

Себорейный кератоз: клинические особенности и ассоциация с вирусом папилломы человека рода β

Писклакова Т.П.¹ • Костенко Е.И.² • Телешева Л.Ф.³

Актуальность. Себорейный кератоз – распространенная доброкачественная опухоль с неясной этиологией. **Цель** – изучить ассоциации клинических особенностей себорейного кератоза и его течения с количественными показателями вируса папилломы человека (ВПЧ) рода β . **Материал и методы.** Основную группу составил 91 больной себорейным кератозом (29 мужчин и 62 женщины) в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст $59,2 \pm 6,4$ года), контрольную – 30 условно здоровых человек в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст $57,6 \pm 4,1$ года). Диагноз себорейного кератоза подтвержден дерматоскопически и патоморфологически с идентифицированным акантоцитическим подтипом заболевания (в 100% случаев). Определение ВПЧ проводили методом полимеразной цепной реакции с гибридазацией-флюоресцентной детекцией в режиме реального времени с использованием трех систем

олигонуклеотидов: для детекции ВПЧ $\beta 1$ (типы 5, 8, 12, 14, 19, 21, 25, 36, 47), $\beta 2$ (типы 9, 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80) и $\beta 3$ (типы 49, 75, 76). **Результаты.** Клинически наиболее часто выявлена пятнисто-папулезная форма себорейного кератоза (у 61 пациента из 91, 67%) с преимущественной локализацией в области головы, шеи, передней и задней поверхности туловища. В общей группе больных ВПЧ рода β встречался в 88,8% (у 24 из 27 пациентов) биоптатов себорейного кератоза ($p=0,04$) и в 66,6% (18 из 27) биоптатов здоровых тканей у тех же больных ($p=0,04$), что статистически значимо выше показателя ВПЧ-контаминации среди здоровых людей (28,7%, $p=0,02$). В опухолях у больных себорейным кератозом чаще регистрировали микст-ассоциацию ВПЧ рода β – у 21 (83,3%) из 24 ВПЧ-позитивных пациентов (различия статистически значимы в сравнении с контролем, $p=0,00001$). Максимальная (значимая) вирусная нагрузка

отмечена в группе больных себорейным кератозом с количеством пролиферативных очагов 10 и более (от $4,08 \pm 0,3 \lg/10^5$ до $5,7 \pm 0,3 \lg/10^5$). **Заключение.** Для пятнисто-папулезной формы себорейного кератоза характерна микст-инфекция ВПЧ $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, выявляемая в 77,7% случаев вне зависимости от количества очагов патологического роста. Предположительно, при одновременном наличии ВПЧ видов $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ возникает множественный себорейный кератоз (число очагов более 10) и велика вероятность появления новых очагов себорейного кератоза на неизменной коже.

Ключевые слова: себорейный кератоз, клинические особенности, вирус папилломы человека рода β , полимеразная цепная реакция

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-118-126

Эпителиальные опухоли кожи относятся к часто встречающимся новообразованиям человека, на их долю приходится от 20–24,9 до 55,4–61,7% случаев обращений по поводу кожных новообразований [1]. В нашей стране данные об эпидемиологии себорейного кератоза крайне малочисленны [2], что связано с рядом причин.

Во-первых, анализ статистических данных и публикаций в научной литературе затрудняет наличие множества синонимов заболевания: себорейная бородавка, себорейная кератома, старческая бородавка, базальноклеточная папиллома, пигментированная эпителиома, пигментированная папиллома, себорейная акантома, пигментированная базальноклеточная эпителиома,



старческая папиллома и др. Во-вторых, несмотря на то что эта доброкачественная опухоль была впервые упомянута S. Pollitzer еще в конце XIX века (1890) [3], ее детальное описание Д.И. Головиным сделано сравнительно недавно – в 1958 г. [4]. И в-третьих, до настоящего времени этиология данного пролиферативного процесса на коже не ясна. Согласно международной гистологической классификации опухолей кожи «Патология и генетика опухолей кожи», опубликованной под эгидой Международного агентства по изучению рака (Pathology and Genetics of Skin Tumors, 2005) [5], себорейный кератоз относится к доброкачественным эпителиальным опухолям и является разновидностью акантом. Заболевание практически одинаково поражает мужчин и женщин, преимущественно старше 40 лет [2, 6, 7]. Установлена четкая корреляция его дебюта с возрастом. Так, в когорте 24–49-летних распространенность себорейного кератоза составила 38%, 50–59-летних – 69%, 60–69-летних – 86%, а среди 70–79-летних – более 90% [7–10]. Заболевание чрезвычайно распространено в странах с высоким уровнем инсоляции, например, в Австралии, где у населения старше 50 лет оно встречается в 100% случаев. При этом максимальное скопление патологических элементов себорейного кератоза отмечается на открытых участках кожи, подвергающихся интенсивному воздействию инсоляции [11]. Европейские исследования указывают на несколько меньшую частоту встречаемости этой эпителиальной опухоли: 82% среди мужчин и 62% среди женщин в возрасте более 70 лет [8].

Отечественные исследователи [2, 12–16] указывают на наибольшую пораженность закрытых участков кожи, подверженных механическому воздействию (трению, давлению). У больных с многочисленными элементами себорейного кератоза нередко регистрируют положительный семейный анамнез [6, 10]. Себорейный кератоз представлен множественными очагами пролиферативного роста [17]. Проведение дерматоскопического и гистологического исследования обязательно для верификации диагноза [18, 19, 20].

