

К вопросу о морфологических особенностях себорейного кератоза

А.К. Александрова, В.А. Смольяникова

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Несмотря на то, что себорейный кератоз является наиболее распространенной доброкачественной эпителиальной опухолью кожи, до настоящего времени его единой морфологической классификации нет.

Цель исследования: изучение гистологических типов себорейного кератоза.

Материалы и методы. Материалом для гистологического исследования послужили опухоли кожи от 300 пациентов. В 36,3% случаев забор материала проводился с мест, которые легко подвергаются воздействию солнечного света, в 63,7% – с закрытых мест.

Результаты. Распределение по гистологическим типам было следующим: акантогический тип – 194 случаев себорейного кератоза (64,7%), аденоидный – 42 (14%), клональный – 34 (11,3%), раздраженный – 30 (10%). На закрытых, менее подверженных воздействию УФ местах достоверно чаще выявлялся акантогический тип себорейных кератом ($p=0,00001$), а на подверженных УФ излучению – аденоидный и раздраженный ($p=0,017$, $p=0,00001$). Для 227 случаев себорейного кератоза (75,7%) были характерны скудные периваскулярные лимфоцитарно-моноцитарные инфильтраты. Выраженное воспаление с присутствием нейтрофильных лейкоцитов достоверно чаще встречалось при раздраженном типе – 70% ($p=0,00001$). Было выделено три типа распределения пигмента в опухоли. При раздраженном типе и выраженном воспалении в себорейном кератозе встречался исключительно I тип пигментации, что достоверно отличало его от других типов ($p=0,00001$).

Выводы. Для морфологического диагноза «себорейный кератоз» обязательным является один признак – базалоидность клеток опухоли. Наличие в большинстве кератом признаков нескольких гистологических типов свидетельствует об их единой этиологии. Единственный признак, присутствующий только в определенных типах опухоли (очаги плоскоклеточной дифференцировки), позволяет нам говорить об обычной форме себорейного кератоза и себорейном кератозе с плоскоклеточной дифференцировкой. Механизм формирования данных очагов включает в себя воздействие экзогенных факторов (УФ излучение, травмы), что приводит к другому развитию и прогнозу опухоли.

Ключевые слова: себорейный кератоз, гистологическое исследование, плоскоклеточные включения

Для корреспонденции: Александра Константиновна Александрова. E-mail: veter278@rambler.ru

Для цитирования: А.К. Александрова, В.А. Смольяникова. К вопросу о морфологических особенностях себорейного кератоза. Клини. эксп. морфология. 2019; 8(2): 21-7. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-21-27

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 21.03.2019. Статья принята в печать 04.06.2019

On the question of morphological features of seborrheic keratosis

A.K. Alexandrova, V.A. Smolyannikova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Although seborrheic keratosis is the most common benign epithelial tumor of the skin, there is no single morphological classification.

Objective: to study the histological types of seborrheic keratosis.

Materials and methods. Skin tumors from 300 patients served as material for histological examination. In 36.3% of the material was taken from places that are easily exposed to sunlight, in 63.7% – from the closed places.

Results: The distribution according to histological types was as follows: acanthotic type – 194 cases of seborrheic keratosis (64.7%), adenoidal – 42 (14%), clonal – 34 (11.3%) and irritated – 30 (10%). On closed, less exposed to UV places, the acanthotic type was significantly more often detected ($p=0.00001$), and adenoid and irritated ($p=0.017$, $p=0.00001$) were exposed to UV radiation. For 227 cases of seborrheic keratosis (75.7%),

poor dermal perivascular lymphocytic-mononuclear infiltrates were characteristic. Severe inflammation, with the presence of neutrophilic leukocytes, was significantly more common in irritated type (70%) ($p=0.00001$). It was allocated III types of distribution of pigment in the tumor. In irritated type and severe inflammation in the seborrheic keratosis, only type I pigmentation was encountered, which reliably distinguished it from other types ($p=0.00001$).

