития на их фоне рака

#### Материалы и методы

Для реализации указанной цели мы разработали результаты цитологических исследований и бактериального анализа патологических выделений из сосков молочных желёз у 378 женщин в возрасте от 35 до

Таблица 1. Макроскопическая картина секрета протоков молочных желез.

цвет	Консистенция протоковогоотделяемого			
	жидкие	слизеподобные	замаскоподобные	творожистые
бесцветные	+++	+++	-	-
белые	+++	++	++	+++
желтые	+++	++	+	++
янтарные	+++	++	-	-
розовые	+++	+	-	-
красные	+++	+	-	-
серые	+	+++	+++	+++
зеленые	-	+++	+++	++
коричневые	+++	+++	++	-
бурые	+++	+++	++	+
черные	+++	+++	++	-

«+++» -- сочетание более 80%, «++» -- сочетание 40-60%, «+» -- сочетание менее 40%.

«-» -- практически не встречается.

60 лет. Цитологические исследования производились по стандартной методике: окраска мазков-отпечатков гематоксилином и эозином по Романовскому – Гимзе с последующей световой микроскопией с увеличением в 10-40-90 раз. Бактериальный анализ осуществлялся путём посевов исследуемого материала на стерильные питательные среды (5% кровяной агар, молочно-желточно-солевой агар, среда Эндо), а также на жидкие среды накопления, сахарный бульон. Выделение чистых культур, их родовая и видовая идентификация производились общепринятыми микробиологическими методами.

## Результаты и обсуждение

Начать изучение патологических выделений из сосков молочных желёз мы решили с оценки их внешнего вида, то есть цвета и консистенции. Сопоставления этих характеристик представлены в таблице №1.

Как видно из таблицы №1, сочетания вида, цвета и консистенции выделений из сосков многообразны. Но не смотря на многообразие их макроскопических характеристик по преимущественным проявлениям их можно соединить в отдельные варианты.

- Жидкие, густые белые – молочно-молозивные
- Жидкие прозрачные, желтые, янтарные – серозные,
- Мутные серо-зеленые, – гноевидные
- Жидкие розовые, красные, коричневые и черные –геморрагические
- Замаскоподобные, густые-творожистые,

Участи пациенток макроскопический характер выделений был неоднородным, т.е. смешанным, и разделили мы пациенток с такими выделениями на указанные группы по преобладающему компоненту

Число и удельный вес перечисленных вариантов у женщин, обращавшихся к нам по поводу патологических выделений были следующими: молочно-молозивные – 87(23,0%)

гноевидные – 65(17,2%)

геморрагические – 34(9,0%)

творожистые - 20 (5,3%)

серозных - 172 – (45,5%)

Вначале мы решили исследовать в указанных вариантах выделений, цитологическую картину. Это исследование мы произвели у 72х женщин

В таблице №2 показана частота различных клеток и других микроскопических образований при выделенных макроскопических вариантах патологической секреции.

Многообразие морфологической картины при выделенных макроскопических вариантах секрета делает трудным получение их однозначных характеристик. Однако по превалирующим элементам все же удалось выделить характерные, для того или иного варианта типичные морфологические проявления

Как видно из представленной таблицы, для молочно-молозивных выделений из сосков цитологическая картина представлена исключительно молозивными тельцами и апокриновым эпителием.

Таблица 2. Клеточный состав содержимого протоков молочных желез

Морфологическая картина протокового содержимого	характер протокового содержимого									
	Молочно-молозивные		Серозные		Гноевидные.		Геморрагическ не		Творожистые	
	А\ч	%	А\ч	%	А\ч	%	А\ч	%	А\ч	%
Папиллярные структуры					12	70,6	10	71,4		
Пролиферация эпителия			3	20	10	58,8	12	85,7		
Молозивные тельца	16	100	6	40	1	5,9	4	28,6	3	33,3
Апокриновый эпителий	12	75	6	40	1	5,9			3	33,3
Бесструктурные массы			10	66,7	5	29,4			5	50,0
Лимфоидные элементы			2	13,3	5	29,4	3	21,4	5	50,0
Атипичные клетки					2	11,8	2	14,3		
Плоский эпителий			5	30	3	17,6	10	71,4	3	33,3
лейкоциты					17	100	1	7,2	3	33,3
эритроциты			4	26,6	5	29,4	14	100		
макрофаги					11	64,7	2	14,3	4	40,0
Плазматические клетки			4	26,6	11	64,7	2	14,3	4	40,0
Некротические массы					9	52,9			8	80,0
Число случаев	16		15		17		14		10	

