



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Ilze Upeniece

DAŽĀDU ĀDAS *LICHEN PLANUS*
KLĪNISKI MORFOLOĢISKO
APAKŠTIPU PATOĢENĒTISKO
MEHĀNISMU IZPĒTE

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – dermatoloģija

Rīga, 2018

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē.

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med., Dr. habil. med. profesore **Valērija Groma**

RSU Morfoloģijas katedra,

RSU AAI Starpkatedru elektronmikroskopijas laboratorija

Dr. med. profesors **Ingmārs Mikažāns**

RSU Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra

Oficiālie recenzenti:

Dr. med., Dr. habil. med. profesore **Ingrīda Čēma**

RSU Mutes medicīnas katedra

Dr. med. **Inese Kolontaja-Zaube**

Latvijas Universitātes Dermatoveneroloģijas katedra,

SIA "Veselība un estētika", Dr. Ineses Kolontajas-Zaubes privātprakse

Dr. med., Dr. habil. med. profesore **Marina Aunapuu**

Igaunijas Dzīveszinātņu universitāte, Tartu, Igaunija

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2018. gada 25.septembrī plkst. 17.00
Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē
Rīgā, Dzirciema ielā 16, 1. auditorijā (C korpusā).

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
www.rsu.lv.

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. profesore **Angelika Krūmiņa**

SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	5
IEVADS	7
Darba aktualitāte.....	7
Darba mērķis	9
Darba uzdevumi.....	9
Darba hipotēze.....	10
Darba novitāte	10
Mērķa populācija.....	11
Sadarbības partneri	11
Materiāli tehniskais nodrošinājums	12
Personīgais ieguldījums	12
Ētiskie aspekti.....	12
1. LITERATŪRAS APSKATS	13
1.1. <i>Lichen planus</i> epidemioloģija.....	13
1.2. <i>Lichen planus</i> klīniskā aina	13
1.3. <i>Lichen planus</i> skartās ādas vispārējais morfoloģiskais raksturojums.....	13
1.4. <i>Lichen planus</i> dermatoskopiskais raksturojums	14
1.5. <i>Lichen planus</i> patoģenēze.....	14
1.5.1. Citotoksisko T limfocītu nozīme <i>lichen planus</i> patoģenēzē..	15
1.5.2. Dendrītisko šūnu nozīme <i>lichen planus</i> patoģenēzē.....	16
1.5.3. Citokeratīna 15 nozīme <i>lichen planus</i> patoģenēzē	16
1.5.4. Matrices metaloproteināzes-9 nozīme <i>lichen planus</i> patoģenēzē.....	17
1.5.5. Programmētās ādas šūnu nāves jeb apoptozes nozīme <i>lichen</i> <i>planus</i> patoģenēzē	18
2. MATERIĀLS UN METODES.....	19
2.1. Izpētes materiāls un tā iedalījums grupās	19
2.1.1. <i>Lichen planus</i> pacientu atlase.....	19
2.1.2. Kontroles materiāla raksturojums	19
2.2. Izmeklēšanas metodes.....	20
2.2.1. Klīnisko datu iegūšana un apkopošana	20
2.2.2. Dermatoskopijas metode	20
2.2.3. Ādas biopsijas veikšana.....	21
2.2.4. Histokīmijas krāsošanas metodes	21
2.2.5. Imūnhistokīmijas metodes.....	21
2.2.6. TUNEL metode	22

2.2.7. Caurstarojošās elektronmikroskopijas metode	22
2.2.8. Statistiskās datu apstrādes metodes	23
3. REZULTĀTI	24
3.1. <i>Lichen planus</i> pacientu demogrāfisko datu un klīnisko izmeklējumu rezultāti	24
3.2. Dermatoskopiskās izmeklēšanas rezultāti	25
3.3. Rutīnas un histoloģiskās krāsošanas metožu analīzes rezultāti	26
3.4. Ādas dendrītisko šūnu imūnhistoloģiskā analīze	30
3.5. Citokeratīna 15 imūnhistoloģiskā analīze	32
3.6. Metaloproteināzes-9 imūnhistoloģiskā analīze	34
3.7. TUNEL reakcijas rezultāti un programmētās šūnu nāves novērtējums	36
3.8. Epidermas un dermas ultrastruktūras izmaiņas <i>lichen planus</i> gadījumā	38
4. DISKUSIJA	41
PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	47
SECINĀJUMI	49
LITERATŪRAS SARAKSTS	51
PUBLIKĀCIJAS UN PREZENTĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU ...	56
PATEICĪBAS	60
PIELIKUMI	61

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

Saīsinājums	Nosaukums angļu valodā	Skaisrojums latviešu valodā
AI	<i>apoptotic index</i>	apoptozes indekss
CD4	<i>cluster of differentiation 4</i>	palīgšūnas (T helpera) plazmatiskās membrānas molekulas
CD4+	<i>cluster of differentiation 4 positive cell</i>	CD4 pozitīvās šūnas
CD8	<i>cluster of differentiation 8</i>	citotoksiskās šūnas plazmatiskās membrānas molekulas
CD8+	<i>cluster of differentiation 8 positive cell</i>	CD8 pozitīvās šūnas
CK15	<i>cytokeratin 15</i>	citokeratīns 15
DŠ	<i>dendritic cell</i>	dendrītiskās šūnas
eMFCŠs	<i>epithelial hair follicle stem cells</i>	epiteliālās mata folikula cilmes šūnas
IL	<i>Interleukin</i>	interleikīns
KAĒŠS	<i>total number of apoptotic epithelial cells</i>	kopējais apoptotisko epiteliālo šūnu skaits
KEŠS	<i>total number of epithelial cells</i>	kopējais epiteliālo šūnu skaits
KĶ	<i>Civatte bodies</i>	koloīdie ķermenīši
LP	<i>lichen planus</i>	plakanā ēde
LPP	<i>lichen planopilaris</i>	<i>lichen planopilaris</i>

Saīsinājums	Nosaukums angļu valodā	Skaisrojums latviešu valodā
LRP	<i>lichen ruber planus</i>	plakanā mezgliņēde
LŠ	<i>Langerhans cell</i>	Langerhansa šūna
MMP	<i>matrix metalloproteinase</i>	matrices metaloproteināze
MMP-9	<i>matrix metalloproteinases-9</i>	matrices metaloproteināze-9
MMPs	<i>matrix metalloproteinases</i>	matrices metaloproteināzes
NF-κB	<i>nuclear factor-κB</i>	kodola faktors-κB
S100	<i>S100 calcium binding protein</i>	S100 kalciju saistošais proteīns
S100+	<i>S100 calcium binding protein positive cell</i>	S100 pozitīvās šūnas
TGF-β	<i>transforming growth factor β</i>	transformējošais augšanas faktors beta
TIMPs	<i>tissue inhibitors of metalloproteinases</i>	metatoproteināžu inhibitori
TNF-α	<i>tumor necrosis factor α</i>	tumoru nekrozes faktors alfa
TUNEL	<i>TdT-mediated dUTP nick-end labeling jeb terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridinetriphosphate nick end-labeli</i>	terminālās dezoksinukleotidiltransferāzes vadīta dezoksiuridintrifosfāta ierobes gala iezīmēšana
VT	<i>Wickham striae</i>	Vikhema tīkliņš

IEVADS

Darba aktualitāte

Lichen planus (LP) ir bieži sastopama ādas slimība, ko raksturo ādas iekaisums un, iespējams, pat autoimūnā daba. LP raksturīgās iezīmes ir klīniski viegli eritematozas līdz tumši violetas, plašas, plakanas, poligonālas papulas ar cieši pielipušām zvīņām. Bojājumi parasti novērojami uz ādas, mutes gļotādā un ģenitāliju apvidū (Kulthanan *et al.*, 2007).

LP izšķir vairākus klīniski morfoloģiskos apakštipus: hipertrofiskais, matu un nagu, atrofiskais, vezikulārais, pigmentētais, aktīniskais, erozīvais, gļotādu u. c. Katram apakštipam piemīt raksturīgas klīniskās un morfoloģiskās iezīmes (Le Cleach *et al.*, 2012). Histoloģiskās iezīmes ir identiskas neatkarīgi no iesaistītās lokalizācijas. LP raksturo hiperkeratoze, hipergranuloze, neregulāra „zāģa zobu” akantoze, joslveida infiltrācija virspusējos dermas slāņos (McKee, 1999). Dermatozes etioloģija nav skaidri zināma, taču gadījumu ziņojumos (Kazandijeva *et al.*, 2007) ir demonstrēts, ka LP rodas dažādu pigmentu tetovējumos, autoimūnām slimībām (Emad *et al.*, 2012), audzējiem (Gibson and Murphy, 1997), imūndeficīta (Flamenbaum, 1982) u. c. stāvokļiem, taču visbiežāk hroniska C vīrushepatīta gadījumā (Sayiner *et al.*, 2017).

LP patogēnēze ir neskaidra (Le Cleach *et al.*, 2012). Aktivēto T-limfocītu blīvs infiltrāts dermas papillārajā slānī var inducēt bazālo keratinocītu apoptozi (Hussein, 2007) un ir viena no raksturīgajām LP iezīmēm. LP infiltrātā var atrast gan CD4+, gan CD8+ T limfocītus, pārsvarā tieši pēdējais limfocītu veids bojājumos ir dominējošais (Wolff *et al.*, 2016).

Cikliska mata folikula atjaunošanās aktivitāte tā dzīves laikā pierāda mata folikula cilmes šūnu klātbūtni (Paus and Cotsarelis, 1999), kuras sauc par epiteliālajām mata folikula cilmes šūnām un atrodas mata folikula rezervuārā apvidū, precīzāk – mata pacelšanas muskuļa sākuma vietā mata saknes ārējās

maksts bazālajā slānī (*Bardazzi et al.*, 1999). *Mobini et al.* (2005) izteica viedokli, ka epiteliālo mata folikula cilmes šūnu bojājumam, par kuru liecina samazināta vai iztrūkstoša CK15 imūnekspresija un kuru, iespējams, izraisījušas CD8+ citotoksiskās šūnas, ir nozīme primāras rētojošas alopēcijas patoģenēzē, kur ietilpst arī viens no LP apakštipiem (*Mobini et al.*, 2005).

Zināms, ka S100+ šūnas atrodamas slimības skartajā ādā (*Eckert et al.*, 2004) un to izplatība epidermā ir dažāda (*Broome et al.*, 2003; *Schonthaler et al.*, 2013). S100+ ir dendrītiskās šūnas (DŠ), kuru skaits ir izteikti paaugstināts LP gadījumā (*Lee et al.*, 1996).

LP gadījumā, iespējams, ir vairāki šūnu nāves mehānismi. Keratinocītu bojāeja, īpaši bazālajā slānī, ierosina CD8+ citotoksiskie T-limfocīti un dabīgās galētājšūnas (*Sugerman et al.*, 2002; *Drogoszewska et al.*, 2014; *Gaber et al.*, 2014). Tomēr šūnu nāvi var ierosināt arī citi mehānismi bez T-šūnu klātbūtnes, piemēram, šūna-ar-šūnu vai šūna-ar-matrici savienojumu zudums (*Kastelan and Massari*, 2007; *Ernst et al.*, 2013).

Matrices metaloproteināzes (MMPs) ir svarīgi šūnu enzīmi. MMP-9 ir gelatināze, kas sašķeļ denaturētas kolagēna un želatīna molekulas (*Visse and Nagase*, 2003). Tā ir cieši saistīta ar malignizācijas procesu (*Patel*, 2007), veicina apoptozi (*Gunduz et al.*, 2006) un izraisa bazālās membrānas (BM) pārrāvumus (*Zhou et al.*, 2001), lai gan ādas LP gadījumā malignizēšanās risks ir mazāks par 1% (*Sigurgeirsson and Lindelof*, 1991).

Dermatoskopija ir neinvazīva vizualizācijas metode, kas plaši tiek lietota ne tikai ādas audzēju diagnostikā un ādas jaunveidojumu novērtēšanā, bet arī ādas infekciju gadījumos, matu un nagu struktūras novērtēšanā, ādas asinsvadu vizualizācijā. Atsevišķi dermatoskopiskie diagnostikas kritēriji tiek aprakstīti literatūrā, bet dati ir ierobežoti (*Lallas et al.*, 2012) un tiem nav skaidri zināma klīniska, patoģenētiska vai prognostiska nozīme.

Pieejamie ultrastrukturālie LP dati ir nepilnīgi. Atsevišķu klīnisko gadījumu analīze demonstrē bojājumu šūnu savienojumus un BM pārrāvumus (Hirota and Osaki, 1992).

Nepieciešamība izprast ādas struktūras izmaiņas dažādos ādas LP klīniski morfoloģiskajos gadījumos, kā arī korelēt tās ar mūsdienu instrumentālajām dermatoloģijas klīnikas metodēm, lai paplašinātu zināšanas par LP patoģenēzi, raksturo izvēlētās tēmas nozīmīgumu. Plašāku informāciju par slimības patoģenēzi var sniegt vairāku vienlaikus izmantotu morfoloģisko metožu kopums, tajā skaitā gaismas mikroskopija, elektronmikroskopija un imūnhistoķīmiskās metodes, kā arī ādas bojājumu virsmas vizualizācijas metode – digitālā dermatoskopija.

Darba mērķis

Ādas *lichen planus* bojājumu klīnisks, dermatoskopisks un morfoloģisks raksturojums, nosakot uz slimības aktivitāti attiecināmas īpašības; audu materiāla morfofunkcionālā izpēte ar mērķi padziļināt mūsu zināšanas par slimības patoģenēzi.

Darba uzdevumi

Promocijas darba mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Apkopot *lichen planus* pacientu demogrāfiskos un klīniskos datus.
2. Veikt ādas izsitumu digitālo dermatoskopiju un novērtēt to dermatoskopiskos parametrus: asinsvadu morfoloģiju un novietojumu, ādas fona krāsu, pigmentācijas un Vikhema tīkliņa klātbūtni.
3. Izvērtēt izmaiņas audu un šūnu līmenī dažādos ādas *lichen planus* apakštipos, izmantojot rutīnas krāsošanas un histoķīmijas metodes.

4. Izpētīt un puskvantitatīvi novērtēt CK15 imūnekspressiju mata folikula un epidermas keratinocītos *lichen planus* gadījumā.
5. Izpētīt imūnās sistēmas S100 pozitīvo šūnu līdzdalību *lichen planus* patogēnēzē, nosakot to ekspresiju pacientu ādā.
6. Pētīt matricēs ārpusšūnas matricēs komponentu degradējoša enzīma – MMP9 ekspresiju *lichen planus* audos, noskaidrot enzīma nozīmi slimības patogēnēzē.
7. Izpētīt keratinocītu bojāejas īpatnības veicot TUNEL reakciju un kvantitatīvi novērtējot apoptotisko šūnu indeksu dažādos epidermas slāņos, kā arī analizēt *lichen planus* skartās ādas pārmaiņas keratinocītu citoskeletā šūnu līmenī un bazālās membrānas apvidū, izmantojot elektronmikroskopijas metodi.
8. Pārbaudīt, vai slimības gaitas un prognozes rādītāji korelē ar ādas biopsijas histopatoloģijas un dermatoskopijas iezīmēm.

Darba hipotēze

1. Ādas *lichen planus* apakštipus un slimības procesa aktivitāti raksturo noteikta klīniska, dermatoskopiska un morfoloģiska aina.
2. Šūnu diferenciācijai un bojāejai, ārpusšūnas matricēs pārbūvei un imūnās sistēmas šūnu iesaistei ir nozīme ādas *lichen planus* patogēnēzē.