Одним из ключевых факторов, способствующих активации пролиферативных процессов в коже с последующим развитием новообразований различной природы, признано инфицирование клеток кожи вирусом папилломы человека (ВПЧ) [15, 21]. Определенные характерные фрагменты ВПЧ подавляют активность гена *p53* кератиноцитов, что приводит к неконтролируемой пролиферации кератиноцитов. Показана значимость некоторых типов ВПЧ в развитии

Писклакова Татьяна Павловна – д-р мед. наук, профессор¹
✉ 454135, г. Челябинск, ул. Южный бульвар, 6–188, Российская Федерация.
Тел.: +7 (902) 892 13 07.
E-mail: pisklakova@mail.ru

Костенко Елена Игоревна – врач-дерматовенеролог, заведующая кожным отделением²

Телешева Лариса Федоровна – д-р мед. наук, профессор, проректор по научной, инновационной и международной работе³

ряда новообразований кожи [16]. Более точным индикатором пролиферации, выявляющим клетки, находящиеся в процессе подготовки к делению, в S-фазе клеточного цикла, признан белок PCNA. Данные о том, что S-фаза в клетках, пораженных ВПЧ, более продолжительна (от 18 до 20 часов), чем S-фаза в нормальных кератиноцитах эпидермиса (16 часов), подтверждены иммуногистохимическими исследованиями. ВПЧ поражает исключительно эпителиальные клетки, его репликация происходит в базальном слое эпидермиса, тогда как экспрессия белков и непосредственная сборка вируса осуществляются в ростковой зоне, клетках шиповатого и зернистого слоев эпидермиса [21]. Хронизация папилломавирусной инфекции возникает при поражении кератиноцитов базального слоя эпидермиса. ВПЧ обнаружен как в эпителиальных опухолях кожи [15, 22–26], так и при трансформации себорейного кератоза в злокачественные новообразования кожи [27, 28]. Выявляемость папилломавирусов составляет от 50 до 75% при себорейном кератозе, от 33 до 80% – при базальноклеточном раке, от 27 до 81% – при плоскоклеточном раке, от 33 до 93% – при актиническом кератозе и от 40 до 90% – при псориазе [29]. Несмотря на распространенность себорейного кератоза, многие аспекты этиологии остаются недостаточно изученными, в том числе не решен вопрос о роли ВПЧ в развитии заболевания, что определяет актуальность настоящей работы.

Цель исследования – изучить ассоциации клинических особенностей себорейного кератоза и его течения с количественными показателями ВПЧ рода β . В этой связи сформулированы следующие задачи: выявить клинические особенности себорейного кератоза; изучить частоту обнаружения ВПЧ рода β у больных себорейным кератозом как в самих опухолях, так и в здоровой коже; определить вирусную нагрузку в зависимости от количества патологических элементов.

Материал и методы

Основную группу составил 91 пациент с себорейным кератозом в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст $59,2 \pm 6,4$), из них 62 (68,2%) женщины и 29 (31,8%) мужчин. До начала исследования все пациенты подписали информированное согласие на участие в нем. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (протокол № 11 от 17.11.2016). При обнаружении у больных клинических проявлений себорейного кератоза

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (Национальный исследовательский университет); 454080, г. Челябинск, просп. В.И. Ленина, 76, Российская Федерация

² ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер № 3»; 454031, г. Челябинск, ул. Жукова, 35, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Российская Федерация

диагноз подтверждался с использованием дерматоскопа HEINE 20 (Германия). В случае наличия основных дерматоскопических признаков себорейного кератоза (церебриформная структура, структура по типу отпечатков пальца, комедоноподобные отверстия, милиоподобные кисты, сосуды по типу шпилек, «изъеденный молью» край) проводили патоморфологический анализ. Во всех биоптатах ($n=91$) был идентифицирован акантотический подтип себорейного кератоза.

Согласно клиническим критериям все пациенты были разделены на три группы: в 1-ю вошли 18 человек с пятнистой формой себорейного кератоза, во 2-ю – 12 с папулезной и в 3-ю – 61 пациент с пятнисто-папулезной формой себорейного кератоза.

Контрольную группу составили 30 условно здоровых человек в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст $57,6 \pm 4,1$ года), обратившихся в ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер № 3» (Челябинск) для профилактического осмотра. Критериями включения в контрольную группу были наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании; отсутствие при осмотре жалоб, связанных с кожей, доброкачественных и злокачественных опухолей кожи, кожных и венерических заболеваний; отсутствие в анамнезе онкологической патологии; отсутствие соматической патологии в стадии обострения; отсутствие перенесенных острых инфекционных и вирусных заболеваний в течение шести недель, предшествовавших проведению исследования; отсутствие заболеваний крови, лимфопролиферативных заболеваний; отсутствие аллергических и аутоиммунных заболеваний. Отбор проводился «методом конвертов».

Для обследования участников исследования применялись общеклинический, морфологические, молекулярно-биологические и иммунологические методы. Определение ВПЧ проводили методом полимеразной цепной реакции с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени, что позволило определить абсолютное количество геномов ВПЧ рода β и ДНК человека в пробе. Для выявления ДНК ВПЧ рода β были использованы три системы олигонуклеотидов: для детекции ВПЧ рода $\beta 1$ (типы 5, 8, 12, 14, 19, 21, 25, 36, 47), $\beta 2$ (типы 9, 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80) и $\beta 3$ (типы 49, 75, 76). Материалом для молекулярно-биологического исследования послужили биоптаты кожи 27 пациентов с пятнисто-папулезной формой себорейного кератоза и 7 человек из контрольной группы. Биоптаты размером $0,2 \times 0,2$ см были получены с помощью

метода соскоба или малоинвазивной модификации взятия биопсии бритвенным способом. Метод соскоба использовали для взятия материала как с пораженных, так и здоровых участков кожи больных себорейным кератозом. Забор клеток с непораженной (здоровой) кожи пациентов с себорейным кератозом осуществляли с внутренней поверхности средней трети правого плеча.