Серозные выделения, при макроскопической прозрачности, содержат в 40% случаев псевдомолозивные тельца, клетки апокринового эпителия, в ¼ части – выщелоченные эритроциты плазматические клетки, в 2/3 случаев - бесструктурные массы без клеточных элементов, а в 20% - пролиферирующий эпителий

Для гноевидных выделений типичны клетки воспаления: лейкоциты во всех случаях, макрофаги, плазматические клетки в 2/3 случаев, лимфоидные элементы различной степени зрелости, и часто бесструктурные и некротические массы. Но в 59-70% на фоне воспалительных явлений обнаруживались пролиферирующий

Таблица 3. Бактериальный состав выделений из сосков молочных желез

Микрофлора	характер протокового отделяемого								Геморрагические	
	молозивные		Гноевидные.		Творожистые		серозные		Число случаев	
	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%
Стрептококки <i>S. haemolyticus</i>	0	0	1	3,5	0	0	1	7,1		
Стафилококки: <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. saprophyticus</i>	3	37,5	22	66,6	13	65,0	7	49,7	1	7,1
Вирус папилломы человека	0	0	0	0	0	0	1	7,1		
Кишечная флора: <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus durans</i> , <i>E. coli</i>	1	12,5	2	6,6	2	10,0	1	7,1		
Смешанная флора: <i>S. epidermidis</i> и <i>E. durans</i> , <i>S. epidermidis</i> и <i>E. faecalis</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> и <i>E. coli</i>	1	12,5	1	3,3	2	10,0	1	7,1		
Кандидоз	0	0	2	6,6	2	10,0	0	0		
Бактерий обнаружено не	3	37,5	2	6,6	1	5,0	3	21,3	12	85,8
всего	8	100	30	100	20	100	14	100	14	100

эпителий протоков, папиллярные структуры и изредка - атипичные клетки.

Цитологическая картина кровянистых выделений представляется во всех случаях эритроцитами, в 2/3 - папиллярными структурами, и более, чем в 4/5 пролиферацией эпителия различной степени зрелости до дисплазии и атипии. Клеток воспаления мало (7-14%)

При творожистом содержимом протоков цитологический анализ представлен в 4/5 случаев некротическими массами, в половине - бесструктурными массами. Клетки воспаления, молозивные тельца, апокриновый эпителий встречаются в 30-50%. На этом фоне атипичные клетки если и обнаруживаются, - то очень редко

Наличие клеток воспаления при почти всех вариантах выделений из сосков молочных желёз ставит вопрос о наличии в них инфекции. Для выявления её роли в этиопатогенезе, характере патологических выделений и её связи с пролиферативными процессами в протоках мы решили изучить виды и частоту её находок в патологическом секрете желёз 86 женщин.

Произведённые нами посевы на питательные среды различного характера выделений из сосков молочных желёз и идентификация проросшей флоры показала следующее (Табл. №3)

Бактериальная флора в секрете протоков молочных желёз выявлена почти у 88% женщин. Лишь в 12% её в содержимом протоков не обнаружено. При этом, как видно из таблицы, бактериальный состав достаточно разнообразен. Как исключительный случай, выявлен даже вирус папилломы человека, что составило 1.4%. Наиболее часто, в 62.5% случаев, обнаруживалась стафилококковая микрофлора, попавшая в протоки как с кожи (*S.epidermidis*), так и из внутренних органов (*S.aureus*) издлительно существующих очагов хронической инфекции; как правило, это очаги, располагающиеся в ротовой полости (кариес, пародонтит), ЛОР-органах (риниты, гаймориты, синуситы, тонзиллиты), в мочеполовой системе (циститы, аднекситы, эндометриты) и т.д. На втором месте, по частоте обнаружений (8.4%), была кишечная флора, далее, в убывающей последовательности находились кандидоз (5%) и стрептококковую микрофлору (2.8%)

Различные варианты патологических выделений по частоте и видам обнаруженной в них бактериальной флоры существенно различались. Самыми редкими (7.1%) были находки бактериальной инфекции протоков при геморрагических выделениях а самыми частыми - в гнойных и творожистых (2/3 случаев). Являлись они очевидным следствием попадания инфекции с кожи, т.к. наиболее частым штаммом (30 из 45) являлся *S.epidermidis*, Более, чем в половине случаев бактериальная флора высевалась и из молозивных выделений. В 1/3 она являлась стафилококковой, а в 12.5% - кишечной. Но удивительным для нас оказалось обнаружение различного характера флоры в 78,7% прозрачных серозных выделений. Причём половина её относилась к разновидностям стафилококков. В серозных же выделениях был обнаружен в единственном случае вирус

папилломы человека

Первым вопросом, на который мы хотели получить ответ, - это степень риска рака при различном характере патологической секреции молочных желёз. Как известно, раку предшествуют пролиферативные процессы в эпителии протоков. Они всего более выраженными оказались при кровянистых и гнойных выделениях. В этих случаях пролиферация эпителия была настолько выраженной, что в 70% приводила к образованию внутрипротоковых папиллом, а в 10-12% встречались атипичные клетки. Поэтому риск рака при кровянистых и гнойных выделениях мы считаем высоким.