Conclusions: For the morphological diagnosis of «seborrheic keratosis», one feature is mandatory – the basaloid of tumor cells. The presence of signs of several histological types in most keratomas indicates their uniform etiology. The only sign that is present only in certain types of tumors is the foci of squamous differentiation, which allows us to speak about the usual form of seborrheic keratosis and seborrheic keratosis with squamous differentiation. The mechanism of formation of these foci includes the impact of exogenous factors, which leads to another development and prognosis of the tumor.

Key words: seborrheic keratosis, histological examination, squamous eddies

Corresponding author: Alexandra K. Alexandrova. E-mail: veter278@rambler.ru

For citation: A.K. Alexandrova, V.A. Smolyannikova. On the question of morphological features of seborrheic keratosis. Clin. exp. morphology (In Russ.). 2019; 8(2): 21-27. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-21-27

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 21.03.2019. **Accepted** 04.06.2019

Себорейный кератоз (*keratoma senile*, старческая бородавка) (СК) – наиболее распространенная доброкачественная эпителиальная опухоль кожи, существующая во множестве клинических вариантов [1, 2]. До последнего времени некоторыми исследователями СК рассматривался не как опухоль, а как результат реактивной гиперплазии эпидермиса, исходя из того, что при сравнительной геномной гибридизации не было обнаружено хромосомных aberrаций, характерных почти для каждого типа опухоли человека [3, 4]. Геном СК оказался стабилен. В настоящее время распространен взгляд на СК как на опухоль, обусловленную пролиферацией клона соматически мутировавших клеток [5].

Проявляется заболевание на ранней стадии пятнами желто-коричневой окраски, которые постепенно превращаются в выпуклые бляшки, как будто «приклеенные» к коже. Они мягкой консистенции, с гладкой или веррукозной поверхностью, с салым блеском. В центральной части себорейных кератом часто видны множественные роговые кисты. Диаметр образований может варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. У пациентов может быть несколько солитарных себорейных кератом, но чаще очаги множественные. У афроамериканцев СК лица носит название «папулезный черный дерматоз» и встречается в 30–35% случаев [2, 6]. Кератомы растут медленно, их размеры и количество с годами могут значительно увеличиваться, самопроизвольно не исчезают, детали контроля их клеточного цикла не изучены. Единой классификации СК по клиническому признаку нет. По морфологическому признаку классификации различны, почти в каждой исследовательской работе предлагается разделение СК на разные гистологические типы. Так, отечественные авторы выделяют гиперкератотический, акантотический, аденоидный, клональный и смешанный гистологические типы опухоли [1]. В зарубежной практике чаще всего описывают шесть гистологических типов: акантотический; аденоидный, или рети-

кулярный; гиперкератотический, или папилломатозный; клональный; воспаленный; раздраженный [7, 8]. A.F. Hood et al. [9] к СК наряду с перечисленными выше гистологическими типами относят также инвертирующий фолликулярный кератоз, H.S. Kim et al. [10] – штукатурный кератоз, D. Elder et al. [11] – меланоакантому, папулезный черный дерматоз и штукатурный кератоз, N.K. Roh et al. [12] – меланоакантому и смешанный вариант опухоли. K.L. Wolff et al. [6] выделяют клинико-морфологические варианты СК: простой, мягкие фибромы, ретикулярный, клональный, раздраженный, СК с плоскоклеточной атипией, меланоакантому, штукатурный кератоз и черный папулезный дерматоз. Кроме того, в последнее время были описаны два редких гистологических типа СК: с содержанием муцина в клетках (адамантиноидный) и расположение в опухоли базалоидных кератиноцитов по типу «псевдорозеток» [7].

Для всех гистологических форм СК характерны разной степени выраженности гиперкератоз, акантоз, папилломатоз и патогномичный симптом – роговые и псевдороговые кисты. В себорейных кератомах присутствуют три основных вида клеток – базалоидные кератиноциты, шиповатые клетки и меланоциты. Интенсивность меланинового пигмента варьирует от почти полного отсутствия до сильной степени [1, 11].

Цель исследования: изучение гистологических типов СК.