Результаты исследования количественных параметров в группах сравнения представлены в виде средней арифметической и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Статистическую значимость различий оценивали по U-критерию Манна – Уитни и критерию Фишера. Корреляционный анализ выполнен с помощью программы Statistica for Windows 6.0., непараметрических корреляций Спирмена. Для выделения значимых коэффициентов корреляции был выбран уровень значимости, принятый для медико-биологических исследований ($p < 0,05$). Математическую обработку данных проводили с помощью программы документации для метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени Rotor-Gene 3000 (Corbett Research, Австралия).

Результаты

Проявления себорейного кератоза на коже можно описать как пятна, папулы либо комбинацию этих первичных элементов. Как следствие, выделяют пятнистую, папулезную или пятнисто-папулезную формы заболевания. У 18 (19,8%) наших пациентов диагностирована пятнистая форма, у 12 (13,2%) – папулезная, у 61 (67%) – пятнисто-папулезная (табл. 1). Статистически значимых различий по параметру среднего возраста между группами, выделенными в зависимости от клинической формы себорейного кератоза, не выявлено. Что касается распределения больных по фототипам кожи (классификация Т. Фитцпатрика), наибольшую долю составил II фототип (56%), характеризующийся генетически обусловленной гипофункцией меланоцитов кожи и высокой ее чувствительностью к ультрафиолетовому излучению (280–320 нм) (рисунок). Несколько реже определялся III фототип, более устойчивый к солнечному излучению. При сравнении встречаемости фототипов в зависимости от клинической формы себорейного кератоза оказалось: большая частота встречаемости характерна для II фототипа ($p=0,05$) при папулезной форме и III фототипа ($p=0,02$) при пятнисто-папулезной форме.

При себорейном кератозе обычно сначала появляются 1–2 очага. Больные их не замечают

**Таблица 1.** Характеристика пациентов и клинические особенности себорейного кератоза

Параметр	Клиническая форма себорейного кератоза			p (критерий Фишера)
	пятнистая (группа 1, n=18)	папулезная (группа 2, n=12)	пятнисто-папулезная (группа 3, n=61)	
Возраст пациентов, годы	54,4±4,5	56,4±6,4	62,4±6,1	> 0,05
Возраст появления себорейного кератоза, годы	52,3±4,6	55,8±5,6	56,8±4,3	
Фототипы кожи пациентов по Фитцпатрику, абс. (%)				
II фототип	8 (44,4)	9 (75)	34 (55,7)	
III фототип	7 (38,9)	3 (25)	25 (41)	
IV фототип	3 (16,7)		2 (3,3)	
Количество очагов, абс. (%)				
от 1 до 10	4 (22,2)	2 (16,7)	15 (24,5)	
от 11 до 50	12 (66,7)	7 (58,3)	27 (44,3)	
более 50	2 (11,1)	3 (25)	19 (31,2)	
Локализация элементов, абс. (%)				
область головы и шеи	9 (50)	10 (83,3)	60 (98,3)	0,0011–3
передняя поверхность туловища, включая аксиллярную зону	11 (61,1)	4 (33,3)	50 (81,9)	0,0012–3
задняя поверхность туловища, включая ягодичную область	5 (27,7)	3 (25)	46 (75,4)	
верхние конечности	3 (16,6)		36 (59,01)	0,0011–3
нижние конечности			21 (34,4)	
Средние размеры себорейного кератоза, см	1,2±0,2	0,92±0,12	0,87±0,13	

месяцами, иногда годами. Постепенно количество элементов увеличивается. На стадии обращения к дерматологу или косметологу заболевание представляет собой, как правило, патологический процесс на коже, проявляющийся множественными пролиферативными очагами. Клинически себорейный кератоз выглядит как множественные опухоли, которые могут быть на различных участках тела пациента. У 91 пациента, включенного в наше исследование, количество очагов себорейного кератоза варьировало от 2 до 267. Учитывая, что увеличение количества

очагов связано с длительностью патологического процесса на коже, мы распределили пациентов по 3 группам: I группу составили пациенты, у которых отмечено от 1 до 10 патологических элементов, II группу – от 11 до 50 и III группу – более 50 (см. табл. 1). В группе с пятнистой формой заболевания $\frac{2}{3}$ пациентов имели от 11 до 50 себорейных кератом. Максимальное количество патологических элементов зафиксировано у 4 пациентов с пятнисто-папулезной формой заболевания (в среднем $132,4 \pm 14,2$ элемента). Возраст начала заболевания колебался от 39 до 75 лет. Средний возраст появления первых элементов себорейного кератоза в общей группе составил $54,5 \pm 7,4$ года. После 50 лет себорейный кератоз дебютировал у 67 (80,7%) человек. При всех клинических формах к наиболее пораженным зонам можно отнести область головы, шеи, передней



Пациентка А.Б.Д., 63 года, обратилась на осмотр к дерматологу в День диагностики меланомы (Melanoma Awareness Day). Отмечает появление пигментных пятен на коже туловища в течение 20 лет, субъективные ощущения при этом отсутствуют. При осмотре на коже спины и передней поверхности грудной клетки выявлено 37 очагов себорейного кератоза в виде серых округлой или овальной формы пятен (размером от 3 до 6 мм) и неправильной формы серых, серо-коричневых, светло-коричневых, коричневых папул от 5 до 15 мм с четкими границами. Установлен диагноз: «пятнисто-папулезный себорейный кератоз (группа пациентов с количеством очагов от 11 до 50). II фототип по Фитцпатрику». Дерматоскопически и гистологически диагноз себорейного кератоза подтвержден. Больная включена в исследование (группа пациентов с пятнисто-папулезным типом высыпаний в количестве от 11 до 50 элементов на коже). В биоптате себорейного кератоза идентифицирован только вирус папилломы человека (ВПЧ) рода $\beta 3$; вирусная нагрузка $\beta 3$ составила $4,1 \text{ Ig}/10^5$ в очаге себорейного кератоза; в биоптате здоровой кожи ВПЧ не обнаружен

