

# КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МАСТОЦИТОМЫ

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF MAST CELLS TUMOR

**МИТРОХИНА Н.В.,**  
к.в.н., ветеринарный врач-патоморфолог,  
генеральный директор ветеринарного центра  
патоморфологии и лабораторной диагностики  
доктора Митрохиной

**Mitrokhina N.V.,**  
K.V.N., veterinary doctor-pathologist,  
General Director of the Veterinary Center  
of Pathomorphology and Laboratory Diagnostics  
of Dr. Mitrokhina

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА / KEY WORDS:

мастоцитомы, опухоль, гистология, клетка,  
пролиферативный индекс

mast cells tumor, tumor, histology, cell,  
proliferative index

### АННОТАЦИЯ

Мастоцитомы – это опухоль, развивающаяся и состоящая из тучных клеток. Данная опухоль может развиваться в любой ткани, не имеет органной принадлежности. Как правило, опухоль поражает кожу и мягкие ткани, но может выявляться так же в дыхательных путях, слизистых оболочках, желудочно-кишечном тракте, в костном мозге и костях. Степень злокачественности опухоли определяется уровнем ее дифференцировки, а также степенью инвазии. Существует три уровня дифференцировки опухоли: высокий, средний и низкий. Степень инвазии определяется, как правило, в опухолях, поражающих кожу. Важным прогностическим фактором для мастоцитомы является наличие мутации в гене c-kit и уровень пролиферативной активности клеток, определяемый маркером ki67.

### SUMMARY

Mast cells tumor is a tumor that develops and consists of mast cells. This tumor can develop in any tissue that has no organ affiliation. As a rule, the tumor affects the skin and soft tissues, but can also be detected in the respiratory tract, mucous membranes, gastrointestinal tract, bone marrow and bones. The degree of tumor malignancy is determined by the level of its differentiation, as well as the degree of invasion. There are three levels of tumor differentiation: high, medium and low. The degree of invasion is determined, as a rule, in tumors affecting the skin. An important prognostic factor for mast cells tumor is the presence of a mutation in the c-kit gene and the level of cell proliferative activity determined by the ki67 marker.

### Тучная клетка или клетка-предшественник

Предшественником мастоцитомы является тучная клетка. Тучные клетки образуют гетерогенную многофункциональную клеточную популяцию, обеспечивающую локальный гомеостаз соединительной ткани путем медленного выделения биологически активных веществ, влияющих на проницаемость и тонус сосудов, поддержание водно-солевого баланса и состав межклеточного вещества. Наряду с этим они способны быстро выделять медиаторы воспаления

и хемотаксические факторы, обеспечивающие мобилизацию клеток врожденного иммунитета для борьбы с различными патогенами. Кроме того, они являются инициаторами аллергических реакций.

Тучные клетки (тканевые базофилы, мастоциты, лаброциты) участвуют в поддержании отдельных параметров функциональных систем организма (например, регуляция свертываемости крови), защитных реакциях врожденного и адаптивного иммунитета (воспаление, защита от микроорганизмов, многоклеточных паразитов, иммуногенез).

Своими свойствами они обязаны наличию широкого спектра биологически активных веществ, заключенных в специфические гранулы.

Тучные клетки млекопитающих относятся к клеткам миелоидного ряда и имеют костномозговое происхождение, общее с базофилами крови. Морфологически и функционально тучные клетки сходны с базофилами, однако в отличие от базофилов, относящихся к клеткам крови, их окончательная дифференцировка и созревание завершаются в соединительной ткани. Из костного мозга недифференцированные

мононуклеарные предшественники тучных клеток поступают в кровь, а затем мигрируют в барьерные ткани и органы: слизистые оболочки (особенно пищеварительного тракта), дерму кожи, серозные оболочки, селезенку, периваскулярные области и становятся резидентными клетками соединительной ткани. Сравнительная характеристика тучных клеток и базофилов представлена в таблице 1.

### Строение тучной клетки

Впервые тучные клетки были описаны в 1878 году в докторской диссертации Пауля Эрлиха. Тучные клетки – это разновидность лейкоцитов (белых кровяных клеток), поэтому строение их вполне обычное: мембрана, ядро, цитоплазма, в которой заключены различные органеллы. На поверхности мембраны имеются особые белки – рецепторы, которые вступают в реакцию с антителами (иммуноглобулинами E). Несмотря на то, что эти клетки маленькие, на стенке каждой из них располагается около 50–300 тысяч рецепторов. В цитоплазме мастоцита находятся гранулы, в которых накапливаются биологически активные вещества, включая протеазы, гепарин, гистамин (рис. 1).

### Активация тучных клеток

Один из способов секреции биологически активных веществ тучной клеткой - дегрануляция. Дегрануляция это процесс активации тучных клеток и выброса биологически активных веществ, которые в норме содержатся внутри клеточных гранул. Процесс дегрануляции может быть спровоцирован различными факторами:

- проникновением в ткани аллергенов;
- физическими повреждениями тканей и клеток;

Табл. 1. Сравнительная характеристика тучных клеток и базофилов.