Материалы и методы

Набор пациентов осуществлялся на базе медицинской санитарной части Московского института теплотехники в период с 2013 по 2017 год. В исследование были включены 300 человек с клиническими проявлениями СК, самостоятельно обратившихся за медицинской помощью с целью диагностики и удаления новообразований кожи: 228 женщин (76%) и 72 мужчины (24%) в возрасте от 45 до 77 лет. При проведении

клинического обследования и опроса пациентов использовали индивидуальную регистрационную карту. Морфологическое исследование проводилось на базе кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова. Материалом для гистологического исследования послужили опухоли кожи от 300 пациентов. Мы применяли эксцизионный вариант биопсии, при котором хирургическим путем под местной анестезией 0,5% раствором новокаина иссекалась вся опухоль в пределах здоровых тканей, отступая от ее края не менее чем на 0,3–0,5 см. Операционное вмешательство проводилось с письменного информированного согласия пациентов. Для иссечения выбирали наиболее характерный элемент СК в виде плоского умеренно пигментированного очага овальной формы не более 2 см в диаметре с гиперкератотической или папилломатозной поверхностью. 109 себорейных кератом (36,3%) были удалены с мест, которые легко подвергаются воздействию солнечного света: кожи лица, шеи, зоны декольте и кожи голени; 191 себорейная кератома (63,7%) – с мест, чаще закрытых: туловища и живота, нижней трети спины и боковых поверхностей туловища.

Материал фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина и обрабатывали по стандартной методике с последующей заливкой в парафиновые блоки, из которых готовили гистологические препараты с окраской гематоксилином и эозином.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей были проведены с использованием статистического пакета программ Statistica for Windows v.10 и SPSS v21. Для сравнения качественных параметров

применяли точный критерий Фишера и χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (95% точности).

Результаты и обсуждение

При анализе 300 гистологических препаратов с клиническим диагнозом «себорейный кератоз» распределение по гистологическим типам было следующим: акантотический тип составил 194 случаев СК (64,7%), аденоидный – 42 (14%), клональный – 34 (11,3%), раздраженный – 30 (10%). Определить гистологический тип СК можно было только при морфологическом исследовании из-за отсутствия особенностей клинической картины, характерной для какого-либо типа. (рис. 1–4).

С учетом того, что существует много разных морфологических классификаций СК, выбор именно данных гистологических типов при детальном гистологическом исследовании был обусловлен несколькими причинами. Так, мы отдельно не выделяли гиперкератотическую форму СК. Гиперкератоз разной степени выраженности являлся обязательным для всех форм СК. Описание гистологической картины гиперкератотического типа СК – наличие возвышений эпидермиса по типу «церковных шпилей», слабовыраженная базалоидность клеток или ее полное отсутствие, отсутствие роговых кист – в литературе не имеет отличий от описаний старческой кератомы или кератопапилломы, а также от поражений при акродерматите верруциформном Гопфа и штукатурном кератозе [11]. Также мы не выделяли в отдельный тип воспаленный СК, а наличие воспаления в дерме описывали при каждом гистологическом типе.

В нашем исследовании не было пациентов с меланоакантомой. Вызывает большое сомнение, является

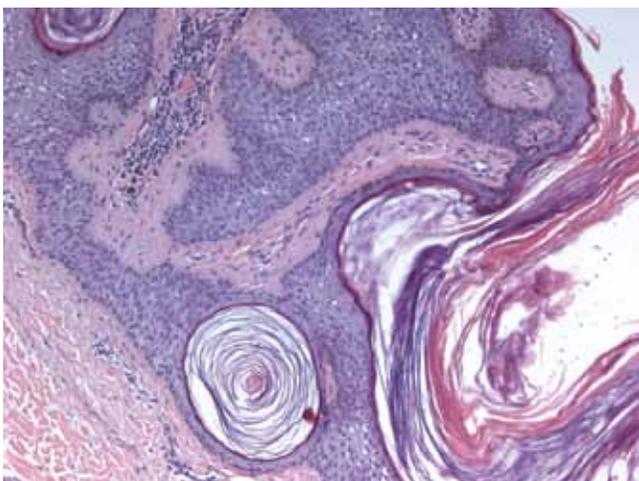


Рис. 1. Себорейный кератоз, акантотический тип. Выраженный гиперкератоз, акантоз, папилломатоз. Единичные истинные роговые кисты. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 1. Seborrheic keratosis. Acanthotic type. Severe hyperkeratosis, acanthosis, papillomatosis. Single true horn cysts. H&E. $\times 100$