**Таблица 2.** Доля пациентов с выявленным вирусом папилломы человека рода β

ВПЧ* / ВПЧ	Пациенты с пятнисто-папулезной формой себорейного кератоза (n = 27), абс. (%)		Контроль (n = 7), абс. (%)	p (U-критерий Манна – Уитни)
	кожа с патологического участка (СК)	кожа со здорового участка (З)		
ВПЧ+	24 (88,8)	18 (66,6)	2 (28,5)	$p_{СК-К} = 0,0003$ $p_{З-К} = 0,0001$ $p_{СК-З} = 0,04$
ВПЧ-	3 (11,1)	9 (33,3)	5 (71,4)	$p_{СК-З} = 0,01$ $p_{З-К} = 0,02$
p (критерий Фишера)	0,0001	0,01	0,1	

ВПЧ+ – пациенты с положительным анализом на вирус папилломы человека, ВПЧ- – пациенты с отрицательным анализом на вирус папилломы человека

и задней поверхности туловища. При пятнисто-папулезной форме в отличие от пятнистой чаще поражалась область головы, шеи ($p = 0,0001$) и верхние конечности ($p = 0,001$). Папулезная форма по сравнению с пятнисто-папулезной чаще локализовалась на передней поверхности туловища ($p = 0,001$). Размеры себорейных кератом у одного и того же пациента могли варьировать от 0,3 до 1,5 см, в среднем – 0,8–1 см.

Согласно задачам исследования, далее проведена детекция ВПЧ рода β в клетках 54 биоптатов кожи 27 (44,2%) из 61 больного с пятнисто-папулезной формой себорейного кератоза и у 7 (23,3%) из 30 условно здоровых человек контрольной группы. В биопсийном материале пораженной кожи ВПЧ $\beta 1$ выявлен у 22 (81,5%) человек, $\beta 2$ – у 21 (77,8%), $\beta 3$ – у 22 (81,5%). Сочетанное поражение ВПЧ $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ обнаружено у 20 (74,1%) пациентов, ВПЧ $\beta 1$, $\beta 3$ – у 1 (3,7%). Моноинфекция определена у 3 пациентов – соответственно ВПЧ $\beta 1$, ВПЧ $\beta 2$ и ВПЧ $\beta 3$. Среди биоптатов пораженной кожи у 3 (11,1%) человек ВПЧ не был идентифицирован. В биопсийном материале здоровой кожи этих же пациентов с себорейным кератозом ВПЧ $\beta 1$ выявлен в 13 (48,1%) наблюдениях, ВПЧ $\beta 2$ – в 15 (55,6%), ВПЧ $\beta 3$ – в 11 (40,7%). Сочетанное поражение ВПЧ $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ установлено у 10 (37,1%) пациентов, ВПЧ $\beta 1$, $\beta 2$ – в 1 (3,7%) случае, моноинфекция ВПЧ $\beta 1$ определена у 2 (7,4%), ВПЧ $\beta 2$ – у 4 (14,8%), ВПЧ $\beta 3$ – у 1 (3,7%) больного. Среди биоптатов здоровой кожи пациентов с себорейным кератозом у 9 (33,3%) человек ВПЧ идентифицирован не был. Полученные данные указывают на высокую инвазию ВПЧ – 88,8% – в пораженные участки кожи (табл. 2). В контрольной группе ВПЧ-негативными оказались 5 из 7 человек; в 1 биоптате клинически здоровой кожи обнаружен ВПЧ $\beta 2$. Еще у 1 (14,3%) человека из этой группы выявлено микст-инфицирование ВПЧ $\beta 1$, $\beta 2$.

Таким образом, ВПЧ обнаружен в очаге себорейного кератоза у подавляющего большинства (88,8%) пациентов с пятнисто-папулезной формой заболевания, при этом различия с контрольной группой были статистически значимы ($p = 0,0003$). В здоровом участке кожи у этих же пациентов ВПЧ выявлен в 66,6%, что также статистически значимо отличается от показателя инфицирования кожи здорового человека – 28,5% ($p = 0,0001$). Здоровые люди из контрольной группы оказались в основном ВПЧ-негативными (в 71,4% случаев), что статистически значимо отличается от количества негативных образцов, взятых со здоровой кожи пациентов с себорейным кератозом ($p = 0,02$).

Кроме того, в группе пациентов с пятнисто-папулезной формой себорейного кератоза из 24 ВПЧ-положительных пациентов у 21 преобладает микст-инфицирование (77,7% из всех обследованных на ВПЧ), что является статистически значимым в сравнении с группой контроля ($p = 0,00001$); моноинфицирование ВПЧ зарегистрировано у 3 (11,1%) больных (табл. 3). У пациентов с себорейным кератозом и наличием микст-инфекции вирус статистически значимо чаще выявлялся в биоптатах, взятых с патологического участка (21 пациент), чем в здоровой коже ($p = 0,01$). Показатели моно- и микст-инфицирования в образцах кожи, взятой со здорового участка больных себорейным кератозом, статистически значимо не различались ($p = 0,15$). Среди моноинфицированных пациентов с пятнисто-папулезной формой заболевания вирус чаще определялся в образцах кожи, взятой со здорового участка ($p = 0,001$).