Тучная клетка	Базофил
Содержат базофильные гранулы, заполненные гистамином и гепарином	Содержат базофильные гранулы, заполненные гистамином и гепарином
Ядро округлое	Ядро сегментировано
Общий костномозговой предшественник	
Созревание завершается после оседания в тканях	Покидают костный мозг зрелыми

Схема 1. Факторы, способствующие дегрануляции тучных клеток



- контактом тучных клеток с бактериями;
- проникновением в организм некоторых химических веществ (схема 1).

Как уже было сказано, на поверхности мастоцитов имеются высокоспецифичные рецепторы для иммуноглобулинов E, которые продуцируются другими клетками иммунной системы и играют роль антигенов. Связывание данных белков и рецепторов неизбежно – очень скоро тучные клетки оказываются буквально облепленными молекулами иммуноглобулинов.

Если рецептор на мембране мастоцитов связывается с двумя или бо-

лее молекулами иммуноглобулина E, это запускает процессы дегрануляции. Высвобождение биологически активных веществ из тучных клеток происходит путем экзоцитоза.

Описано два вида дегрануляции тучных клеток: частичная, продолжающаяся сутками, и быстрая, занимающая минуты. Структурным механизмом частичной дегрануляции служит микровезикулярный транспорт содержимого специфических гранул к плазмалемме. Помимо тучной клетки данный тип дегрануляции характерен также для нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и эндокринных клеток. В процессе постепенной деграну-

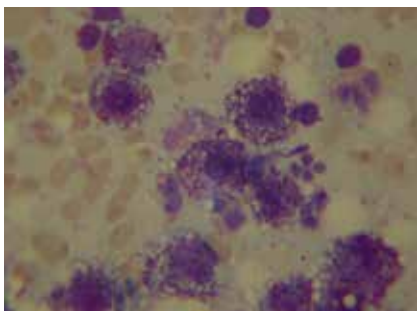


Рис. 1. Цитологический препарат. Тучные клетки на фоне эритроцитов. Окраска по Романовскому, x1000

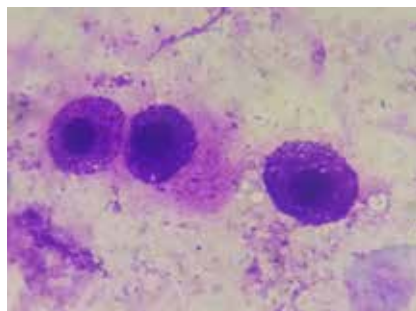


Рис. 2. Цитологический препарат. Интактные тучные клетки. Окраска по Романовскому, x1000

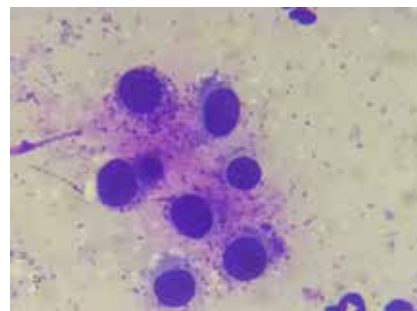


Рис. 3. Цитологический препарат. Активированные (дегранулированные) тучные клетки. Окраска по Романовскому, x1000

ляции происходит селективное выделение медиаторов, содержащихся в гранулах. Такой тип секреции является основным механизмом выделения малых доз биологически активных веществ тучных клеток для регуляции различных физиологических процессов, направленных на поддержание гомеостаза: преимущественно на изменение тонуса и проницаемости сосудов, а следовательно, активности трофики тканей и регуляцию водно-солевого баланса.

При индукции механизма быстрой дегрануляции, напротив, в течение нескольких минут происходит слияние гранул между собой и с мембраной клетки, что обеспечивает ускоренный выброс содержимого. Такой тип дегрануляции характерен для остро

протекающих процессов (острого воспаления, аллергических реакций и анафилактического шока) (рис. 2,3).

### Клиническая картина мастоцитомы

Опухоль характеризуется аномальной пролиферацией и накоплением тучных клеток в одной или нескольких системах органов.

В соответствии с особенностями клинической картины и течения заболевания выделяют следующие клинические формы:

- 1) солитарная мастоцинома;
- 2) кожный мастоцитоз;
- 3) генерализованный или системный мастоцитоз;
- 4) тучноклеточный лейкоз;
- 5) саркома из тучных клеток

Мастоцитомы могут встречаться в виде единичного опухолевого узла, в виде первично множественных кожных поражений. Мастоцитомы мягких тканей визуально напоминают отек, могут иметь инфильтративную форму роста. Реже, опухоль определяется в виде язвы или покраснения. При интрадермальном расположении опухолевых клеток, клиническая картина уплотнения.

Опухоль сопровождается зудом, травматизация новообразования приводит к формированию на поверхности опухолевого узла пузырьков, пустул. В ряде случаев опухолевые узлы ассоциируются с высыпаниями, характерными для системного мастоцитоза (рис. 4). Мастоцитомы способны регрессировать спонтанно.