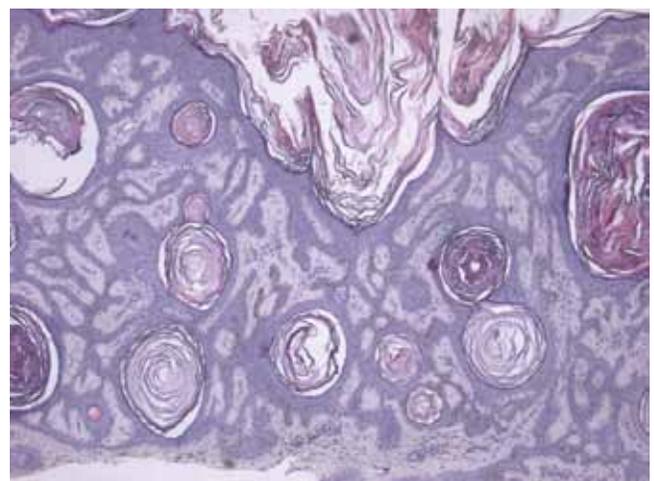


Рис. 2. Себорейный кератоз. Аденоидный тип. Тонкие тяжи из 2–3 рядов базалоидных клеток, формирующие петлистую сеть. Множественные истинные роговые кисты. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 50$

Fig. 2. Seborrheic keratosis. Adenoidal type. Thin yarns of 2–3 rows of basaloid cells that form a looped net. Multiple true horn cysts. H&E. $\times 50$

ли она подтипом СК. По данным литературы, меланоакантома встречается чаще всего у темнокожих пациентов (90,9%) женщин (69,7%), на слизистых ротовой полости (64,7%) [13], в возрасте 28–43 лет [14] в отличие от СК, который крайне редко бывает на слизистых и развивается после 40 лет.

Черный папулезный дерматоз в связи с отсутствием пациентов негроидной расы нами исследован не был.

Важно отметить, что в большинстве случаев в каждом из образцов СК можно было найти характерные особенности нескольких типов. Так, при аденоидном типе при серийных срезах имелись участки акантотического типа, и, наоборот, при клональном типе – акантотического и раздраженного (в виде единичных очагов плоскоклеточной дифференцировки), при раздраженном типе – акантотического. Тем не менее выделять смешанные виды опухоли мы не стали, так как всегда явно преобладал определенный тип, остальные типы лишь единичными характерными чертами дополняли его.

Нами были проанализированы гистологические типы в зависимости от месторасположения СК (табл. 1)

Таблица 1 / Table 1

**Гистологические типы себорейного кератоза
в зависимости от локализации опухоли
Histological types of seborrheic keratosis depending on the
tumor location**

Гистологический тип	Локализация			
	без УФ излучения		УФ излучение	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	191		109	
Акантотический тип	145	75,9	49	44,9*
Аденоидный тип	20	10,5	22	20,2*
Клональный тип	23	12,0	11	10,1
Раздраженный тип	3	1,6	27	24,8*

*Достоверные различия с локализацией без УФ, $p < 0,05$

Так, при удалении себорейных кератом с закрытых мест, менее подверженных воздействию УФ, достоверно чаще выявлялся акантотический тип ($p = 0,00001$), а наиболее распространенными гистологическими типами на подверженных УФ излучению местах были аденоидный и раздраженный ($p = 0,017$ и $p = 0,00001$, соответственно). Таким образом, раздраженный тип СК встречался с большей частотой на подверженных солнечному излучению участках – 90%, что предполагает роль УФ излучения в его развитии. А вот аденоидный тип СК, который многие исследователи считают возникающим из сенильного лентиго и описывают только на подверженных солнечному излучению участках ту-