Как видно из данных табл. 4, частота встречаемости микст-инфицирования ВПЧ рода β преобладала во всех группах пациентов независимо от количества патологических элементов на коже.

**Таблица 3.** Доля пациентов с моно- и микст-инфекцией вирусом папилломы человека рода β

ВПЧ рода β (моно/микст)	Пациенты с пятнисто-папулезной формой себорейного кератоза (n = 27), абс. (%)		Контроль (n = 7), абс. (%)	p (U-критерий Манна – Уитни)
	кожа с патологического участка (СК)	кожа со здорового участка (З)		
Моноинфекция ВПЧ	3 (11,1)	7 (25,9)	1 (14,2)	$p_{СК-К} = 0,001$
Микст-инфекция ВПЧ	21 (77,7)	11 (40,7)	1 (14,2)	$p_{СК-З} = 0,00001$ $p_{СК-К} = 0,01$ $p_{З-К} = 0,0001$
p (критерий Фишера)	0,00001	0,15	–	

ВПЧ – вирус папилломы человека

Таблица 4. Доля пациентов с себорейным кератозом с моно- и микст-инфекцией вирусом папилломы человека в зависимости от числа патологических элементов на коже

ВПЧ рода β (моно/микст)	Группа I (количество очагов от 1 до 10, n = 4), абс. (%)		Группа II (количество очагов от 11 до 50, n = 7), абс. (%)		Группа III (количество очагов более 50, n = 16), абс. (%)		Контроль (n = 7), абс. (%)
	кожа с патологического участка	кожа со здорового участка	кожа с патологического участка	кожа со здорового участка	кожа с патологического участка	кожа со здорового участка	
Моноинфекция ВПЧ	0 (0)	0 (0)	2 (28,75)	2 (28,75)	1 (6,25)	5 (31,25)	1 (14,2)
Микст-инфекция ВПЧ	3 (75)	2 (50)	5 (71,4)	3 (42,8)	13 (81,25)	6 (37,5)	1 (14,2)

ВПЧ – вирус папилломы человека

При этом оказалось, что моноинфицирование ВПЧ клеток со здорового и патологически измененного образцов кожи в группе II (количество очагов от 11 до 50) было равным в процентном отношении. В группе с максимальным количеством себорейных кератом (более 50) микст-инфицирование преобладало в биоптатах, взятых с патологически измененного участка кожи. Отметим, что во всех образцах клеток кожи, взятых с патологически измененных участков, доминировало выявление сочетания всех трех генотипов ВПЧ β с различными групповыми олигонуклеотидами (1, 2, 3). Частота встречаемости моно- и микст-инфицирования у здоровых людей была одинаковой – по 1 случаю.

В группе с наименьшим количеством элементов на коже (количество очагов от 1 до 10) преобладала микст-ассоциация ВПЧ видами $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, на что указывает наличие 75% уровня инфицированности каждым из указанных вирусов (табл. 5). Аналогичная картина наблюдалась и в других изучаемых группах. Показательно, что в группе III в отношении распределения ВПЧ $\beta 2$ установлена самая большая частота инфицированности.

Показатели вирусной нагрузки, определенные в патологически измененных образцах кожи,

статистически значимо росли в зависимости от количества патологических элементов на коже – с $3,02 \pm 0,3$ до $5,7 \pm 0,3$ $\lg/10^5$ (табл. 6). Средние значения вирусной нагрузки клеток кожи со здорового участка кожи значимо не различались, составив от $2,7 \pm 1,6$ до $3,1 \pm 1,1$ $\lg/10^5$.

Обсуждение

Себорейный кератоз – наиболее частая доброкачественная опухоль кожи в разных регионах мира [1, 7, 17]. Средний возраст больных себорейным кератозом в нашем исследовании соответствует аналогичным данным других авторов [1, 2, 7]. Нам не встретились работы, в которых бы проводились исследования себорейного кератоза по отдельным клиническим группам, выделенным по формам его проявлений (пятнистая, папулезная или пятнисто-папулезная). Выделение трех групп больных себорейным кератозом позволило нам установить, что преобладающей формой заболевания является пятнисто-папулезная с гистологическим акантотическим типом. Она и была выделена для дальнейших исследований на ВПЧ.

По данным А.Ю. Кладовой и соавт. [15], при себорейном кератозе ВПЧ рода β встречается в 75% случаев, при этом в 66% выявлены 2 и более

**Таблица 5.** Доля пациентов в группах с различным числом элементов себорейного кератоза и вирусом папилломы человека рода β 1, β 2, β 3

Вид ВПЧ	Группа I (количество очагов от 1 до 10, n=4), абс. (%)	Группа II (количество очагов от 11 до 50, n=7), абс. (%)	Группа III (количество очагов более 50, n=16), абс. (%)	p (критерий Фишера)
ВПЧ β 1	3 (75)	6 (85,7)	13 (81,25)	$p_{I-III}=0,003$
ВПЧ β 2	3 (75)	5 (71,4)	14 (87,5)	$p_{I-III}=0,0007$
ВПЧ β 3	3 (75)	6 (85,7)	13 (81,25)	$p_{I-III}=0,003$

ВПЧ – вирус папилломы человека

Таблица 6. Показатели вирусной нагрузки у ВПЧ-позитивных пациентов с разным количеством элементов на коже, $\lg/10^5$

Группа пациентов	ВПЧ-нагрузка с патологического участка	ВПЧ-нагрузка со здорового участка кожи
Группа I (количество очагов от 1 до 10)	$3,02 \pm 0,3$	$2,7 \pm 1,6$
Группа II (количество очагов от 11 до 50)	$4,8 \pm 0,4$	$3,06 \pm 0,7$
Группа III (количество очагов более 50)	$5,7 \pm 0,3$	$3,1 \pm 1,1$
p (U-критерий Манна – Уитни)	$p_{I-II}=0,01$ $p_{I-III}=0,01$ $p_{II-III}=0,01$	