Darba novitāte

Promocijas darbā veikta klīnisko datu apkopošana pacientiem, kurus skāris *lichen planus*, konkrētā laika posmā vienā dermatoloģijas klīnikā Latvijā. Šajā pētījumā, paralēli klīnisko un instrumentālo datu analīzei, pirmo reizi

veikta ādas *lichen planus* bojāto audu izpēte, vienlaikus izmantojot dažādas morfoloģiskās metodes – histokīmiskās, imūnhistokīmiskās (MMP-9, CK15, S100), TUNEL metodi un elektronmikroskopiju. Pacientiem veikta dermatoskopija diagnostiskos un slimības gaitas prognostiskos nolūkos. Līdz šim šādi dati pasaules literatūrā ir aprakstīti atsevišķi, bet kompleksi dati nav publicēti.

Mērķa populācija

Mērķa populācija ir Rīgas 1. slimnīcas Ādas un seksuāli transmisīvo slimību klīniskā centra uzskaitē esošie pacienti ar ādas *lichen planus* no 2008. līdz 2014. gadam. Pozitīvai kontrolei tika izmantots astoņu psoriāzes pacientu audu materiāls no arhivētā ādas biopsijas materiāla Rīgas 1. slimnīcas Ādas un seksuāli transmisīvo slimību klīniskā centra. Negatīvai kontrolei tika izmantots vienpadsmit brīvprātīgo materiāls bez iekaisīgām ādas slimībām anamnēzē un bez esošām vizuālām izmaiņām uz ādas.

Sadarbības partneri

1. Rīgas 1. slimnīcas Ādas un seksuāli transmisīvo slimību centrs (dr. M. Skudra).
2. RSU Fizikas katedra (lektore V. Cauce).

Materiāli tehniskais nodrošinājums

Pētījuma projektam lietoti materiāli tehniskie līdzekļi, izmantojot RSU AAI Starpkatedru elektronmikroskopijas laboratorijas un Rīgas 1. slimnīcas Ādas un seksuāli transmisīvo slimību klīniskā centra iespējas, kā arī Rīgas Stradiņa universitātes Doktora studiju granta sniegtās iespējas.

Personīgais ieguldījums

Promocijas darba autore veica: pētījuma plānošanu, literatūras analīzi, arhivētā audu materiāla atlasīšanu, pacientu klīnisko datu apkopošanu no medicīniskām kartēm, imūnhistoķīmisko marķieru izvēli, pacientu iesaistīšanu un ādas biopsiju veikšanu, imūnhistoķīmisko metožu un TUNEL reakcijas veikšanu, reakcijas rezultātu mikroskopisko analīzi audu paraugos, audu griezumam analīzi elektronu mikroskopā, ādas izsitumu dermatoskopisko analīzi, makrofotogrāfiju un mikrofotogrāfiju veikšanu un datu statistisko apstrādi.

Ētiskie aspekti

Pētījuma veikšanai saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja 2012. gada 27. septembrī (skat. pielikumā).

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. *Lichen planus* epidemioloģija

LP ir hroniska iekaisuma un imūnsistēmas izraisīta slimība, kas skar ādu, nagus, matus un gļotādu. LP pieder pie papuloskvamozajām dermatozēm, kuru primārā etioloģija nav zināma (Fox and Odom, 1985). Precīza LP izplatība nav zināma. Pieaugušajiem ādas LP sastopams 0,2–1 % no populācijas (Shiohara and Kano, 2012).

1.2. *Lichen planus* klīniskā aina

Primārie ādas bojājumi ir niezošas, dažādas formas un lieluma, violeti sārtas, plakanas papulas jeb mezgliņi (Le Cleach and Chosidow, 2012). Ādas bojājumi var rasties jebkurā lokalizācijā, tomēr visbiežāk skar plaukstu, muguras, ekstremitāšu un ģenitāliju ādu (McCall and Lawley, 2008). Ādas LP izdala vairākus klīniski morfoloģiskos apakštipus atkarībā no izsitumu (I) lokalizācijas, (II) konfigurācijas un (III) patohistoloģiskās atradnes: (I) plaukstu un pēdu, gļotādu, nagu, skalpa, inverss, eritrodesmisks; (II) gredzenveida, lineārs; (III) papulārs jeb klasisks LP (*lichen ruber planus* (LRP)), hipertrofisks, atrofisks, vezikulobullozs, erozīvs/čūlainis, folikulārais (*lichen planopilaris* (LPP)), aktīniskais, pigmentētais, perforējošais.

1.3. *Lichen planus* skartās ādas vispārējais morfoloģiskais raksturojums

Klasiskās histopatoloģiskās LP pazīmes ietver blīvu, jostai līdzīgu limfohistiocitāru infiltrātu dermas-epidermas robežslānī, hiperkeratozi vai ortokeratozi, hipergranulozi, neregulāru „zāģa zobu” akantozi, bazālo šūnu

vakuolāru deģenerāciju, dzeloņainā slāņa spongiozi un apoptotisku keratinocītu klātbūtni (Gorouhi et al., 2014).

1.4. *Lichen planus* dermatoskopiskais raksturojums

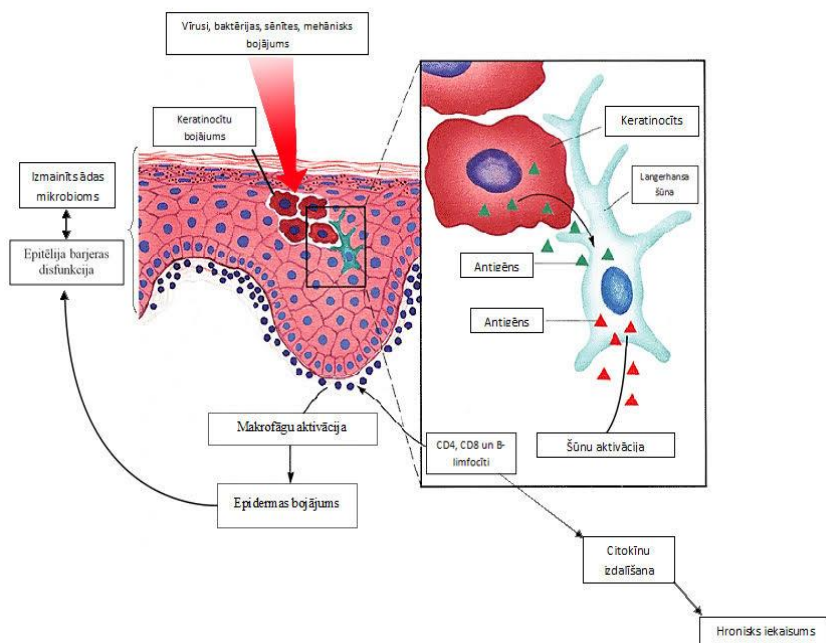
Dermatoskopija ļauj vizualizēt Vikhema tīkliņi (VT), kas uzskatāms par jutīgu un specifisku kritēriju LP diagnozei. VT ir novērots kā apaļas, lineāras, kvadrātveida vai gredzenveida baltas struktūras, no kurām var izveidoties gan smalkas, gan arī platas arboriformas projekcijas, kurām apkārt redzami punktaini vai lineāri asinsvadi, kas izceļ projekcijas (Lallas et al., 2014). Dermatoskopiski iespējams izšķirt divus dažādus LP hiperpigmentācijas tipus: brūngani izkliedēto formu, kas, iespējams, saistīta ar epidermas pigmentāciju, un dziļāko, granulu tipa, kas savukārt atbilst pigmentācijai dermas melanofāgos (Vázquez-López et al., 2003).

1.5. *Lichen planus* patoģenēze

Slimības patoģenēzē iesaistīti specifiski mehānismi, kā piemēram, antigēna prezentācija, T limfocītu aktivācija, šūnu bojāeja, un nespecifiski mehānismi, kā piemēram, tuklo šūnu degranulācija, metaloproteināžu aktivācija (Sugerman et al., 2002). Slimībai ir izteikta hroniska un recidivējoša gaita, kas daļēji tiek skaidrota ar transformējošā augšanas faktora-beta (TGF- β) iesaistīšanos (Gorsky et al., 2004). Iesaistītie citokīni iekļauj interferonu- γ (IF- γ), tumoru nekrozes faktoru- α (TNF- α) (Sugerman et al., 2002), arī no kodola faktora- κ B (NF- κ B) atkarīgos citokīnus, kā piemēram, interleikīnu-1 α (IL-1 α), IL-6 un IL-8, kā arī citas ar apoptozi saistītas molekulas (Lehman et al., 2009).

1.5.1. Citotoksisko T limfocītu nozīme *lichen planus* patoģenēzē

LP iekaisuma šūnu infiltrātā var atrast gan CD4+, gan CD8+ T limfocītus, pārsvarā tieši pēdējais limfocītu veids bojājumos ir dominējošais (Wolff and Johnson, 2009). Ir demonstrēts, ka aktivētie T-limfocīti var inducēt bazālo keratinocītu apoptozi (Hussein, 2007). LP patoģenēzes shematiskais attēlojums aplūkojams 1.1. attēlā.



1.1. attēls. LP patoģenēze*

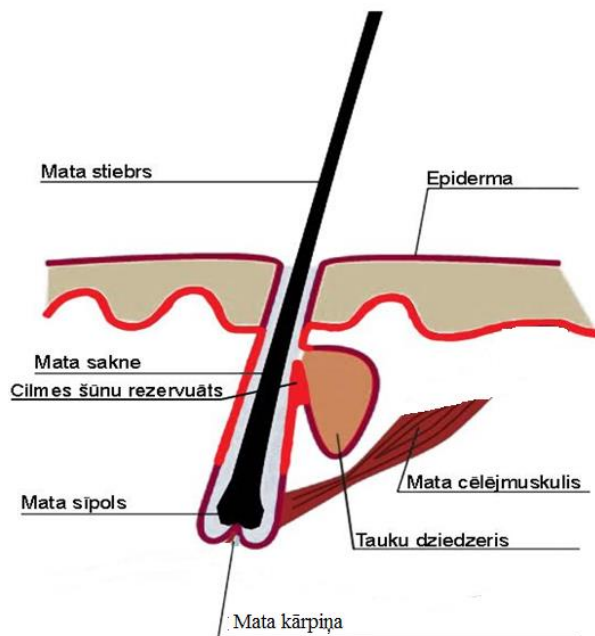
*Modificēts pēc Rubin et al., 2008; Baek and Choi, 2017

1.5.2. Dendrītisko šūnu nozīme *lichen planus* patogēnēzē

S100 proteīni tiek ekspresēti normālajā un slimajā ādā (Eckert et al., 2004; Santoro et al., 2005), un to izplatība keratinocītos ir dažāda (Broome et al., 2003; Schonthaler et al., 2013). S100+ ir arī dendrītiskās šūnas (DŠ), kuras ir iesaistītas antigēna prezentācijās, dzīšanas un atjaunošanās procesos, un kuru skaits ir izteikti paaugstināts LP gadījumā (Lee et al., 1996).

1.5.3. Citokeratīna 15 nozīme *lichen planus* patogēnēzē

Noteikts, ka epiteliālās mata folikula cilmes šūnas (eMFCŠs) atrodas mata pacelšanas muskuļa sākuma vietā mata saknes ārējās maksts bazālajā slānī (Harries and Paus, 2010), un tās regulē epidermas atjaunošanos pēc bojājuma (Paus and Cotsarelis, 1999). Saskaņā ar rezultātiem, kurus publicējuši vairāki vadošie pētnieki (Sabeti et al., 2013; Abbas and Bhawan, 2011; Abbas and Mahalingam, 2009; Kloepper et al., 2008), citokeratīns 15 (CK15), cilmes šūnu marķieris, iezīmē šūnas cilvēka mata folikula cilmes šūnu rezervuāra rajonā, mata saknes ārējās maksts bazālajā slānī, epidermas bazālajā slānī (1.2. attēls) un ekrīnajos dziedzeros. Turklāt noteikts, ka iekaisīgs šūnu infiltrāts, kas atrodas rezervuāra rajonā, var izteikti ietekmēt mata folikula cilmes šūnu deficītu LPP gadījumos, kas skaidrotu permanento matu zudumu (rētainā alopecija), kuru novēro LPP gadījumā (Al-Refu, 2012).



1.2. attēls. Shematisks attēlojums šūnām, kas ekspresē CK 15*

CK15 ekspresija █

*Modificēts pēc Hoang et al., 2009

1.5.4. Matrices metaloproteināzes-9 nozīme *lichen planus* patoģenēzē

Matrices metaloproteināzes (MMPs) pieder cinka atkarīgo endopeptidāžu saimei, kas spēj veikt audu ārpusšūnas matricas komponentu degradāciju un pārbūvi. Zhou ar darba grupu (2001) ziņoja, ka T-šūnas no orālā LP bojājumiem sekretē vairāk MMP-9 nekā kontrolē, un izteica domu, ka T-šūnu radītās MMP-9 varētu būt nozīmīgas LP patoģenēzē, novedot pie BM pārrāvumiem un veicinot apoptozi (Zhou et al., 2001).

1.5.5. Programmētās ādas šūnu nāves jeb apoptozes nozīme *lichen planus* patoģenēzē

LP gadījumā apoptozes process, ko ierosinājuši CD8+ citotoksiskie T-limfocīti un naturālie killeri, norit pēc perforīna/granzīma ceļa vai Fas/Fas ligandu ceļa, kad citotoksiskie proteīni tiek izdalīti, lai ierosinātu disseminēto keratinocītu nāvi (*Drogoszewska et al.*, 2014; *Saleh et al.*, 2014; *Gaber et al.*, 2014; *Su and Chung*, 2014; *Sugerman et al.*, 2002; *Neppelberg et al.*, 2001). Tomēr šīs slimības gadījumā šūnu bojāeju, kuru novēro pat bez T-šūnu klātbūtnes, var raksturot arī ar šūna-ar-šūnu vai šūna-ar-matrici kontaktu zudumu (*Ernst et al.*, 2013; *Neppelberg et al.*, 2001).

2. MATERIĀLS UN METODES

2.1. Izpētes materiāls un tā iedalījums grupās

2.1.1. *Lichen planus* pacientu atlase

Pētījums ir kombinēts laikā. Retrospektīvo daļu veido dati no pacientu vēsturēm laika periodā no 2008. gada līdz 2012. gadam. Pētījuma prospektīvais posms ietver laika periodu no 2012. gada līdz 2014. gadam. Pētījumā tika iekļauti Rīgas 1. slimnīcas Ādas un STS klīniskā centra pacienti, kuru diagnoze klīniski un morfoloģiski ir LP. Kopā izveidotas 6 pacientu grupas: (I) LRP, (II) hipertrofisks LP, (III) atrofisks LP, (IV) vezikulobullozs LP, (V) pigmentētais LP un (VI) LPP. Folikulu jeb LPP sadalīts apakšgrupās, atkarībā no ādas bojājuma lokalizācijas: a) ķermeņa LPP un b) skalpa LPP.