При серозных выделениях пролиферирующий эпителий встретился только в 20% случаев. При этом в мазках не было ни папиллярных структур, ни атипичных клеток. Риск рака при них можно считать умеренным или даже низким.

При молочно-молозивных и творожистых выделениях признаков пролиферации не отмечено вообще. Поэтому можно считать, что риска рака при них нет.

Сопоставление клеточного и бактериального состава различных вариантов патологических выделений из сосков молочных желёз на предмет возможной этиопатогенетической их связи и влияния на пролиферативные процессы эпителия протоков показало следующее.

На первый взгляд эта связь как-будто существует. Присутствие в гнойных выделениях в 93,3% случаев различной бактериальной флоры вероятно обуславливает в них в 100% наличие лейкоцитов, в 2/3 - макрофагов и плазматических клеток, в половине случаев - некротических масс, в 1/3 - лимфоидных элементов. Это может навести на подозрения об обусловленности именно инфекцией высокой частоты находок в этих случаях пролиферации эпителия (58,8%) и папиллярных структур (70,6%). Но при таком же бактериальном составе творожистых выделений, в них не встретились ни папиллярные структуры, ни пролиферирующие клетки эпителия, и даже элементы воспаления оказались выраженными лишь умеренно (лимфоидные элементы в 1/2 случаев. А при кровянистых выделениях, при наличии в них в 85,7% пролиферирующего эпителия протоков и в 71,4% папиллярных структур - бактериальной флоры практически нет, и крайне мало элементов воспаления. В серозных выделениях, напротив, при высоком содержании бактериальной флоры - пролиферация эпителия выявлена только в 20% случаев, клеток воспаления мало. В молозивных выделениях - тоже, несмотря на обнаружение в 2/3 случаев бактериальной флоры - не найдено ни клеток воспаления, ни признаков пролиферативных процессов в эпителии.

Следовательно, бактериальная флора патологических выделений из сосков молочных желёз в этиопатогенезе большинства их вариантов, кроме гнойных, не является главным фактором. Вероятно ответ на неё определяет вид этих выделений. Так в молочно-молозивных выделениях воспалительного ответа на

имеющуюся в них бактериальную флору не прослеживается. Появление умеренного ответа на неё приводит к иному характеру выделений - творожистому (по микроскопической картине эти две разновидности близки). Появление выраженного воспалительного ответа на бактериальную флору в серозном секрете - переводит его в гнойный. И такой характер ответа способствует появлению в эпителии протоков пролиферативных процессов и образованию папиллярных структур, с которыми связан риск развития рака. Но пролиферативные процессы в эпителии протоков и папиллярные образования могут образовываться и при отсутствии инфекции, что видно из клеточного и бактериального состава кровянистых выделений.

## Выводы

1. Риск внутрипротокового рака молочных желёз является наибольшим при кровянистых и гнойных выделениях, при серозном он является низким, при молочно-моложивных и творожистых риска рака нет.

2. Бактериальная флора патологического секрета протоков молочных желёз не является его этиопатогенетическим фактором и не является причиной пролиферативных процессов, с которыми может быть связан риск рака.■

*Берзин С.А. д.м.н. профессор кафедры онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО Уральского медицинского университета. Минздрава России г. Екатеринбург; Ханафиев Г.Х. к.м.н., врач онко-маммологического отделения МАУ ГКБ 40 г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Берзин С.А. д.м.н. профессор кафедры онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО Уральского медицинского университета. Минздрава России г. Екатеринбург. Почтовый адрес 620102 Екатеринбург Волгоградская 196 кв 19. Телефон 2344204. E-mail: berzin@r66.ru*

---

## Литература:

1. Lewis J.T., Hartmann L.C., Vierkant R.A. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. *Am J SurgPathol* 2006;30(6):665-72.
2. Page D.L. Premalignant breast disease: histopathologic indicators of breast cancer risk. // *Cancer Bull.* 1988.- 40.- N1.- 6-8.
3. Page D., et al. Relation between component parts of fibrocystic diseases. // *Cancer Bull.* 1986.- 20.- N1.- 16-18.