### Морфологические особенности мастоцитомы

Гистологическая картина всех форм мастоцитоза проявляется инфильтратами, состоящими главным образом из тучных клеток. Метахромазия гранул тучных клеток выявляют при использовании толуидинового, метиленового синего, а также нафтол-AS-D- хлорацетат эстеразы (метод Leder), окрашивающей цитоплазматические гранулы тучных клеток в красный цвет (рис. 5, 6).



Рис. 4. Генерализованный кожный мастоцитоз. Собака, французский бульдог, 7 лет

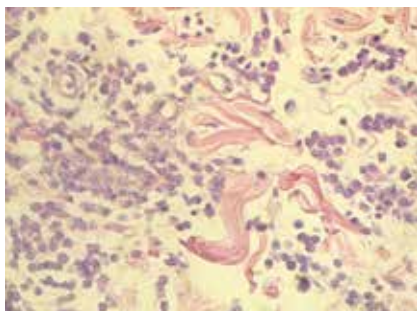


Рис. 5. Гистологический препарат. Мастоцитомы. Окраска туллоидиновым синим, x1000

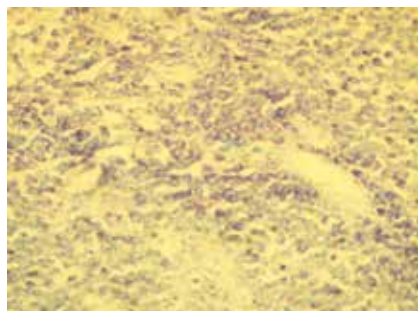


Рис. 6. Гистологический препарат. Мастоцитомы. Окраска туллоидиновым синим, x1000

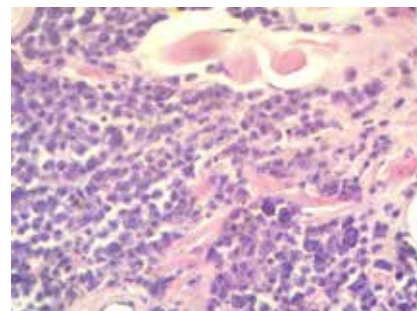


Рис. 7. Гистологический препарат. Мастоцитомы, границы цитоплазм клеток четко очерчены. Окраска гематоксилином и эозином, x1000

При телеангиэктатическом типе мастоцитоза тучные клетки располагаются главным образом в верхней трети дермы вокруг капилляров. Ядра тучных клеток чаще веретенообразные, реже круглые или овальные. На срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, ядра тучных клеток напоминают ядра фибробластов или перицитов, поэтому для установления правильного диагноза обязательно требуются специальные окраски.

При множественных узлах или бляшках, а также при крупных солитарных узлах тучные клетки образуют большие скопления по типу опухоли, инфильтрируя всю дерму и подкожную жировую клетчатку. Когда тучные клетки лежат в плотных скоплениях, их ядра скорее кубические, чем веретенообразные, имеют эозинофильную цитоплазму и хорошо очерченные границы клеток (рис. 7).

### Гистологическая классификация мастоцитом

Существует две наиболее популярные классификации: по Bostock и по Patnaik. Обе классификации позволяют определить степень дифференцировки опухолевых клеток. Сравнительная характеристика классификаций приведена в табл. 2.

Важным фактором прогноза заболевания является определение степени инвазии опухоли:

- G 1 – инфильтрация эпидермиса
- G2 – инфильтрация эпидермиса и дермы
- G3 – инфильтрация эпидермиса, дермы и гиподермы
- G4 – инфильтрация эпидермиса, дермы, гиподермы и подлежащих тканей.

Наиболее точно определить степень инвазии можно при локализации опухоли в коже.

Наиболее важными факторами прогноза заболевания является пролиферативный индекс ki67 и мутация гена c-kit (CD117). Данные маркеры, определяемые иммуногистохимическим методом, будут описаны в следующей статье. ■

### Литература

1. Kessler Kleintieronkologie, – Enke, – 2013.
2. S.J. Withrow at al. / Small animal clinical oncology, 2013.
3. Mast cell tumors // Vortrage fuer Weiterbildung im Bereich Kleintieronkologie, Muenchen, 2013.
4. Ozaki K, Yamagami T, Nomura K, Narama I: Prognostic significance of surgical margin, ki-67 and cyclin d1 protein expression in grade ii canine cutaneous mast cell tumor: J. Vet. Med. Sci. 69(11):1117–1121, 2007.
5. Withrow, McEwens, Small animal clinical oncology, 4th edition, 2007.

Табл. 2. Гистологическая классификация мастоцитом

Мастоцитомы	Классификация по Bostock	Классификация по Patnaik	Морфология клеток
Анапластическая (низкодифференцированная)	1	3	Частые митотические фигуры, плохо очерченная цитоплазма, несимметричные ядра, редкие гранулы
Промежуточная (умереннодифференцированная)	2	2	Редкие митозы, отношение ядро/цитоплазма меньше, чем у анапластического типа. Среднее количество гранул.
Высокодифференцированная	3	1	Редкие митотические фигуры, крупные множественные гранулы, овоидные или сферические ядра, ограниченная цитоплазма.