2.1.2. Kontroles materiāla raksturojums

Pētījuma rezultātu objektivizācijas un ticamības palielināšanai tika veidotas divas kontroles grupas – pozitīvā un negatīvā. Pozitīvai kontrolei tika izmantots astoņu pacientu materiāls, kuru diagnoze ir plātnišveida psoriāze jeb vulgārā psoriāze (*Psoriasis vulgaris*). Negatīvai kontrolei tika izmantots vienpadsmit brīvprātīgo materiāls bez iekaisīgām ādas slimībām anamnēzē un esošām vizuālām izmaiņām uz ādas. Šīs kontroles grupas ādas audu materiāls tika iegūts veicot ādas biopsiju Rīgas 1. slimnīcas Ādas un STS klīniskā centrā.

2.2. Izmeklēšanas metodes

2.2.1. Klīnisko datu iegūšana un apkopošana

Pētījumā tika iekļauti 117 pacienti no 16 līdz 89 gadu vecumam, kuru diagnoze ir ādas LP. Tika ievākti pacientu demogrāfiskie dati, ietverot dzimumu un vecumu. Klīniskie dati ietvēra sūdzības par ādas niezi, ādas LP izsitumu ilgumu mēnešu un gadu lielumos, lokalizāciju, izsitumu raksturojumu. Ādas izsitumu lokalizācijas raksturojumam tika izveidotas pacienta topogrāfiskās kartes.

Klīniskā aina fotodokumentēta pirmajā vizītē, izmantojot digitālo fotokameru (Nikon Coolpix P500), pirms tam novēršot jebkādas fiziskas personas identificēšanas iezīmes (rotaslietas, tetovējumi, pīrsingi, profila tēls).

2.2.2. Dermatoskopijas metode

Pacientu primārie izsitumi (2 gab.) izmeklēti, izmantojot digitālo dermatoskopu microDERM® (Visiomed, Germany), pirms terapijas uzsākšanas. Dermatoskopiskais attēls fotodokumentēts, izmantojot digitālā dermatoskopa sistēmu (oriģinālais palielinājums $\times 15$, $\times 30$ vai $\times 50$). Dermatoskopisko novērtējumu veica viens ārsts (Ilze Upeniece – promocijas darba autore). Dermatoskopiskajā novērtējumā iekļauti šādi parametri: (I) asinsvadu morfoloģija (punktveida, lineāri, punktveida + lineāri); (II) asinsvadu novietojums (vienmērīgs, plankumos, perifērīks); (III) ādas fona krāsa (sarkana, t.i. spilgti sarkana krāsa, gaiši sarkana krāsa, t.i. gaistoši sarkana, dzeltenīga); (IV) baltu šķērsvītrotu līniju klātbūtne (Vikhema tīkliņš) un (V) hiperpigmentācijas klātbūtne (virspusēja izkliedēta pigmentācija, lokalizēta granulu tipa pigmentācija).

2.2.3. Ādas biopsijas veikšana

Prospektīvajā pētījuma daļā pacientiem veiktas divas ādas biopsijas, kas tika izmantotas audu analīzei gaismas un elektronu mikroskopā. Ādas biopsija tika veikta, izmantojot *Punch* (perforatora) tehniku.

2.2.4. Histoloģijas krāsošanas metodes

Ādas biopsijas paraugi sagatavoti krāsošanai ar hematoksilīnu un eozīnu atbilstoši rekomendācijām literatūrā (*Celis, 1994*). Hematoksilīna un eozīna krāsojums bija nepieciešams, lai veiktu pārskata morfoloģisko analīzi pēc noteiktiem parametriem (*Gorouhi et al., 2014; Wolff et al., 2016*). Ādas strukturālās izmaiņas analizētas, vadoties pēc *Olsen et al.* vadlīnijām (2003) un *Tandor et al.* rekomendācijām (*Olsen et al., 2003; Tandon et al., 2008*). *Verhoeff-Van Gieson* metode un krāsošana ar toluidīnzilo tika izmantota, lai labāk izvērtētu dermas saistaudu šķiedru – elastīgo, kolagēno izvietojumu un daudzumu, tā piemēram, fibrozes gadījumos.

2.2.5. Imūnhistoloģijas metodes

Imūnhistoloģijas metode bija nepieciešama, lai noteiktu antigēna esību un tā lokalizāciju pacientu audos (*Celis, 1994*). Sekojot ražotājfirmu rekomendācijām, pētījumā izmantotas trīs dažādas vizualizācijas sistēmas. Antigēns S100, CK15 un MMP-9 tika izmantotas imūnhistoloģijas metodei. Imūnhistoloģisko reakciju rezultāti tika novērtēti gan kvantitatīvi, gan puskvantitatīvi.

2.2.6. TUNEL metode

Programmētas šūnu nāves jeb apoptozes noteikšanai izmantota terminālās dezoksinnukleotidiltransferāzes dUTP nik gala iezīmēšanas (*terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick end-labeling*) metode (TUNEL). Apoptozes marķieru ekspresijas novērtējums tika veikts nosakot apoptozes indeksu (AI) (Brant et al., 2008).

2.2.7. Caurstarojošās elektronmikroskopijas metode

Ādas audu materiāls elektronmikroskopiskai analīzei sasmalcināts 1 mm³ gabaliņos un no tā gatavots materiāls ieguldīšanai epoksīda sveķu maisījumā atbilstoši *Celis* rekomendācijām (Celis, 1994).

No epoksīda sveķos ieguldītā audu materiāla, izmantojot ultramikrotomu (Y2088, LKB, Zviedrija), izgatavoti 1-2 mkm biezi griezumī jeb pusplānī griezumī un tad izgatavoti 60–80 nm biezi jeb ultraplānī griezumī.

Audu analīze sāka elektronmikroskopa (JEOL firmas elektronmikroskopā JEM 1011, Japāna) palielinājumā no $\times 2000$ līdz $\times 3000$, tad pakāpeniski pēc nepieciešamības izvēloties lielāku palielinājumu līdz $\times 40000$. Pētījuma mērķiem derīgo šūnu griezumī tika analizēti, aprakstīti un, ja nepieciešams, fotografēti izmantojot Kodak firmas fotofilmiņas (SO–163, Kodak, Rochester, N.Y.).

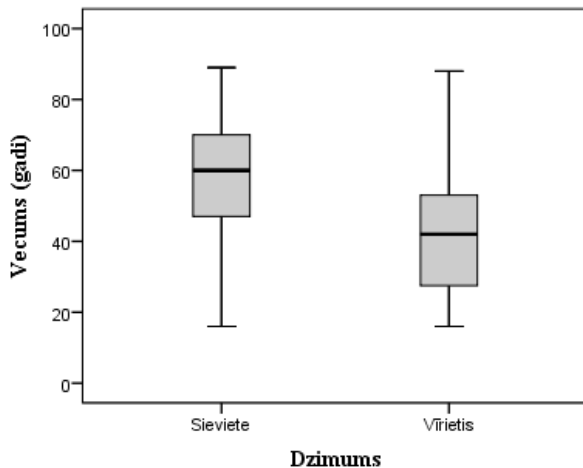
2.2.8. Statistiskās datu apstrādes metodes

Kvantitatīvie dati tika attēloti, izmantojot vidējos rādītājus $\pm$ standartnovirze (SD) un kā mediānas ar interkvartīlo diapazonu (IQR). Kategoriju lielumi kā biežums un procenti pārbaudīti, izmantojot Kolmogorova-Smirnova testu, lai noteiktu iespējamās atšķirības starp paraugiem. Pētījumā iegūto datu izvērtēšanai izmantotas neparametriskās statistikas metodes, lai salīdzinātu atšķirības starp LP apakštipiem un audu struktūrām. Dažādu grupu lokalizāciju salīdzināšanai pa pāriem pielietots *Wilcoxon Signed Ranks* tests, *Friedman* tests un *Chi-Square* tests. Dispersijas analīze (ANOVA) tika izmantota ar *Post Hoc Test*, *Bonferroni* korekciju. Lielumi $p < 0,05$ tika uzskatīti par nozīmīgiem. Statistiskajai analīzei tika izmantota programma SPSS 21.0 versija.

3. REZULTĀTI

3.1. *Lichen planus* pacientu demogrāfisko datu un klīnisko izmeklējumu rezultāti

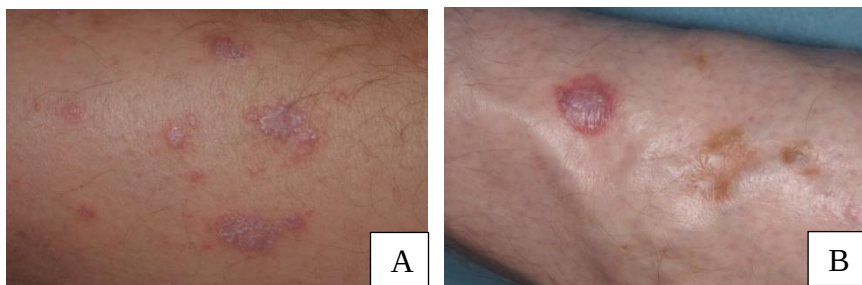
Kopā pētījumā iekļauti 117 pacienti vecumā no 16 līdz 89 gadiem. To vidējais vecums bija 51,9 (SD 18,9) gadi. Pētījumā iekļauti 43 (36,8 %) vīrieši un 74 (63,2 %) sievietes. Vīriešu vidējais vecums bija 42,4 (SD 17,4) gadi, minimālais vecums 16 gadi, bet maksimālais 88 gadi. Sieviešu vidējais vecums bija 57,6 (SD 17,6) gadi, minimālais vecums 16 gadi, bet maksimālais 89 gadi. Vīriešu vidējais vecums 42,4 (SD 17,4) gadi statistiski nozīmīgi atšķīrās no sieviešu vidējā vecuma – 57,6 (SD 17,6) gadi ($p < 0,001$) (3.1. attēls).



3.1. attēls. Pacientu vecums

Vīriešiem lielākā ir vecuma grupa 31-60 gadi (46,3 %, $n = 19$), bet sievietēm grupa >60 gadi (47,9 %, $n = 34$), šīs atšķirības ir statistiski nozīmīgas ($p = 0,001$).

Visbiežāk klīniski novēroja poligonālas, cianotiski sārtas, spīdīgas papulas galvas, rumpja un ekstremitāšu ādā. Daudzviet elementu virspusē novērota sīkplēkšņu, blīvi pielipusi, balta zvīņa. Nereti klīniska atradne bija hemorāģiskas punktveida krevēlītes, kas norādīja uz niezes klātesamību. Slimības regresijas stadijās novēroja hiperpigmentētus brūnas krāsas plankumus (3.2. attēls).

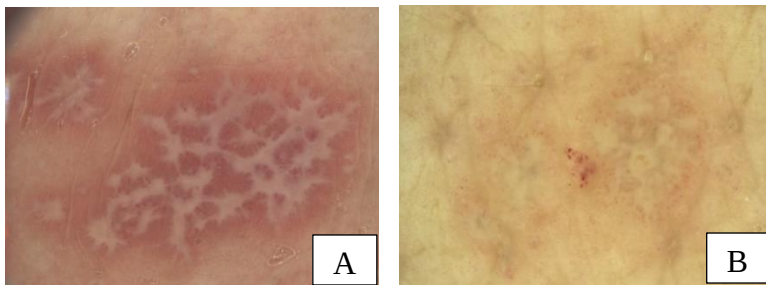


3.2. attēls. **LP klīniskā aina**

A) Poligonālas, plakanas, purpuras papulas. Vikhema tīkliņš – balts tīklojums papulas virspusē; B) Apakšstilba ādā LP papula ar blīvi pielipušām zvīņām un hiperpigmentēti brūni plankumi, kas atbilst iepriekšējo LP primāro elementu atrašanās vietai

3.2. Dermatoskopiskās izmeklēšanas rezultāti

Trīspadsmit pacientiem veikta digitālās dermatoskopijas izmeklēšana un analizēti 2 LP elementi dažādās ādas lokalizācijās (3.3. attēls). Prospektīvajā pētījuma daļā iekļautas 9 sievietes un 4 vīrieši. Kopā analizēti 26 LP elementi, kur klīniski morfoloģiskā diagnoze bija LRP.



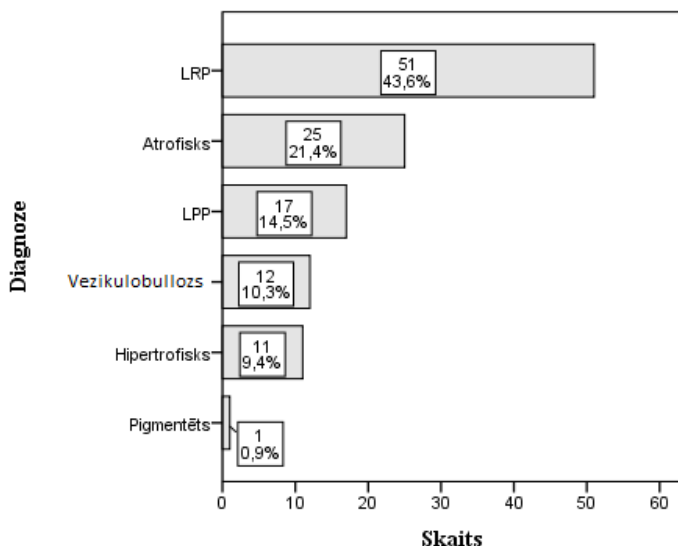
3.3. attēls. LP dermatoskopiska aina

A) Uz sarkana fona baltas šķērsvītrotas līnijas jeb Vikhema tīkliņš, punktveida un lineāri asinsvadi ar perifērisku izvietojumu; B) Ādas bojājums regresīvā fāzē - dzeltenīgs fons ar punktveida asinsvadiem un Vikhema tīkliņu, izkliedēta pigmentācija

Punktveida + lineāri asinsvadi bija bieža LP izpausme (53,8 %). Vikhema tīkliņš novērots vairums LP elementos (73,1 %). Novērots, ka elementos, kur nav Vikhema tīkliņš, bija vienmērīgs vai plankumains asinsvadu novietojums, savukārt visiem elementiem ar perifērisku asinsvadu novietojumi (50,0%, $n = 13$) bija Vikhema tīkliņš ($p = 0,003$). Izkliedēta gaiši brūna viendabīga pigmentācija novērota 15 LP elementos, savukārt lokalizēta granulu tipa pigmentācija – 8 LP elementos. Deviņos LP elementos bija abi pigmenta veidi.

3.3. Rutīnas un histokīmijas krāsošanas metožu analīzes rezultāti

Pētījumā ietvertajā periodā diagnosticēti 6 no 9 LP klīniski morfoloģiskiem apakštipiem: LRP, vezikulobullozs, pigmentētais, hipertrofisks, atrofisks un LPP. Biežākais LP apakštips bija LRP (43,6 %, $n = 51$). Visretākā LP apakšforma bija pigmentētais (0,9 %, $n = 1$). Pacientu skaita sadalījums pēc LP klīniski morfoloģiskajiem apakštipiem apkopots 3.4. attēlā.