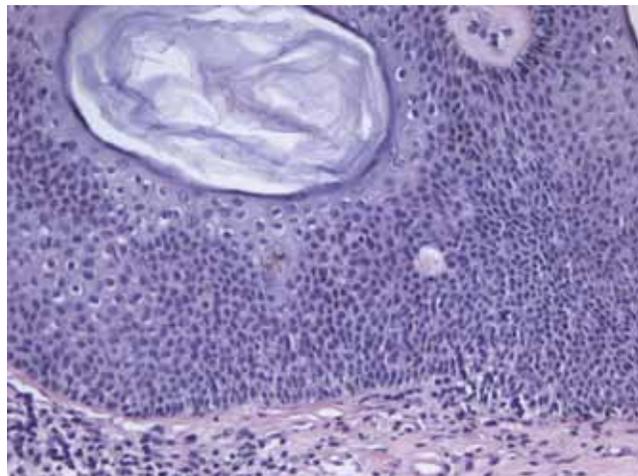


Рис. 3. Клональный себорейный кератоз.

Скопления в виде гнезд мелких базалоидных клеток. Единичная роговая киста крупных размеров. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 3. Clonal seborrheic keratosis. The nests of small basaloid cells. Single large horn cyst. H&E. $\times 200$

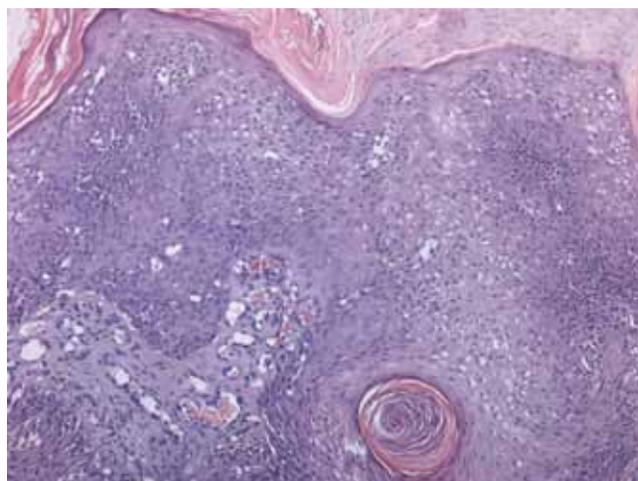


Рис. 4. Раздраженный себорейный кератоз. Наличие наряду с базалоидными клетками скоплений циркулярно

расположенных клеток с эозинофильной цитоплазмой, напоминающих истинные «роговые жемчужины». Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 4. Irritated seborrheic keratosis. The presence of clusters of circularly located cells with eosinophilic cytoplasm resembling true «horn pearls» alongside basaloid cells. H&E. $\times 100$

ловища [11, 12], отмечен лишь в 52,4% случаев. Наши данные совпадают с данными авторов о наиболее распространенном виде СК – акантотическом, вне зависимости от места локализации [2, 12].

В исследовании мы провели анализ основных морфологических признаков СК – гиперкератоза, акантоза, пигментации, наличие воспаления и роговых кист, чтобы установить, есть ли характерные отличия при выделенных гистологических типах. Во всех препаратах опухоль содержала три вида клеток: преимущественно

базалоидные, незначительное количество шиповатых и единичные меланоциты. Гиперкератоз присутствовал в виде ортокератоза, акантотические тяжи опухолевых клеток были различной величины – от двухрядных, тонких при аденоидном типе опухоли до широких при других гистологических типах.

Для СК в большинстве случаев – 227 себорейных кератом (75,7%) – были характерны скудные периваскулярные лимфоцитарно-моноцитарные инфильтраты в строме опухоли, особенно в папилломатозных выростах, а также единичные очаги в нижележащей дерме.

Более выраженная воспалительная реакция в виде периваскулярных и очаговых (более двух очагов в дерме) инфильтратов встречалась в 47 себорейных кератомах (15,7%), и только в 26 опухолях (8,7%) наблюдался мощный воспалительный лимфоцитарно-моноцитарный инфильтрат вплоть до сетчатого слоя дермы. Для 88,7% себорейных кератом акантотического, 67,6% клонального и 66,7% аденоидного типов было характерно слабое воспаление. Выраженное воспаление достоверно чаще встречалось при раздраженном типе СК – в 70% случаев в отличие от остальных гистологических типов ($p=0,00001$). Присутствие нейтрофильных лейкоцитов наблюдалось в 16 СК (раздраженный тип) с выраженным воспалением. В семи себорейных кератомах (три клонального, три акантотического и одна аденоидного типа) с умеренной и выраженной степенью воспаления наличие нейтрофильных лейкоцитов в строме опухоли сочеталось с начальным формированием отдельных очагов плоскоклеточной дифференцировки.

Это позволило нам предположить определенную роль воспалительной реакции с наличием именно нейтрофильных лейкоцитов в формировании очагов плоскоклеточной дифференцировки, а затем раздраженного типа СК. При данном гистологическом типе дифференцировка клеток опухоли идет иначе, чем при других типах, имеет место значительное преобладание шиповатых клеток над базалоидными. О роли экзогенных факторов – хирургической травмы, кротонного масла – в развитии раздраженного СК имеются данные и в литературе [11].

Кроме того, все себорейные кератомы с наличием формирующихся очагов плоскоклеточной дифференцировки были расположены на открытых участках кожи, подверженных влиянию УФ излучения. Таким образом, в патогенезе раздраженного типа СК значимую роль играет именно сочетание двух факторов – постоянное хроническое травмирование опухоли или острая травма в сочетании с хроническим УФ излучением. Одного из этих факторов недостаточно, так как при удалении с открытых мест в себорейных кератомах присутствовало и слабое, и умеренное воспаление без признаков плоскоклеточной дифференцировки.

Известно, что негативный эффект от УФ облучения включает прямые воздействия на кератиноциты, такие как индукция интерлейкинов IL-1 α , IL-6 и фактора не-

кроза опухоли, ФНО- α , приводящие к инфильтрации кожи фагоцитами [15]. Возрастает уровень медиаторов воспаления, которые увеличивают проницаемость капилляров, приводя к активации нейтрофилов и других фагоцитирующих клеток в коже, продуцентов активных форм кислорода, что способствует оксидативному повреждению ДНК и активации транскрипционных факторов [16]. Видимо, частичный регресс раздраженных форм СК, который наблюдается в клинической картине в виде отпадения большей части опухоли при стихании воспаления, происходит за счет усиленной дифференцировки одних клеток и активации апоптоза других, поврежденных. Тем не менее полного регресса опухоли никогда не происходит, и с течением времени рост возобновляется. Важно, что во всех случаях в себорейных кератомах, в отличие от непораженной кожи, присутствует лимфоцитарно-моноцитарный инфильтрат, чаще всего периваскулярно, в нижележащей дерме и строме опухоли. Наиболее часто он линейной формы, иногда в виде нескольких умеренных округлых очагов в дерме, иногда полностью с захватом сосочкового слоя дермы до сетчатого слоя, что говорит об участии иммунной системы.

Отложение пигмента меланина в себорейных кератомах носило неравномерный, часто очаговый характер. Так, в серийных срезах одной опухоли можно было встретить как усиленное отложение пигмента в виде комплекса меланосом над апикальными полюсами ядер клеток, так и его почти полное отсутствие. Мы выделили три основных типа пигментации.

I тип. Слабая пигментация отдельных клеток опухоли, преимущественно в области дермоэпидермальной границы или отдельными очагами. Меланин располагался в виде «шапочек» над ядрами клеток и/или в виде единичных отдельных глыбок и меланофагов в дерме и строме опухоли.

II тип. Равномерная пигментация клеток, расположенных на дермоэпидермальной границе, с единичными меланофагами в дерме и строме опухоли или их полным отсутствием.

III тип. Выраженная диффузная пигментация в виде большого количества меланина в клетках, расположенных в основании опухоли и вышележащих слоях, скопления меланина в виде глыбок и меланофагов в дерме и строме опухоли.

Наиболее часто встречался I тип пигментации – 176 случаев СК (58,7%); II тип – 79 (26,3%), III тип – 45 (15%). Интересно, что III тип пигментации был только при клональном (52,9%) и акантотическом (13,9%) типе СК, тогда как II тип был характерен для аденоидного типа СК – 38,1% и для акантотического – 53,6%. При раздраженном типе и выраженном воспалении в себорейных кератомах регистрировался исключительно I тип пигментации, что достоверно отличало его от других типов СК ($p=0,00001$). Кроме того, даже слабая пигментация клеток на дермоэпидермальной границе была лишь там, где в нижележащей дерме не прилегал

воспалительный инфильтрат. При этом в сосочковом слое дермы можно было найти единичные глыбки меланина. III тип пигментации, когда пигмент был и в клетках опухоли, и в нижележащей дерме, только в 3,7% встречался при удалении себорейных кератом с мест, подверженных УФ излучению, что достоверно реже, чем при удалении с мест, защищенных от солнечного света, – 21,5% ($p=0,00001$). В то же время I тип пигментации достоверно чаще регистрировался в себорейных кератомах, удаленных с подверженных УФ излучению мест ($p=0,0001$). Об этом свидетельствуют и данные клинических наблюдений: большинство наиболее пигментированных себорейных кератом находилось у пациентов на коже живота и нижней трети спины. Таким образом, при СК в отличие от неизмененного эпидермиса стимуляции меланогенеза при воздействии УФ излучения не происходило, что свидетельствует о нарушении эпидермального баланса между стимуляторами и ингибиторами меланогенеза – паракринными цитокинами. Необходимо учесть и факт более выраженной лимфоцитарно-моноцитарной реакции в СК, удаленных с мест, подверженных УФ ($p=0,0000001$), что приводит к излишней экспрессии в СК ФНО- α и других провоспалительных цитокинов, ингибиторов меланогенеза, в сочетании с повышенным содержанием эндотелина 1 – известного митогена для меланоцитов и стимулятора меланогенеза [17].

Роговые кисты при СК в большинстве своем были истинными, расположенными в толще или между тяжками базалоидных клеток. Также присутствовали псевдокисты в виде скопления роговых масс в инвагинациях эпидермиса. Размеры истинных кист варьировали независимо от гистологического типа СК – от мелких до огромных, занимающих большую часть СК, от базальной мембраны до рогового слоя. Часто истинные кисты, достигая больших размеров, объединялись с псевдокистами, расположенными на поверхности.

Для оценки числа кист (только истинных) в каждой себорейной кератоме мы считали наличие более пяти кист на опухоль множественными, менее пяти – единичными.

Множественные кисты встречались в 64% случаях СК, единичные – в 36%. Для всех гистологических форм СК было более характерно наличие множественных кист, что не соответствует данным литературы об отсутствии роговых кист при аденоидных типах СК и их множественности при других формах [11].

Выводы

Исходя из проведенного исследования, для морфологического диагноза «себорейный кератоз» обязательным является один признак – базалоидность клеток опухоли. Таким образом, штукатурный кератоз, а также меланоакантома даже при сходстве клинических проявлений не могут быть отнесены к разновидностям себорейного кератоза. Наличие в большинстве себорейных кератом признаков нескольких гистологических типов

свидетельствует об их единой этиологии. Единственный признак – очаги плоскоклеточной дифференцировки, присутствующий только в определенных типах опухоли, когда выявляется значимое преобладание шиповатых клеток над базалоидными, позволяет нам говорить о себорейном кератозе с плоскоклеточной дифференцировкой, но не с плоскоклеточной атипией. Механизм формирования данных очагов включает в себя воздействие экзогенных факторов, что приводит к другому развитию и прогнозу опухоли. Таким образом, можно говорить об обычной форме себорейного кератоза и себорейном кератозе с плоскоклеточной дифференцировкой.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – А.К.А., В.А.С.
Сбор и обработка материала – А.К.А.
Написание текста – А.К.А.
Редактирование – В.А.С.

Литература/References

1. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Патоморфология болезней кожи. М.: Медицина, 2003. 94 с. [Tsvetkova G. M., Mordovtseva V.V., Vavilov A.M., Mordovtsev V.N. Pathomorphology of skin diseases. M.: Medicina, 2003. 94 p. (In Russ.)].
2. Hafner C, Hartmann A, van Oers JM, Stoehr R, Zwarthoff EC, Hofstaedter F et al. FGFR3 mutations in seborrheic keratoses are already present in flat lesions and associated with age and localization. *Mod. Pathol.* 2007;20(8):895–903. doi: 10.1038/modpathol.3800837
3. Hallermann C, Gunawan B, Bertsch HP. No Chromosomal Imbalances in Seborrheic Keratoses Detectable by Comparative Genomic Hybridization. *J. of Invest. Dermatol.* 2004;123:1204–5. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23476.x
4. Hillen LM, Rennspiess D, Speel EJ, Haugg AM, Winnepenninckx V, Zur Hausen A et al. Detection of Merkel Cell Polyomavirus in Seborrheic Keratosis. *Front Microbiol.* 2017;9(8):2648. doi: 10.3389/fmicb.2017.02648.
5. Mandinova A, Kolev V, Neel V, Hu B, Stonely W, Lieb J et al. A positive FGFR3/FOXN1 feedback loop underlies benign skin keratosis versus squamous cell carcinoma formation in humans. *J. Clin. Invest.* 2009;119(10):3127–37. doi: 10.1172/JCI38543.
6. Wolff KL, Goldsmith AL, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Lefkell DJ. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, seventh edition. New York: McGraw-Hill Medical, 2013. 1635 p.
7. Requena L, Kutzner H. Seborrheic keratosis with pseudorosettes and adamantinoid seborrheic keratosis: two new histopathologic variants. *J. Cutan. Pathol.* 2006;33(2):42–5. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00528.x
8. Yoshimi N, Imai Y, Kakuno A, Tsubura A, Yamanishi K, Kurokawa I. Epithelial keratin and filaggrin expression in seborrheic keratosis: evaluation based on histopathological classification. *Int. J. Dermatol.* 2014;53(6):707–13. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05828.x.
9. Hood AF, Kwan TH, Mihm MC, Horn TD. Primer of Dermatopathology, second edition. Little, Brown and company, 1993. 97 p.

10. Kim HS, Park EJ, Kwon IH, Kim KH, Kim KJ. Clinical and histopathologic study of benign lichenoid keratosis on the face. *Am. J. Dermatopathol.* 2013;35(7):738–41. doi: 10.1097/DAD.0b013e318281cd37.
11. Elder D, Elenitsas R, Johnson B, Murphy GF, Xu X. *Lever's histopathology of the skin.* 10th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2009. 795 p.
12. Roh NK, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Clinical and Histopathological Investigation of Seborrheic Keratosis. *Ann Dermatol.* 2016;28(2):152–8. doi: 10.5021/ad.2016.28.2.152.
13. Andrews BT, Trask DK. Oral melanoacanthoma: a case report, a review of the literature, and a new treatment option. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2005;114(9):677–80. doi: 10.1177/000348940511400904
14. Cheng AG, Deubner H, Whipple ME. Melanoacanthoma of the external auditory canal: a case report and review of the literature. *Am. J. Otolaryngol.* 2007;28:433–5. doi: 10.1016/j.amjoto.2006.11.006
15. Снарская Е.С., Рябцева А.А., Сурикова Н.Н. Кумулятивные эффекты воздействия ультрафиолетового излучения на развитие патологии кожи и глаз. *Вестник оптометрии.* 2009;6:53–58 [Snarskaya E.S., Ryabtseva A.A., Surikova N.N. Cumulative effects of exposure to ultraviolet radiation on the development of pathology of the skin and eyes. *Vestnik optometrii.* 2009;6:53–58 (In Russ.)].
16. Muller HK, Woods GM. Ultraviolet Radiation Effects on the Proteome of Skin Cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013;990:111–9. doi: 10.1007/978-94-007-5896-4_8.
17. Manaka L, Kadono S, Kawashima M, Kobayashi T, Imokawa G. The mechanism of hyperpigmentation in seborrheic keratosis involves the high expression of endothelin-converting enzyme-1alpha and TNF-alpha, which stimulate secretion of endothelin 1. *Br J Dermatol.* 2001;145(6):895–903.

Информация об авторах/Author information

Александра Константиновна Александрова – кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог, докторант кафедры патологической анатомии им. А.М. Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Alexandra K. Alexandrova – Candidate of Medical Science, Doctoral Candidate in the A.M. Strukov Department of Pathological Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<http://orcid.org/0000-0001-9166-9807>.

Вера Анатольевна Смольяникова – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. А.М. Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Vera A. Smolyannikova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the A.M. Strukov Department of Pathological Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0000-0002-7759-5378>.