ВПЧ – вирус папилломы человека

подтипов ВПЧ рода β . В нашем исследовании подтверждена высокая частота обнаружения ВПЧ у больных себорейным кератозом – 88,8% ($p=0,003$ в сравнении с контрольной группой) и установлено, что в непораженной коже тех же пациентов ВПЧ встречается в 66,6% (в контрольной группе – в 28,7%). В пораженной коже пациентов с себорейным кератозом в 77,7% определяются все 3 подтипа – ВПЧ β 1, β 2 и β 3. Это позволяет предположить, что при одновременном наличии ВПЧ β 1, β 2, β 3 возникает множественный себорейный кератоз (число очагов более 10) и велика вероятность появления его новых очагов на неизменной коже.

Литература

1. Ламоткин ИА. Клиническая дерматоонкология: атлас. М.: БИНОМ: Лаборатория знаний; 2011. 499 с.
2. Молочков ВА, Киселев ВИ, Рудых ИВ, Щербо СН. Папилломавирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение. М.: Студия «Мирада Вива»; 2005. 30 с.
3. Pollitzer S. Die seborrhoische Warze. Monatshefte für praktische Dermatologie. 1890;11:147–55.
4. Головин ДИ. Эпителиальные опухоли кожи (классификация, гистология и гистогенез). Кишинев: Госиздат Молдавии; 1958. 151 с.
5. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. Lyon: IARC Press; 2006. 355 p.
6. Hafner C, Vogt T, Landthaler M, Müsebeck J. Somatic FGFR3 and PIK3CA mutations are present in familial seborrhoic keratosis. Br J Dermatol. 2008;159(1):214–7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08626.x.
7. Alapat GF, Sukumar D, Bhat MR. A clinicopathological and dermoscopic correlation of seborrhoic keratosis. Indian J Dermatol. 2016;61(6): 622–7. doi: 10.4103/0019-5154.193667.
8. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN; Leiden Skin Cancer Study. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic

В настоящее время при проведении исследований отсутствуют общепринятые критерии формирования групп больных себорейным кератозом. В частности, J.M. Jackson и соавт. выделяли две группы по количеству опухолей – менее 15 и более 15 [17]. В своей работе мы первоначально разделили пациентов на 3 группы – до 10, от 11 до 50 и более 50 себорейных кератом. Результаты исследования вирусной нагрузки показали, что целесообразно вычленять две группы: до 10 и более 11 патологических элементов себорейного кератоза.

Выводы

1. У пациентов с себорейным кератозом наиболее часто выявляется пятнисто-папулезная клиническая форма (67%) с гистологически верифицированным акантотическим типом (100%) опухоли; средний возраст появления себорейного кератоза на коже у пациентов в нашем исследовании составил $54,5 \pm 7,4$ года.
2. Наибольшее количество кератом (более 50) характерно для пятнисто-папулезной формы заболевания; излюбленной локализацией опухолей являются область головы, шеи, передней и задней поверхности туловища.
3. У больных с пятнисто-папулезной формой себорейного кератоза ВПЧ рода β встречается в биоптатах пораженных клеток в 88,8% ($p=0,003$ в сравнении с контрольной группой); в здоровых тканях тех же больных – в 66,6%, что статистически значимо выше наличия ВПЧ в коже условно здоровых людей – 28,7% ($p=0,0001$). Для пятнисто-папулезной формы себорейного кератоза характерна микст-инфекция ВПЧ β 1, β 2, β 3, выявляемая в 77,7% случаев вне зависимости от количества очагов патологического роста.
4. Максимальная (значимая) вирусная нагрузка в образцах, взятых с патологически измененных участков кожи, отмечается в группе пациентов с себорейным кератозом, имеющих более 10 очагов, – от $4,08 \pm 0,3$ до $5,7 \pm 0,3 \lg/10^5$. ©



- keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol.* 2003;120(6):1087–93. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12246.x.
9. Gill D, Dorevitch A, Marks R. The prevalence of seborrheic keratoses in people aged 15 to 30 years: is the term senile keratosis redundant? *Arch Dermatol.* 2000;136(6):759–62.
 10. Requena L, Kutzner H. Seborrheic keratosis with pseudorosettes and adamantinoid seborrheic keratosis: two new histopathologic variants. *J Cutan Pathol.* 2006;33 Suppl 2:42–5. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00528.x.
 11. Kwon OS, Hwang EJ, Bae JH, Park HE, Lee JC, Youn JI, Chung JH. Seborrheic keratosis in the Korean males: causative role of sunlight. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003;19(2):73–80. doi: 10.1034/j.1600-0781.2003.00025.x.
 12. Ламоткин ИА, Малиновский НА. О клинике и лечении себорейного кератоза. *Военно-медицинский журнал.* 2010;331(2):72.
 13. Молочков ВА, Давиденко ЕБ, Зенкевич ЕВ. Случай сочетания вульгарной пузырчатки и гигантского акантолитического себорейного кератоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2012;(5):29–32.
 14. Мяделец ОД, Адашкевич ВП. Морфофункциональная дерматология. М.: Медицинская литература; 2006. 752 с.
 15. Кладова АЮ, Куведда ДА, Молочков ВА, Шипулина АЮ, Киселев ВИ, Хлебникова АН, Козлова ЕС. Встречаемость кожных типов вируса папилломы человека в патологиях кожи. *Альманах клинической медицины.* 2006;9:44–50.
 16. Кладова АЮ, Куведда ДА, Шипулина АЮ, Киселев ВИ, Молочков ВА. Разработка и апробация количественного метода определения концентрации бета-папилломавирусов в коже. *Молекулярная медицина.* 2007;(4):33–40.
 17. Jackson JM, Alexis A, Berman B, Berson DS, Taylor S, Weiss JS. Current understanding of seborrheic keratosis: prevalence, etiology, clinical presentation, diagnosis, and management. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(10):1119–25.
 18. Squillace L, Cappello M, Longo C, Moscarella E, Alfano R, Argenziano G. Unusual dermoscopic patterns of seborrheic keratosis. *Dermatology.* 2016;232(2):198–202. doi: 10.1159/000442439.
 19. 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.
 20. Duque MI, Jordan JR, Fleischer AB Jr, Williford PM, Feldman SR, Teuschler H, Chen GJ. Frequency of seborrheic keratosis biopsies in the United States: a benchmark of skin lesion care quality and cost effectiveness. *Dermatol Surg.* 2003;29(8):796–801. doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29211.x.
 21. Кравец НВ. Клинико-иммунологические особенности папиллом кожи, ассоциированных с суперинвазивным описторхозом. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2012;(3):4–7.
 22. Белоусова ТА, Горячкина МВ. Папилломавирусная инфекция кожи и слизистых оболочек. *Фарматека.* 2010;(1):32–6.
 23. Файзуллина ЕВ. Папилломавирусная инфекция: современная точка зрения. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* 2011;(1):58–64.
 24. Waterboer T, Neale R, Michael KM, Sehr P, de Koning MN, Weissenborn SJ, Sampogna F, Abeni D, Green AC, Bouwens Bavinck JN, Pawlita M; EPI-HPV-UV-CA Group. Antibody responses to 26 skin human papillomavirus types in the Netherlands, Italy and Australia. *J Gen Virol.* 2009;90(Pt 8):1986–98. doi: 10.1099/vir.0.010637-0.
 25. Рахматулина МР, Нечаева ИА. Иммунотропная терапия детей с папилломавирусной инфекцией препаратом ликолипид. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2009;(6):109–12.
 26. Stanley M. Chapter 17: Genital human papillomavirus infections – current and prospective therapies. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):117–24.
 27. Choi HJ, Lee JH. Multiple human papilloma virus 16 infection presenting as various skin lesions. *J Craniofac Surg.* 2016;27(4):e379–81. doi: 10.1097/SCS.0000000000002642.
 28. Wu YH, Hsiao PF, Chen CK. Seborrheic keratosis with bowenoid transformation: the immunohistochemical features and its association with human papillomavirus infection. *Am J Dermatopathol.* 2015;37(6):462–8. doi: 10.1097/DAD.0000000000000285.
 29. Andersson K, Waterboer T, Kirnbauer R, Slu-petzky K, Iftner T, de Villiers EM, Forslund O, Pawlita M, Dillner J. Seroreactivity to cutaneous human papillomaviruses among patients with nonmelanoma skin cancer or benign skin lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(1):189–95. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0405.
 30. the Korean males: causative role of sunlight. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003;19(2):73–80. doi: 10.1034/j.1600-0781.2003.00025.x.
 31. Lamotkin IA, Malinovskiy NA. Revisiting the clinical features and treatment of seborrheic keratosis. *Voенno-meditsinskiy zhurnal.* 2010;331(2):72. Russian.
 32. Molochkov VA, Davidenko EB, Zenkevich EV, Karzanov OV, Kupriyanova AG, Zaidenov VA, Bobrov MA, Chernysh ES. A case with pemphigus vulgaris paralleled by giant acantholytic seborrheic keratosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2012;(5):29–32. Russian.
 33. Myadelets OD, Adaskevich VP. The morphofunctional dermatology. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2006. 752 p. Russian.
 34. Kladova AYU, Kuevda DA, Molochkov VA, Shipulina OYu, Kiselev VI, Khlebnikova AN, Kozlova ES. Prevalence of the skin types of the human papillomavirus in the skin pathology. *Almanac of clinical medicine.* 2006;9:44–50. Russian.

References

1. Lamotkin IA. Clinical dermatooncology: the atlas. Moscow: BINOM: Laboratoriya znaniy; 2011. 499 p. Russian.
2. Molochkov VA, Kiselev VI, Rudykh IV, Shcherbo SN. Papillomavirus infection: clinical manifestation, diagnosis and treatment. Moscow: Studiya "Mirada Viva"; 2005. 30 p. Russian.
3. Pollitzer S. Die seborrhoische Warze. Monatshefte für praktische Dermatologie. 1890;11:147–55.
4. Golovin DI. Epithelial skin tumors (classification, histology and histogenesis). Kishinev: Gosizdat Moldavii; 1958. 151 p. Russian.
5. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. Lyon: IARC Press; 2006. 355 p.
6. Hafner C, Vogt T, Landthaler M, Müsebeck J. Somatic FGFR3 and PIK3CA mutations are present in familial seborrheic keratoses. *Br J Dermatol.* 2008;159(1):214–7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08626.x.