3.4. attēls. **Pacientu skaita sadalījums pēc LP klīniski morfoloģiskajiem apakštipiem**

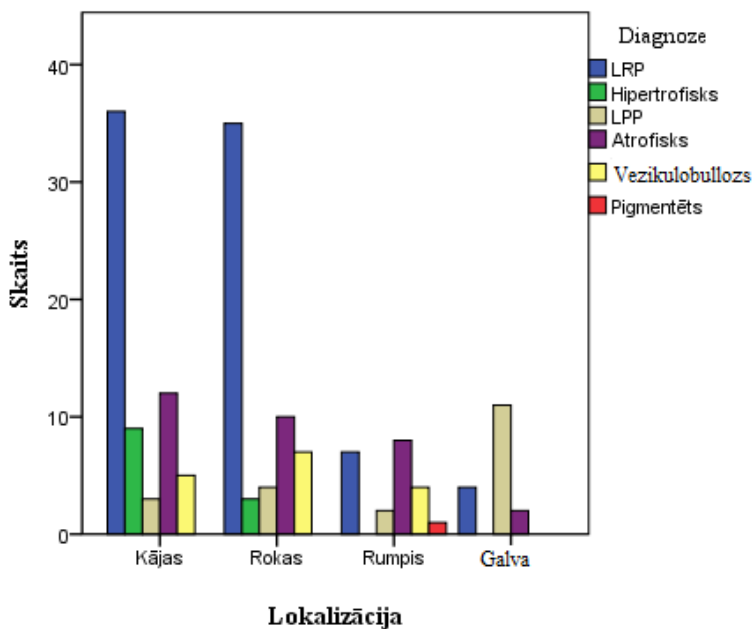
Jaunākā pacientu populācija novērota hipertrofiska LP gadījumā, bet vecākā – atrofiska un vezikulobulloza LP gadījumā, kur attiecīgi vidējais vecums 43,7 (SD 16,2), 61,1 (SD 19,4) un 60,1 (SD 16,1) gadi.

Vīriešu dzimuma īpatsvara dominance novērota LRP, hipertrofiska un vezikulobulloza LP gadījumā (46,5 %, 16,3 %, 11,6 %) atšķirībā no citiem LP apakštipiem.

Lokalizēta slimības forma novērota 92 (78,6 %) gadījumos, bet disseminētā forma 25 (21,4%) gadījumos. Ādas nieze novērota 100 (85,5 %) gadījumos. Statistiski nozīmīgas atšķirības starp procesa lokalizāciju vai disseminizāciju un niezi nenovēro ($p = 0,115$). Biežākā LP lokalizācija bija kāju āda (63,3 %, $n = 74$), rokas (53 %, $n = 62$), savukārt rumpis nedaudz retāk (41,2 %, $n = 47$) un retākā lokalizācija bija galva (14,5 %, $n = 17$). Kopumā,

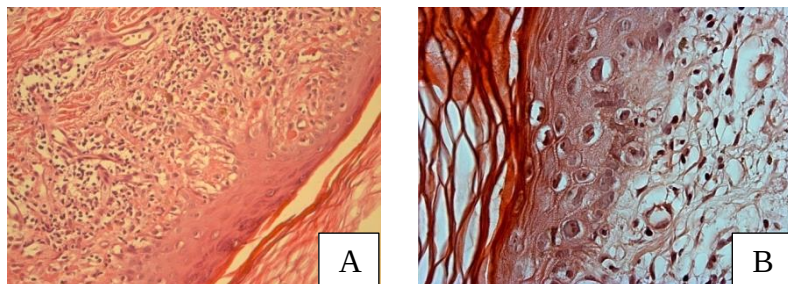
izvērtējot pēc kopējā pacientu skaita, visbiežākā LP lokalizācija bija kājas (39,9 %) un rokas (36,2 %), bet visretākā lokalizācija bija rumpis (13,5 %) un galva (10,4 %).

Roku un kāju ādā visbiežāk novēro LRP (59,3 %, 55,4 %), savukārt rumpja ādā visbiežāk atrofisku LP (36,4 %). Turpretim LPP ir visbiežākais LP apakštips galvas ādā (64,7 %). Skarto ādas rajonu biežums attiecībā pret LP apakštipiem apkopots 3.5. attēlā. Rumpja ādā nebija raksturīgs hipertrofisks LP, bet galvas ādā hipertrofisks un vezikulobullozs LP (0). Galvas ādā visbiežāk izsitumi bija sievietēm attiecībā pret vīriešiem (88,2 %, n = 15; 11,8 %, n = 2). Vīriešiem biežākā LP lokalizācija bija kāju āda (43,1 %, n = 28).



3.5. attēls Skarto ādas rajonu sastopamība atbilstoši LP apakštipiem

Histoloģiskajos preparātos LP raksturo kompakta ortokeratoze, neregulāra akantoze un bazālo šūnu vakuolizācija. Dermas augšējā slānī novēroja jostveida limfocitāru iekaisumu ar atsevišķiem eozinofīliem leukocītiem un plazmocītiem (3.6. attēls).



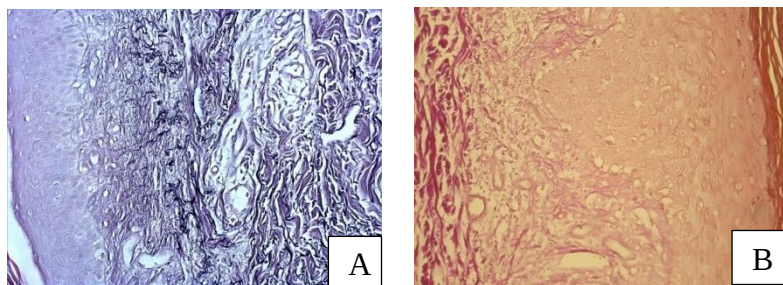
3.6. attēls. **LP mikrofotogrāfija**

- A) Epidermas neregulāra „zāģa zobu” akantoze, bazālo šūnu vakuolizācija. Dermas augšējā slānī jostveida limfocitārs iekaisums ar atsevišķiem melanofāgiem, hematoksilīns un eozīns, $\times 250$; B) Keratinocītu starpšūnu kontaktu bojājumi, hematoksilīns un eozīns, $\times 400$

Svaigos izsitumos dominēja infiltrāts, kas iespiedās epidermā, radot neregulāru akantozi. Diezgan bieži bija redzami arī melanofāgi. Vecos izsitumos infiltrāta blīvums mazinājās, bet melanofāgu skaits pieauga. Vairākos gadījumos gan epidermas bazālajā slānī, gan dermā novēroja homogēnas eozinofīlas struktūras, kas ir keratinocītu paliekas jeb koloīdie ķermenīši.

Hipertrofiskajā LP variantā noteicām būtiskas epidermas pārmaiņas – akantoze, hipergranuloze un hiperkeratoze; savukārt atrofiskā LP variantā – epidermas atrofija, nolīdzinātas kārpīņas, maz izteikta hipergranulācija, perivaskulāra infiltrācija, liels skaits melanofāgu. Folikulārā LP variantā novērojām mata hostijas paplašinājumu, kas bija pildīts ar biezu raga korķi, folikula apvalku lihenoidu bojājumu, vakuolizāciju un spongiozi. Reizēm bija redzama epidermas nodalīšanās no dermas ar *Max-Joseph* spraugu. Šīs izmaiņas raksturoja vezikulobullozu LP variantu.

Dažāda izsituma vecuma kategorijās novērotas infiltrāta intensitātes un šūnu sastāva, asinsvadu atšķirības. Elastīgo un kolagēno šķiedru daudzuma un izvietojuma atšķirības, kā arī dermas fibrozes esība tika pētītas, izmantojot *Verhoeff-Van Gieson* histokīmijas metodi (3.7. attēls).



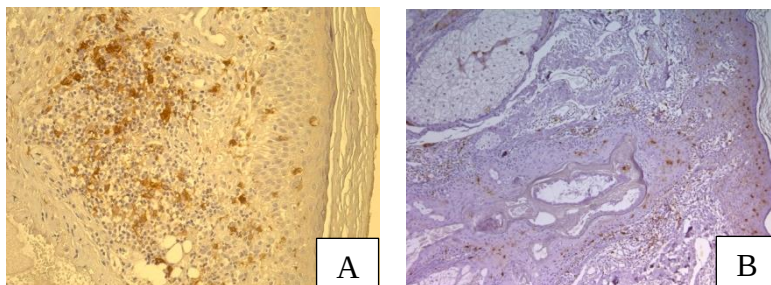
3.7. attēls. **A) LP mikrofotogrāfija: elastīgo šķiedru morfoloģiskā aina**
Verhoeff-Van Gieson, $\times 250$;

B) LP mikrofotogrāfija: kolagēno šķiedru morfoloģiskā aina

Atsevišķas kolagēnās šķiedras papildārā dermā un kūlišu veidā retikulārā dermā,
Verhoeff-Van Gieson, $\times 200$

3.4. Ādas dendrītisko šūnu imūnhistokīmiskā analīze

S100 antigēns ekspresējas šūnas citoplazmas un dažreiz arī šūnas kodolā visu grupu pacientu paraugos (3.8. attēls). Epidermā S100+ šūnas bija vērojamas dzeloņainajā slānī, arī suprabazālajā un bazālajā lokalizācijā. Savukārt dermā S100+ šūnas vērojamas subepidermāli, bieži perikapilāri. S100+ šūnu klātbūtne epidermā konstatēta visos LP apakštipos.



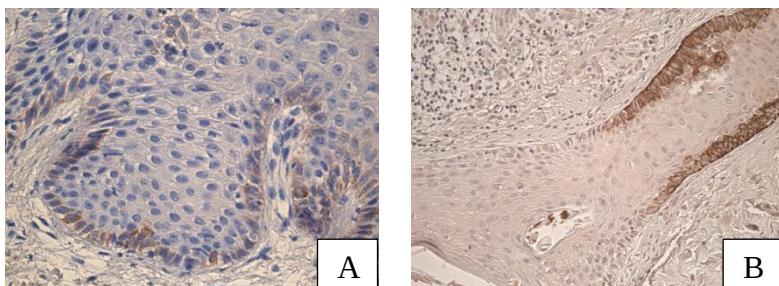
3.8. attēls. **A) LP mikrofotogrāfija: S100+ šūnas epidermā un subepidermālajā iekaisuma infiltrātā;** Hipertrofisks LP, liels S100+ šūnu daudzums dermas iekaisuma infiltrātā, $\times 250$

B) LP mikrofotogrāfija: S100+ šūnas LPP gadījumā; Liels S100+ šūnu daudzums epidermā un ārējā epitēlija makstī LPP skalpa apvidū, $\times 100$

Matu folikulos S100+ šūnas bija vērojamas mata saknes ārējā epitēlija makstī. Ekrīnos un apokrīnos sviedru dziedzeros un tauku dziedzeros S100+ šūnas nenovēroja. Lielākā daļa S100+ dermas šūnu atradās perivaskulāri. LPP pacientiem skalpa apvidus uzrādīja izteiktāku un blīvāku imūno reaktivitāti, salīdzinot ar ķermeņa lokalizāciju. Tomēr kvantitatīvajā novērtējumā nebija atšķirību starp S100 pozitīvajām šūnām epidermā un mata folikulā, analizējot paraugus no LRP un LPP pacientu grupām: ķermeņa LPP 9.0 (IQR 6; 11.0), skalpa apvidus 4.0 (IQR 2.3; 18.8), un LRP 10.5 (IQR 6.0; 14.3). Veiktā epidermas S100 marķēšana psoriāzes paraugos bija praktiski nulle – 0,0 (IQR 0.0; 1.0) un statistiski ticami atšķīrās no iepriekšējām grupām ($p < 0,001$). Imūnhistoķīmiski noteikto S100+ šūnu daudzums subepidermāli LRP paraugos bija statistiski ticami lielāks nekā LPP grupas pacientiem ($p < 0,05$).

3.5. Citokeratīna 15 imūnhistoķīmiskā analīze

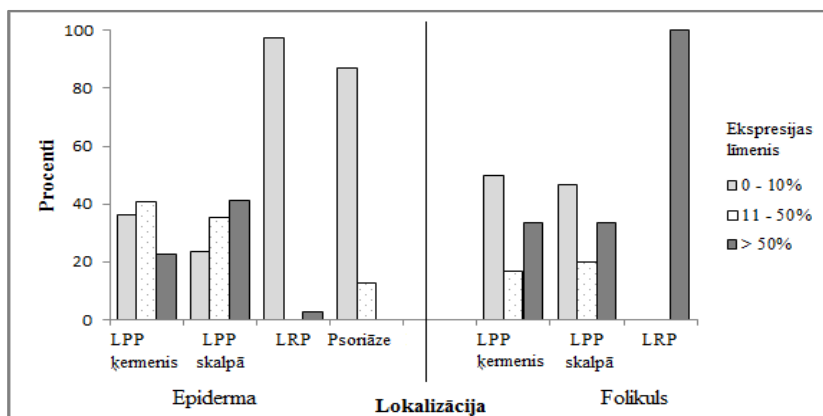
Ar anti-CK15 antivielu CK15 saturoši citoskeleta diedziņi krāsojās brūni. Epiteliālajās šūnās CK15 ekspresija tika novērota epidermas bazālajā slānī, mata folikulu saknes ārējā un iekšējā makstī (3.9. attēls) un ekrīnajos dziedzeros. Iegūtie, puskvantitatīvi izvērtētie un statistiski salīdzinātie rezultāti par epidermālā un folikulārā citokeratīna ekspresiju, liecināja par tās variabilitāti – no tās iztrūkuma un vājas ekspresijas līdz izteiktai ekspresijas pakāpei un ir apkopoti 3.10. attēlā.



3.9. attēls. A) LP mikrofotogrāfija: CK15 ekspresija epidermā, $\times 400$

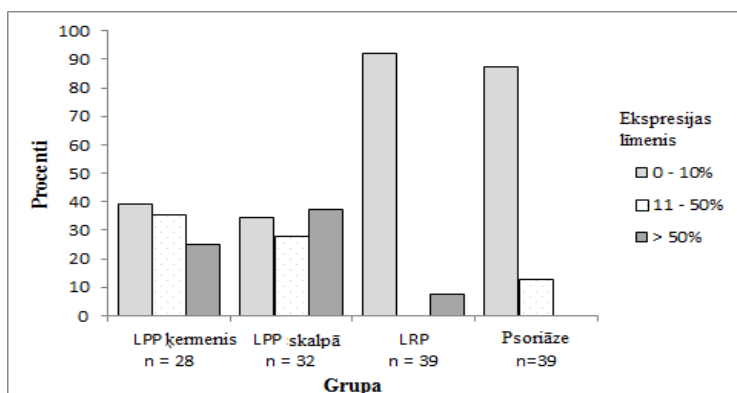
B) LP mikrofotogrāfija: CK15 ekspresija LPP gadījumā

Intensīva (+++) ekspresija folikula saknes līmenī un negatīva (-) līdz vāja (+) ekspresija infiltrāta tuvumā, $\times 250$



3.10. attēls. CK15 ekspresijas izkliedes līmenis epidermas un folikulārajā lokalizācijā pētāmajās grupās

Salīdzinot summāri CK15 ekspresijas līmeņus divās LPP slimības lokalizācijās – skalpa un ķermeņa LPP ar LP un psoriāzes gadījumiem, tika secināts, ka LP un psoriāzes gadījumos (attiecīgi 92,3 un 87,2 % gadījumu) tika uzrādīta vāja CK15 ekspresija, savukārt abiem LPP veidiem pozitīvās imūnekspressijas rezultāti bija vienmērīgi sadalīti starp vāji, vidēji izteikto un intensīvo ($\chi^2 = 32,514$; $df = 4$; $p < 0,001$) (3.11. attēls).

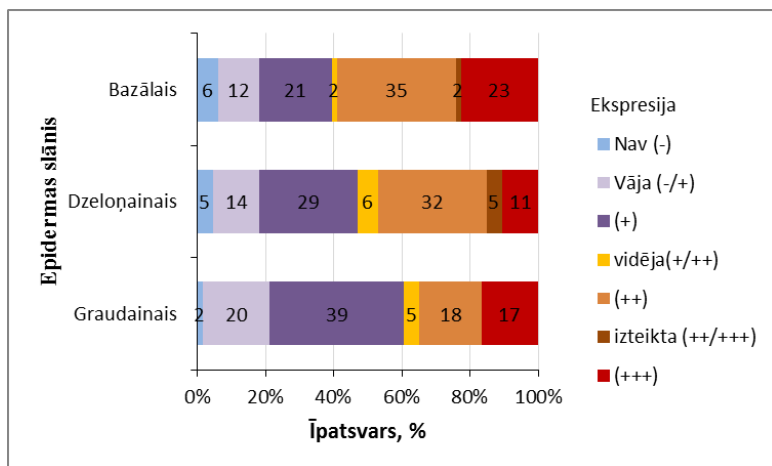


3.11. attēls. CK15 ekspresijas izkliedes līmenis pētāmajās grupās

Gan LPP, gan LRP uzrādīja CK15 pozitīvu ekspresiju mata folikula cilmes šūnu rezervuāra apvidū, it īpaši mata saknes ārējās maksts bazālajā slānī, kas parasti bija intensīva un vidēji izteikta līdz intensīva – iekšējā mata saknes makstī. Pie tam CK15 pozitīvās folikula šūnas uzrādīja izteiktu ekspresijas intensitātes pazemināšanos iekaisuma infiltrāta tuvumā. Epidermālā CK15 ekspresija bija negatīva LRP gadījumos, bet tā bija vērojama atsevišķu epidermas bazālā slāņa keratinocītu citoplazmā LPP gadījumos. Psoriātiskās ādas paraugi demonstrēja nepastāvīgu CK15 ekspresiju epidermas bazālā slāņa keratinocītos, kas parasti bija vērtējama kā vāja.

3.6. Metaloproteināzes-9 imūnhistoķīmiskā analīze

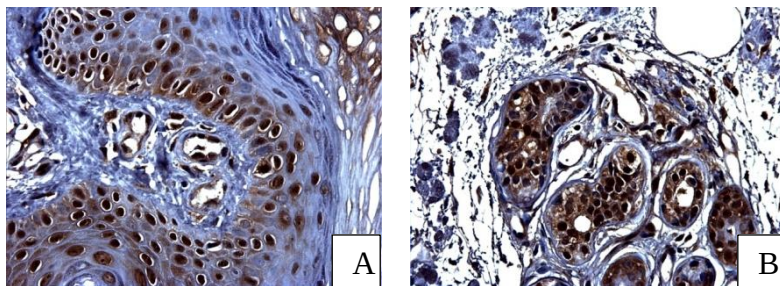
Visās pētāmo grupās šūnu citoplazmas krāsojās brūnas, pozitīvas MMP-9 ekspresijas gadījumā, ar dažādu intensitāti epidermā (3.12. attēls). Arī citās ādas struktūrās tika novērota MMP-9 ekspresija, variējot no negatīvas līdz intensīvai, attiecīgi, infiltrātos – intensīva, sviedru dziedzeros – no vidēji izteiktas līdz intensīvai, tauku dziedzeros – negatīva, mata folikulos – no vidēji izteiktas līdz intensīvai un asinsvadu sienīņā – no negatīvas līdz vājai.



3.12. attēls. **MMP-9 ekspresijas īpatsvars LRP gadījumā**

Salīdzinot MMP-9 ekspresiju 3 epidermas slāņos – bazālajā, dzeloņainajā un graudainajā – noteiktas atšķirīgas MMP-9 ekspresijas intensitātes (3.13. attēls). Demonstrēta statistiski ticama atšķirība imūnhistoķīmiski noteiktai MMP-9 intensitātei LP pacientiem epidermas graudainajā slānī salīdzinājumā ar negatīvās kontroles grupas pacientiem ($p < 0,01$): LRP grupā vairumā gadījumu novēroja vidēji izteiktu līdz intensīvu (+/+++) MMP-9 ekspresiju graudainajā slānī, hipertrofiska LP grupā (+/++), savukārt negatīvās kontroles grupā intensīvu ekspresiju (+++). Salīdzinot MMP-9 ekspresijas līmeņus dzeloņainajā slānī, tika secināts, ka hipertrofiska LP gadījumos tika uzrādīta vājāka (+) MMP-9 ekspresija nekā negatīvās kontroles gadījumos (++) ($p < 0,01$). Jāatzīmē, ka vērojama tendence LRP dzeloņainajā slānī, kur MMP-9 ekspresija ir izteiktāka salīdzinājumā ar hipertrofisko LP, attiecīgi, (++) un (+/++). Analizējot gelatināzes ekspresiju starp epidermas slāņiem vienas grupas ietvaros, novērota statistiski ticama atšķirība negatīvās kontroles grupā: bazālajā slānī vājāka ekspresija nekā graudainajā slānī ($p < 0,05$, (+/++), (+++)) un dzeloņainajā slānī vājāka nekā graudainajā slānī ($p < 0,01$, (++) , (+++)). Atšķirīgs novērojums ir LP grupā

starp bazālo un graudaino slāni, attiecīgi (+/++) un (++) (p < 0,05). Imūnhistoķīmiskās izpētes rezultāti parādīja, ka MMP-9 ekspresija ir intensīvāka bazālajā slānī (++) attiecībā pret dzeloņaino slāni (+/+).

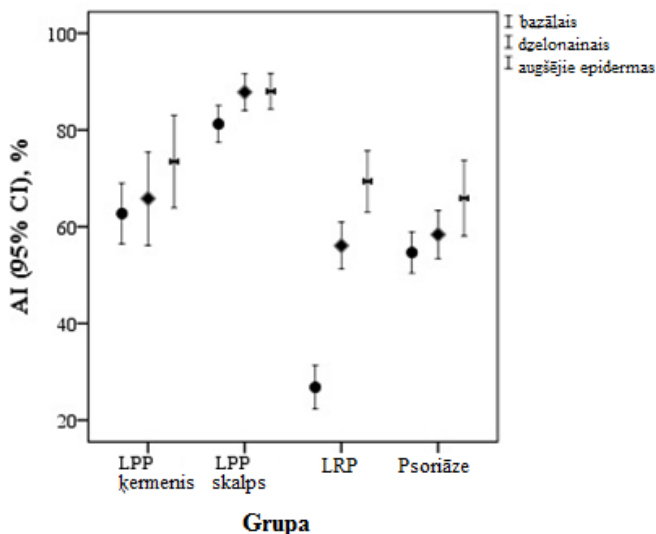


3.13. attēls. A) LP mikrofotogrāfija: MMP-9 ekspresija; Palielinās virzienā no epidermas virsējiem slāņiem (+) uz bazālo slāni (++) (p < 0,05), × 400

B) LP mikrofotogrāfija: MMP-9 ekspresija sviedru dziedzeros, × 400

3.7. TUNEL reakcijas rezultāti un programmētās šūnu nāves novērtējums

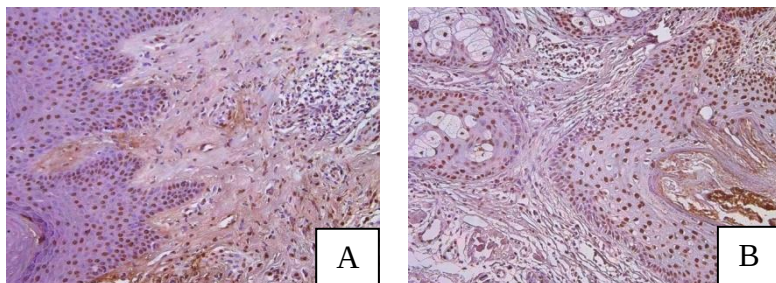
Šūnu kodolu krāsojums TUNEL metodes rezultātā novērots kā brūngans. Pētāmo grupās novēroti atšķirīgi TUNEL reakcijas rezultāti, kas apkopoti 3.14. attēlā.



3.14. attēls. AI novērtējums LRP, LPP skalpa un ķermeņa lokalizācijā un psoriāzes pacientiem

AI bija zemāks LRP grupā nekā LPP grupā (3.15. attēls), uzrādot indeksa palielināšanos virzienā no bazālā līdz augšējiem epidermas slāņiem. Augstākie vērtējumi bija vērojami LPP gadījumos skalpa apvidū; šie rādītāji bija sekojoši – $81,2 \pm 10,7$; $87,8 \pm 10,7$ un $88,0 \pm 10,5$, attiecīgi bazālajam, dzelonainajam un augšējam epitēlija slānim. AI dispersijas analīze (ANOVA) uzrādīja statistiski nozīmīgas atšķirības pacientu grupās bazālajā ($F = 108,7$; $p < 0,001$), dzelonainajā ($F = 29,6$; $p < 0,001$) un augšējā ($F = 10,7$; $p < 0,001$) epidermas slānī. Bazālajā slānī vidējā atšķirība bija 18,49 (95 % CI 10,60–26,39), 35,91 (95 % CI 27,36–44,46), 54,41 (95 % CI 46,62–62,20), 26,57 (95 % CI 17,56–35,57) un 27,84 57 (95 % CI 18,19–37,48), salīdzinot ķermeņa un skalpa LPP, ķermeņa LPP ar LRP, skalpa LPP ar LRP, skalpa LPP ar psoriāzi un LRP ar psoriāzi. Savukārt dzelonainajā slānī un augšējā epitēlija slānī šie mainīgie lielumi bija sekojoši, attiecīgi 21,67 (95 % CI 12,05–31,29), 8,78 (95 % CI -1,37–18,93) un 30,45 (95 % CI 21,05–39,86) un 13,02 (95 % CI

2,91–23,13), 5,42 (95 % CI -5,24–16,09), 18,44 (95 % CI 8,56–28,32), 29,44 (95 % CI 18,21–40,67) un 22,11 (95 % CI 9,7–34,47). Jāatzīmē, ka bez bojātiem apoptotiskiem keratinocītiem, TUNEL pozitīvā reakcija bija vērojama arī dermas iekaisuma infiltrātos un intraepitēliālajos limfocītos, kuri netika atsevišķi uzskaitīti šī pētījuma ietvaros.

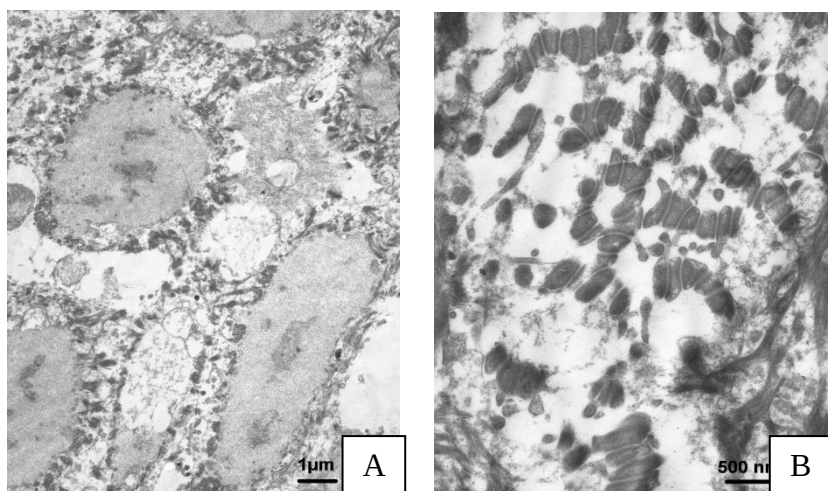


3.15. attēls. **A) LP mikrofotogrāfija: TUNEL+ šūnas epidermā un dermas iekaisuma infiltrātā LRP gadījumā, × 200**
B) LP mikrofotogrāfija: TUNEL+ šūnas LPP gadījumā, × 200

3.8. Epidermas un dermas ultrastruktūras izmaiņas *lichen planus* gadījumā

Caurstarojošā elektronu mikroskopija tika izmantota ar mērķi gūt labāku izpratni par LP patoģenēzi, izpētīt šūnu izmaiņas organoīdu līmenī un šūna-ar-šūnu vai šūna-ar-matrici savienojumu izmaiņas, nosakot keratinocītu citoskeleta nozīmi pētāmajos gadījumos. Astoņiem pacientiem ar LP veikta ultrastruktūras analīze, pamatojoties uz viņu biopsiju materiāla imūnhistoķīmijas analīzes rezultātiem. Bazālā slāņa keratinocīti bieži vien bija atdalīti no bazālās membrānas un uzrādīja dažādas deģeneratīvas izmaiņas. Pētot skarto keratinocītu tonofibrilāro aparātu tika demonstrētas visdažādākās izmaiņas – no bieziem un blīvi novietotiem starpdiedziņu kūlīšiem, savienotiem ar desmosomu diskkiem, un gadījuma starpšūnu telpu paplašinājumi līdz haotisi

novietotiem, pavājinātiem starpdiedziņu kūlīšiem un pat atsevišķiem brīviem desmosomu kompleksiem (3.16. attēls) paplašinātajā starpšūnu telpā, atdalot bojātos keratinocītus ar zemu elektronoptisku citoplazmas blīvumu. Noapaļota, ovāla un neregulāras formas tonofilamentu uzkrāšanās ar reti novietotiem citoplazmas organoīdiem, kurus uzskata par KĶ, tika novērota iekš vai starp deģenerētiem keratinocītiem, kuri tika atdalīti no zemākesošās bazālās membrānas vai atrodas augšējā dermas slānī.



3.16. attēls. A) LP elektronogramma: keratinocītu tonofibrilāra aparāta izteikts bojājums, $\times 5000$; B) Brīvi desmosomālie kompleksi starpšūnu telpā, $\times 12000$

Izmainītā bazālā membrāna bija nevienmērīga ar vietējiem pārrāvumiem vai, tieši otrādi, pāresninājumiem. Dažreiz bazālās membrānas paliekas atradās brīvi dermā un tiem apkārt bija kolagēna šķiedras (3.17. attēls). Tomēr epidermas dzeloņainajā slānī vairumā gadījumu šūnu kontakti labi saglabāti ar atsevišķiem strukturāliem bojājumiem. Audu

materiālā, kur bija maz izteikts šūnu infiltrāts un lihenoids ādas bojājums, novērota saglabāta bazālā membrāna, šūnu kontakti un struktūra.



3.17. attēls. **LP elektronogramma**

Bazālās membrānas fragmenti dermā, tiem piekļaujas kolagēno šķiedru
mikrofibrillas,
× 10000

4. DISKUSIJA

Precīza LP izplatība nav zināma. Neskatoties uz to, tiek lēsts, ka ar LP visā pasaulē sirgst 0,22% līdz 5% iedzīvotāju. LP biežāk skar abu dzimumu pusmūža cilvēkus, tādēļ arī mūsu pētījumā tika iekļauti pacienti no 16 līdz 89 gadiem. Biežāk LP novērota pacientiem vecuma grupā no 31- 60 gadi, kas sakrīt ar *Arora et al.* pētījumu (*Arora et al.*, 2014). Slimība nav izteikti novērojama konkrētam dzimumam, lai gan dažos pētījumos norādīts, ka sievietes ar slimību sirgst biežāk – 2:1 (*Shiohara and Kano*, 2008; *Kanwar and De*, 2010). Mūsu pētījumā arī novērota sieviešu dominance pētāmo grupā. LP esamība vienas ģimenes lokā var liecināt par ģenētisku noslieci (*Bermejo-Fenoll and López-Jornet*, 2006). LRP bija biežākais LP klīniski morfoloģiskais variants un šie dati sakrīt ar citu autoru pētījumu rezultātiem (*Arora et al.*, 2014). Biežākā izsitumu lokalizācija bija kāju un roku āda. Jebkuras lokalizācijas LP gadījumā ārstam ir jāizmeklē visas potenciāli ietvertās lokalizācijas: gļotādas, āda un ādas derivāti (nagi un mati). LP apakštipu sastopamība ir atšķirīga atbilstoši pacientu vecuma un rases piederībai. Iepriekš veiktajos pētījumos noskaidrots, ka nagu un lineārs LP biežāk ir bērniem (*Tosti et al.*, 2001; *Kabbash et al.*, 2002), savukārt, pigmentētais – latīņamerikāņiem un citām tumšādainām populācijām (*Pock et al.*, 2001). Šie dati pamatoja mūsu pētījuma pacientu sadalījumu un grupu izveidi. Pētījumā tika iekļauti tikai pieaugušie un pacienti piederēja baltai rasei.

Zīmīgs LP raksturojošs parametrs ir nieze, kas parasti ir ārkārtīgi izteikta vai pat mokoša (*Reich et al.*, 2011). Niezi izraisa pruritogēni stimuli, kas aktivizē nervu šķiedras (*Sun et al.*, 2009). Leikocīti, keratinocīti, tuklās šūnas, fibroblasti, endotēlija šūnas un ādas nervu šķiedras var radīt vairākus pruritogēnus stimulus, izdalot histamīnu, kinīnus, proteāzes un citokīnus (*Ikoma et al.*, 2006). Keratinocītu pārmaiņas ir nozīmīgas un novērotas visiem pētījuma pacientiem, kas liek domāt par šo pārmaiņu nozīmīgumu LP niezes

attīstībā. Turklāt liela nozīme niezes attīstībā ir hipergranulozei (Lee *et al.*, 2010), kas arī raksturo šī pētījuma materiāla morfoloģiju, īpaši hipertrofisko LP. Atsaucoties uz pasaules literatūru (Kadowaki *et al.*, 2001), šķiet lietderīgi arī izvērtēt DŠ un limfocītu nozīmi niezes patoģenēzē. Promocijas darba rezultātā novērota nozīmīga DŠ klātesamība epidermā un dermā. Svaigos izsitumos dominēja iekaisuma infiltrāti, kas, iespējams, arī nosaka niezi slimības aktīvajā stadijā. Mazinoties slimības aktivitātei un iekaisuma rādītājiem, jādomā arī par niezes mazināšanos. Pacienta subjektīvās izjūtas, respektīvi, nieze, varētu norādīt uz slimības aktivitāti. Apkopojot informāciju par ādas niezi, jāatzīmē, ka tas ir svarīgs un pacientus apgrūtinošs LP simptoms (Welz-Kubiak and Reich, 2013), kas nav pietiekami plaši pētīts.

Dermatoskopija ļauj vizualizēt VT, kas uzskatāms par jutīgu un specifisku kritēriju LP diagnozei. VT ir novērots kā apaļas, lineāras, kvadrātveida vai gredzenveida baltas struktūras, no kurām var izveidoties gan smalkas, gan arī platas zarotas projekcijas, kurām apkārt redzami punktaini vai lineāri asinsvadi, kas izceļ projekcijas (Lallas *et al.*, 2014). Turklāt mēs novērojam, ka VT ir redzamas gan aktīvā iekaisuma procesā, gan regresīvā fāzē. LP pēciekaisuma hiperpigmentācija nav retums pacientiem ar III-IV ādas fototipu pēc Ficpatrika klasifikācijas. Mēs noteicām, ka LP pacientiem bieži ir pēciekaisuma hiperpigmentācija, turklāt nereti tā ir dziļā granulu tipa. Pēc mūsu domām šo iezīmi varētu ietekmēt ne tika pacienta ādas fototips, bet arī LP patoģenēze, slimības ilgums un gaita. Dermatoskopiski vaskulāro morfoloģiju raksturo punktveida un lineāri asinsvadi, kas savstarpēji mijas un nereti novietoti perifēri attiecībā pret VT. Dermatoskopija noteikti ir definējama kā neatņemama sastāvdaļa LP pacientu izmeklēšanā, ne tikai diagnozes noteikšanā, bet arī slimības gaitas un, iespējams, arī iznākumu prognozē. Akantoze un fibroze ir VT atbilstošā histopatoloģiskā iezīme, bet dermatoskopiski sārtās punktveida un līnijveida struktūras atbilst asinsvadiem ar paplašinātu dobumu. Jāsecina, ka redzot abas šīs iezīmes LP elementā,

jādomā par procesā vienvienīgi pastāvošiem hroniskiem un akūtiem raksturlielumiem. Iespējams, VT ir prognostisks radītājs, norādot uz sarežģītāku procesu un ilgstošāku slimības gaitu. Savukārt elementa fona krāsa norāda uz slimības aktivitāti: sarkans – progresijas stadija, bet dzeltenīgs – regresijas stadija, ko nereti pastiprina lineāru asinsvadu klātbūtne.

Procesa plašums, respektīvi, lokalizēts vai disseminēts, nav bieži lietots raksturlielums LP aprakstā. Taču 1973. gadā *Pinkus* (*Pinkus*, 1973) piedāvā terminu “reģionāls lihenoids sindroms”, kur pieskaita arī LP. Mūsu pētījumā disseminēta slimības izplatība bija retāk nekā lokalizēta: attiecīgi 25 (21,4 %) un 92 (78,6 %), turklāt disseminētā izplatība novērota tikai LRP pacientiem. Tas varētu norādīt, ka vezikulobullozs, pigmentētais, hipertrofisks, atrofisks LP un LPP ir reģionālas slimības. Pasaules literatūrā (*Garcia-Garcia et al.*, 2012), atkarībā no gļotādu LP klīniskās un morfoloģiskās ainas, tiek izdalītas trīs slimības fāzes: pirmā, sākuma fāze ar izsitumu ilgumu 6-12 mēneši vai vairāk un baltas punktveida struktūras gļotādā; kam seko 2. fāze – izsitumu ilgums 10-30 gadi, klīniski VT un histoloģiski limfocitārs iekaisums bez būtiskām epitēlija izmaiņām. Šis periods var mīties ar dažādām aktivitātes fāzēm, kas visbiežāk manifestējas ar erozijām vai eritematoziem izsitumiem gļotādā. Visbeidzot vēlinā 3. slimības fāze, kas ilgst vairākus gadus un dekādes, ko raksturo VT, gļotādas atrofija un hiperkeratoze. Līdzīgu gaitas iedalījumu, mūsdiā, ir iespējams izveidot ādas LP gadījumā, kompleksi izvērtējot anamnēzes datus, klīnisko ainu, dermatoskopijas un histoloģijas rezultātus. Ņemot vērā promocijas darba rezultātus, esam novērojuši parametrus, kurus varētu ieteikt iedalīt sekojošās slimības gaitas fāzēs: slimības progresijas fāze 1) klīniski cianotiski sārtas papulas; dermatoskopiski sarkans ādas fons, VT, dažviet granulu tipa pigmentācija, dominē lineāri asinsvadi; morfoloģiski intensīvs jostveida limfocitārs infiltrāts un slimības regresijas fāze 2) klīniski cianotiskas papulas vai pigmentēti plankumi; dermatoskopiski gaiši sarkans vai dzeltenīgs ādas fons ar granulu tipa un izkliedētu pigmentāciju, VT un dominē

punktveida asinsvadi; morfoloģiski mērens infitrāts un nereti melanofāgi. Tomēr nepieciešami plašāki grupu pētījumi slimības aktivitātes iedalījuma pilnveidošanai un gaitas prognozēšanai.

Literatūras datu par rētojošās alopēcijas attīstību izpēte noveda pie izpratnes, ka C8/144B un LHK15 anti-CK15 antivielu kloni pētījumos tiek izmantoti visbiežāk (*Misago et al.*, 2014) un LHK15 antivielas klons, kas tiek atpazīts kā mata rezervuāra epiteliālo cilmes šūnu marķieris cilvēkam (*Al-Refu et al.*, 2009), tika izvēlēti šim pētījumam. Nosakot fibrozes esību, kas ir bieži sastopama histopatoloģiskā iezīme primārās rētojošās alopēcijas gadījumā, tika novērots, ka CK15 ekspresijas iztrūkums parādās līdz ar izteiktu fibrozi. Šis apgalvojums ir saskaņā ar iepriekš iegūtajiem rezultātiem (*Hoang et al.*, 2009). Šajā pētījumā CK15 negativitāte tika nodemonstrēta iekaisušajos folikulos, liekot domāt, ka eMFCŠs zudums notiek iekaisuma dēļ, līdzīgi kā tas tika noteikts *Pozdnyakova and Mahalingam* (2008) pētījumā (*Pozdnyakova and Mahalingam*, 2008). Limfocīti bagātīgi kolonizē ādu kā orgānu, bet jautājums ir tajā, vai un kā imūnās šūnas ietekmē ādas epiteliālās cilmes šūnas. Iepriekš publicētie dati par eMFCŠs, kuras kontrolē ādā esošie makrofāgi, un liecības, ka makrofāgu apoptotiskā nāve agrīnajā telogēna fāzē izraisa cilmes šūnu aktivāciju, dod jaunu informāciju par šo tēmu (*Castellana et al.*, 2014). Pamatojoties uz spekulatīvo viedokli, pieņēmums par CK15 pozitīvo cilmes šūnu iesaistīšanos iekaisuma vai, iespējams, autoimūnajā mehānismā var rast jaunu teoriju par LPP patoģenēzi.

Anti-S100 antiviela atpazīst epidermālos melanocītus un LŠ, kā arī dermas histiocītus. Šajā pētījumā tika analizēti imūnhistokīmiskās S100 noteikšanas rezultāti LP gadījumos, pētītas intraepiteliālās LŠ un dermas DŠ un mūsu dati korelē ar rezultātiem, kurus ieguva *Santoro* ar līdzautoru grupu (2005) (*Santoro et al.*, 2005). Tomēr šajā pētījumā netika atrastas nozīmīgas atšķirības starp grupām un tas varētu norādīt uz līdzību starp LP formām. Jāatzīmē, ka augstāks S100 pozitīvo šūnu skaits pētījumā novērots ādas

paraugos ar izteiktu infiltrāciju. Zems S100 pozitīvo epidermālo šūnu skaits tika atrasts psoriātiskajā ādā, iespējams, tas norādīja uz saslimšanas remisijas iestāšanos. Precīza S100 proteīna bioloģiskā loma LP gadījumā nav zināma. Tomēr pētījumā noskaidrota S100 proteīna imūnekspressija dažādos LP apakštipu ādas paraugos epidermā un subepidermāli.

MMP, iespējams, ir būtiska nozīme ādas epitēlija BM bojājumu radīšanā. T limfocīti rada vairākus ārpusšūnas matrici degradējošus enzīmus ar multipliem specifiskiem substrātiem. T šūnu veiktā MMP sekrēcija saistās ar to hemotaksi pret saistaudu un BM molekulām (*Gunduz et al.*, 2006). Bazālo keratinocītu bojāeja un šūnu kontaktu zudums ir raksturīgs LP morfofunkcionālais rādītājs, kas mūsprāt korelē ar pastiprināto MMP-9 imūnreaktivitāti ādā. *Zhou et al.* (2001) ziņo, ka T šūnas no orālā LP bojājumiem sekretē vairāk MMP-9 nekā kontrolē un izteica domu, ka T-šūnu radītās MMP-9 varētu spēlēt svarīgu lomu LP patoģenēzē, novedot pie BM pārrāvumiem un veicinot apoptozi (*Zhou et al.*, 2001). Mūsu rezultāti atbilst *Gunduz* pētījuma datiem (*Gunduz et al.*, 2006). MMP-9 izdalīšanās pazemināšanos vezikulobulloza LP gadījumā var skaidrot ar smagu keratinocītu bojājumu malpīģija slānī bullu veidošanās dēļ, tomēr iekaisuma infiltrāts uzrāda augstu imūno marķieru klātbūtni. Veselu indivīdu ādas paraugos ir novērota difūza epidermāla MMP-9 ekspresija (*Gunduz et al.*, 2006), kas atšķiras no šī pētījuma datiem, kur intensīvāka ekspresija novērota epidermas graudainajā slānī, salīdzinājumā ar zemāk esošajiem epidermas slāņiem.

Literatūras datu par TUNEL novērtējumu analīze izvirza domu, ka LP gadījumos tika novērots augstāks apoptotisko keratinocītu skaits salīdzinājumā ar veselo kontroles grupu, bet zemāks skaits, ja LP salīdzina ar citām iekaisīgām saslimšanām (psoriāze un ādas *lupus erythematosus*) (*Kawashima et al.*, 2004; *Gunduz et al.*, 2006; *Toberer et al.*, 2013). Veicot TUNEL reakciju un AI aprēķinu, tika novērots palielināts apoptotisko keratinocītu skaits LPP gadījumos salīdzinājumā ar LRP. Iegūtās TUNEL reakcijas rezultāti atbilst

pierādījumiem, kurus ieguva *Bloor et al.* (1999) un apstiprināja *Harries et al.* (2013), norādot uz palielinātu TUNEL pozitīvo epiteliālo šūnu skaitu LP gadījumos (*Bloor et al.*, 1999; *Harries and Paus*, 2010). TUNEL reakcijas rezultāti, kurus apstiprināja AI noteikšana un ultrastruktūras analīze, izvirza domu, ka, starp šajā pētījumā analizētām pacientu grupām, bazālo un suprabazālo keratinocītu bojājums bija īpaši izteikts LPP gadījumos, šādi ar lielu varbūtību izskaidrojot matu zudumu. Nenoliedzot faktu, ka keratinocītu nāvi izraisa izdalītie citotoksiskie faktori, tika veikti elektronmikroskopijas izmeklējumi, lai sasniegtu pētījuma mērķi, uzsverot notiekošo nespecifisko atbilstu nozīmi, kas izpaužas kā keratinocītus balstošās bazālās membrānas bojājumi, šūnu citoskeleta izmaiņas un starpšūnu kontaktu zudums.

PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Pacientiem ar ādas LP rekomendēts iztaujāt par ādas niezi, lai spriestu par iekaisumu un slimības aktivitāti. Izteikta ādas nieze norāda uz slimības progresiju un izteiktu audu iekaisumu, savukārt, mazinoties slimības aktivitātei un iekaisuma rādītājiem, mazinās arī pacientu sūdzības par niezi.
2. Pacientiem ar klīniski noteiktu LP rekomendēts veikt ādas biopsiju un audu histoloģisku analīzi, lai noteiktu slimības klīniski morfoloģisko apakštipu, kas ir nozīmīgs slimības gaitas un prognozes noteikšanai.
3. Pacientiem ar folikulāro LP, papildus rutīnas histoloģiskai analīzei, rekomendēts veikt audu materiāla krāsošanu ar toluidīnzilo, lai labāk izvērtētu dermas elastīgo un kolagēno šķiedru izvietojumu un daudzumu, lai spriestu par audu fibrozi un rētojošas alopecijas attīstību.
4. Pacientiem ar ādas LP rekomendēts lietot dermatoskopiju diagnostiskos nolūkos, nosako raksturīgos diagnostiskos parametrus: ādas fona krāsa, Vikhema tīkliņš, asinsvadu morfoloģija un novietojums, ādas hiperpigmentācija.
5. Pacientiem ar ādas LP rekomendēts lietot dermatoskopiju prognostiskos nolūkos, nosakot hiperpigmentācijas tipus ādā. Dermatoskopiski iespējams izšķirt divus dažādus LP hiperpigmentācijas tipus: brūngani izkliedēto formu, kas lokalizējas epidermā un granulu tipa, kas atbilst dermas melanofāgiem un ir noturīgāki salīdzinājumā ar virspusējo izkliedēto pēciekaisuma hiperpigmentāciju.
6. Pacientiem ar ādas LP rekomendēts noteikt slimības aktivitāti, pamatojoties uz iegūtajiem klīniskajiem, dermatoskopijas un histoloģijas rezultātiem: progresijas fāze – ar klīniski cianotiski sārtām papulām; dermatoskopiski sarkanu ādas fonu, Vikhema tīkliņu, dažviet granulu tipa pigmentāciju, lineāriem asinsvadiem; morfoloģiski intensīva jostveida limfocitāra infiltrācija un slimības regresijas fāze – ar klīniski cianotiskām papulām vai

pigmentētiem plankumiem; dermatoskopiski gaiši sarkanu vai dzeltenīgu ādas fonu ar granulu tipa un izkļiedētu pigmentāciju, Vikhema tīkliņu un dominē punktveida asinsvadi; morfoloģiski ar mērenu infiltrāciju un nereti melanofāģiem.

SECINĀJUMI

1. Ādas *lichen planus* pacienti visbiežāk ir sievietes vecumā virs 31 gada ar lokalizētu *lichen ruber planus* apakštipu; klīniski viņiem raksturīgas poligonālas, cianotiski sārtas, spīdīgas pāpulas visbiežāk ekstremitāšu ādā; biežākā subjektīvā atrade ir nieze un hiperpigmentēti brūnas krāsas plankumi regresijas fāzē.
2. Ādas *lichen planus* pacientu iekaisīgiem izsitumiem dermatoskopiski atbilst uz sarkana vai gaiši sarkana fona esošais Vikhema tīkliņš, perifēriski novietoti punktveida un lineāri asinsvadi un virspusēja izkliedēta pigmentācija.
3. Ādas *lichen planus* visbiežāk raksturo hiperkeratoze, kompakta ortokeratoze, hipergranuloze, neregulāra akantoze, bazālo šūnu vakuolizācija, apoptotiski keratinocīti, subepidermāls jostveida limfo-plazmocitārs iekaisums ar atsevišķiem eozinofiliem leukocītiem.
4. Ādas *lichen planus* pacientiem CK15 imūnēkspresija samazināta iekaisuma infiltrāta tuvumā, kas norāda uz imūnās sistēmas šūnu saistību ar keratinocītu diferenciāciju un to nozīmi *lichen planus* patoģenēzē; CK15 marķieris ir būtisks papildus diagnostisks un prognostisks rādītājs alopēcijas gadījumos.
5. Ādas *lichen planus* pacientu audu materiālā ir izteiktāka un blīvāka S100 imūnā reaktivitāte, salīdzinot ar psoriāzi vai veselo kontroli. Turklāt izteiktāka imūnā reaktivitāte raksturo skalpa apvidus LPP pacientiem, salīdzinot ar ķermeņa lokalizāciju, kas norāda uz imūnās sistēmas šūnu līdzdalību *lichen planus* patoģenēzē un pat iespējamo slimības autoimūno dabu.
6. Ādas *lichen planus* pacientu audu materiālā ir MMP-9 ekspresijas intensitātes palielināšanās epidermas bazālajā slānī, kas norāda uz būtisku

ši enzīma nozīmi bazālo keratinocītu bojāejā *lichen planus* pacientiem, papildinot mūsu zināšanas par *lichen planus* patoģenēzi.

7. Ādas *lichen planus* pacientu audu materiāla apoptotisko šūnu novērtējums liecina par atšķirībām keratinocītu bojāejā dažādos *lichen planus* apakštipos, jo visaugstākais indekss bija LPP grupā, un īpaši LPP gadījumos skalpa apvidū, uzrādot palielināšanos virzienā no bazālā līdz augšējiem epidermas slāņiem, rezultātā ļaujot daļēji izskaidrot un pamatot alopēcijas attīstību šiem pacientiem. Elektronmikroskopiskā materiāla izpēte apstiprināja agrāk veikto pētījumu ultrastrukturālos rezultātus attiecībā uz koloīdo ķermenīšu klātesamību un novatoriski raksturoja ādas *lichen planus* pacientu bazālā slāņa keratinocītu un bazālās membrānas deģeneratīvās izmaiņas, keratinocītu diferenciācijas īpatnības un to savienojumu izzušanas nozīmi LP patoģenēzē.
8. Pacientiem ar klīniski noteiktu LP rekomendējama ādas biopsijas veikšana un audu pārmaiņu analīze korelējot šīs atrades ar dermatoskopijas rezultātiem, lai pilnīgāk spriestu par slimības gaitu un prognozi, it īpaši audu fibrozes un rētojošas alopēcijas attīstības gadījumos.

LITERATŪRAS SARAĶSTS

1. Abbas, O. and Bhawan J. 2011. Expression of stem cell markers nest in and cytokeratin 15 and 19 incutaneous malignancies. *JEADV*. 25, 311–316.
2. Abbas, O. and Mahalingam, M. 2009. Epidermal stem cells: practical perspectives and potential uses. *Br J Dermatol*. 161, 228–236.
3. Al-Refu, K. 2012. Stem cells and alopecia: a review of pathogenesis. *Br J Dermatol*. 167, 479–484.
4. Al-Refu K, Edward S, Ingham E, Goodfield M. 2009. Expression of hair follicle stem cells detected by cytokeratin 15 stain: implications for pathogenesis of the scarring process in cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 160, 1188–1196.
5. Arora, S. K., Chhabra, S. and Saikia, U. N. 2014. Lichen planus: a clinical and immuno-histological analysis. *Indian J Dermatol*. 59, 257–261.
6. Baek, K. and Choi, Y. 2017. The microbiology of oral lichen planus: Is microbial infection the cause of oral lichen planus? *Mol Oral Microbiol*. Available from: doi: 10.1111/omi.12197. [Epub ahead of print]
7. Bardazzi, F., Fanti, P. A., Orlandi, C., Chieragato, C., Misciali, C. 1999. Psoriatic scarring alopecia: observations in four patients. *Int J Dermatol*. 38(10):765-768.
8. Bermejo-Fenoll, A. and López-Jornet, P. 2006. Familial oral lichen planus: presentation of six families. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 102(2), 12–15.
9. Bloor, B. K., Malik, F. K., Odell, E. W. and Morgan, P. R. 1999. Quantitative assessment of apoptosis in oral lichen planus. *Oral Surg*. 88, 187–195.
10. Brant, J. M., Vasconcelos, A. C, Rodrigues, L. V. 2008. Role of apoptosis in erosive and reticular oral lichen planus exhibiting variable epithelial thickness. *Braz Dent J*. 19(3):179-185.
11. Broome, A. M., Ryan, D. and Eckert, R. L. 2003. S100 protein subcellular localization during epidermal differentiation and psoriasis. *J Histochem Cytochem*. 51(5), 675–685.
12. Castellana, D. Paus, R, Perez-Moreno, M. 2014. Macrophages contribute to the cyclic activation of adult hair follicle stem cells. *PLoS Biol*. 12(12): e1002002. oi:10.1371/journal.pbio.1002002.
13. Celis J. E. 1994. Electron Microscopy. In: J. E. Celis, ed. *Cell Biology: A Laboratory Handbook*. 2nd ed. *San Diego: Academic Press*, 103–205.
14. Celis, J. E. 1994. Histochemistry. In: J. E. Celis, ed. *Cell Biology: A Laboratory Handbook*. 2nd ed. *San Diego: Academic Press*, 239–255.
15. Celis, J. E. 1994. Immunocytochemistry. In: J. E. Celis, ed. *Cell Biology: A Laboratory Handbook*. 2nd ed. *San Diego: Academic Press*, 347–399.
16. Drogoszewska, B., Chomik, P., Polcyn, A. and Michcik, A. 2014. Clinical diagnosis of oral erosive lichen planus by directoral microscopy. *Adv Dermatol Allergol*. 31(4), 222–228.

17. Eckert, R. L., Broome, A. M., Ruse, M., Robinson, N., Ryan, D. and Lee, K. 2004. S100 Proteins in the epidermis. *J Invest Dermatol.* 123, 23–33.
18. Emad, Y., Ragab, Y. and El-Shaarawy, N. 2012. Lichen planus in association with adult-onset still's disease successfully treated with mycophenolate mofetil. *J Rheumatol.* 39(6), 1305–1306.
19. Ernst, N., Yay, A., Bíró, T., Tiede, S., Humphries, M., Paus, R. and Kloepper, J. E. 2013. $\beta 1$ integrin signaling maintains human epithelial progenitor cell Survival in situ and controls proliferation, apoptosis and migration of their progeny. *PLoS ONE.* 8(12), e84356.
20. Flamenbaum, H. S., Safai, B., Siegal, F. P. and Pahwa, S. 1982. Lichen planus in two immunodeficient hosts. *J Am Acad Dermatol.* 6(5), 918–920.
21. Fox, B. J. and Odom, R. B. 1985. Papulosquamous diseases: a review. *J Am Acad Dermatol.* 12(4), 597–624.
22. Gaber, M. A., Maraee, A. H., Alsheraky, D. R. and Azeem M. H. 2014. Immunohistochemical expression of perforin in lichen planus lesions. *Ultrastruct Pathol.* 38(6), 413–419.
23. Garcia-Garcia, V., Bascones Martinez, A., Martinelli-Klay, C. P., Álvarez Fernández, E., Lombardi, T. and Küffer, R. 2012. New perspectives on the dynamic behaviour of oral lichen planus. *Eur J Dermatol.* 22, 172–177.
24. Gibson, G. E. and Murphy, G. M. 1997. Lichen planus and carcinoid tumour. *Clin Exp Dermatol.* 22(4), 180–182.
25. Gorouhi, F., Davari, P. and Fazel, N. 2014. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *Sci World J.* 2014:742826. Available from: dx.doi.org/10.1155/2014/742826 [viewed 10.03.2015].
26. Gunduz, K., Demireli, P., Inanir, I. and Nese, N. 2006. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-3, and MMP-9) and fibronectin in lichen planus. *J Cutan Pathol.* 33, 545–550.
27. Harries M. J., Paus, R. 2010. The pathogenesis of primary cicatricial alopecias. *Am J Pathol.* 177(5):2152-2162.
28. Hirota, J. and Osaki, T. 1992. Electron microscopic study on cell-to-cell interactions in oral lichen planus. *Pathol Res Pract.* 188(8), 1033–1041.
29. Hoang, M. P., Keady, M. and Mahalingam, M. 2009. Stem cell markers (cytokeratin 15, CD34 and nestin) in primary scarring and nonscarring alopecia. *Br J Dermatol.* 160, 609–615.
30. Hussein, M.R. 2007. Evaluation of angiogenesis in normal and lichen planus skin by CD34 protein immunohistochemistry: preliminary findings. *Cell Biol Int.* 31(10):1292- 1295.
31. Ikoma, A., Steinhoff, M., Ständer, S., Yosipovitch, G. and Schmelz, M. 2006. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci.* 7(7), 535–547.
32. Kabbash, C., Laude, T. A., Weinberg, J.M. and Silverberg, N. B. 2002. Lichen planus in the lines of Blaschko. *Pediatr Dermatol.* 19(6), 541–545.

33. Kadowaki, N., Ho, S., Antonenko, S., Malefyt, R. W., Kastelein, R. A., Bazan, F. and Liu, Y. J. 2001. Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. *J Exp Med.* 194(6), 863–869.
34. Kanwar, A. J. and De, D. 2010. Lichen planus in childhood: report of 100 cases. *Clin Exp Dermatol.* 35(3), 257–262.
35. Kastelan, M. and Massari, L. P. 2007. Focus on cell apoptosis research. *New York : Nova Publishers.*
36. Kawashima, K., Doi, H., Ito, Y., Shibata, M. A., Yoshinaka, R. and Otsuki, Y. 2004. Evaluation of cell death and proliferation in psoriatic epidermis. *J Dermatol Sci.* 35, 207–214.
37. Kazandjieva, J., Tsankov, N. 2007. Tattoos: dermatological complications. *Clin Dermatol.* 25(4), 375–382.
38. Kloepper, J. E., Tiede, S., Brinckmann, J., Reinhardt, D. P., Meyer, W., Faessler, R. and Paus, R. 2008. Immunophenotyping of the human bulge region: the quest to define useful in situ markers for human epithelial hair follicle stem cells and their niche. *Exp Dermatol.* 17(7), 592–609.
39. Kulthanan, K., Jiamton, S., Varothai, S., Pinkaew, S. and Sutthipinittharm, P. 2007. Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus. *Int J Dermatol.* 46, 1237–1241.
40. Lallas, A., Kyrgidis, A., Tzellos, T. G., Apalla, Z., Karakyriou, E., Karatolias, A., Lefaki, I., Sotiriou, E., Ioannides, D., Argenziano, G., Zalaudek, I. 2012. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol.* 166(6):1198–1205.
41. Lallas, A., Giacomel, J., Argenziano, G., García-García, B., González-Fernández, D., Zalaudek, I. and Vázquez-López, F. 2014. Dermoscopy in general dermatology: practical tips for the clinician. *Br J Dermatol.* 170(3), 514–526.
42. Le Cleach, L. and Chosidow, O. 2012. Lichen Planus. *N Engl J Med.* 366, 723–732.
43. Lee, M. S., Wilkinson, B., Doyle, J. A. and Kossard, S. 1996. A comparative immunohistochemical study of lichen planus and discoid lupus erythematosus. *Australas J Dermatol.* 57, 188–192.
44. Lee, S. E., Jeong, S. K. and Lee, S. H. 2010. Protease and proteaseactivated receptor-2 signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Yonsei Med J.* 51(6), 808–822.
45. Lehman, J. S., Tollefson, M. M. and Gibson L. E. 2009. Lichen planus. *Int J Dermatol.* 48, 682–694.
46. McCall, C. O. and Lawley, T. J. 2008. Eczema, psoriasis, cutaneous infections, acne, and other common skin disorders. In: S. A. Fauci, D. L. Longo, D. L. Kasper, S. L. Hauser, J. L. Jameson, J. Loscalzo, eds. *Harrison's principles of internal medicine.* 17th ed. *New York: McGraw-Hill Medical,* 316.
47. McKee, P. H. 1999. Essential skin pathology. *Hong Kong: Mosby International Ltd.*

48. Misago, N., Takai, T., Toda, S. and Narisawa, Y. 2014. The changes in the expression levels of follicular markers in keratoacanthoma depend on the stage: keratoacanthoma is a follicular neoplasm exhibiting infundibular/isthmic differentiation without expression of CK15. *J Cutan Pathol.* 41, 437–446.
49. Mobini, N., Tam, S. and Kamino, H. 2005. Possible role of the bulge region in the pathogenesis of inflammatory scarring alopecia: lichen planopilaris as the prototype. *J Cutan Pathol.* 32, 675–679.
50. Neppelberg, E., Johannessen, A. C. and Jonsson, R. 2001. Apoptosis in oral lichenplanus. *Eur J Oral Sci.* 109, 361–364.
51. Olsen, E. A., Bergfeld, W. F., Cotsarelis, G., Price, V. H., Shapiro, J., Sinclair, R., Solomon, A., Sperling, L., Stenn, K., Whiting, D. A., Bernando, O., Bettencourt, M., Bolduc, C., Callendar, V., Elston, D., Hickman, J., Ioffreda, M., King, L., Linzon, C., McMichael, A., Miller, J., Mulinari, F. and Trancik, R. 2003. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS) - Sponsored workshop on cicatricial alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J Am Acad Dermatol.* 48(1), 103–110.
52. Patel, B. P., Shah, S. V., Shukla, S. N., Shah, P. M. and Patel, P. S. 2007. Clinical significance of MMP-2 and MMP-9 in patients with oral cancer. *Head Neck.* 564–572.
53. Paus, R. And Cotsarelis, G. 1999. The biology of hair follicles. *N Engl J Med.* 341, 491–497.
54. Pinkus, H. 1973. Lichenoid tissue reactions. *Arch Dermatol.* 107, 840–846.
55. Pock, L., Jelínková, L., Drlík, L., Abrahámová, S., Vojtechovská, S., Sezemská, D., Borodáčová, I. and Hercogová, J. 2001. Lichen planus pigmentosus-inversus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 15, 452–454.
56. Pozdnyakova, O. and Mahalingam, M. 2008. Involvement of the bulge region in primary scarring alopecia. *J Cutan Pathol.* 35, 922–925.
57. Reich, A., Welz-Kubiak, K. and Szepletowski, J. C. 2011. Pruritus differences between psoriasis and lichen planus. *Acta Derm Venereol.* 91(5), 605–606.
58. Rubin, Raphael, Strayer, David S., Rubin, Emanuel, McDonald, Jay M. et al. 2008. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations Of Medicine. *Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins.*
59. Sabeti, S., Malekzad, F., Ashayer, M., Fouladi, R. F., Hesari, K. K., Toutkaboni, M. P. and Younespour, S. 2013. The Rate and Pattern of Bcl-2 and Cytokeratin 15 expression in trichoepithelioma and nodular basal cell carcinoma: a comparative study. *Indian J Dermatol.* 58(5), 331–336.
60. Saleh, N., Samir, N., Megahed, H. and Farid, E. 2014. Homocysteine and other cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *JEADV.* 28, 1507–1513.
61. Santoro, A., Majorana, A., Roversi, L., Gentili, F., Marrelli, S., Vermi, W., Bardellini, E., Sapelli, P. and Facchetti, F. 2005. Recruitment of dendritic cells in oral lichen planus. *J Pathol.* 205, 426–434.

62. Sayiner, M., Golabi, P., Farhat, F. and Younossi, Z. M. 2017. Dermatologic Manifestations of Chronic Hepatitis C Infection. *Clin Liver Dis.* 21(3), 555-564.
63. Schonthaler, H. B., Guinea-Viniegra, J., Wculek, S. K., Ruppen, I., Ximénez-Embún, P., Guío-Carrión, A., Navarro, R., Hogg, N., Ashman, K. and Wagner, E. F. 2013. S100A8-S100A9 protein complex mediates psoriasis by regulating the expression of complement factor C3. *Immunity.* 39(6), 1171-1181.
64. Shiohara, T. and Kano, Y. 2012. Lichen planus and lichenoid dermatoses. In: J. L. Bolognia, J. L. Jorizzo and J. V. Schaffer, eds. *Dermatology*. 3rd ed. *London: Mosby Elsevier*, 183-196.
65. Sigurgeirsson, B. and Lindelof, B. 1991. Lichen planus and malignancy. An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Arch Dermatol.* 127(11), 1684-1688.
66. Su, S. C. and Chung, W. H. 2014. Cytotoxic proteins and therapeutic targets in severe cutaneous adverse reactions. *Toxins.* 6(1), 194-210.
67. Sugerman, P. B., Savage, N. W., Walsh, L. J., Zhao, Z. Z., Zhou, X. J., Khan, A., Seymour, G. J. and Bigby, M. 2002. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med.* 13(4), 350-365.
68. Sun, Y. G., Zhao, Z.-Q., Meng, X.-L., Yin, J., Liu, X. Y. and Chen, Z. F. 2009. Cellular basis of itch sensation. *Science.* 325(5947), 1531-1534.
69. Tandon, Y. K., Somani, N., Cevasco, N. C. and Bergfeld, W. F. 2008. A histologic review of 27 patients with lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol.* 59(1), 91-98.
70. Toberer, F., Sykora, J., Göttel, D., Hartschuh, W., Werchau, S., Enk, A., Joos, S., Krammer, P. H., Kuhn, A. 2013. Apoptotic signal molecules in skin biopsies of cutaneous lupus erythematosus: analysis using tissue microarray. *Exp Dermatol.* 22(10):656-659.
71. Tosti, A., Piraccini, B. M., Cambiaghi, S. and Jorizzo, M. 2001. Nail lichen planus in children: clinical features, response to treatment, and long-term follow-up. *Arch Dermatol.* 137, 1027-1032.
72. Vázquez-López, F., Maldonado-Seral, C., López-Escobar, M. and Pérez-Oliva, N. 2003. Dermoscopy of pigmented lichen planus lesions. *Clin and Exp Dermatol.* 28, 554-555.
73. Visse, R. and Nagase, H. 2003. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases. Structure, function and biochemistry. *Circ Res.* 92, 827.
74. Welz-Kubiak, K. and Reich, A. 2013. Mediators of pruritus in lichen planus. *Autoimmune Dis.* 2013:941431.
75. Wolff, H., Fischer, T. W. and Blume-Peytavi, U. 2016. The Diagnosis and Treatment of Hair and Scalp Diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 113(21), 377-86.
76. Wolff, K. and Johnson, R. 2009. Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. 6th ed. *New York: McGraw-Hill Professional*.
77. Zhou, X. J., Sugerman, P. B., Savage, N. W. and Walsh, L. J. 2001. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *J Cutan Pathol.* 28(2), 72-82.

PUBLIKĀCIJAS UN PREZENTĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Zinātniskie raksti (3)

1. **Leguša, I.**, Groma, V., Mikažāns, I., Hartmane, I. 2012. Matrices metalloproteināzes 9 (MMP-9) ekspresija dažādos ādas lichen planus klīniskajos variantos. *Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskie raksti*. 1, 72–79.
2. **Leguša, I.**, Groma, V. 2012. Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) is differently expressed in cutaneous lichen planus and lichen sclerosus. *Papers on Anthropology* XXI. 176–186.
3. **Upeniece, I.**, Groma, V., Skuja, S., Cauce, V. 2016. Eradication of damaged keratinocytes in cutaneous lichen planus forms demonstrated by evaluation of epidermal and follicular expression of CK15, indices of apoptosis and regulatory protein S100. *Polish Journal of Pathology*. 67(3), 258–269.

Tēzes un prezentācijas starptautiskās konferencēs (15)

1. Groma, V., **Leguša, I.**, Mikažāns, I. 2012. Ultrastructural findings in various types of cutaneous lichen planus and their correlation with expression of matrix metalloproteinase (MMP-9). *Conference on Diagnostic Electron Microscopy Basic Research & Oncology - Ultrathin XVI*. Tēžu grāmata. (Stenda referāts).
2. Groma, V., **Leguša, I.**, Mikažāns, I. 2012. Ultrastructure of cutaneous lichen planus lesions evidenced in various types of disease correlated with tissue levels of gelatinase-B. *24th European Congress of Pathology*. Tēžu grāmata. (Stenda referāts).

3. **Legusa, I.**, Groma, V., Mikazans, I., Semjonova, D., Cerina, E. 2013. Cutaneous lichen planus lesions: clinical and morphological variations and occurrence of matrix metalloproteinase-9 expression. *10th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Spring Symposium*. P-329, Tēžu grāmata. (Stenda referāts).
4. **Legusa, I.**, Atsledzina, L., Groma, V., Mikazans, I., Hartmane, I. 2013. Pigmented features of lichen ruber planus in dynamics: a pilot study of twelve patients. *22st European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) congress*. P-802, Tēžu grāmata. (Stenda referāts).
5. **Leguša, I.**, Mikažāns, I. 2013. Diagnosis and prognosis of cutaneous lichen planus. *2nd International medical meeting*. P-20, Tēžu grāmata. (Mutisks ziņojums).
6. **Legusa, I.**, Groma, V. 2013. Pigmentation in lichen ruber planus: dermoscopic and microscopic interplay. *40th anular meeting of SCUR, 6th Joint meeting*. P-07, Tēžu grāmata. (Stenda referāts).
7. Groma, V., **Legusa, I.**, Ivanova, A., Nora-Krukle, Z., Murovska, M. 2013. Associatin of lichen planus with human herpesvirus type 6 – new implications for therapy. *40th anular meeting of SCUR, 6th Joint meeting*. P-20, Tēžu grāmata. (Stenda referāts).
8. Groma, V., **Legusa, I.**, Tarasovs, M. 2013. Ultrastructural contributions to the characterization of pathogenesis of lichen planus: classics and modern data. *40th anular meeting of SCUR, 6th Joint meeting*. O-12, Tēžu grāmata. (Mutisks ziņojums).
9. **Legusa, I.**, Skuja, S., Groma, V. 2013. MMP-9 in lichenoid cutaneous disorders: overlap and deviation of expression. *25th European Congress of Pathology*. P-275, Tēžu grāmata. (Mutisks ziņojums).
10. **Upeniece, I.**, Mikazans, I., Groma, V., Hartmane, I. 2013. Lichen ruber planus histopathology. *11th Congress of the Baltic Association of Dermatovenereologists (BADV)*. P- 76, Tēžu grāmata. (Mutisks ziņojums).

11. **Upeniece, I.**, Groma, V., Skuja, S. 2013. Lichen planopilaris pathomorphology, MMP-9 expression and its relevance in understanding of pathogenesis. *Baltic Morphology VII Scientific Conference*. P- 62, Tēžu grāmata. (Mutisks ziņojums).
12. **Upeniece, I.**, Groma, V., Skuja, S., Bondare, L., Mikazans, I., Hartmane, I. 2014. New implications in understanding the pathogenesis of Lichen planopilaris. *12th Congress of the Baltic Association of Dermatovenereologists (BADV)*. P-58, Tēžu grāmata. (Mutisks ziņojums).
13. **Upeniece, I.**, Groma, V., Mikazans, I., Cauce, V. 2015. Lichen planus affecting Latvian adults: clinical, dermoscopic and histopathological data. *5th Euro-Asian association of Dermatovenereologists congress*. P-54, Tēžu grāmata. (Mutisks ziņojums).
14. **Upeniece, I.**, Groma, V. 2015. Cutaneous lichen planus: histopathological observations. *8th Baltic Morphology Scientific Conference*. P-130. Tēžu grāmata. (Stenda referāts).
15. **Upeniece, I.**, Groma, V. 2016. Cutaneous lichen planus: histopathological and ultrastructural observations. *25th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress*. P-0970, Tēžu grāmata. (Stenda referāts).

Tēzes un prezentācijas vietēja mēroga konferencēs Latvijā (7)

1. **Leguša, I.**, Mikažāns, I., Groma, V. 2012. Lichen planus dermoskopiskās diagnostikas un slimības gaitas prognozēšanas iespējas. *RSU zinātniskā konference*. P-57, Tēžu grāmata. (Stenda referāts).
2. **Leguša, I.**, Groma, V., Mikažāns, I. 2013. Lichen planopilaris Latvijā: 15 gadījumu klīniskā un morfoloģiskā analīze. *RSU zinātniskā konference*. P-58, Tēžu grāmata. (Stenda referāts).

3. **Upeniece, I.**, Groma, V., Mikažāns, I., Skuja, S. 2014. Programmēta keratinocītu nāve *Lichen planopilaris* gadījumā. *RSU zinātniskā konference*. P- 53, Tēžu grāmata. (Stenda referāts).
4. **Upeniece, I.**, Groma, V., Skuja, S., Cauce, V., Mikažāns, I., Bule, V. 2015. *Lichen planus* imunoloģiskie aspekti. *RSU zinātniskā konference*. P- 22, Tēžu grāmata. (Stenda referāts).
5. **Upeniece, I.**, Mikažāns, I., Cauce, V. 2016. Ādas lichen planus klīniskais raksturojums. *RSU zinātniskā konference*. P- 23, Tēžu grāmata. (Stenda referāts).
6. **Upeniece, I.**, Groma, V. 2016. Epidermas ultrastrukturālas izmaiņas ādas lichen planus gadījumā un atradnes korelācija ar MMP-9 ekspresiju. *RSU zinātniskā konference*. P- 24, Tēžu grāmata. (Stenda referāts).
7. **Upeniece, I.**, Mikažāns, I., Groma, V. 2017. Ādas lichen planus klīniski morfoloģiskais raksturojums. *RSU zinātniskā konference*. P- 297, Tēžu grāmata. (Stenda referāts).

PATEICĪBAS

Vislielākā un vissirsnīgākā pateicība ir manai darba vadītājai profesorei Valērijai Gromai par ieguldīto darbu, padomiem, pacietību, sapratni un atbalstu promocijas darba izstrādē un sagatavošanā. Ļoti pateicos manam darba vadītājam profesoram Ingmāram Mikažānam par mana pētījuma veicināšanu un ieguldījumu klīniskās sadaļas izveidē. Paldies RSU AAI Starpkatedru elektronmikroskopijas laboratorijas kolektīvam, īpaši Sandrai Skujai par iedrošinājumu, padomiem un atbalstu promocijas darba tapšanā. Paldies Maigai Skudrai par palīdzību morfoloģisko pamatu apgūšanā. Paldies Vinitai Caucei par palīdzību datu statistiskajā apstrādē. Es esmu pateicīga savai ģimenei par sapratni un atbalstu, īpaši vīram, kas vienmēr mani atbalstīja emocionāli, bija pacietīgs un uzņēmās rūpes par mūsu atvasīti promocijas darba tapšanas laikā.

PIELIKUMI

Ētikas komitejas atļauja

Veidlapa Nr. E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel. 67409089

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.theo.	teologs
2. Professore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Docente Santa Purvīņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Professore Regīna Kleina	Dr.med.	patalogs
6. Asoc. prof. Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
7. Asoc. prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs

Pieteikuma iesniedzējs: Dr. Ilze Leguša, 2. gada rezidente
Dermatoloģijas, veneroloģijas fakultāte

Pētījuma nosaukums: „Dažādu ādas lichen plānus klnisko variantu morfoloģiskā un dermaskopiskā izpēte slimības gaitas prognozēšanas un ārstēšanas uzlabošanai”.

Iesniedzšanas datums: 08.08.2012.

Pētījuma protokols: Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus ir ir redzams, ka pētījuma protokols iesniegts profesionāli augstā kvalitātē. Mērķis tiek sasniegts veicot ar pacientiem (bez kāda apdraudējuma veselībai) klīniski-analītisku darbu, medicīnisko dokumentācijas datu apstrādi un analīzi, kā arī izsakot priekšlikumus. Pacientu (dalībnieku) personas datu aizsardzība, brīvprātīga informēta piekrišana piedalīties pētījumā un konfidencialitāte tiek nodrošināta. Līdz ar to pētījuma pieteikums atbilst medicīnas ētikas prasībām.

Pētījuma populācija: nav norādīta

Komitejas lēmums: piekrist pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr. miss., asoc. prof.

Paraksts

Ētikas komitejas sēdes datums: 27.09.2012.