16. Kladova AYu, Kuevda DA, Shipulina OYu, Kiselev VI, Molochkov VA. Development and testing of assay for the concentration of beta-papillomaviruses in the skin. *Molecular medicine*. 2007;(4):33–40. Russian.
17. Jackson JM, Alexis A, Berman B, Berson DS, Taylor S, Weiss JS. Current understanding of seborrheic keratosis: prevalence, etiology, clinical presentation, diagnosis, and management. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(10):1119–25.
18. Squillace L, Cappello M, Longo C, Moscarella E, Alfano R, Argenziano G. Unusual dermoscopic patterns of seborrheic keratosis. *Dermatology*. 2016;232(2):198–202. doi: 10.1159/000442439.
19. 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.
20. Duque MI, Jordan JR, Fleischer AB Jr, Williford PM, Feldman SR, Teuschler H, Chen GJ. Frequency of seborrheic keratosis biopsies in the United States: a benchmark of skin lesion care quality and cost effectiveness. *Dermatol Surg*. 2003;29(8):796–801. doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29211.x.
21. Kravets NV. Clinical immunological characteristics of skin papillomas associated with superinvasive opisthorchiasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;(3):4–7. Russian.
22. Belousova T, Goryachkina M. Papillomavirus infection of the skin and mucosae. *Pharmateca*. 2010;(1):32–6. Russian.
23. Faizullina EV. Papillomavirus infection: the present-day point of view. *Experimental and Clinical Dermatocosmetology*. 2011;(1):58–64. Russian.
24. Waterboer T, Neale R, Michael KM, Sehr P, de Koning MN, Weissenborn SJ, Sampogna F, Abeni D, Green AC, Bouwes Bavinck JN, Pawlita M; EPI-HPV-UV-CA Group. Antibody responses to 26 skin human papillomavirus types in the Netherlands, Italy and Australia. *J Gen Virol*. 2009;90(Pt 8):1986–98. doi: 10.1099/vir.0.010637-0.
25. Rakhmatullina MR, Nechayeva IA. Immunotropic therapy with Licopid for children suffering from papilloma viral infection. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2009;(6):109–12. Russian.
26. Stanley M. Chapter 17: Genital human papillomavirus infections – current and prospective therapies. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31): 117–24.
27. Choi HJ, Lee JH. Multiple human papilloma virus 16 infection presenting as various skin lesions. *J Craniofac Surg*. 2016;27(4):e379–81. doi: 10.1097/SCS.0000000000002642.
28. Wu YH, Hsiao PF, Chen CK. Seborrheic keratosis with bowenoid transformation: the immunohistochemical features and its association with human papillomavirus infection. *Am J Dermatopathol*. 2015;37(6):462–8. doi: 10.1097/DAD.0000000000000285.
29. Andersson K, Waterboer T, Kirnbauer R, Slu-petzky K, Iftner T, de Villiers EM, Forslund O, Pawlita M, Dillner J. Seroreactivity to cutaneous human papillomaviruses among patients with nonmelanoma skin cancer or benign skin lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(1):189–95. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0405.

Seborrheic keratosis: clinical characteristics and an association with the β -genus human papillomavirus

Pisklakova T.P.¹ • Kostenko E.I.² • Telesheva L.F.³

Background: Seborrheic keratosis is a common benign tumor of unclear etiology. **Aim:** To study associations between clinical characteristics of seborrheic keratosis and its course with quantitative parameters of the β -genus human papillomavirus (β -HPV). **Materials and methods:** The main study group included 91 patients with seborrheic keratosis (29 male and 62 female), aged 40 to 75 years (mean \pm SD, 59.2 \pm 6.4 years). The control group included 30 healthy individuals persons aged 40 to 70 years (mean 57.6 \pm 4.1 years). The diagnosis of seborrheic keratosis was confirmed by dermoscopy and pathomorphological assessment, with 100% of patients having the acanthotic type of seborrheic keratosis. HPV was identified by polymerase chain reaction with hybridization fluorescent detection in real time mode with use of three oligonucleotide systems for detection of HPV genus β 1 (subtypes 5, 8, 12, 14, 19, 21, 25, 36, 47); β 2 (subtypes 9, 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80), and β 3 (subtypes 49, 75, 76). **Results:** The most frequent clinical type of seborrheic keratosis was the maculopapular one (61/91 patients, 67%) localized mainly on head, neck, anterior and posterior trunk. β -HPV was found in 88.8% biopsy samples taken from the seborrheic keratosis areas in 24 of 27 patients

and in 66.6% biopsy samples taken from the normal skin areas of the same patients ($p=0.04$). This is significantly more frequent that the HPV contamination among healthy individuals, which was 28.7% ($p=0.02$). Mixed association of β -HPV was also more frequent in the HPV-positive patients (21/24, or 83.3%; compared to the control group, $p=0,00001$). The maximal (significant) viral load was found in the subgroup of seborrheic keratosis patients with the number of proliferative lesions of 10 and more ($4.08 \pm 0.3 \lg/10^5$ to $5.7 \pm 0,3 \lg/10^5$). **Conclusion:** The maculopapular type of seborrheic keratosis is characterized by mixed HPV β 1, β 2, β 3 infection found in 77.7% of cases irrespective of the number of proliferative lesions. It could be hypothesized that multiple seborrheic keratosis (more than 10 lesions) develops in simultaneous presence of HPV β 1, β 2, β 3 and is associated with a higher probability of new seborrheic keratosis lesions on intact skin.

Key words: seborrheic keratosis, clinical characteristics, β -genus human papillomavirus, polymerase chain reaction

Pisklakova Tatiana P. – MD, PhD, Professor¹
✉ 6–188 Yuzhny bul'var ul., Chelyabinsk, 454135, Russian Federation. Tel.: +7 (902) 892 13 07.
E-mail: pisklakova@mail.ru

Kostenko Elena I. – MD, Dermatovenerologist, the Head of Skin Department²

Telesheva Larisa F. – MD, PhD, Professor, Vice-rector for Science, Innovation and International Relations³

¹South Ural State University (National Research University); 76 V.I. Lenina prospect, Chelyabinsk, 454080, Russian Federation

²Chelyabinsk Regional Clinical Skin-Venereal Dispensary No. 3; 35 Zhukova ul., Chelyabinsk, 454031, Russian Federation

³South Ural State Medical University; 64 Vorovskogo ul., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation