



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Ilze Upeniece

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

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – dermatoloģija

Darba zinātniskie vadītāji:
Dr. habil. med. profesore **Valērija Groma**
Dr. med. profesors **Ingmārs Mikažāns**

Rīga, 2018

ANOTĀCIJA

Ādas *lichen planus* ir viena no izplatītākajām dermatozēm, kuru raksturo niezoši, dažādas formas un lieluma, violeti sārti, plakani mezgliņi. Pamatojoties uz izsitumu morfoloģiju un izplatību, mūsdienās izšķir vairākus *lichen planus* variantus. Dermatoskopija ir papildu metode slimības diagnostikā, un iegūtie dati varētu tikt arī izmantoti slimības gaitas un prognozes analīzei. *Lichen planus* pamatā ir vairāki patoģenētiskie mehānismi, kuru izpētē joprojām liela nozīme ir dažādām morfoloģijas metodēm. Šis pētījums veikts, lai padziļinātu zināšanas par slimības patoģenētiskajiem mehānismiem, kompleksi izmantojot instrumentālās un morfoloģiskās metodes slimības izpētē.

Pētījumā apkopoti *lichen planus* slimnieku klīniskie dati, tādējādi raksturojot slimības izplatību, nosakot dzimuma un vecuma tendences, kā arī slimības radīto sūdzību biežumu. Iegūto datu korelāciju izpētē noteikts skarto ādas anatomisko lokalizāciju biežums. Lietojot mūsdienīgas diagnostikas metodes, veikta ādas bojājumu virsmas mikroskopija, lai izvērtētu slimības aktivitāti un prognozi, nosakot asinsvadu un pigmentētās struktūras. *Lichen planus* histoloģiskajā analīzē ar rutīnas krāsošanas metodi tika iegūti dati par šūnu izmaiņām epidermā, iekaisumu dermā un saistaudu izmaiņām. Iegūtie dati raksturoja slimības aktivitātes pakāpi un pamatoja to iedalījumu apakštipos. Izmantojot imūnhistoķīmisko metodi, tika noteikta un analizēta metaloproteināzes-9, citokeratīna-15 un S100 kalciju saistoša proteīna ekspresija un to saturošo imūnreaktīvo šūnu daudzums. Izmantojot TUNEL metodi, tika noteikta un kvantitēta šūnu bojāejas intensitāte un tās lokalizācija. Noteikta statistiskā ticamība MMP-9 ekspresijas paaugstinātai klātesamībai *lichen planus* epidermas dziļajos slāņos salīdzinājumā ar veselo kontroli. Tika atrasts, ka CK15 vāji ekspresējas mata folikula saknes ārējā un iekšējā makstī, bazālajā epidermas slānī un ekrīnajos dziedzeros. Izteikti atšķirīgs apoptozes indekss starp epidermas slāņiem noteikts pie skalpa folikulu *lichen planus* to pavadīja arī izteikta S100 imūnā reaktivitāte. Šūnu izmaiņu īpatnības un to saistība ar *lichen planus* patoģenēzi tika papildus analizēti ar elektronmikroskopiju. Salīdzinot pasaules literatūras datus ar pētījumā iegūtajiem klīniskajiem, dermatoskopiskajiem un morfoloģiskajiem rezultātiem, tika spriests par slimības atšķirībām raksturlielumos starp dažādiem *lichen planus* apakštipiem. Tika izvērtēti iespējamie slimības gaitas un prognostiskie rādītāji, kā arī padziļinātas zināšanas par šīs slimības patoģenēzi.

SUMMARY

Cutaneous *lichen planus* is one of the most common dermatoses, characterized by itchy, polygonal, cyanotic-red papules. There are numerous variants of *lichen planus* which can be distinguished from the classical form on the basis of morphology and distribution of the lesions. Digital dermatoscopy offers advantages for daily routine in detection of diagnosis and could also be used to analyze the course of the disease and its prognosis. Although the exact etiology of this disease is still unknown, but number of pathogenetic mechanisms are known whose research continues to play an important role in various morphological methods. Using dermatoscopy and various morphological methods in this study, we have deepened knowledge of *lichen planus* pathogenesis.

The study summarizes clinical data of *lichen planus* patients', thus characterizing the prevalence of the disease, determining tendency of gender and age as well as the frequency of complaints caused by the disease and frequency of anatomical localizations of the affected skin. Using modern diagnostic methods, a skin lesions surface microscopy was performed to evaluate the activity and prognosis of the disease by determining blood vessels and pigmented structures. Histologic analysis of lichen planes tissues shows cellular changes in the epidermis, inflammation of the dermis and changes in connective tissue. The obtained data characterize the degree of disease activity and substantiated their division into subtypes. Using an immunohistochemical method, the expression of metalloproteinase-9, cytokeratin 15 and S100 calcium binding protein and the amount of immunoreactive cells containing it was determined and analyzed. The TUNEL method was used to determine the cell death rate and localization. A statistically significant increase in the presence of MMP-9 expression in the presence of *lichen planus* in the deep layers of the epidermis, as compared to healthy control, has been established. CK15 was found to be poorly expressed in the outer and inner layer of the hair follicle root, in the basal epidermis layer and in the eccrine glands. A distinctly different apoptosis index between the layers of the epidermis and increased immune reactivity of S100 are determined at the follicular lichen planes with the involvement of the scalp. The peculiarities of cellular changes and their association with pathogenesis of lichen planes were further analyzed by electron microscopy. Summarizing the world literature data with the clinical, dermatoscopic and morphological findings of the study between different *lichen planus* subtypes differences were reported. Potential disease progression and prognostic parameters, as well as in-depth knowledge of the pathogenesis of this disease were evaluated.

SATURS

ANOTĀCIJA	2
DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	6
IEVADS	7
Darba aktualitāte	7
Darba mērķis	8
Darba uzdevumi	9
Darba hipotēze	9
Darba novitāte	9
Mērķa populācija	10
Sadarbības partneri	10
Materiāli tehniskais nodrošinājums	10
Ētiskie aspekti	11
1. LITERATŪRAS APSKATS	12
1.1. <i>Lichen planus</i> epidemioloģija	12
1.2. <i>Lichen planus</i> klīniskā aina	12
1.3. <i>Lichen planus</i> skartās ādas vispārējais morfoloģiskais raksturojums	15
1.4. <i>Lichen planus</i> dermatoskopiskais raksturojums	16
1.5. <i>Lichen planus</i> patoģenēze	20
1.5.1. Citotoksisko T limfocītu nozīme <i>lichen planus</i> patoģenēzē	21
1.5.2. Dendrītisko šūnu nozīme <i>lichen planus</i> patoģenēzē	22
1.5.3. Citokeratīna 15 nozīme <i>lichen planus</i> patoģenēzē	23
1.5.4. Matrices metaloproteīnāzes-9 nozīme <i>lichen planus</i> patoģenēzē	25
1.5.5. Programmētās ādas šūnu nāves jeb apoptozes nozīme <i>lichen planus</i> patoģenēzē	26
2. MATERIĀLS UN METODES	27
2.1. Izpētes materiāls un tā iedalījums grupās	27
2.1.1. <i>Lichen planus</i> pacientu atlase	27
2.1.2. Kontroles materiāla raksturojums	27
2.2. Izmeklēšanas metodes	28
2.2.1. Klīnisko datu iegūšana un apkopošana	28
2.2.2. Dermatoskopijas metode	32
2.2.3. Ādas biopsijas veikšana	34
2.2.4. Histoloģijas krāsošanas metodes	34
2.2.5. Imūnhistoloģijas metodes	35
2.2.6. TUNEL metode	37
2.2.7. Caurstarojošās elektronmikroskopijas metode	38
2.2.8. Statistiskās datu apstrādes metodes	40
3. REZULTĀTI	41
3.1. <i>Lichen planus</i> pacientu demogrāfisko datu un klīnisko izmeklējumu rezultāti	41
3.2. Dermatoskopiskās izmeklēšanas rezultāti	46
3.3. Rutīnas un histoloģijas krāsošanas metožu analīzes rezultāti	53
3.4. Ādas dendrītisko šūnu imūnhistoloģiskā analīze	68
3.5. Citokeratīna 15 imūnhistoloģiskā analīze	73
3.6. Metaloproteīnāzes-9 imūnhistoloģiskā analīze	77
3.7. TUNEL reakcijas rezultāti un programmētās šūnu nāves novērtējums	84
3.8. Epidermas un dermas ultrastrukturāras izmaiņas <i>lichen planus</i> gadījumā	86
4. DISKUSIJA	91
PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	100
SECINĀJUMI	101

LITERATŪRAS SARAKSTS.....	103
PUBLIKĀCIJAS UN PREZENTĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU	114
PATEICĪBAS	117
PIELIKUMI.....	118

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>
LRP	<i>lichen ruber planus</i>	plakanā mezglīņēde
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>	metaloproteināžu 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 dezoksīnukleotidiltransferāzes vadīta dezoksīuridintrifosfāta 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). Histoloģiskā atradne ir identiska 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 patoģenēze ir neskaidra (*Le Cleach et al.*, 2012). Aktivēto T-limfocītu blīvs infiltrāts dermas papilārā 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 rezervuāra 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 imūnekspressija 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; *Schonhaler et al.*, 2013). S100+ ir dendritiskās 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 sašķel 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 savienojumos 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 ādas izmaiņas audu un šūnu līmenī dažādos ādas *lichen planus* apakštipos, izmantojot rutīnas krāsošanas un histoķīmijas metodes.
4. Izpētīt un puskvantitatīvi novērtēt CK15 imūnekspresiju mata folikula un epidermas keratinocītos *lichen planus* gadījumā.
5. Izpētīt imūnās sistēmas S100 pozitīvo šūnu līdzdalību *lichen planus* patoģenēzē, nosakot to ekspresiju pacientu ādā.
6. Pētīt matricēs ārpusšūnas matricēs komponentu degradējoša enzīma – MMP9 ekspresiju *lichen planus* audos, noskaidrot enzīma nozīmi slimības patoģenēzē.
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* patoģenēzē.

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 – histoķīmiskās, imūnhistoķīmiskās (MMP-9, CK15, S100), TUNEL metodi un elektronmikroskopiju. Pacientiņiem 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. gada 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 atlasī, 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 griezumtu analīzi elektronu mikroskopā, ādas izsitumu dermatoskopisko analīzi, makrofotogrāfiju un mikrofotogrāfiju veikšanu un datu statistisko apstrādi.

Ētiskie aspekti

Pētījuma veikšanai saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisijas 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. Ādas LP visbiežāk skar ekstremitāšu fleksoru virsmas, kas pusmūža cilvēkiem izpaužas kā nelielas, niezošas, violetas papulas (Kumar *et al.*, 2009). LP pieder pie papuloskvamozajām dermatozēm, kuru primārā etioloģija nav zināma (Fox and Odom, 1985). LP (grieķu valodas *Liechen* – ‘koku sūna’, latīņu valodas *planus* – ‘plakans, vienmērīgs’) (Daoud and Pittelkow, 2012) pirmo reizi izskaidroja Dr. Vilsons 1896. gadā, to raksturojot kā iekaisuma slimību ar nezināmu etioloģiju. Slimība sākotnēji tika dēvēta par „*lichen psoriasis*”. Precīza LP izplatība nav zināma. Pieaugušajiem ādas LP sastopams 0,2–1 % no populācijas (Shiohara and Kano, 2012). Neskatoties uz to, tiek lēsts, ka ar LP visā pasaulē sirgst 0,22–5 % iedzīvotāju. LP parasti skar abu dzimumu pusmūža cilvēkus (Garouhi *et al.*, 2014), visbiežāk vecumā no 30 līdz 60 gadiem (Wagner *et al.*, 2013). Slimība nav izteikti novērojama konkrētam dzimumam (Kulthanan *et al.*, 2007), lai gan dažos pētījumos norādīts, ka sievietes ar šo slimību sirgst biežāk – 2:1 (Eisen, 2002). Slimības lielāka izplatība bērnības laikā vīriešu vidū ir neparasta parādība autoimūnajai slimībai, un tas liek domāt, ka LP patoģenēzē var būt iesaistīti citi nezināmi mehānismi. LP bērnībā ir vairāk izplatīta afroamerikāņu izcelsmes iedzīvotāju vidū (Walton *et al.*, 2010). Turklāt hipertrofiskais un aktīniskais slimības variants, kā arī LP pigmentētais variants ir biežāk novērojami afroamerikāņu vai tumšākas ādas krāsas cilvēku vidū. Hiperpigmentācijas rašanās pēc iekaisuma ir raksturīga LP pazīme un ir galvenokārt novērojama afroamerikāņu izcelsmes iedzīvotājiem (Daoud and Pittelkow, 2012). Saskaņā ar Kanādas ārstu epidemioloģisko pētījumu Āzijas izcelsmes iedzīvotāji visretāk cieš no slimības folikulāra paveida (Tan *et al.*, 2004). LP tiek uzskatīta par pašlimitējošu dermatozī (Irvine *et al.*, 1991), tomēr ārstēšana samazina laiku no slimības parādīšanās līdz simptomu izzušanai un samazina pacientu sūdzības par ādas niezi (Atzmony *et al.*, 2016).

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). Bojājumi parasti ir abpusēji un salīdzinoši simetriski (Kumar *et al.*, 2009). Klasiski klīnisko ainu raksturo pieci „P” – plakanas, poligonālas un purpuras papulas un

plankumi. Nereti bojājumus klāj plānas, caurspīdīgas un blīvi pielīpušas zvīņas (*Garouhi et al.*, 2014). Ādas LP izdala vairākus klīniski morfoloģiskos apakštīpus atkarībā no izsitumu (I) lokalizācijas, (II) konfigurācijas un (III) patohistoloģiskās atradnes: (I) plaukstu un pēdu, gļotādu, nagu, skalpa, inverss, eritrodermisks; (II) gredzenveida, lineārs; (III) papulārs jeb klasisks LP (*lichen ruber planus* (LRP)), hipertrofisks, atrofisks, vezikulobullozs, erozīvs/čūlains, folikulārais (*lichen planopilaris* (LPP)), aktīniskais, pigmentētais, perforējošais. Informācija par LP iedalījumu apkopota 1.1. tabulā. Kebnera fenomens ir izplatīta parādība, kas raksturo LP. To raksturo jaunu tipisko ādas bojājumu rašanās uz neizmainītas ādas pēc ādas traumatizācijas ārēju vai iekšēju faktoru ietekmē (*Boyd and Neldner*, 1990).

1.1. tabula

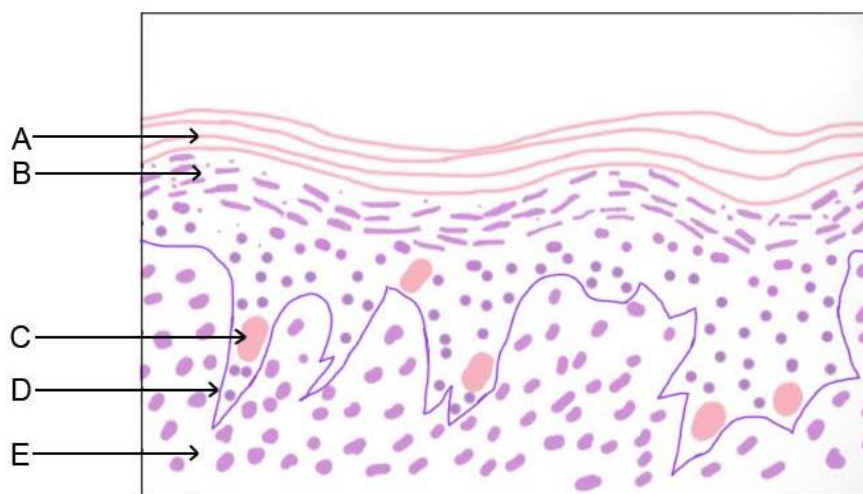
LP klasifikācija un raksturojums

Parametrs	LP apakštīps	Raksturojums
Konfigurācija	Gredzenveida	Klasiski lokalizējas uz vīriešu dzimumorgāniem, padusēs, cirkšņos un ekstremitātēm. Gredzenveida izsitumi ar gaišāku centrālo daļu un piepaceltu perifēriju (<i>Wolff and Johnson</i> , 2009).
	Lineārs	Biežāk bērniem (<i>Michalska-Bankowska et al.</i> , 2015), izvietojums līnijveida, lokalizējoties viena dermatoma robežās. Tiek dēvēts arī par <i>Blascho</i> LP (<i>Ohshima et al.</i> , 2011) un to saista ar <i>herpes zoster</i> infekciju (<i>Miljkovic et al.</i> , 2006).
Ādas bojājuma lokalizācija	Plaukstu un pēdu	Reta LP lokalizācija (<i>Landis et al.</i> , 2008). Izšķir trīs klīniskās formas: eritematozi zvīņojoša, vezikulu, petēhiju (<i>Kim et al.</i> , 2010). Klasiski biežāk zvīņojoši un hiperkeratotiski bojājumi (<i>Abreu Velez et al.</i> , 2015) un dermatoskopiski Vikhema tīkliņa iztrūkums (<i>Sánchez-Pérez et al.</i> , 2000).
	Nagu	Biežāk bērniem (<i>Tosti et al.</i> , 2001) un skar vairākus roku nagus (<i>Dehesa and Tosti</i> , 2012). Klīniski garenvirzienā orientētas rievas naga plātnē, plātnes šķelšanās līdz pilnīgam plātnes iztrūkumam, zemnagu hiperkeratoze (<i>Wolff and Johnson</i> , 2009).
	Gļotādu	Visbiežāk bojājumi mutes dobuma gļotādā, bet skar arī citas gļotādas (<i>Farhi and Dupin</i> , 2010). Izdala sešus klīniski morfoloģiskos variantus: retikulārs, papulārs, plātnītes veida, erozīvs, atrofisks, bullozs (<i>Ismail et al.</i> , 2007). Klasiski biežāk balts tīklojums mutes dobuma gļotādās un nereti noris kopā ar ķermeņa LP (<i>Al-Mohaya et al.</i> , 2016).
	Skalpa	Biežāk sievietēm. Klasiski progresējoša rētaina alopēcija (<i>Wolff et al.</i> , 2016) ar folikulu vienību zudumu (<i>Wolff and Johnson</i> , 2009).
	Inverss	Skar ieloku virsmas, biežāk paduses (<i>Wagner et al.</i> , 2013). Nereti raksturojas ar ādas lihenifikāciju un hiperpigmentāciju (<i>Gaertner and Elstein</i> , 2012).
	Eritrodermisks	Reti sastopama slimības forma (<i>Rose et al.</i> , 2011), ko raksturo monomorfi lihenoidi izsitumi disseminēti plašos ādas laukumos (<i>Gupta et al.</i> , 2012).

Parametrs	LP apakštips	Raksturojums
Klīniski morfoloģiskā aina	Papulārs jeb klasisks LP (LRP)	Visbiežākā LP forma (Arora et al., 2014). Klasiski izsitumi, topogrāfija un morfoloģiskā aina (Wagner et al., 2013).
	Hipertrofisks	Klasiski lokalizējas kāju priekšējā virsmā, potīšu un starpfalangu ādā. To raksturo hiperkeratotiskas, biezas, pelēcīgas vai brūnas zvīņas mezgliņu virspusē (Wolff and Johnson, 2009; Audhya et al., 2014) vai arī kārpveidīgs izskats (Boyd and Neldner, 1991). Klasiski sadzīst ar atlieku parādībām – rēta, hiper- vai hipopigmentācija (Lebwohl, 2014).
	Atrofisks	Klīniski apaļas vai ovālas formas plankumi ar centrālu atrofiju (Arndt, 1993). Tiek uzskatīts kā regresējošs klīniskais variants citām LP formām (Li et al., 2010), īpaši gadījumos, kad ilgstoši lietoti lokālie kortikosteroīdi (Sharma et al., 2012).
	Vezikulobullozs	Apakšējās ekstremitātes ir biežākā lokalizācija. Pūslīši attīstās klasisku LP izsitumu virspusē vai uz neizmainītas ādas fona (Harjai et al., 2006).
	Erozīvs/čūlains	Biežākā lokalizācija ir pēdas (Wagner et al., 2013). Klasiski nelieli līdz plaši ulceratīvi vai erozīvi ādas bojājumi ar fibrīna pārklājumu (Sălăvăstru and Tiplica, 2010).
	Folikulārais (LPP)	Biežāk sievietēm (Kang et al., 2008). Forma parasti skar galvas paura daļu, bet var skart arī jebkuru citu galvas matainās daļas apvidu. Perēkli var būt arī uz uzacīm un uz distālajām ķermeņa daļām, piemēram, uz kājām un kaunuma apvidū. Klasiski atsevišķas kerotiski-folikulāras papulas, kas noved pie rētainas alopēcijas (Cevasco et al., 2007).
	Aktīniskais	Klasiski gredzenveida LP bojājumi saules ekspozīcijai pakļautajās vietās, īpaši uz plaukstu dorsālajām virsmām un rokām (Kim and Mikkilineni, 2007). Izdala četrus klīniski morfoloģiskos variantus: gredzenveida, dishromisks, klasisks un pigmentēts (Meads et al., 2003).
	Pigmentētais	Klasiski hiperpigmentētas, tumši brūnas mākulās saules ekspozīcijai pakļautās vietās. Sastopams latīņamerikāņiem un citām tumšādainām populācijām (Pock et al., 2001) dermatoskopiski Vihema tīkliņa iztrūkums (Kanwar et al., 2003). Atsevišķi izdala locītavu ieloces virsmu formu (Ghosh and Coondoo, 2016), kas visbiežāk skar paduses (Murzaku et al., 2014).
	Perforējošais	Reti sastopama slimības forma (Mugoni et al., 1994). Klīniski blīvi keratotiski izsitumi pēdu un plaukstu ādā (Gutte and Khopkar, 2011).
Specifiskās formas	Medikamentu izraisīts LP	Lihenoīdas reakcijas un citu klīnisko stāvokļu kombinācijas (Wolff and Johnson, 2009), kurām nav standartizētu diagnostisko kritēriju (Muller, 2011). Klīniski atgādina LP, bet var būt arī ekzematozi elementi un citas specifiskas/nespēcificiskas ādas izpausmes (Sehgal et al., 2011).
	Lupus erythematosus-lichen planus pārklāšanās sindroms	
	Lihenoīds dermatīts	
	Graft-versus-host slimība	
	Lihenoīda keratoze	
	LP pemphigoides	

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). Informācija par LP morfoloģiskajām pazīmēm apkopota 1.1. attēlā.



1.1.attēls. LP patohistoloģija

A – raga slānis (hiperkeratoze vai ortokeratoze), B – graudainais slānis (hipergranuloze), C – apoptotiski keratinocīti, D – neregulāra „zāģa zobu” akantoze, E – subepidermāls iekaisums.

Apoptotiski keratinocīti jeb koloīdie ķermenīši (KĶ; arī hialīnie ķermenīši) jau pirms vairākiem gadiem tika aprakstīti *R. Sabouraud* un citu autoru darbos (*Sabouraud*, 1910; *Burgdorf and Plewig*, 2014). Tie tiek uzskatīti par diagnostisko kritēriju LP gadījumā (*Vij et al.*, 2011). Gaismas mikroskopā KĶ novērojami kā lielas, apaļas, eozinofilas masas dziļākajos epidermas slāņos un dermas papillārajā slānī, krāsojot ar hematoksilīnu un eozīnu (*Chularojanamontri et al.*, 2010). Tie ir 10–25 µm lieli. Vairāki apoptotiski keratinocīti var veidot KĶ „ķekarus” augšējos dermas slāņos (*Pranay et al.*, 2013). LP histoloģiska pazīme ir arī subepidermāla sprauga jeb *Max Joseph* sprauga (*Aminzadeh et al.*, 2013). To novēro aptuveni trešdaļai pacientu kā nelielu nošķiršanos epidermai no dermas (*Parihara et al.*, 2015). Spraugas veidošanās pamatā ir bazālo keratinocītu destrukcija, desmosomu izzušana un šūnu atraušāns no bazālās membrānas (*Krupaa et al.*, 2015). Katram LP klīniski morfoloģiskajam apakštipam ir raksturīga patohistoloģiskā aina (*Wolff and Johnson*, 2009). Informācija par LP klīniski morfoloģisko apakštipu morfoloģiskajām pazīmēm apkopota 1.2. tabulā.

LP klīniski morfoloģisko apakštipu patohistoloģiskais raksturojums

LP klīniski morfoloģiskais apakštips	Patohistoloģisko pazīmju raksturojums
LRP	Raksturo klasiskās patohistoloģiskās pazīmes (<i>Sousa and Rosa, 2008</i>).
Hipertrofisks	Raksturojas ar ievērojamu psoriāzei līdzīgu hiperplāziju (<i>Weedon, 2002; Day et al., 2015</i>), kompaktu hiperkeratozi (<i>Theodosiou et al., 2016</i>) un hipergranulozi (<i>Audhya et al., 2014</i>). Dažkārt hiperkeratoze vairāk dominē perifolikulāros apvidos (<i>Pettersen, 2015</i>).
Atrofisks	Dzelonainā slāņa spongioze un atrofija (<i>Sugashima and Yamamoto, 2012</i>).
Vezikulobullozs	Subepidermāli pūšļi (<i>Gawkrödger et al., 1989</i>). Pūšļu saturā var būt atsevišķi limfocīti (<i>Gerlicz-Kowalczyk et al., 2016</i>).
Erozīvs/čūlains	Epitēlija iztrūkums (<i>Popovska et al., 2016</i>) un nereti keratinocītu nekrozes (<i>Poon et al., 2016</i>)
LPP	Perifolikulārs un perivaskulārs limfocitārs iekaisums (<i>Rawat et al., 2016</i>) un mata folikulu atveres pildītas ar keratīna masu/korķi (<i>Poblet et al., 2006</i>). Slimības vēlnās stadijās dominē termāla un perifolikulāra skleroze (<i>Olsen et al., 2003</i>).
Aktīniskais	Pastiprināta melanīna uzkrāšanās dermā (<i>Puri, 2014</i>).
Pigmentētais	Palielināts daudzums melanofāgu papillārajā dermas slānī (<i>Rieder et al., 2013; Ghorbel et al., 2014</i>). Slimības vēlnās stadijās raksturīgs perivaskulārs infiltrāts (<i>Al-Mutairi and El-Khalawany, 2010</i>).
Perforējošais	Epidermas perforācija ar parakeratozes masu/korķi (<i>Gutte and Khopkar, 2011</i>).

1.4. Lichen planus dermatoskopiskais raksturojums

Dermatoskopijas pirmsākumi ir meklējami 17. gadsimtā, kad Kolhauss pirmo reizi ar mikroskopa palīdzību pētīja nagu matrici un dermas asinsvadus (*Gilje et al, 1953*). Arīdzan dēvēta par virsmas mikroskopiju vai epiluminiscento mikroskopiju, dermatoskopija ir metode, kas ļauj vizualizēt ādas bojājumus dzīvos organismos līdz pat retikulārā dermas slāņa sākumam (*Soyer et al., 2001*). Digitālais attēls ir virtuāls ādas bojājuma attēlojums (*Rubegni et al., 2002*). Šķidrums (eļļa, ūdens, želeja uz alkohola vai glicerīna bāzes) uzklāšana saskares vietā starp epidermas virsmu un iekārtas stiklu, novērš gaismas atstarošanu, tādējādi ļaujot vizualizēt dermatoskopiskās īpašības, kas rodas dažādos ādas slāņos (esošo melanīnu un hemoglobīnu klātbūtnes rezultātā) (*Campos-do-Carmo and Ramos-e-Silva, 2008*). Digitālai dermatoskopijai piemīt vairākas priekšrocības ādas veidojumu diagnostikā (*Wollina et al., 2007*). Tā nav tikai diagnostikas metode, jo ļauj mijiedarboties ar pacientu, apskatot attēlu uz datora ekrāna un apspriežot iespējamo slimības gaitu (*Gewirtzman and Braun, 2003*).

Violetas poligonālās papulas, Vikhema tīkliņš (VT) un pigmentētas makulas ir patognomiskas LP pazīmes (Vazquez-Lopez *et al.*, 2010). LP klīniskā diagnoze ne vienmēr ir vienkārša un tās ietvaros ir jāveic virkne dažādu diagnožu diferencēšana, ieskaitot labdabīgus jaunveidojumus, psoriāzi, sifilisu, *lupus erythematosus*, *acanthosis nigra* vai citas ādas pigmentācijas slimības (Lehman *et al.*, 2009). Šādā situācijā dermatoskopija vai ādas biopsija var veicināt pareizas diagnozes noteikšanu. Dermatoskopiskās struktūras atbilst LP histopatoloģiskajām pazīmēm (Ankad and Beergouder, 2016). Informācija par dermatoskopisko struktūru un histopatoloģisko pazīmju sakarībām apkopota 1.3. tabulā.

1.3.tabula

Dermatoskopisko struktūru un histopatoloģisko pazīmju sakarība

Dermatoskopiskās pazīmes	Atbilstošās histopatoloģiskās izmaiņas
Vikhema tīkliņš	Izteikta ortokeratoze virs ķīļveida hipergranulozes, akantozes un ādas fibrozes apgabaliem
Zilpelēkas lodītes	Ādas melanofāgi
Komedonu tipa atveres	Paplašināta mata folikula ostija, hipergranuloze un hiperkeratoze
Sarkani punkti	Dermas kapilāri
Sarkanas lodītes	Dermas kapilāri
Brūngani melnas lodītes	Epidermālie melanocīti
Dzeltenas struktūras	Bazālo šūnu spongioze un vakuolizācija

Dermatoskopija ļauj vizualizēt VT, kas uzskatāms par jutīgu un specifisku kritēriju LP diagnozei. Jau 1885. gadā Veils aprakstīja slimībai raksturīgos virspusējos tīklojumus, savukārt pats Vikhems tos sīkāk izskaidroja 1895. gadā (Wickham, 1895). 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 izeļ projekcijas (Lallas *et al.*, 2014). Turklāt VT iedala vairākos dermatoskopiskos veidos (Friedman *et al.*, 2015):

- retikulārs (visbiežāk sastopams);
- aplveida/gredzenveida;
- radiāla plūduma;
- veids, kuru raksturo lapveida zīmējums: raksturo smalkas, sekundāras strijas, kas atzarojas no centrālās VT un katrā galā saiet kopā, atdarinot sniega kristālisko struktūru;
- veids, kuru raksturo zvaigžņveidīgi/balti punkti: izkaisīti, folikulāri balti punkti.

Literatūras analīze liecina, ka dermatoskopijā VT ir nozīmīgākais diagnostiskais instruments, kas ļauj atšķirt LP no citām ādas slimībām, piemēram, *pityriasis rosea* vai priariāzes (Zalaudek and Argenziano, 2006).

LP ādas bojājumus visbiežāk raksturo punktveida un lineāri asinsvadi ar perifērisku vai grupētu novietojumu (*Lallas et al.*, 2012). Asinsvadu strukturālajam izvietojumam izdala sešus veidus (*Kittler et al.*, 2008):

- neregulāri sakārtoti asinsvadi;
- grupu un glomerulārs veids – punktveida un savīti asinsvadi koncentrēti reģionos;
- serpiginozs – punktveida un savīti asinsvadi izvietoti lineāri vai lokveidā;
- radiāls – lineāri sakārtoti asinsvadi, kas orientēti uz centru un nekrustojas savā starpā;
- retikulārs – lineāri asinsvadi, kas orientēti dažādos virzienos un dažkārt krustojas savā starpā;
- zarots – asinsvadu zarojums, kad no galvenā asinsvada atzarojas sīkāki asinsvadi.

Pētnieku grupa no Spānijas (*Vazquez-Lopez et al.*, 2003) hipertrofiska LP slimniekiem novēroja ar dzelteniem keratīna korķiem, kas tiek dēvēti arī par „kukurūzas sēklām”, pildītas mata folikulu ostijas. Hipertrofiska LP gadījumā histopatoloģiskās izmaiņas, proti, epidermālā hiperplāzija, akantoze, hipergranuloze un hiperkeratoze, ir centrēta ap mata folikula ostijas daļu (*Busam and Goldblum*, 2010). Līdz ar to komedonu tipa atveres ir ļoti specifiska dermatoskopiska pazīme hipertrofiskajam LP. Komedonu tipa atveres tiek novērotas arī sklerozes agrīnajās stadijās (*Shim et al.*, 2012), kā arī seborejas keratozes (*Braun*, 2002) un bazālo šūnu karcinomas gadījumā (*Bowling*, 2012).

Trihoskopiju (matu un galvas ādas dermatoskopiju) ir iespējams veikt ar rokas dermatoskopu, kas to padara par mūsdienīgu, neinvazīvu metodi, kas ir pieņemama gan dermatologiem, gan pacientiem, līdz ar to matu un galvas ādas trihoskopija kļuvusi par nozīmīgu metodi pacientu, kas cieš no matu izkrišanas problēmas, izmeklēšanai. Trihoskopija ļauj vizualizēt tādas struktūras kā matu stiebrus, matu folikulu atveres, perifolikulāro epidermu un dermas asinsvadus (*Rudnicka et al.*, 2011). Skalpa dermatoskopiskā izmeklēšana ir neinvazīva metode, ar kuru iespējams novērot izmaiņas, kas nav pamanāmas ar klīniskās izmeklēšanas palīdzību. Ar šīs metodes palīdzību iespējams izšķirt starp rētojošo un nerētojošo alopēciju, kā arī folikulu rētojumu no aktīvas slimības rētojošas alopēcijas gadījumā (*Miteva and Tosti*, 2013). Trihoskopija palīdz izmeklēt iegūtās matu stiebru anomālijas, kā arī noteikt matu skaitu vienā folikulārajā vienībā, piemēram, LPP gadījumā tas ir lielāks par četri (*Rakowska*, 2009). Trihoskopija var palīdzēt noteikt, vai matu folikulu atveres ir normālas, tukšas, fibrotiskas vai satur bioloģisko materiālu, kā piemēram, hiperkeratotiskos korķus vai matu atliekas. Trihoskopijas jeb dermatoskopijas pazīmes LPP gadījumā ir atkarīgas no slimības stadijas un tās aktivitātes. Aktīva LPP gadījumā trihoskopija atklāj sudrabbaltas perifolikulāras zvīņas, kas iepinušās matu stiebrus līdz pat vairākiem

milimetriem virs galvas virsmas, perifolikulāru iekaisumu un iegarenus, blīvi izvietotus asinsvadus. Vēlākajās slimības stadijās trihoskopijas laikā var novērot zilganvioletus starpfolikulāros apgabalus, kas saistīti ar mata pigmenta iztrūkumu (*Rakowska et al.*, 2012). Šāda pazīme var būt arī ar perifolikulāru novietojumu (*Duque-Estrada et al.*, 2010). Slimības fibrozajā stadijā ir novērojami bālgani vai sārti (zemeņu saldējuma krāsā) apgabali, kuros ieslēgti neregulāri, bālgani punkti. Tie ir fibrozi plankumi, kas radušies folikuliem izkrītot atšķirīgos laikos (*Tosti*, 2007). Pretēji tam pārejošiem LP bojājumiem būs vienmērīga brūna pigmentācija vai arī granulu veida tekstūra ar vairākiem pelēkiem punktiem un granulām. Atšķirība šo abu pārejošo veidu izskatā var palīdzēt paredzēt slimības klīnisko gaitu. Viendabīgais brūnais izskats ir saistīts ar virspusēju epidermas hiperpigmentāciju un šāda parādība parasti liecina par pārejošu un ierobežotu slimības izplatību. Pretēji tam granulu tipa izskats ir saistīts ar pigmentu pārpildītu melanofāgu klātbūtni dermā un tie bieži vien ir saistīti ar noturīgākiem bojājumiem (*Haliasos et al.*, 2013). LP pēciekaisuma hiperpigmentācija nav retums pacientiem ar III-IV ādas fototipu pēc Ficpatrika klasifikācijas. 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. *Francisco Vázquez-López* ar domubiedriem (2003) uzskatīja, ka šiem novērojumiem piemīt zināms prognožu potenciāls, jo bojājumi ar lielāku tumšo punktu skaitu, salīdzinājumā ar izkliedēto brūngano pigmentāciju, parasti ir noturīgāki, ko izdevies apstiprināt arī statistiski (*Vázquez-López et al.*, 2003). Pigmentētajam LP tipam dermatoskopiski tiek izdalītas 3 pigmenta novietojuma formas (*Friedman et al.*, 2015):

- difūza: raksturo difūzi, nenoteiktas formas, brūngani apgabali, kas, iespējams, saistīti ar epidermālo pigmentāciju;
- punktēta: smalki vai raupji zilpelēki vai brūni punkti vai lodītes, kas saistītas ar dermas melanofāgiem;
- jaukta: apvieno difūzus brūnganus apgabalus ar punktētām struktūrām.

Kopumā krāsu gamma, kas redzama ādas virsmas dermatoskopiskas izmeklēšanas rezultātā, ir plaša. Krāsu interpretācija ir ar augstu subjektivitātes faktoru, īpaši izvērtējot melanīnu dažādos ādas slāņos (*Kittler*, 2007).

Dermatoskopijas metode ir noderīga visiem dermatologiem. Patiesībā visbiežāk pieļautā kļūda rētojošā alopēcijā ir biopsijas iegūšana no rētaudu vietas, kuru iespējams viegli identificēt ar dermatoskopijas palīdzību. Uz dermatoskopiskajiem novērojumiem balstīta biopsija ir daudz precīzāka, jo ar tās palīdzību iespējams morfoloģiski raksturot dažādas specifiskas mata folikulu struktūras (*Chen et al.*, 2015). Dermatoskopija ir papildus rīks, kas

var palīdzēt diagnozes noteikšanā, ļaujot saskatīt galvenās izmaiņas, kuras radījusi iespējamā slimība (Nakamura et al., 2013).

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). Jaunākās atziņas atzīmē histamīna lomu LP patoģenēzē. Vairākas šūnas var producēt histamīnu mazos daudzumos, ieskaitot keratinocītus (Salem et al., 2016), T-šūnas (Mirossay et al., 1994), dendritiskās šūnas (Szeberenyi et al., 2001) un makrofāģus (Nakano and Takamatsu, 2001). Pat zems histamīna daudzums var būt nozīmīgs šūnu bojāejas procesu regulēšanā (Salem et al., 2016).

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). Slimības hroniska gaita ir riska faktors ādas malignitātēm (Sigurgeirsson and Lindelöf, 1991).

Patoģenēzes mehānismā tiek vilktas paralēles ar psoriāzi. Šīs saistības īpaši spilgti jaušamas klīniskajos gadījumos, kad ir LP un psoriāzes līdzpastāvēšana (Gutte, 2016). Pētījumi liecina, ka daudzām sirds un asinsvadu slimībām, ieskaitot aterosklerozi, hipertenziju, insulīna rezistenci, dislipidēmiju un aritmiju, ir līdzīgi patoģenētiskie mehānismi, tostarp hronisks iekaisums, asinsvadu sienas disfunkcija un palielināts oksidatīvais stress (Ozlu et al., 2016).

Jāatzīmē, ka mentālā veselība tiek saistīta ar LP izpausmēm (Pippi et al., 2016). Depresīvs noskaņojums (Chaudhary, 2004) un stress (Lundqvist et al., 2006) tiek minēti kā vieni no slimību ietekmējošiem faktoriem.

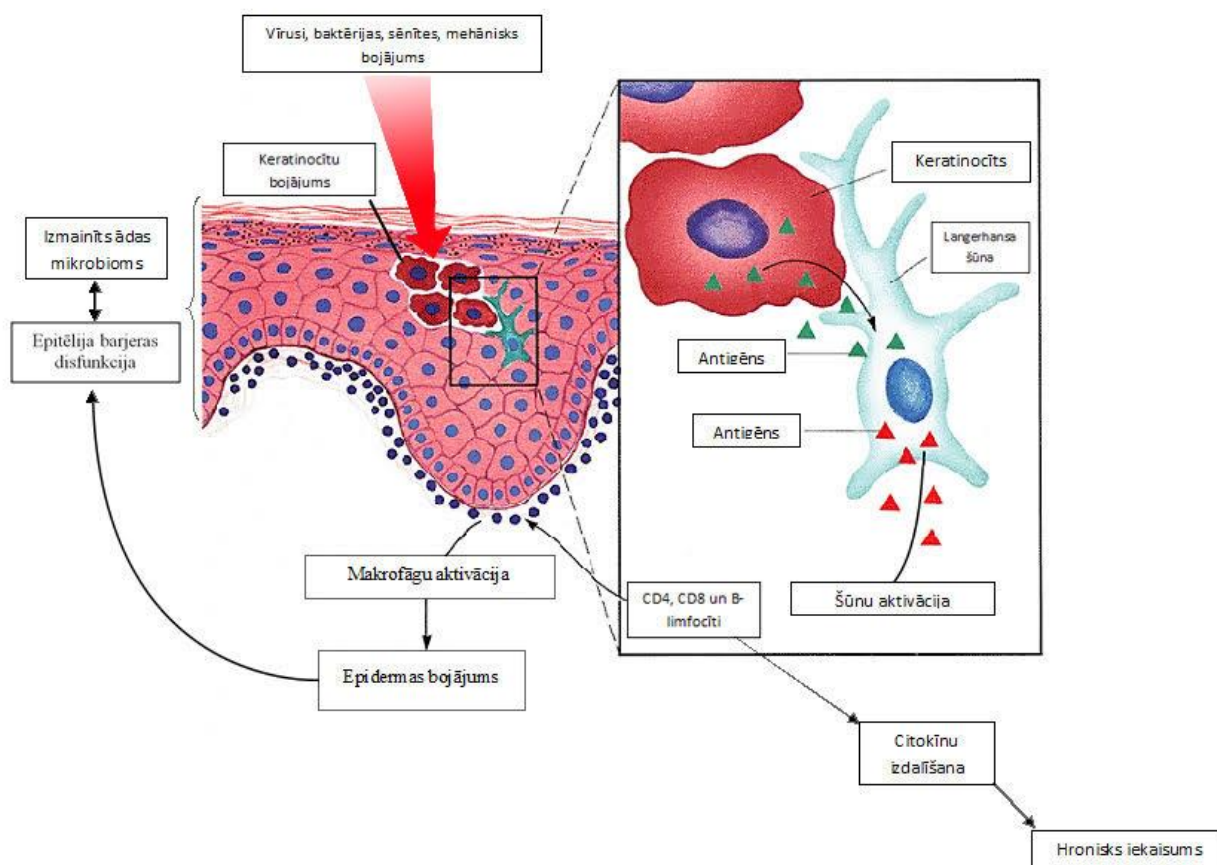
Chang ar līdzautoriem ir pierādījuši, ka pacientiem ar gļotādu LP biežāk konstatē autoantiviēlas, ieskaitot antinukleārās, antivielas pret tireoglobulīnu un mikrosomām, salīdzinājumā ar veseliem kontroles grupas cilvēkiem. Tomēr autoantivielu nozīme LP patoģenēzē joprojām ir neskaidra (Chang et al., 2009). Liela daļa autoimūno slimību saistās ar LP, kā piemēram, sistēmas sarkanā vilkēde, Šegrēna sindroms, Hašimoto tireoidīts, primāra biliāra ciroze, čūlains kolīts, alopecia areata, dermatomiozīts un vitiligo (Chung et al., 2014).

Tomēr būtiskāka saistība ir konstatēta starp vīrushepatīta C infekciju un LP (*Lodi et al.*, 2004).

Ģenētiskais fons arī var būt nozīmīgs LP patoģenēzē. Literatūrā ziņots par vairākiem slimības gadījumiem ģimenē, tomēr asociācija nav bijusi konsekventa (*Bermejo-Fenoll and López-Jornet*, 2006). Ir aprakstīta saistība starp HLA-A3, A11, A26, A28, B3, B5, B7, B8, DR1, DRW9, HLA-DR9, Te 22 antigēniem un LP (*Gupta and Jawanda*, 2015).

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 et al.*, 2009). Imunoloģiski CD4+ šūnām, ieskaitot Th1, Th2, Treg un Th17 apakšgrupas, domājams, ir svarīga loma LP patoģenēzē (*Yamauchi et al.*, 2017). Ir demonstrēts, ka aktivētie T-limfocīti var inducēt bazālo keratinocītu apoptozi (*Hussein*, 2007). CD8+ T limfocīti bieži tiek atrasti blakus KĶ (*Khan et al.*, 2003). Antigēnu specifiski mehānismi ietver keratinocītu antigēnu noformējumu, CD4+ T- šūnu aktivāciju un citokīnu izdalīšanu, kā rezultātā rodas citotoksiska reakcija pret epidermas bazālo šūnu slāni. CD8+ T-šūnu ierosinātie ceļi, ir: (1) TNF- α un granzīma B sekrēcija vai Fas-Fas ligandu mijiedarbība, kas izraisa keratinocītu apoptozi; (2) hemokīnu ražošana, kas veido iekaisuma šūnas, veicinot iekaisuma turpināšanos (*Olson et al.*, 2016). LP patoģenēzes shematisks attēlojums aplūkojams 1.2. attēlā.



1.2. attēls. LP patoģenēze*

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

1.5.2. Dendrītisko šūnu nozīme *lichen planus* patoģenēzē

S100 proteīni aptver vairāk nekā 25 dažādu regulatoro proteīnu kopu (Fritz et al., 2010), ko raksturo audu specifiskā izdale (Lukanidin and Sleeman, 2012). Darbojoties kā parakrīniem un autokrīniem mediatoriem, tiem ir pierādīta saistība ar vairākiem intracelulāriem un ekstracelulāriem procesiem, tādiem, kā šūnu proliferācija vai šūnu nāve, hemotakse, iekaisums, imūnā atbilde, Ca^{2+} homeostāze, keratinocītu diferenciācija un citoskeleta sastāvdaļu dinamika (Halawi et al., 2014; Takaishi et al., 2005; Fleming et al., 2012). S100 proteīni tiek ekspresēti normālajā (1.3. attēls) 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). Ģenētiskie pētījumi demonstrēja, ka gēni, kuri kodē dažus S100 proteīnus,

kā arī keratīnus CK5, CK15, CK17 tiek ekspresēti atšķirīgi LP perēkļos salīdzinājumā ar veselo cilvēku ādu (Wenzel *et al.*, 2008).

Lokalizācija	Šūnu veids
Epiderma	 S100+
	 S100+
Derma	 S100+

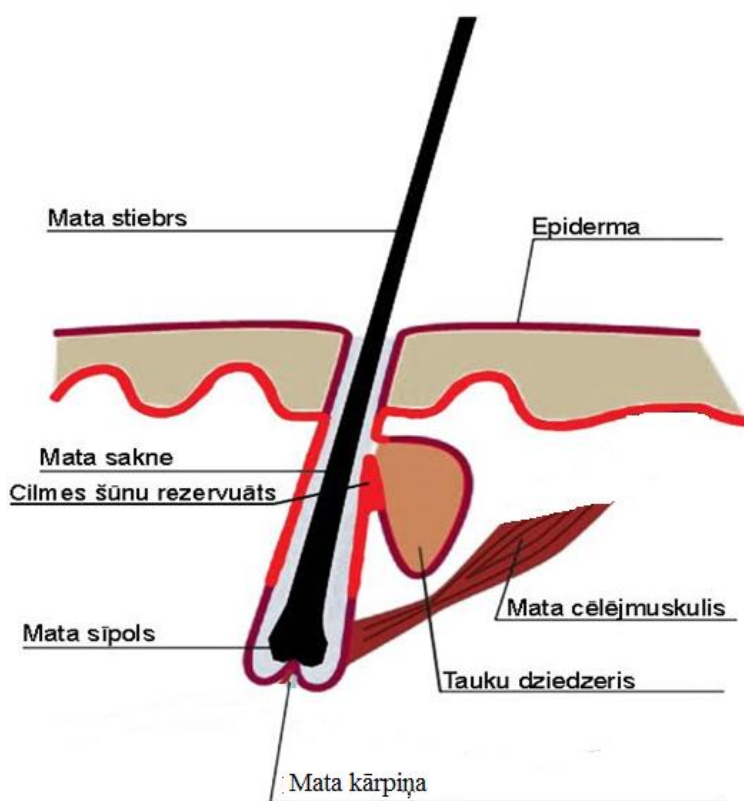
1.3. attēls. Dendrītisko šūnu populācija cilvēka ādā*

*Modificēts pēc Chu *et al.*, 2011

1.5.3. Citokeratīna 15 nozīme *lichen planus* patoģenēzē

Cikliska mata folikula atjaunošanās aktivitāte tā dzīves laikā pierāda mata folikula cilmes šūnu klātbūtni (Paus and Cotsarelis, 1999). 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 (1.4. attēls) un ekrīnajos dziedzeros. Savukārt citi pētnieki atklājuši, ka normālās epidermas bazālajā slānī nav CK15 un rezervuāra cilmes šūnas nav iesaistītas interfolikulārās epidermas atjaunošanā (Ito *et al.*, 2005). Vēl vairāk pretrunīgi ir Cotsarelis (2006) ziņojuma rezultāti, kas liecina par mata folikula rezervuāra šūnu migrāciju interfolikulārajā epidermā (Cotsarelis, 2006). 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 alopēcija), kuru novēro LPP gadījumā (Al-Refu, 2012). Mobini ar līdzautoru grupu (2005) izteica viedokli, ka eMFCŠs bojājumam, par kuru liecina samazināts vai iztrūkstošs CK15 marķējums imūnhistoķīmiskās reakcijās un kuru veicinājušas CD8+ citotoksiskās šūnas, ir nozīme LPP patoģenēzē (Mobini et al., 2005). Tomēr ir maz pierādījumu, ka eMFCŠs zudums patiešām notiek cilvēkiem primāras rētojošas alopēcijas gadījumos (Harries et al., 2013; Hoang et al., 2009; Pozdnyakova and Mahalingam, 2008). Nesenos pētījumos izteikts pieņēmums, ka CK15 pozitīvo šūnu zudums notiek mata folikulos, kuriem apkārt ir perifolikulāra limfocītu infiltrācija, savukārt neskartos folikulos CK15 izdale parasti ir saglabāta (Habashi-Daniel et al., 2014).



1.4. 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 matrices komponentu degradāciju un pārbūvi. Šos enzīmus producē vairāki ādas šūnu veidi, kā piemēram, keratinocīti, fibroblasti, makrofāgi, endotēlija šūnas, tuklās šūnas un eozinofīlie leukocīti (*Birkedal-Hansen et al.*, 1933), kā arī T limfocīti (*Goto et al.*, 2016). To aktivitāti specifiski inhibē metaloproteināžu inhibitori (TIMPs – *tissue inhibitors of metalloproteinases*), kas saistās ar aktīvām MMPs attiecībā 1:1. Kopumā MMPs netiek ekspresētas ādā pastāvīgi, bet to sintēze tiek uz laiku inducēta eksogēnu signālu ietekmē, kā piemēram, dažādu citokīnu, augšanas faktoru, šūnu un ārpus šūnas matrices molekulu mijiedarbības ietekmē (*Kähäri and Saarialho-Kere*, 1997).

Ārpusšūnas matrices makromolekulas ir svarīgas šūnas attīstības un morfoģenēzes laikā. Mugurkaulnieku MMPs tiek iedalītas sešās grupās: kolagenāzes, gelatināzes, stromelizīni, matrilizīni, membrānu tipa MMPs un citas. MMP-2 un MMP-9 ir gelatināzes, kas sašķeļ denaturētas kolagēna un želatīna molekulas (*Visse and Nagase*, 2003). MMP-9 (92-kDa gelatināze B) ir palielinātā daudzumā bojātos audos, īpaši kur dominē iekaisums, arī novecošanās procesa gadījumā. Gelatināzes B daudzuma atšķirības ir novērotas arī starp rasēm (*Van den Steen et al.*, 2001).

Zināms, ka MMP-2 un MMP-9 ir cieši saistītas ar malignizācijas procesu. Tā, piemēram, *Patel* ar līdzautoriem (2007) ziņoja par pastiprinātu MMP-2 un MMP-9 ekspresiju mutes dobuma plakanšūnu karcinomu gadījumos, salīdzinot ar normālu gļotādu (*Patel et al.*, 2007). MMP-9 ekspresijas līmenis varētu tikt izmantots kā marķieris malignas transformācijas noteikšanai no LP uz mutes dobuma vēzi (*Chen et al.*, 2008). Ādas LP gadījumā malignizēšanās risks ir mazāks par 1% (*Sigurgeirsson and Lindelöf*, 1991).

Gunduz un līdzautoru (2006) veiktajā pētījumā ir novērota difūza epidermāla MMP-9 ekspresija, kā arī fibroblastu, iekaisumu infiltrātu šūnu, bazālās membrānas (BM) destrukcijas vietu un endotēlija ekspresija (*Gunduz et al.*, 2006). *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). Turklāt, MMPs piedalās normālā saistaudu pārbūvē un homeostāzē, iesaistās ārpusšūnu matrices pārbūvē un šūnu migrācijā patoloģijas gadījumā, ieskaitot hroniskas iekaisīgas slimības (*Martano et al.*, 2016) un nedzīstošus ādas bojājumus (*Xue et al.*, 2014).

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

Epidermas keratinocītu deģenerācija vairākkārt ir aprakstīta LP gadījumā, izmantojot dažādus sinonīmus procesa aprakstam. Pastāv vairāki mehānismi, kas var izraisīt šūnu bojāeju. 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), kad nespecifiskās izmaiņas notiek pie bazālās membrānas, kas atrodas zem un balsta keratinocītus; šīs izmaiņas parādās arī metaloproteināžu darbības rezultātā u.c. (*Rongioletti and Christana*, 2012). Apoptotiski keratinocīti jeb KK tika aprakstīti jau pirms vairākiem gadiem elektronmikroskopiskās izmeklēšanas laikā (*Masu et al.*, 1980), bet vēlāk TUNEL reakcijas analīzē (*Bascones-Ilundain et al.*, 2007; *Tanda et al.*, 2000; *Bloor et al.*, 1999). Tomēr ir maz zināms par šūnu bojāejas īpatnībām, salīdzinot dažādus LP apakštipus.

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. līdz 2012. gadam. Pētījuma prospektīvais posms ietver laika periodu no 2012. līdz 2014. gadam. Pētījumā tika iekļauti Rīgas 1. slimnīcas Ādas un STS klīniskā centra pacienti, kuru diagnoze klīniski un morfoloģiski ir LP. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar sekojošiem LP klīniski morfoloģiskajiem apakštipiem: papulārs jeb klasisks LP (LRP), hipertrofisks, atrofisks, vezikulobullozs, erozīvs/čūlains, folikulu (LPP), aktīniskais, pigmentētais un perforējošais. Iedalījums grupās balstīts uz klīniski morfoloģiskajiem apakštipiem. 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.

Tika izmantoti šādi kritēriji pacientu izslēgšanai no pētījuma:

- pacienta atteikšanās no piedalīšanās pētījumā;
- pirms ādas biopsijas lietoti lokālie pretiekaisuma līdzekļi (glikokortikosteroīdi).

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*). Šīs kontroles grupas ādas audu materiāls tika iegūts no arhivētā ādas biopsijas materiāla Rīgas 1. slimnīcas Ādas un STS klīniskā centrā. Abas slimības pieder pie papuloskvamozajām dermatozēm (*Hosamane et al.*, 2016). Psoriāze, līdzīgi kā LP, ir hroniska iekaisīga un autoimūna ādas slimība, ko raksturo pastiprināta keratinocītu proliferācija, hipergranuloze, limfocitārs iekaisums dermā (*Raut*, 2013).

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. Informācija par kontroles grupas pacientiem un brīvprātīgajiem apkopota 2.1. un 2.2. tabulās.

Informācija par pozitīvās kontroles grupas pacientiem

Nr.	Dzimums	Klīniskā un morfoloģiskā diagnoze	Vecums (gados)
1.	V	<i>Psoriasis vulgaris</i>	37
2.	V	<i>Psoriasis vulgaris</i>	47
3.	S	<i>Psoriasis vulgaris</i>	61
4.	V	<i>Psoriasis vulgaris</i>	47
5.	V	<i>Psoriasis vulgaris</i>	27
6.	S	<i>Psoriasis vulgaris</i>	47
7.	V	<i>Psoriasis vulgaris</i>	64
8.	S	<i>Psoriasis vulgaris</i>	33

Saīsinājumi tabulā: S – sieviete; V – vīrietis

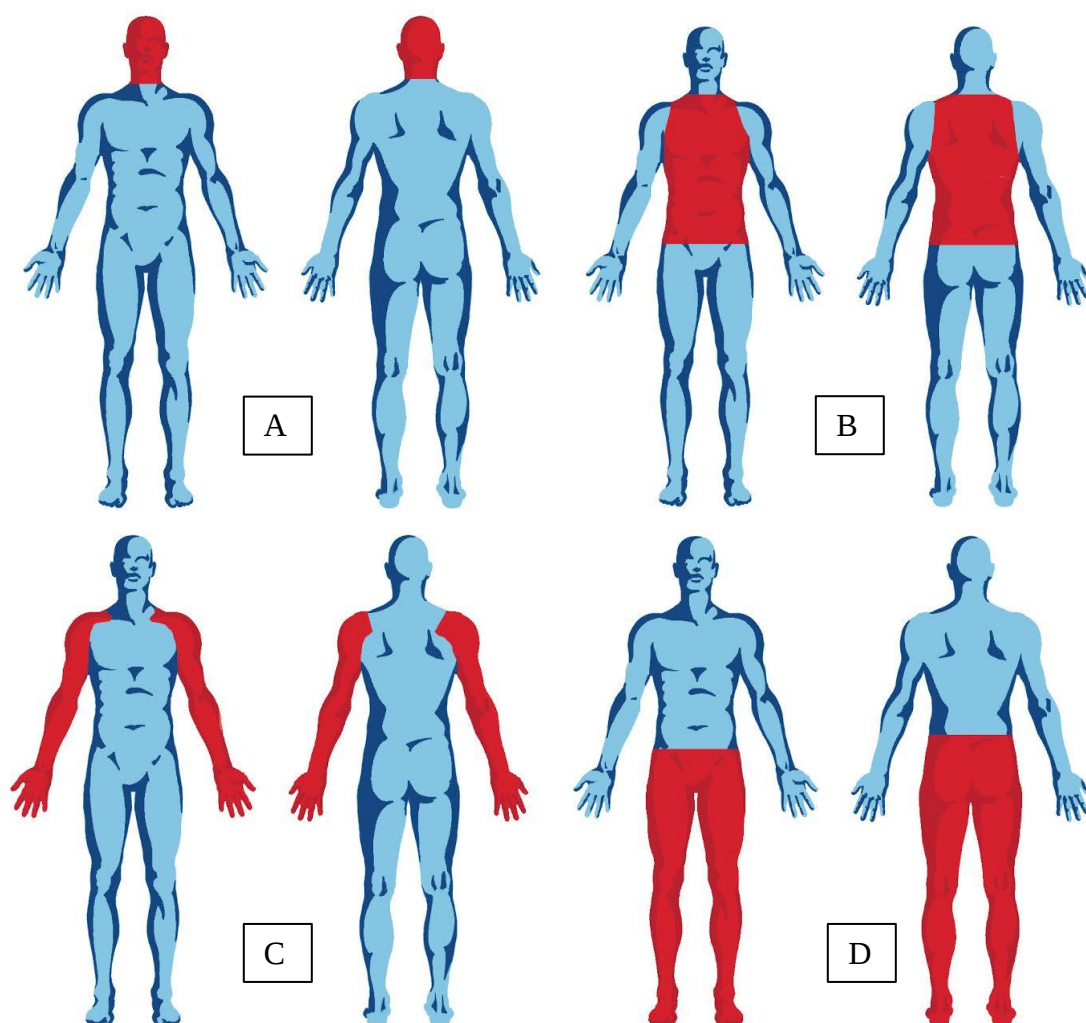
Informācija par negatīvās kontroles grupas brīvprātīgajiem

Nr.	Dzimums	Dati par ādas slimībām	Vecums (gados)
1.	V	Noliedz/nekonstatē	28
2.	S	Noliedz/nekonstatē	24
3.	S	Noliedz/nekonstatē	50
4.	S	Noliedz/nekonstatē	44
5.	V	Noliedz/nekonstatē	36
6.	V	Noliedz/nekonstatē	55
7.	S	Noliedz/nekonstatē	55
8.	V	Noliedz/nekonstatē	25
9.	S	Noliedz/nekonstatē	31
10.	V	Noliedz/nekonstatē	35
11.	V	Noliedz/nekonstatē	28

Saīsinājumi tabulā: S – sieviete; V – vīrietis

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. Vīriešu skaits pētījumā bija 43 un sieviešu skaits bija 74. 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, kas aplūkojamas 2.1. attēlā.



2.1. attēls. Ādas izsitumu lokalizācijas iedalījums

A – galva, B – rumpis, C – rokas, D – kājas

Retrospektīvā pētījuma daļā pacientu klīniskie dati tika ievākti no pacientu medicīnas vēsturēm un viņu biopsijas aprakstiem. Pacientiem, kas iekļauti pētījuma prospektīvajā daļā, tika ievākta anamnēze un veikta lokālā stāvokļa novērtēšana, izvērtējot izsitumu raksturu, izvietojumu un izplatību. Klīniskā aina fotodokumentēta pirmajā vizītē, izmantojot digitālo fotokameru (Nikon Coolpix P500), pirms tam novēršot jebkādas fiziskas personas identificēšanas iezīmes (rotaslietas, tetovējumi, pīrsingi, profila tēls). Informācija par LP pacientu demogrāfiskiem un klīniskiem datiem apkopota 2.3. tabulā.

LP pacientu demogrāfiskie un klīniskie dati

Nr.	Dzimums	Klīniskā un morfoloģiskā diagnoze	Vecums (gados)	Ādas nieze	Ādas izsitumu ilgums	Ādas izsitumu lokalizācija
1.	S	LRP	82	+	3 mēn.	rumpis, rokas, kājas
2.	S	LRP	54	+	N	rokas, kājas
3.	V	LRP	54	+	20 g.	rokas, kājas
4.	S	LRP	46	+	3 mēn.	rokas, kājas
5.	S	LRP	70	+	1 g.	ceļi, potītes
6.	V	LRP	60	+	2 mēn.	rumpis, rokas, kājas
7.	V	LRP	69	+	1 g.	rokas, kājas
8.	V	LRP	29	+	2 g.	rumpis, rokas, kājas
9.	S	LRP	59	+	3 mēn.	rokas, kājas
10.	S	LRP	63	-	N	rumpis, rokas, kājas
11.	S	LRP	70	+	1 g.	rumpis, rokas, kājas
12.	V	LRP	21	+	7 mēn.	rumpis, rokas, kājas
13.	S	LRP	80	+	1 mēn.	rokas, kājas
14.	V	LRP	33	-	3 mēn.	rokas, kājas
15.	V	LRP	56	+	3 mēn.	rumpis, rokas, kājas
16.	S	LRP	36	+	2 mēn.	rumpis, rokas, kājas
17.	S	LRP	72	+	1 g.	rokas, kājas
18.	V	LRP	50	+	20 g.	rokas, kājas
19.	S	LRP	63	-	8 mēn.	rumpis, rokas, kājas
20.	S	LRP	24	+	2 g.	rokas, kājas
21.	S	LRP	69	-	1 g.	rumpis, rokas, kājas
22.	S	LRP	28	+	4 g.	rokas
23.	V	vezikulobullozs	64	+	3 mēn.	rokas, kājas
24.	S	LRP	36	+	3 mēn.	rokas, kājas
25.	S	vezikulobullozs	76	+	N	rumpis, rokas, kājas
26.	V	LRP	36	+	N	rokas
27.	S	vezikulobullozs	75	+	N	rumpis, rokas, kājas
28.	S	LRP	69	+	N	rumpis, rokas, kājas
29.	S	LRP	66	+	N	rumpis, rokas, kājas
30.	V	LRP	18	-	N	rokas, kājas
31.	S	pigmentētais	83	-	N	rumpis
32.	V	vezikulobullozs	25	+	N	rumpis, rokas, kājas
33.	S	vezikulobullozs	67	+	N	rumpis, rokas
34.	S	vezikulobullozs	81	+	N	rokas
35.	V	vezikulobullozs	75	+	N	rokas, kājas
36.	S	vezikulobullozs	47	+	N	rumpis, rokas
37.	S	vezikulobullozs	53	+	N	rumpis
38.	V	vezikulobullozs	48	+	N	rumpis
39.	S	vezikulobullozs	57	+	N	rokas, kājas
40.	V	vezikulobullozs	53	+	N	kājas
41.	V	hipertrofisks	49	+	N	rumpis, rokas, kājas
42.	V	hipertrofisks	30	+	N	kājas
43.	V	hipertrofisks	35	-	N	kājas
44.	V	hipertrofisks	51	+	N	kājas,
45.	V	hipertrofisks	16	+	N	kājas
46.	V	hipertrofisks	50	-	1 g.	kājas
47.	S	hipertrofisks	49	+	7 mēn.	rokas
48.	V	hipertrofisks	45	+	2 g.	kājas

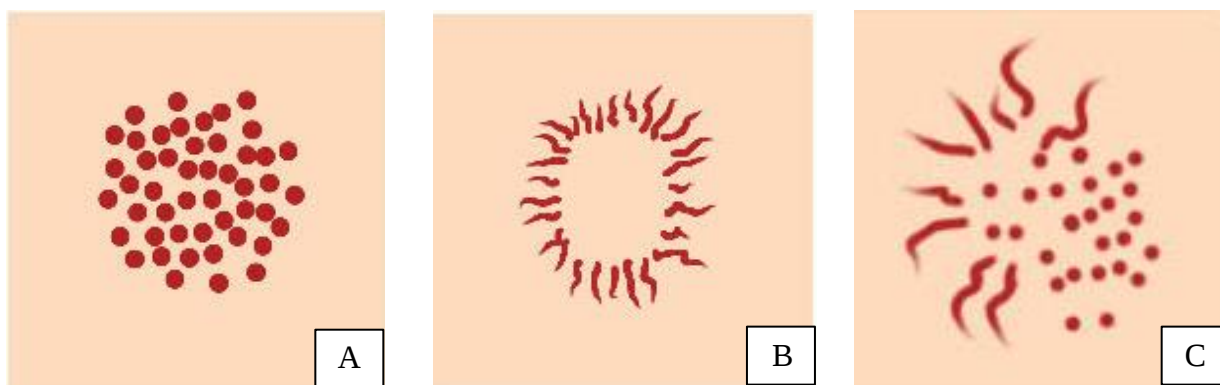
Nr.	Dzimums	Kliniskā un morfoloģiskā diagnoze	Vecums (gados)	Ādas nieze	Ādas izsitumu ilgums	Ādas izsitumu lokalizācija
49.	S	atrofisks	54	+	1 g.	rokas
50.	S	atrofisks	89	+	3 g.	rokas, kājas
51.	S	atrofisks	89	+	20 g.	rokas
52.	S	atrofisks	65	+	10 g.	galva
53.	S	atrofisks	66	+	3 g.	kājas
54.	S	atrofisks	52	+	2 mēn.	rumpis
55.	V	atrofisks	70	+	4 g.	kājas
56.	S	atrofisks	33	+	3½ gadi	rokas, kājas
57.	V	atrofisks	35	+	1 mēn.	rumpis
58.	S	atrofisks	74	+	5½ gadi	kājas
59.	S	atrofisks	72	-	1½ mēn.	rumpis, rokas, kājas
60.	S	atrofisks	69	+	2 g.	kājas
61.	S	atrofisks	60	+	1 g.	rumpis, kājas
62.	V	atrofisks	25	+	2 mēn.	rumpis, rokas
63.	S	atrofisks	42	+	7 g.	rumpis, rokas, kājas
64.	V	atrofisks	61	+	5 g.	rumpis, rokas, kājas
65.	S	atrofisks	84	+	2 mēn.	rumpis, rokas, kājas
66.	S	atrofisks	77	+	1 g.	rokas, kājas
67.	S	atrofisks	N	+	2 g.	rokas
68.	S	atrofisks	51	+	2 g.	kājas
69.	V	atrofisks	24	+	2 g.	kājas
70.	S	atrofisks	78	+	½ mēn.	rumpis, kājas
71.	V	atrofisks	88	+	2½ mēn.	rumpis
72.	S	atrofisks	56	+	1 g.	rumpis
73.	S	atrofisks	52	-	½ mēn.	kājas
74.	S	LPP	61	+	5 g.	kājas
75.	V	LPP	50	+	8 g.	galva, rumpis, rokas
76.	V	LPP	25	+	1 g.	rumpis
77.	S	LPP	40	+	6 mēn.	rumpis, rokas, kājas
78.	V	LPP	28	+	4 mēn.	rumpis
79.	S	LPP	54	+	½ mēn.	rokas
80.	S	LPP	62	+	1 mēn.	rumpis
81.	S	LPP	61	-	2 mēn.	rokas, kājas
82.	S	LPP	54	+	1 g.	galva
83.	S	LPP	24	-	2 g.	galva
84.	S	LPP	51	-	1 mēn.	galva
85.	S	LPP	24	-	2½ mēn.	galva
86.	S	LPP	42	-	4 g.	galva
87.	S	LPP	77	-	4 mēn.	galva
88.	S	LPP	72	+	6 mēn.	galva
89.	V	LPP	33	+	6 mēn.	galva
90.	V	LPP	42	+	3 mēn.	galva
91.	S	LPP	44	+	8 mēn.	galva
92.	V	LRP	53	+	3 mēn.	galva
93.	S	LRP	70	+	2 g.	rokas, kājas
94.	S	LRP	62	+	1 g.	rokas, kājas
95.	V	LRP	17	+	1 g.	rumpis, rokas, kājas
96.	V	LRP	24	+	N	kājas
97.	V	LRP	27	+	N	rumpis,
98.	S	LRP	79	+	N	kājas
99.	V	LRP	37	+	1 mēn.	kājas

Nr.	Dzimums	Klīniskā un morfoloģiskā diagnoze	Vecums (gados)	Ādas nieze	Ādas izsitumu ilgums	Ādas lokalizācija izsitumu
100.	S	LRP	29	-	3 mēn.	rokas, kājas
101.	V	LRP	28	+	2 mēn.	kājas
102.	S	LRP	55	+	½ mēn.	rokas, kājas
103.	V	LRP	66	+	1 mēn.	rokas, kājas
104.	S	LRP	53	+	3 mēn.	rumpis, rokas, kājas
105.	S	LRP	23	+	20 g.	rumpis, rokas, kājas
106.	S	LRP	44	+	3 mēn.	rumpis, rokas, kājas
107.	S	LRP	37	+	1½ g.	galva
108.	V	LRP	50	+	3 g.	rokas, kājas
109.	S	LRP	60	+	1 g.	rokas, kājas
110.	S	LRP	55	+	3 mēn.	kājas
111.	S	LRP	16	+	2 mēn.	kājas
112.	V	LRP	27	-	N	galva
113.	S	LRP	63	+	N	kājas
114.	V	LRP	48	+	N	rumpis, rokas
115.	S	hipertrofisks	24	-	N	rokas, kājas
116.	S	hipertrofisks	61	+	N	rumpis, rokas, kājas
117.	S	hipertrofisks	71	+	N	rokas, kājas

Saīsinājumi tabulā: S – sievietē; V – vīrietis; g – gadi; mēn – mēneši; N – nav datu; „+” – ir; „-” – nav

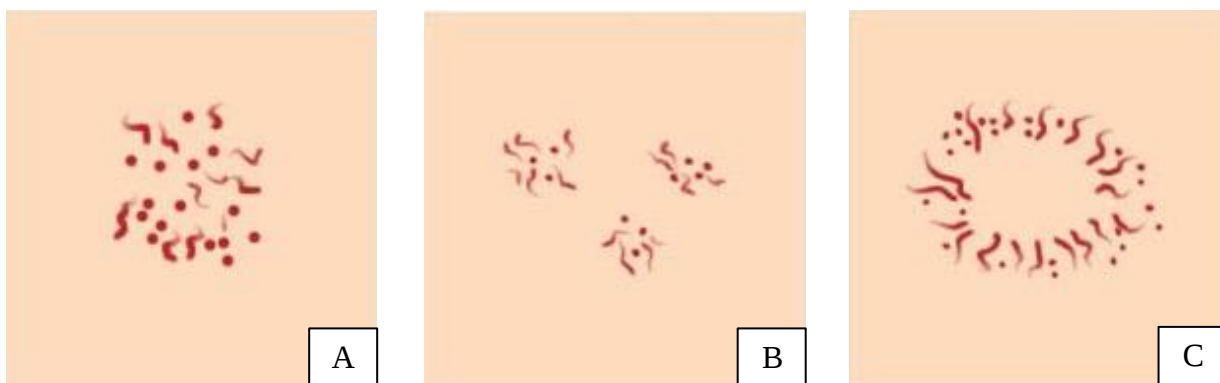
2.2.2. Dermatoskopijas metode

Pacientu primārie izsitumi (2 gab.) izmeklēti, izmantojot digitālo dermatoskopu microDERM® (Visiomed, Germany), pirms terapijas uzsākšanas. Dermaskopiskais attēls fotodokumentēts, izmantojot digitālā dermatoskopa sistēmu (oriģinālais palielinājums ×15, ×30 vai ×50). Lai nodrošinātu vislabāko pieejamo attēlu, izmeklēšanas laikā izmantots minimāls spiediens un ādas izsituma virsma noklāta ar ūdeni vai eļļu. 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, perifērisks); (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). Informācija par dermaskopiskajā novērtējumā iekļautajiem parametriem apkopota 2.2., 2.3. un 2.4. attēlā.



2.2.attēls. Asinsvadu morfoloģijas dermatoskopiskie parametri

A – punktveida, B – lineāri, C – punktveida + lineāri



2.3.attēls. Asinsvadu novietojuma dermatoskopiskie parametri

A – vienmērīgs, B – plankumos, C – perifērisks



2.4. attēls. Ādas fona krāsas un pigmentācijas klātbūtnes dermatoskopisks raksturojums

2.2.3. Ādas biopsijas veikšana

Šajā pētījumā arhivētais ādas biopsijas materiāls tika iegūts ar ādas perforatoriem no 1,5 mm līdz 3 mm diametrā. Iegūtais materiāls tika griezts vertikāli, kaut gan LPP gadījumā rekomendē analizēt arī horizontāla virziena griezumus, kā arī izmantot 4 mm perforatorus (*Stefanato, 2010*). 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, šādā manipulācijas secībā:

- izvēlēts jauns, neārstēts LP mezgliņš vai plankums;
- veikta ādas virsmas dezinfekcija ar vienreizējās lietošanas 70% spirtu saturošu injekciju salvetēm;
- pielietota lokāla injekcijas anestēzija ādas bojājuma vietā ar lidokaīna 20mg/ml šķīdumu;
- biopsijas veikšanai izmantots 2 mm vai 3 mm perforatora skalpelis (*Miltex, ASV*);
- biopsijas vieta lokāli apstrādāta ar adrenalīna 1mg/ml šķīdumu hemostāzes nodrošināšanai;
- ādas virspusējā brūce pārkaisīta ar dermatola pulveri un pārklāta ar sterilu pārsēju.

2.2.4. Histoloģijas krāsošanas metodes

Ādas biopsijas paraugi fiksēti 10% neitrālā formalīnā mazāk kā 2 minūšu laikā pēc materiāla iegūšanas (*Celis, 1994*), skaloti, atūdeņoti pieaugošas koncentrācijas etilspirtā (50°, 70°, 90°, 95° un absolūtais spirts) un ieguldīti parafīnā. No parafīna blokos ielietā ādas audu materiāla ar mikrotomu pagatavoti 4-5 mkm biezi griezumi un pārnesti uz priekšmetstikliņu. Pēc tam griezumi tika žāvēti istabas temperatūrā, tad deparafinēti un rehidrēti, krāsoti ar hematoksilīnu un eozīnu, kā arī pēc *Verhoeff-Van Gieson* metodes. Nokrāsotos ādas griezumus atūdeņo pieaugošas koncentrācijas etilspirtā, caurspīdina ksilolā un nobeigumā pārklāj ar histoloģisko līmi un segstikliņiem (*Celis, 1994*). Hematoksilīna un eozīna krāsojums bija nepieciešams, lai veiktu pārskata morfoloģisko analīzi pēc noteiktiem parametriem (*Gorouhi et al., 2014; Wolff et al., 2016*). Informācija par pārskata morfoloģiskajā novērtējumā iekļautajiem parametriem apkopota 2.4. tabulā. Ādas strukturālās izmaiņas analizētas, vadoties pēc *Olsen et al.* vadlīnijām (2003) un *Tandon 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 un kolagēno, to izvietojumu un daudzumu, tā piemēram, fibrozes gadījumos.

2.4. tabula

Morfoloģiskajā novērtējumā iekļautie parametri

Ādas struktūra	Morfoloģiskais parametrs
Epidermas keratīns	Neizmainīts
	Hiperkeratoze
	Parakeratoze
	Folikula atveres korķis
Epiderma	Neizmainīta
	Lihenoīda
	Vakuolizācija
	Spongioze
	Koloīdie ķermenīši
	<i>Max Joseph</i> sprauga
	Atrofija
	Hipergranuloze
	Cits
Mata folikuls	Materiālā iztrūkst
	Neizmainīts
	Lihenoīds
	Vakuolizācija
	Spongioze
	Cistisks
	Cits
Iekaisuma lokalizācija	Nenovēro
	Dermāls
	Folikulārs
Iekaisuma intensitāte	Vāji izteikts
	Vidēji izteikts
	Intensīvs
Iekaisuma šūnu raksturojums	Linfocīti
	Eozinofīlie leukocīti
Pigmentšūnas	Nenovēro
	Novēro
Fibroze	Papilārais slānis
	Dziļā derma

2.2.5. Imūnhistoķīmijas metodes

Imūnhistoķīmijas metode bija nepieciešama, lai noteiktu antigēna esību un tā lokalizāciju pacientu audos (Celis, 1994). Sekojot ražotājfirmu rekomendācijām, pētījumā izmantotas trīs dažādas vizualizācijas sistēmas: avidīna/biotīna komplekss (ABC) vai streptavidīna/biotīna komplekss (*StreptABC Complex/HRP Duet (biotinylated goat anti-mouse/rabbit Ig, streptavidin, biotinylated horseradish peroxidase (DacoCytomation, Glostrup, Denmark))*), *EnVision* sistēma (*DacoCytomation EnVision + Dual Link System-HRP*

(DAB+), *DacoCytomation, Glostrup, Denmark*) un 2-pakāpju universāls vizualizācijas sistēmas komplekts uz polimēra bāzes, piemērots imūnhistoķīmisko reakciju veikšanai, strādājot ar parafrīna griezumiem, kas nesatur biotīnu (*HiDef Detection™ HRP Polymer system (CellMarque, Rocklin, CA, USA)*) un kas ietver *HiDef Detection™ Amplifier* un *HiDef Detection™ HRP Polymer Detector*. Savukārt vizualizācijai tika izmantots komplekts: DAB substrate kit (*UltraMarque™ HRP Detection system*). Reakciju produktu vizualizācijai izmantots diaminobenzidīns (3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride jeb DAB) (*Sigma-Aldrich, St. Louis, MO*). Antiviēlas, kas tika izmantotas imūnhistoķīmijas metodei, apkopotas 2.5. tabulā.

2.5. tabula

Pētījumā izmantotās antiviēlas

Antigēns	Specifikācija	Darba atšķaidījums
S100	<i>Cell Marque, Rocklin, CA, USA, klons 4C4.9</i>	1:100
CK15	<i>EMD Millipore Corporation, Temecula, CA, USA, klons LHK15</i>	1:80
MMP-9	<i>Novocastra, Newcastle, UK, Leica Biosystems, klons 15W2</i>	1:40

Reakcijas gaitā parafrīnā ieguldītais audu materiāls tika griezts 4-5 mkm biezās griezumās un pārņemts uz *HistoBond®+ (Marienfeld, Lauda-Königshofen, Germany)* priekšmetstiklīņiem. Tālāk tie tika deparafrīnizēti ksilolā un hidratēti spirta šķīdumos ar dilstošu koncentrāciju. Pēc tam 0,3% H₂O₂ saturošā metilspirta šķīdumā izturēti 20-40 minūtes. Nākošajā posmā – vārīti 0,01 M Na citrāta bufera šķīdumā (pH 6,0) 15 minūtes, pēc tam atdzesēti līdz 60°C temperatūrai. ABC vai *En Vision* pielietošanas gadījumā audu materiāls inkubēts ar 1% vērsa seruma albumīnu (*bovine serum albumin fraction V* jeb BSA, *Roche, Mannheim, Germany*) TRIS bufera šķīdumā līdz vienai stundai istabas temperatūrā. Pēc tam preparāti inkubēti ar primāro monoklonālo antiviēlu saturošu serumu, kas atšķaidīts ar TRIS bufera un BSA šķīdumu, attiecīgi katrai antiviēlai pēc specififikācijas rekomendācijām, un izturētas 12 stundas ledusskapī 2-6 °C temperatūrā. Tad preparāti trīs reizes skaloti PBS šķīdumā un inkubēti kamerā ar sekundāro antiviēlu saturošo serumu (*biotinylated goat anti-mouse/rabbit Ig*) vai HRP polimēru (*Labeled polymer-HRP*) 30 minūtes istabas temperatūrā vai ar *HiDef Detection™ Amplifier* 10 minūtes istabas temperatūrā. Tad atkārtoti veikta trīsreizēja skalošana ar PBS šķīdumu un preparāti inkubēti (ABC un *HiDef Detection™ HRP Polymer system* lietošanas gadījumā) ar terciālo antiviēlu saturošo serumu (*streptavidin, biotinylated horseradish peroxidase*) 30 minūtes istabas temperatūrā un *HiDef Detection™ HRP Polymer Detector* 10 minūtes istabas temperatūrā.

Pēc tam veikta skalošana ar TRIS bufera šķīdumu. Reakcijas gaitā DAB (*Sigma-Aldrich, St. Louis, MO*) vai DAB komplekts (*UltraMarque™ HRP Detection system* vai *DAB+Chromogen* un *DAB+Substrate buffer*) lietots kā hromogēns 10 minūtes. Šūnu kodoli krāsoti ar Mayer hematoksilīnu. Pēc krāsošanas preparāti skaloti tekošā krāna ūdenī un dehidratēti augošas koncentrācijas spirta šķīdumos (70°, 80°, 90°). Noslēgumā griezumus caurspīdina ksilolā un pārklāj ar ieslēgšanas vidi (*PERTEX, mounting medium for light microscopy, Histolab, Gothenburg, Sweden*) un pārklāj ar segstikliņiem. Par imūnpozitīvām uzskatītas šūnas, kuras ar diaminobenzidīnu uzrādījušas brūnus reakcijas produktus. Preparāti ar attiecīgā epitopa jau zināmu pozitivitāti lietoti kā pozitīvā kontrole. Sākotnējā reakciju kontrole ar anti-CK15 antivielu tika veikta atbilstoši *Klopper et al.* (2008) rekomendācijām, un kā pozitīvā kontrole reakcijās ar anti-S100 un anti-CK15 antivielām izmantots attiecīgi melanomas un cervikālas karcinomas audu materiāls (*Klopper et al.*, 2008). Minēto preparātu paralēlie griezumi, kuros primārā antivielā aizstāta ar TRIS buferi, izmantoti kā negatīvā kontrole. Griezumi tika fotografēti ar Leitz DMRB mikroskopu, izmantojot DFC 450C digitālo kameru un *Glissando Slide Scanner (Objective Imaging Ltd., Kembridža, UK)*, 0,5 μm/pikseļu izšķirtspēju ar ×20 palielinājumu, 0,275 mikroniem/pikseļu izšķirtspēju ar ×40 palielinājumu. Papildus lietoti mērījumi (*Aperio Image Scope* programma v12.2.2.5015), lai izvērtētu audu marķieru telpisko sadalījumu.

Imūnhistoķīmisko reakciju rezultāti tika novērtēti gan kvantitatīvi, gan puskvantitatīvi. S100 pozitīvo šūnu skaits tika noteikts epidermā gaismas mikroskopa redzeslaukā (palielinājums ×400).

CK15 ekspresija tika novērtēta puskvantitatīvi pēc šādas skalas: negatīva ekspresija (–), vāja ekspresija (+), vidēji izteikta ekspresija (++) un intensīva (+++) ekspresija, folikulārām un epidermas šūnām uzrādot redzeslaukā, attiecīgi, 0, 0–10%, 11–50% vai >50% ekspresiju.

MMP-9 ekspresijas novērtējums arī tika veikts puskvantitatīvi, izmantojot šādu skalu: (–) – negatīva ekspresija, (+) – vāja ekspresija, (++) – vidēji izteikta ekspresija un (+++) – intensīva ekspresija.

2.2.6. TUNEL metode

Programmētas šūnu nāves jeb apoptozes noteikšanai izmantota terminālās dezoksīnukleotidiltransferāzes dUTP nik gala iezīmēšanas (*terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick end-labeling*) metode (TUNEL). Reakcijas veikšanas gaitā ādas audu histoloģiskos griezumus novieto uz *HistoBond®*

(*Marienfeld, Lauda- Königshofen, Germany*) priekšmetstikliņiem, deparafinizē ksilolā un rehidratē, tad skalo destilētā ūdenī. Pēc tam endogēno peroksidāzi bloķē 0,3% H₂O₂ metilspirta šķīdumā 40 minūtes. Nākošajā etapā preparātus 0,01 M citrāta bufera šķīdumā ar pH 6,0 uz 5 minūtēm ievieto mikroviļņu krāsnī (360W), lai atklātu antigēnu epitopus. Vēlāk audu preparātus atdzesē istabas temperatūrā (22°C) un inkubē 1% BSA šķīdumā 60 minūtes. Turpmākā apstrādē audu griezumus uzpilda TUNEL (*enzyme solution un label solution*) šķīdumu (*In Situ Cell Death Detection Kit*, POD, komplekts (*Roche, Mannheim, Germany*), atšķaidījums 1:9) un iztur termostatā 60 minūtes 37°C temperatūrā. Pēc tam audu griezumus skalo TRIS buferšķīdumā un iztur Converter-POD šķīdumā, termostatā 37°C temperatūrā 30 minūtes, skalo, pielieto DAB (*Cell Marque, Rocklin, CA, USA*), tad iztur 10 minūtes istabas temperatūrā. Reakcijas nobeigumā audu preparātus skalo tekošā krāna ūdenī, notecina un krāso šūnu kodolus ar *Mayera* hematoksilīnu. Noslēgumā griezumus skalo tekošā krāna ūdenī, dehidratē augošas koncentrācijas spirta šķīdumos, caurspīdina ksilolā un pārklāj ar ieslēgšanas vidi (*PERTEX, mounting medium for light microscopy, Histolab, Gothenburg, Sweden*) un segstikliņiem. Apoptozes marķieru ekspresijas novērtējums tika veikts nosakot kopējo apoptotisko epiteliālo šūnu (KAEŠŠ) skaitu gaismas mikroskopa redzeslaukā, salīdzinājumā ar kopējo epiteliālo šūnu skaitu (KEŠŠ) šajā pašā redzeslaukā. Apoptozes indekss (AI) tika aprēķināts pēc formulas ($AI = KAEŠŠ/KEŠŠ \times 100$), kā tas tika aprakstīts literatūrā (*Brant et al., 2008*). AI tika noteikts bazālajam, dzeloņainajam un augšējiem epidermas slāņiem, kā arī atsevišķi folikulārajā lokalizācijā.

2.2.7. Caurstarojošās elektronmikroskopijas metode

Ādas audu materiāls elektronmikroskopiskai analīzei sasmalcināts 1 mm³ gabaliņos un fiksēts 2,5% glutāraldehīda šķīdumā 0,1 M fosfāta buferī (pH = 7,4) ledusskapī 4°C temperatūrā 2–4 stundas. Tad fiksētais audu materiāls skalots trīs reizes mainītā fosfāta buferī (pH = 7,4), kam pievienota saharoze temperatūrā 4°C kopā 30 minūtes. Papildus fiksācija veikta ar 1% osmijskābi 0,1 M fosfāta buferī 60 minūtes ledusskapī 4°C temperatūrā. Pēc tam fiksētais audu materiāls skalots trīs reizes mainītā fosfāta buferī (pH = 7,4) 4°C temperatūrā kopā 30 minūtes. Tad audu materiāls atūdeņots spirta šķīdumā ar pieaugošu koncentrāciju, katras koncentrācijas spirtu nomainot 2-3 reizes ik pēc piecām minūtēm 4°C temperatūrā. Pēc izturēšanas 70° spirta šķīdumā, ādas audu gabaliņus vienu nakti iztur 2% uranilacetāta 70° spirta šķīdumā. Tad audu materiāls pakāpeniski tiek piesātināts ar epoksīda sveķu maisījumu komponentu (*Epoxy embedding medium kit: Epoxy embedding medium, Epoxy embedding medium hardener DDSA (2-dodecenylsuccinic anhydrite), NMA (methylnadic*

anhydrite), *Sigma-Aldrich, Buchs, Switzerland*) un acetona maisījumu, izturot termostatā 60 minūtes 37°C temperatūrā. Noslēgumā ādas materiāls atstāts istabas temperatūrā epoksīda sveķu maisījumā, izturot 12 stundas. Tad materiāls ieguldīts epoksīda sveķu maisījumā ar katalizatoru *Epoxy embedding medium accelerator DPM-30 (2,4,6-Tris (dimethylaminomethyl) phenol)* speciālās plastmasas kapsulās un ievietots termostatā 60°C temperatūrā uz 24-48 stundām.

No epoksīda sveķos ieguldītā audu materiāla, izmantojot ultramikrotomu (Y2088, LKB, Zviedrija), izgatavoti 1-2 µm biezi griezumī jeb pusplānī griezumī. Materiāla griešanai izmanto speciālus pagatavojamus stikla nažus, pirms tam pārbaudot asmens kvalitāti ar mikroskopu. Tālāk audu griezumus pārnes uz priekšmetstikliņa, uz kura iepriekš uzpilināts ūdens piliens, un tos žāvē uz elektriskās plīts līdz tie ir iztaisnojušies un pielīmējušies pie priekšmetstikliņa. Pēc žāvēšanas audu griezumus krāso ar 1% toluidīnzilā šķīdumu (pH=9,0), pagatavotajam šķīdumam pievienojot nātrija tetraborāta ūdens šķīdumu attiecībā 1:1. Sagatavotajiem stikliņiem ar griezumī uzpilina toluidīnzilā krāsu, tad stikliņus silda 30 sekundes un skalo ar tekošu destilētu ūdeni. Noslēgumā stikliņi tiek nožāvēti un pārklāti ar segstikliņu. Gaismas mikroskopā pusplānī 1-2 mkm ādas audu griezumī analizēti palielinājumā no ×100 līdz ×400. Metode izmantota, lai ātri izvērtētu ādas struktūras, to attiecības un izvietojumu (*Kamann et al., 2007*).

Pēc 1–2 mkm pusplāno audu griezumu novērtēšanas gaismas mikroskopā, no epoksīda sveķos ieguldītā audu materiāla, izmantojot ultramikrotomu (Y2088, LKB, Zviedrija), izgatavoti 60–80 nm biezi jeb ultraplānī griezumī. Epona bloks tiek noasināts piramīdas formā ar plakānu virsotni. Griešanas procesu novēro mikroskopā, kas pievienots pašam ultramikrotomam. Griešanas ātrums 0,5–20 mm/s un griezuma biezums tiek uzstādīts, izmantojot mikrotoma noteikto skālu. Gatavie audu griezumī noslīd īpašā vanniņā ar destilētu ūdeni un tajā nostādināts pareizs ūdens menisks un piemērots krītošs apgaismojums. Audu griezuma biezuma piemērotību, izmantošanai elektronmikroskopiskā analizē, izvērtē pēc griezuma krāsas, attiecīgi 50–60 nm biezi audu griezumī ir sudrabaini-pelēki, savukārt, sudrabaini griezumī ir aptuveni 60–90 nm biezi. Gatavo audu griezumu ķēdītī savāc ar speciālu varā sietiņu, lieko šķīdumu nosusina ar filtrpapīru. Formvarā plēvīte tiek pagatavota no 0,3-1,0% formvarā un izmantota kā virsma sagrieztajam audu materiālam. Tālāk, epoksīdsveķos ielieto audu ultraplānos griezumus, krāso ar 2% urānilacetātu (*Polysciences, Inc, Warrington, P.A.*) 20 minūtes, pēc tam noskālo ar destilētu ūdeni un izžāvē. Tad griezumus kontrastē ar svina citrātu (*Merck, Darmstadt, Germany*) 5 minūtes, skālo ar destilētu ūdeni un izžāvē istabas temperatūrā (*Celis, 1994*).

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 griezumus tika analizēti, aprakstīti un, ja nepieciešams, fotografēti ar Kodak firmas fotofilmiņām (SO-163, Kodak, Rochester, N.Y.). Tālāk fotofilmiņas tiek attīstītas, izmantojot atbilstošu Kodak firmas attīstītāju un skenētas ar skenētāju (*Epson Perfection V700 Photo*, Seiko Epson Corp., Japāna) elektronogrammu iegūšanai.

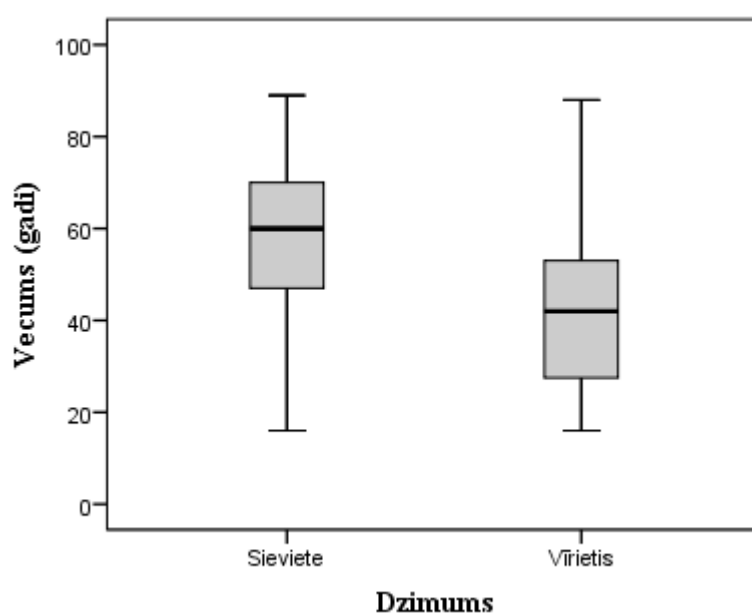
2.2.8. Statistiskās datu apstrādes metodes

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

Pacientu sadalījums vecuma grupās un pēc dzimuma apkopots 3.1. tabulā. 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 ($p = 0,001$).

3.1. tabula

Pacientu sadalījums vecuma grupās, pēc dzimuma

Vecums (gadi)	Vīrieši (%)	Sievietes (%)	Kopā (%)
≤ 30	36,6	11,3	20,5
31–60	46,3	40,8	42,9
>60	17,1	47,9	36,6

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 krevelītes, kas norādīja uz niezes klātesamību. Slimības regresijas stadijās novēroja hiperpigmentētus brūnas krāsas plankumus (3.2.–3.10. attēls).



3.2. attēls. LP klīniskā aina

Pacientei ar ādas LP bāls tīklojums vaigu gļotādā – gļotādu LP



3.3. attēls. LP klīniskā aina

LP elementi ar regresijas iezīmēm – brūni plankumi un plakanas papulas ar plānu zvīņu krustu ādā



3.4. attēls. **LP klīniskā aina**

Sīkas, atsevišķas un saplūstošas, plakanas, cianotiski sārtas papulas pēdas dorsālajā virsmā



3.5. attēls. **LP klīniskā aina**

Poligonālas, plakanas, purpuras papulas. Vikhema tīkliņš – balts tīklojums papulas virspusē



3.6. attēls. **LP klīniskā aina**

Disseminētas cianotiski sārtas papulas muguras ādā ar spīdīgu virsmu



3.7. attēls. **LP klīniskā aina**

Apakšstilba ādā LP papula ar blīvi pielipušām zvīņām un hiperpigmentēti brūni plankumi, kas atbilst iepriekšējo LP primāro elementu atrašanās vietai



3.8. attēls. **LP klīniskā aina**

Niezošas papulas augšstilbu ādā, daudzviet hemorāģiskas kreveles papulu virsmās



3.9. attēls. **LP klīniskā aina**

LP nagu bojājums – rievota naga plātnīte, oniholīze un distrofiska kutikula

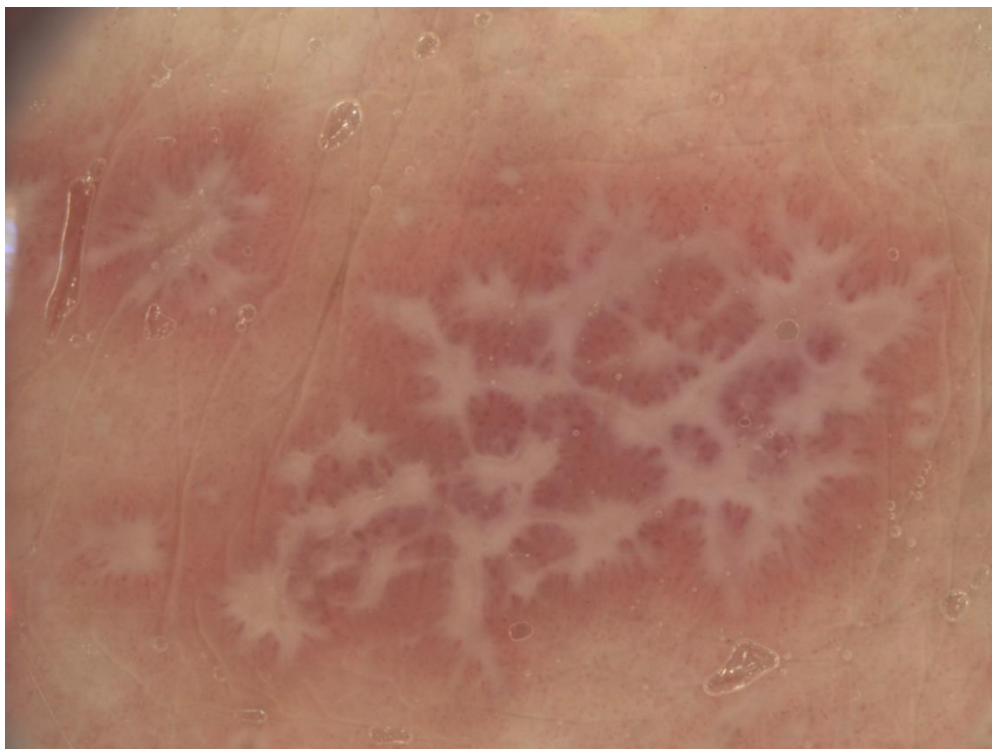


3.10. attēls. **LP klīniskā aina**

Saplūstošas LP papulas, kas veido plašus iekaisīgus ādas laukumus

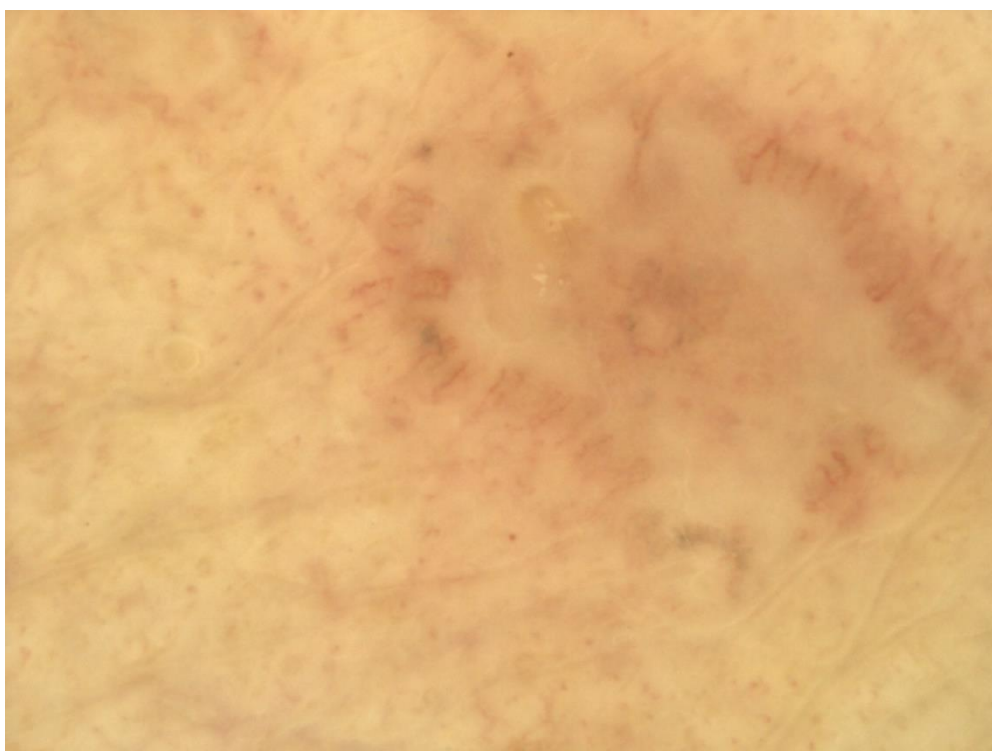
3.2. Dermatoskopiskās izmeklēšanas rezultāti

Trīspadsmit pacientiem veikta digitālās dermatoskopijas izmeklēšana un analizēti 2 LP elementi dažādās ādas lokalizācijās (3.11.–3.18. attēls). Prospektīvajā pētījuma daļā iekļautas 9 sievietes un 4 vīrieši. Kopā analizēti 26 LP elementi, kur klīniski morfoloģiskā diagnoze bija LRP.



3.11. attēls. **LP dermatoskopiska aina**

Uz sarkana fona baltas šķērsvītrotas līnijas jeb Vikhema tīkliņš, punktveida un lineāri asinsvadi ar perifērisku izvietojumu



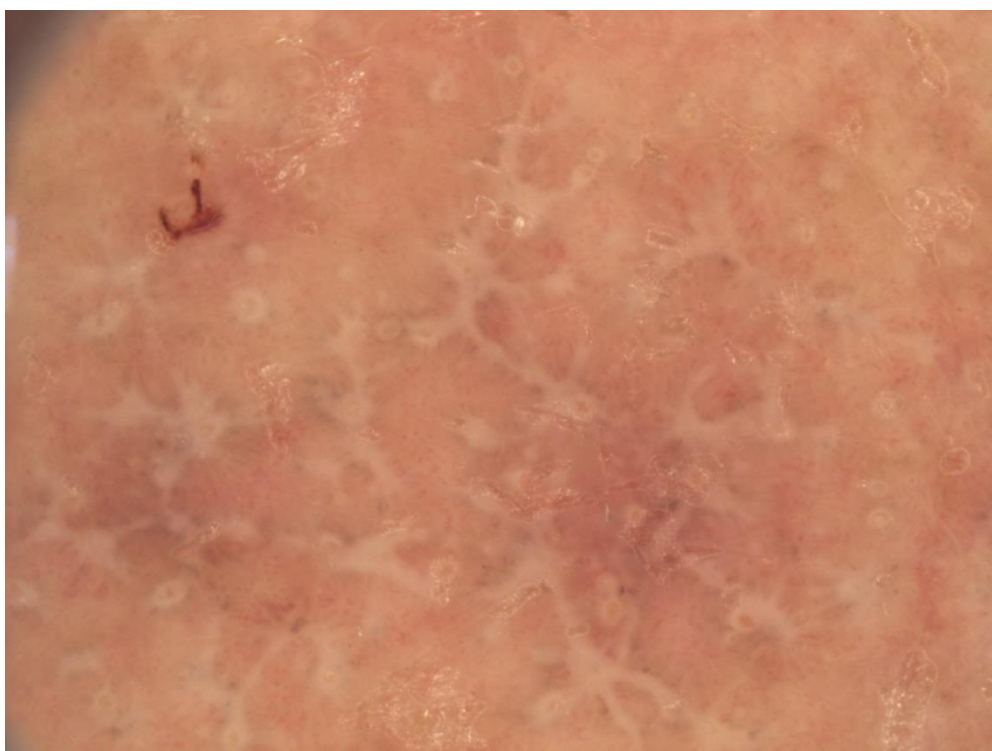
3.12. attēls. **LP dermatoskopiska aina**

Uz gaiši sarkana fona punktveida un lineāri asinsvadi, novietoti perifēriski



3.13. attēls. **LP dermatoskopiska aina**

LP papula 10 dienas pēc terapijas – uz dzeltenīga fona punktveida Vihema tīkliņš, perifēriski novietoti lineāri un punktveida asinsvadi, granulu tipa un izkļiedēta pigmentācija



3.14. attēls. **LP dermatoskopiska aina**

Saplūstošu LP papulu dermatoskopiska aina



3.15. attēls. **LP dermatoskopiska aina**

Ādas bojājums regresīvā fāzē - dzeltenīgs fons ar punktveida asinsvadiem un Vikhema tīkliņu, izkliedēta pigmentācija



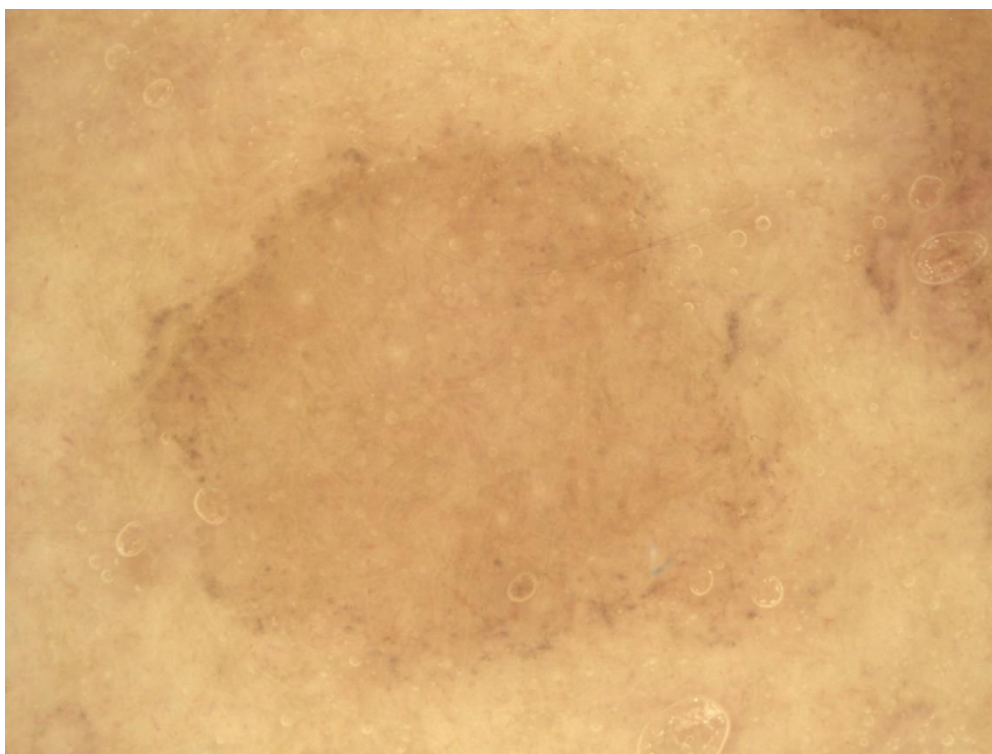
3.16. attēls. **LP dermatoskopiska aina**

LP papula regresīvā fāzē



3.17. attēls. **LP dermatoskopiska aina**

Lokalizēta granulu tipa pigmentācija uz dzeltenīga ādas fona



3.18. attēls. **LP dermatoskopiska aina**

Izkliedēta un granulu tipa pigmentācija LP iekaisuma vietā

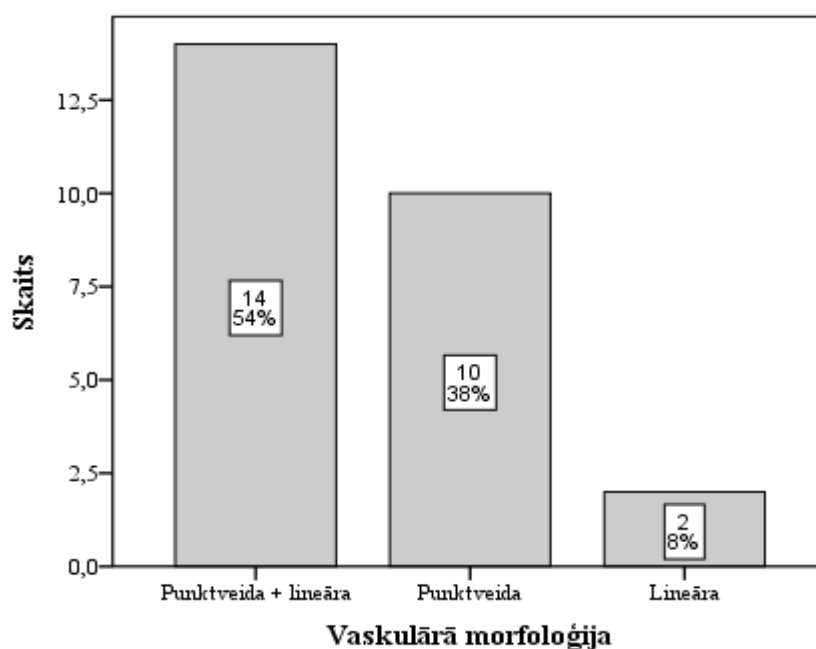
Dermatoskopiskās analīzes aprakstošie rezultāti ir apkopoti 3.2. tabulā un 3.19., 3.20., 3.21. attēlā. Punktveida + lineāri asinsvadi bija bieža LP izpausme (53,8 %). Vikhema tīkliņš novērots vairums LP elementos (73,1 %). Novērots, ka elementos, kur nav Vikhema tīkliņš,

bija vienmērīgs vai plankumains asinsvadu novietojums, savukārt visiem elementiem ar perifērisku asinsvadu novietojumi (50,0 %, n = 13) bija Vikhema tīkliņš (p = 0,003). Izklidēta gaiši brūna viendabīga pigmentācija novērota 15 LP elementos, savukārt lokalizēta granulu tipa pigmentācija – 8 LP elementos. Deviņos LP elementos bija abi pigmenta veidi.

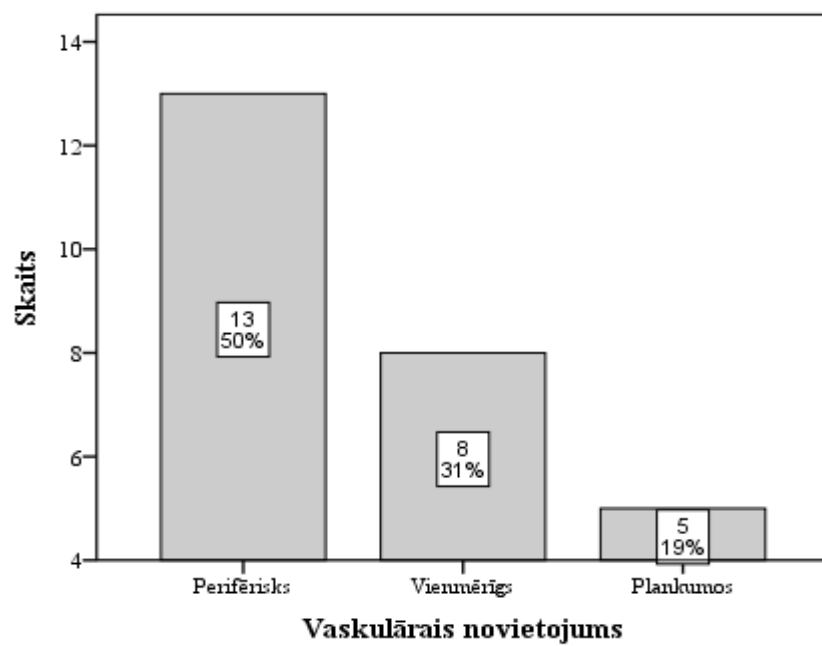
3.2.tabula

Dermaskopiski mainīgo parametru sastopamība LP pacientiem

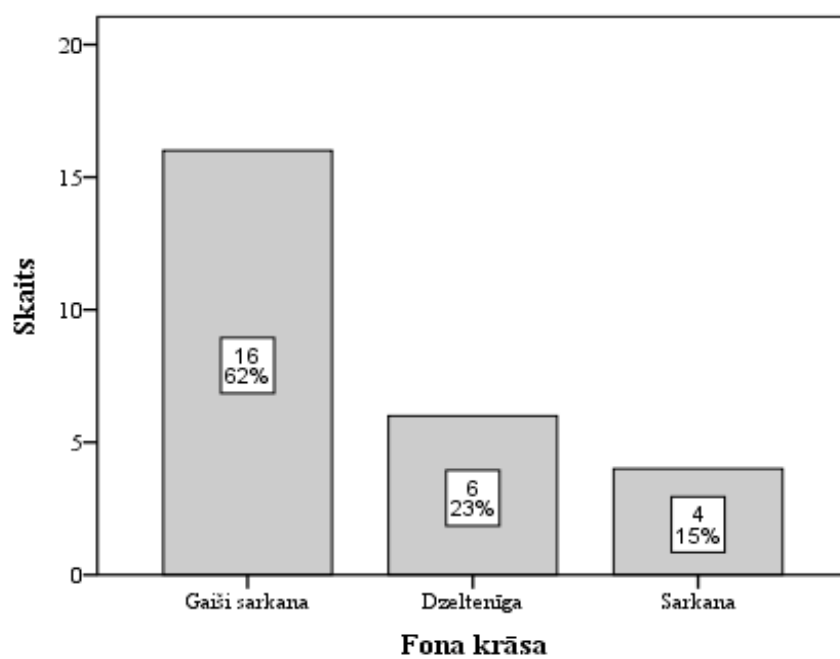
Dermaskopiski mainīgais parametrs	LP elementu skaits (n (%))
Asinsvadu morfoloģija	
Punktveida	10 (38,5)
Lineāri	2 (7,7)
Punktveida + lineāri	14 (53,8)
Asinsvadu novietojums	
Vienmērīgi	8 (30,8)
Plankumos	5 (19,2)
Perifērisk	13 (50,0)
Ādas fona krāsa	
Sarkana	4 (15,4)
Gaiši sarkana	16 (61,5)
Dzeltenīga	6 (23,1)
Vikhema tīkliņš	
Pozitīvs	19 (73,1)
Nenovēro	7 (26,9)
Hiperpigmentācija	
Virspusēja izklidēta	15 (57,7)
Lokalizēta granulu tipa	8 (30,8)
Nenovēro	3 (11,5)



3.19. attēls. Asinsvadu morfoloģija dermatoskopijas novērojumos



3.20. attēls. Asinsvadu novietojums dermatoskopijas novērojumos

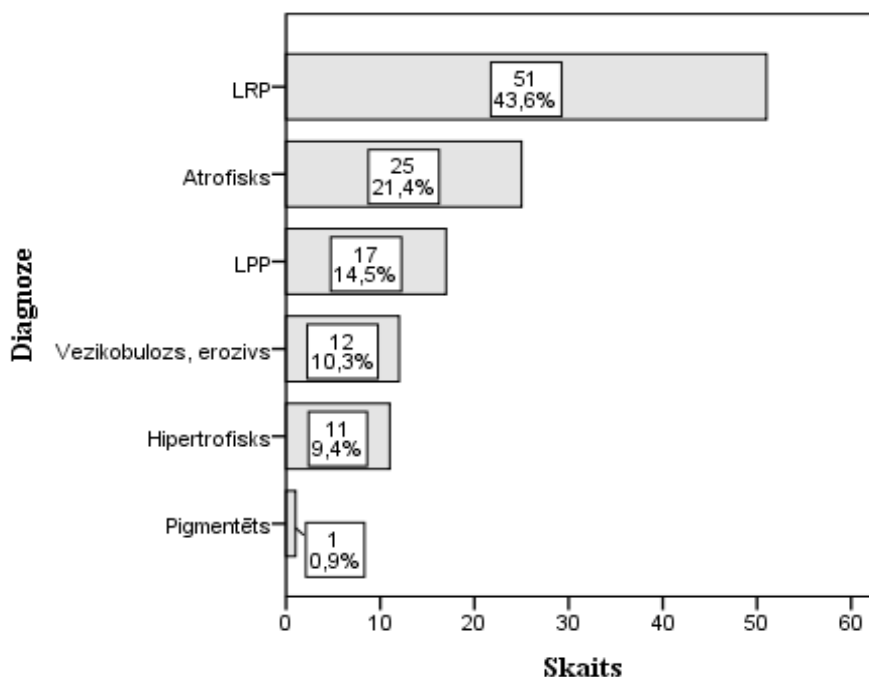


3.21. attēls. Ādas fona krāsa dermatoskopijas novērojumos

Izkliedēta un granulu tipa pigmentācija LP iekaisuma vietā.

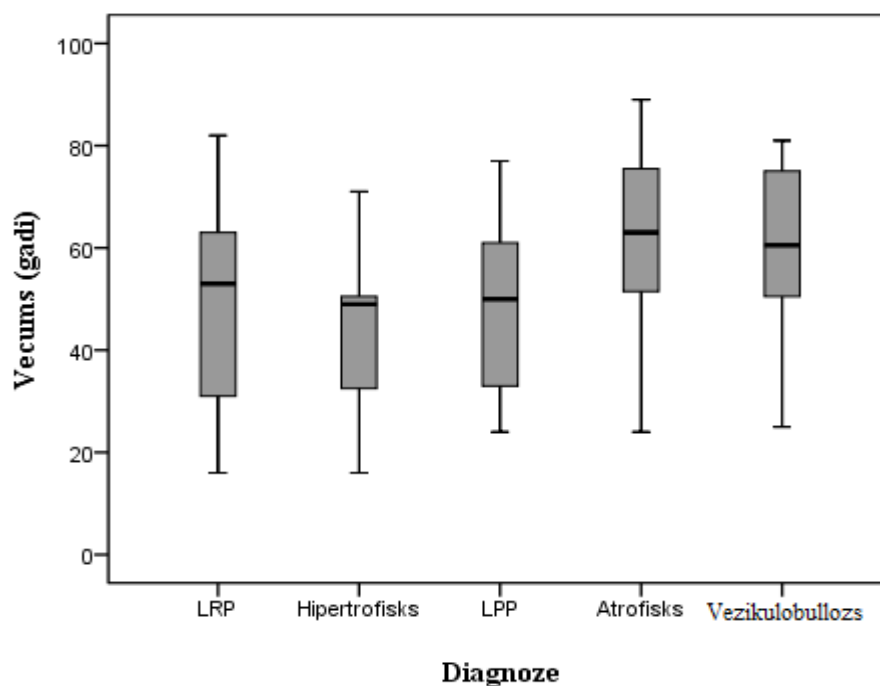
3.3. Rutīnas un histoķīmijas krāsošanas metožu analīzes rezultāti

Pētījumā ietvertajā periodā diagnosticēti 6 no 9 LP klīniski morfoloģiskiem apakštipiem: LRP, vezikulobullozs, pigmentētais, hipertrofisks, atrofisks un LPP. Biežākais LP apakštīps bija LRP (43,6%, $n = 51$). Visretākā LP apakšforma bija pigmentētais (0,9%, $n = 1$). Pacientu skaita sadalījums pēc LP klīniski morfoloģiskajiem apakštipiem apkopots 3.22. attēlā.



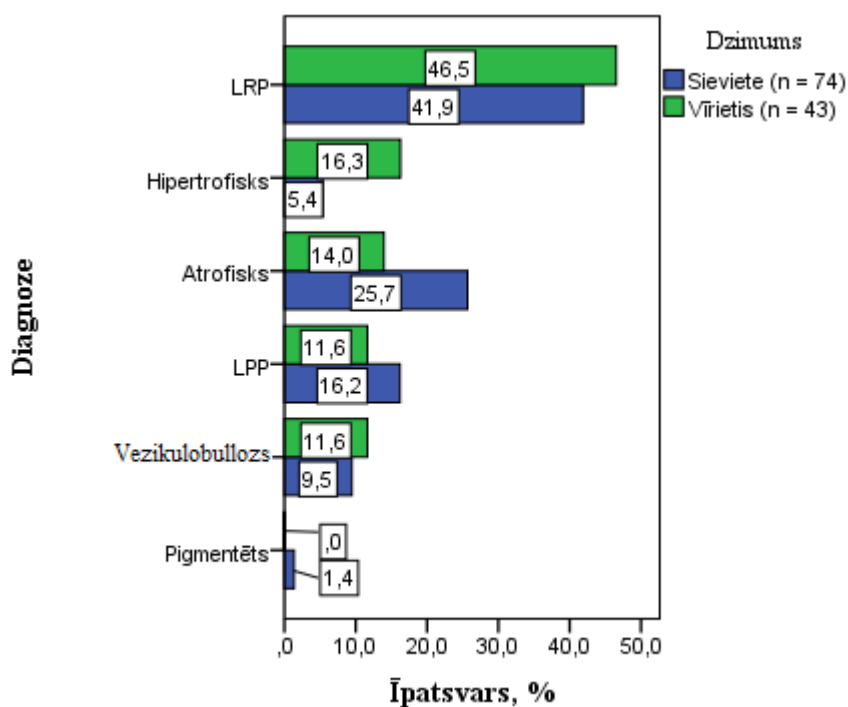
3.22. attēls. Pacientu skaita sadalījums pēc LP klīniski morfoloģiskajiem apakštipiem

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. Pacientu vecuma sadalījums pēc LP klīniski morfoloģiskajiem apakštipiem apkopots 3.23. attēlā.



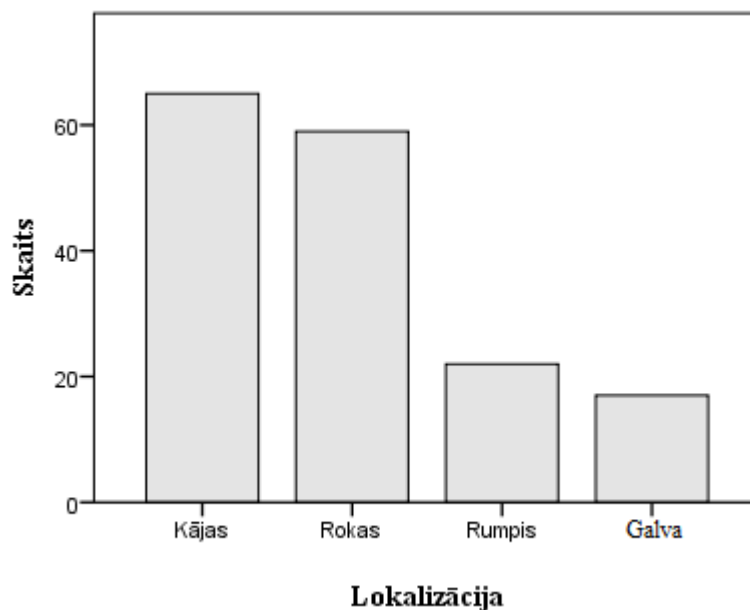
3.23. attēls. Pacientu vecuma sadalījums pēc LP klīniski morfoloģiskajiem apakštipiem

Vīriešu dzimuma īpatsvara dominance novērota LRP, hipertrofiska un vezikulobulloza LP gadījumā (46,5%, 16,3%, 11,6%) atšķirībā no citiem LP apakštipiem. Slimības skarto pacientu dzimuma sadalījuma plašāks apraksts apkopots 3.24. attēlā.



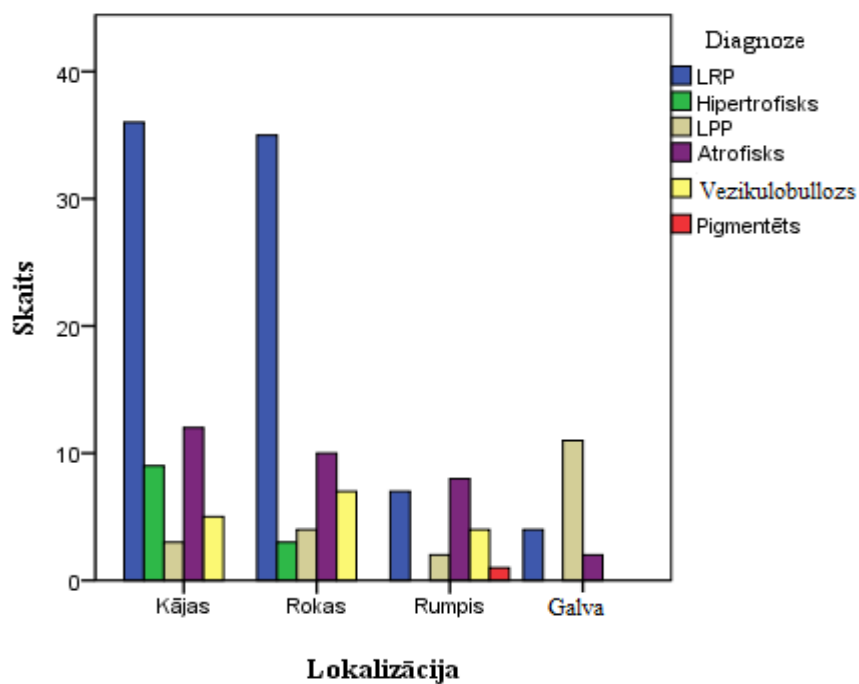
3.24. attēls. Pacientu dzimuma īpatsvars atbilstoši LP apakštipiem

Lokalizēta slimības forma novērota 92 (78,6 %) gadījumos, bet diseminētā forma 25 (21,4 %) gadījumos. Ādas nieze novērota 100 (85,5 %) gadījumos. Statistiski nozīmīgas atšķirības starp procesa lokalizāciju vai disemināciju 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 %, $n = 17$) (3.25. attēls). 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 %).



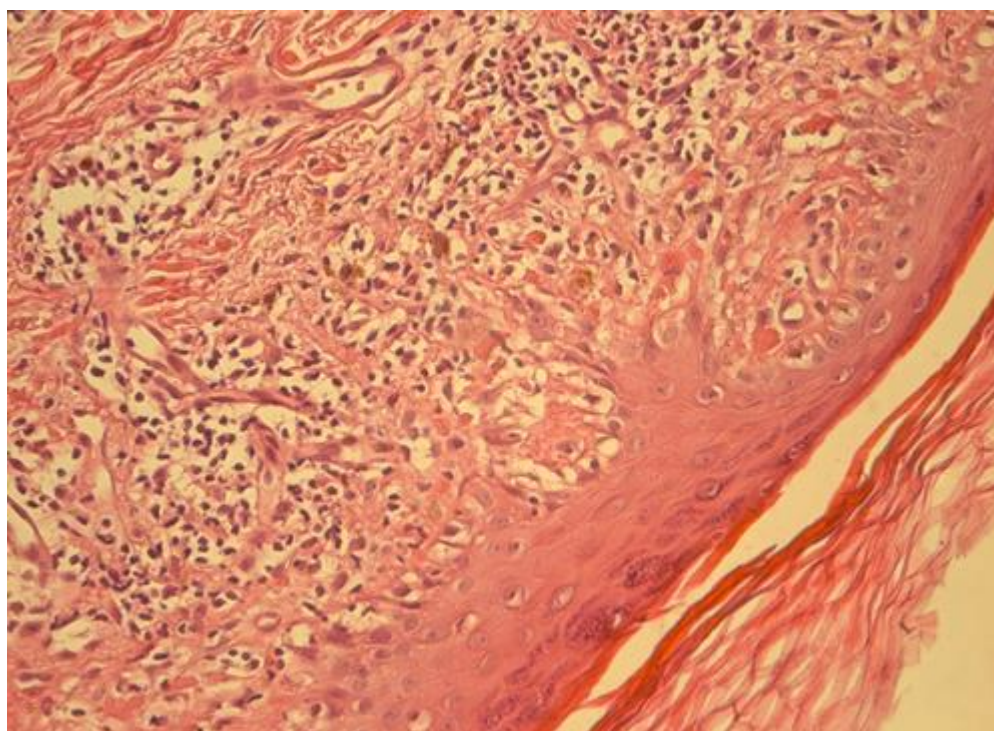
3.25. attēls. Skarto ādas rajonu sastopamība

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 apakštīpiem apkopots 3.26. 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 %, $n = 28$).



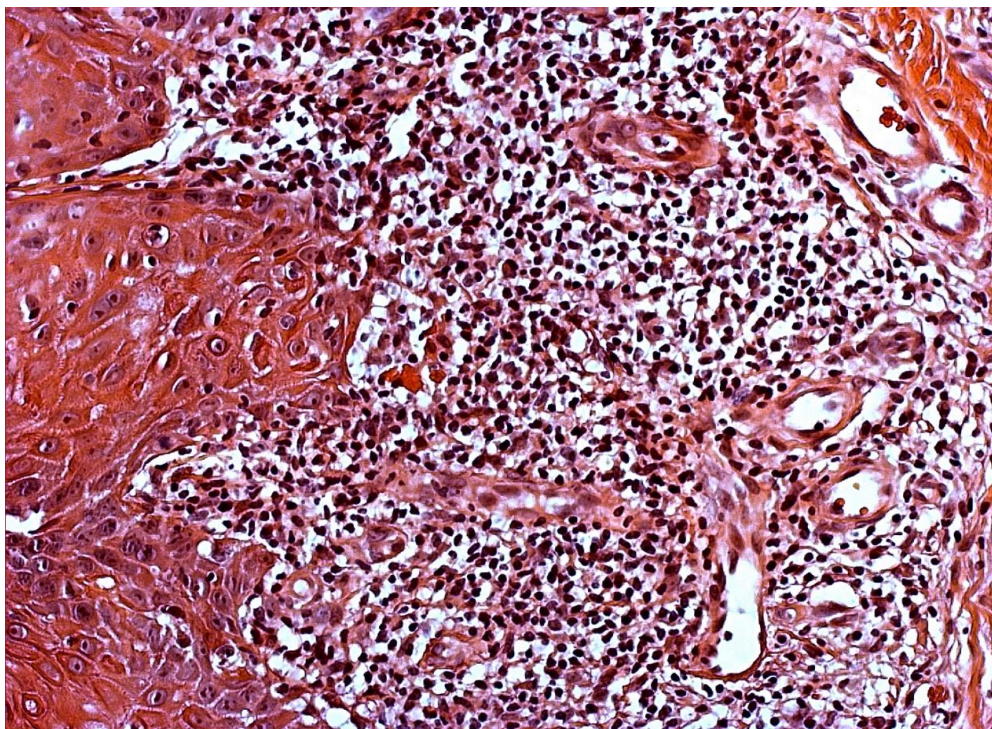
3.26. attēls. Skarto ādas rajonu sastopamība atbilstoši LP apakštipiem

Histoloģiskajos preparātos LP raksturo kompakta ortokeratoze, neregulāra akantoze un bazālo šūnu vakuolizācija. Dermas augšējā slānī novēroja jostveida limfocitāru iekaisumu ar atsevišķiem eozinofiliem leukocītiem un plazmocītiem (3.27.–3.29. attēls).



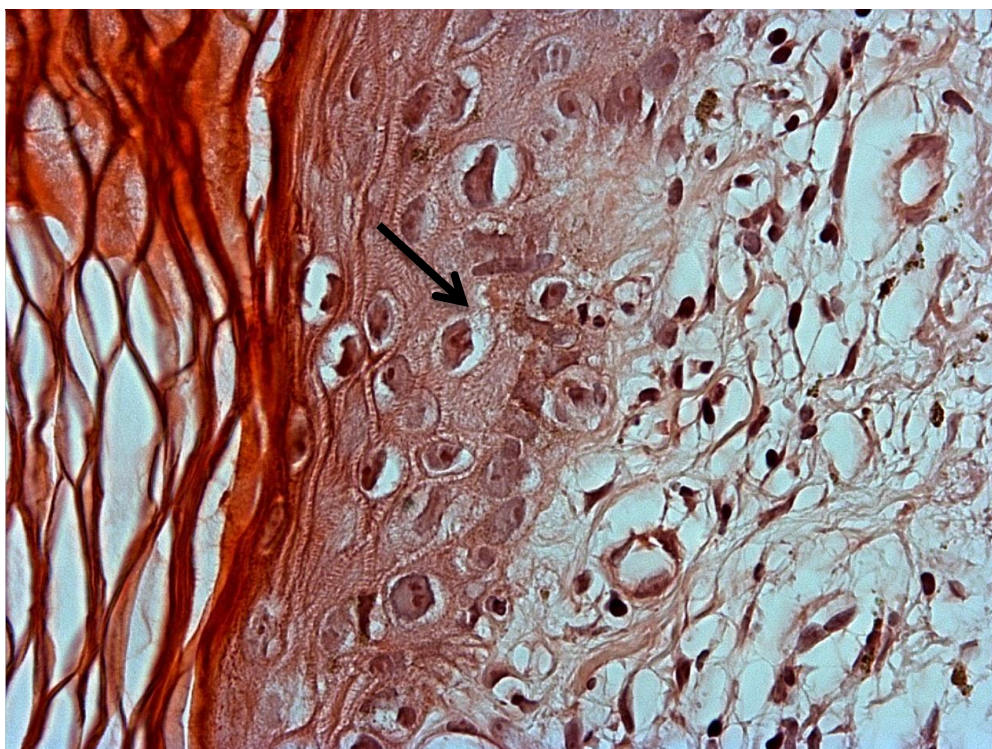
3.27. attēls. LP mikrofotogrāfija

Epidermas neregulāra „zāģa zobu” akantoze, bazālo šūnu vakuolizācija. Dermas augšējā slānī jostveida limfocitārs iekaisums ar atsevišķiem melanofāgiem, hematoksilīns un eozīns, × 250



3.28. attēls. LP mikrofotogrāfija

Epidermas dziļo slāņu spongioze, dilatēti dermas kapilāri, intensīvs jostveida iekaisums, hematoksilīns un eozīns, $\times 200$

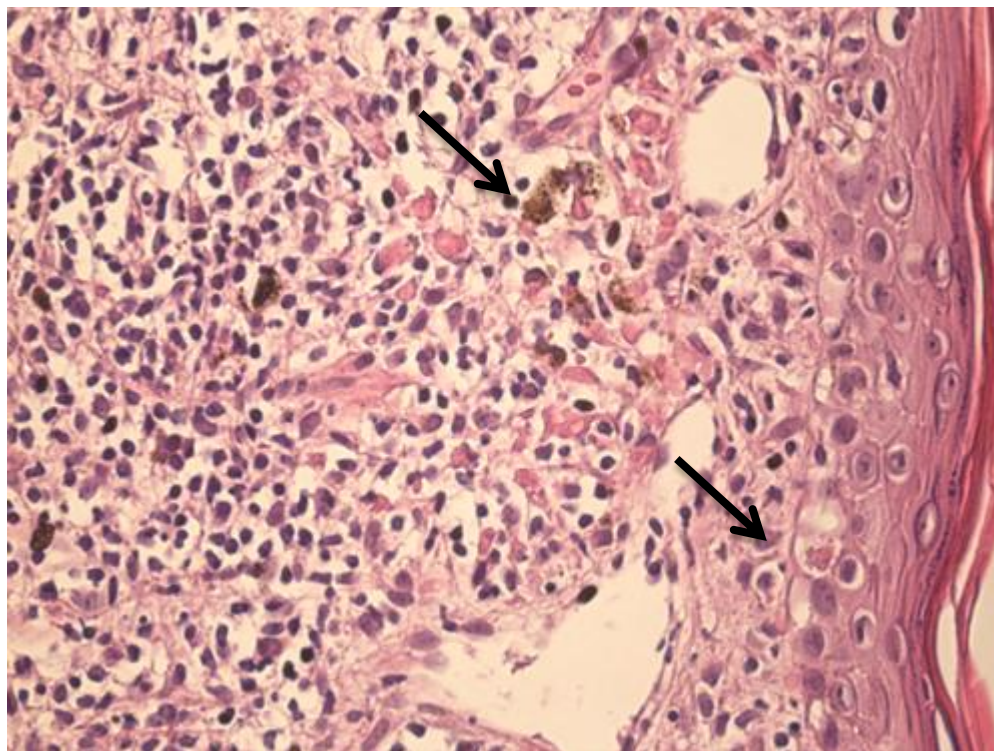


3.29. attēls. LP mikrofotogrāfija

Keratinocītu deģenerācija, 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

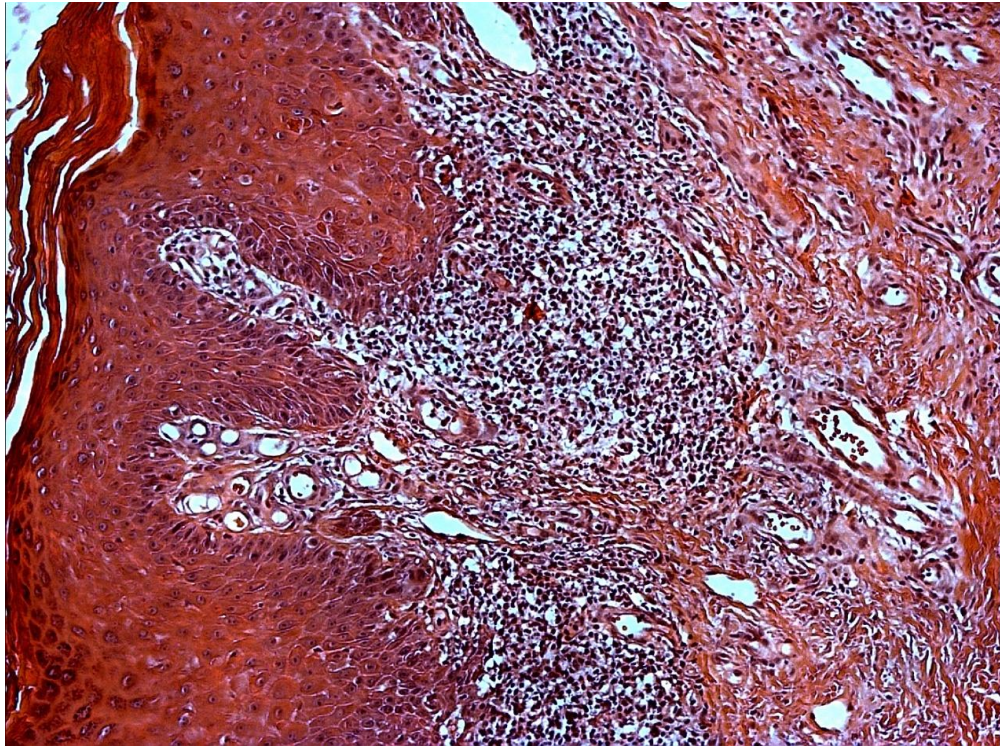
mazinājās, bet melanofāgu skaits pieauga. Vairākos gadījumos gan epidermas bazālajā slānī, gan dermā novēroja homogēnas eozinofilas struktūras, kas ir keratinocītu paliekas jeb koloīdie ķermenīši (3.30. attēls).



3.30. attēls. LP mikrofotogrāfija

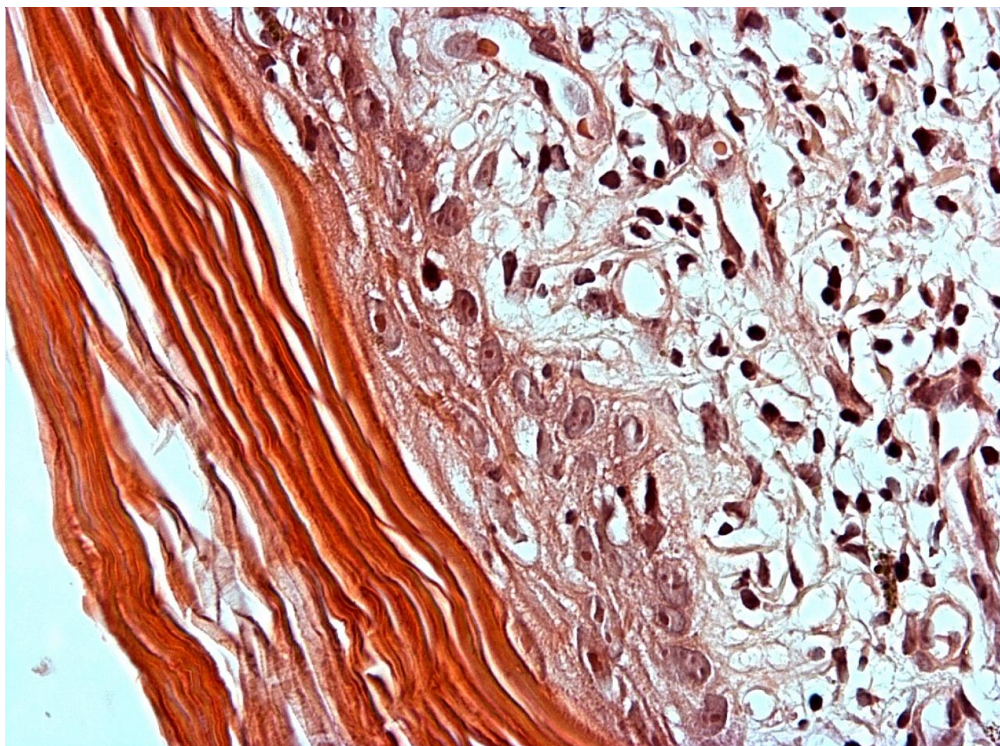
Dermā melanofāgi un KĶ bazālajā slānī, hematoksilīns un eozīns, $\times 400$

Hipertrofiskajā LP variantā noteicām būtiskas epidermas pārmaiņas – akantoze, hipergranuloze un hiperkeratoze (3.31. attēls); savukārt atrofiskā LP variantā – epidermas atrofija, nolīdzinātas kārpīņas, maz izteikta hipergranulācija, perivaskulāra infiltrācija, liels skaits melano fāgu (3.32., 3.33. attēls).



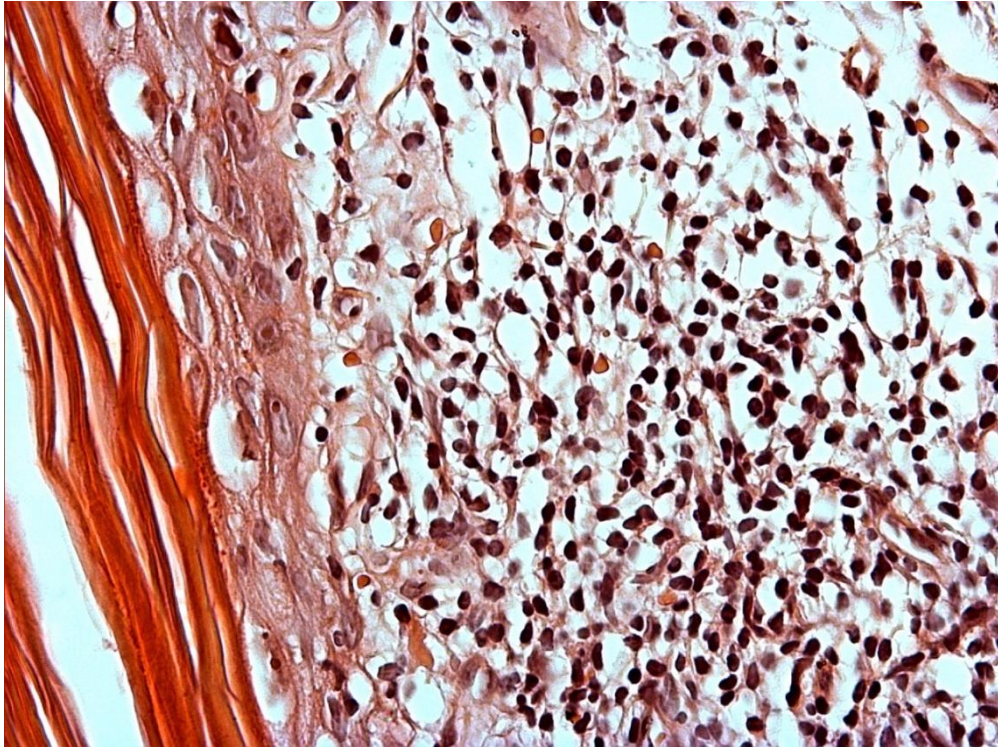
3.31. attēls. **LP mikrofotogrāfija: hipertrofisks LP**

Hiperkeratoze, hipergranuloze, intensīvs jostveida iekaisums, dilatēti kapilāri, hematoksilīns un eozīns, $\times 100$



3.32. attēls. **LP mikrofotogrāfija: atrofisks LP**

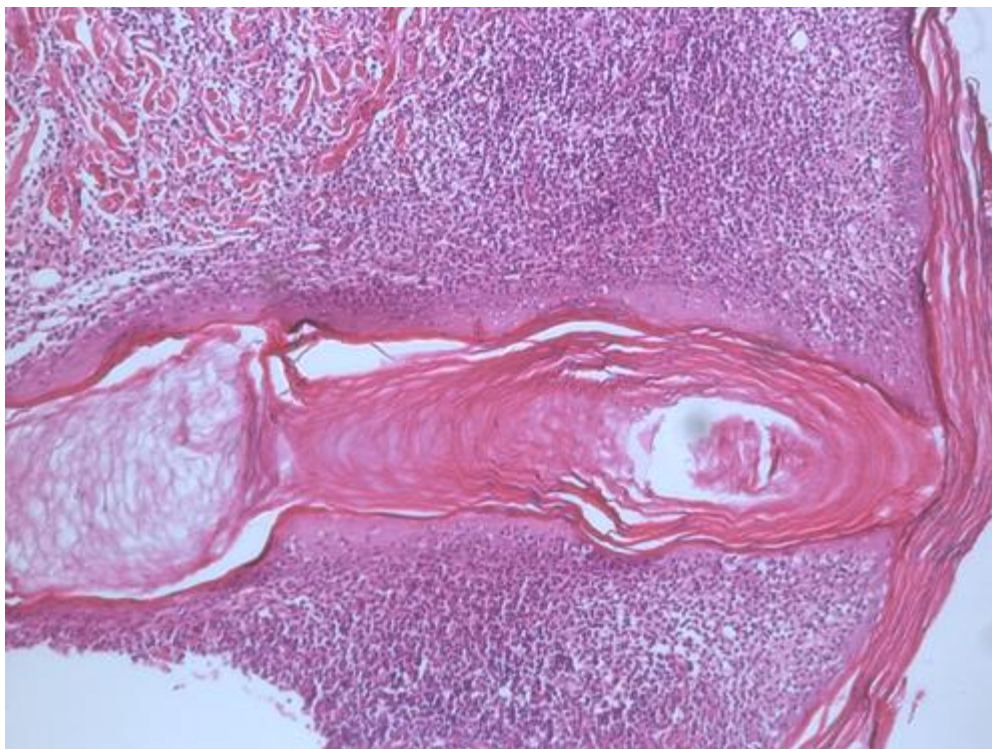
Epidermas šūnu vakuolizācija un atrofija, dermāls, limfocitārs iekaisums vāji izteikts, hematoksilīns un eozīns, $\times 400$



3.33. attēls. LP mikrofotogrāfija: atrofisks LP

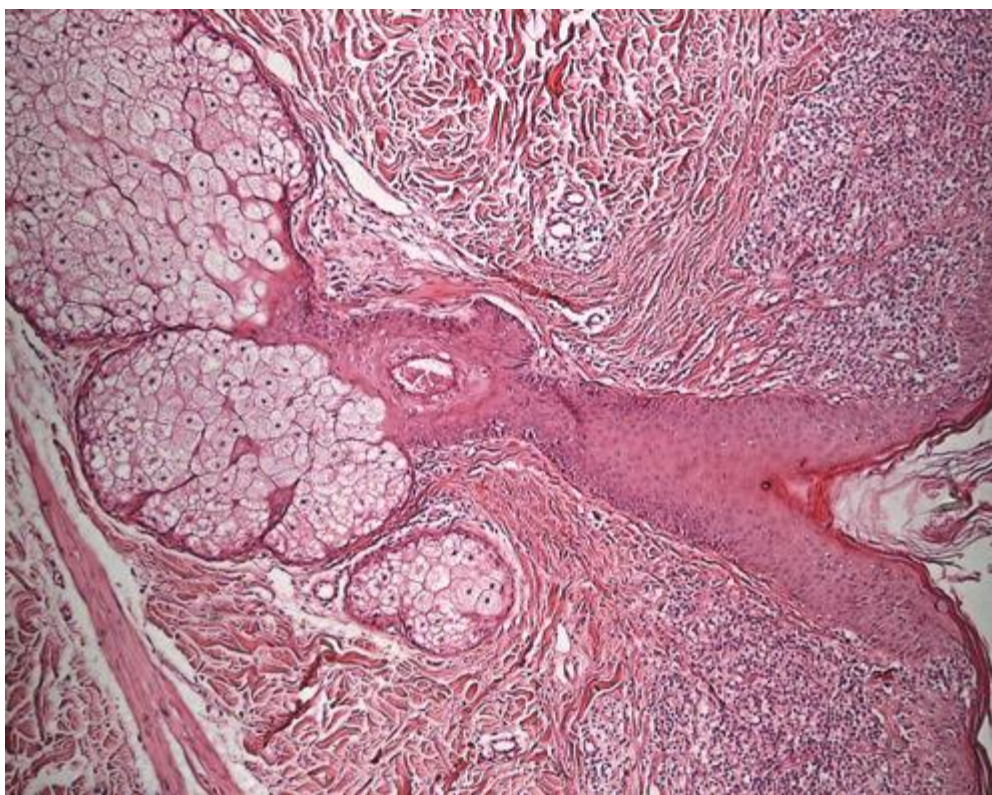
Epidermas vakuolizācija un atrofija, iekaisums dermā, limfocitārs, vidēji izteikts, hematoksilīns un eozīns, $\times 400$

Folikulārā LP variantā novērojām mata hostijas paplašinājumu, kas bija pildīts ar biezu raga korķi, folikula apvalku lihenoidu bojājumu, vakuolizāciju un spongiozi (3.34.–3.37. attēls). Reizēm bija redzama epidermas nodalīšanās no dermas ar *Max-Joseph* spraugu. Šīs izmaiņas raksturoja vezikulobullozu LP variantu (3.38.–3.41. attēls).



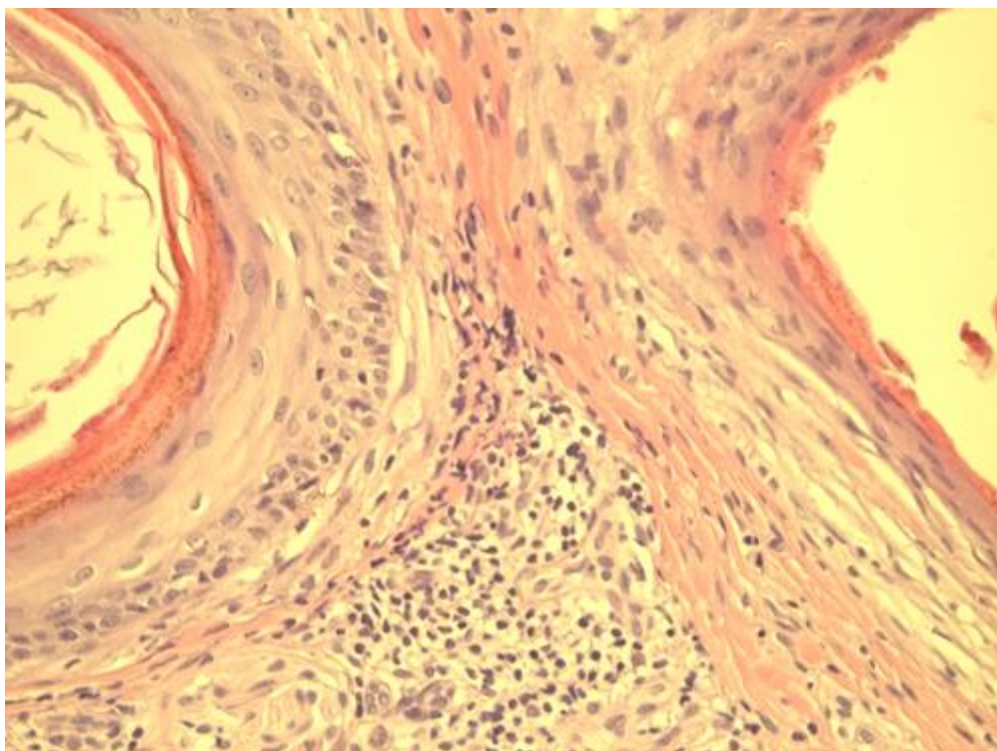
3.34. attēls. **LP mikrofotogrāfija: folikulu LP**

Mata folikula atvere pildīta ar keratīnu saturošu raga zvīņu korķi,
hematoksilīns un eozīns, $\times 100$



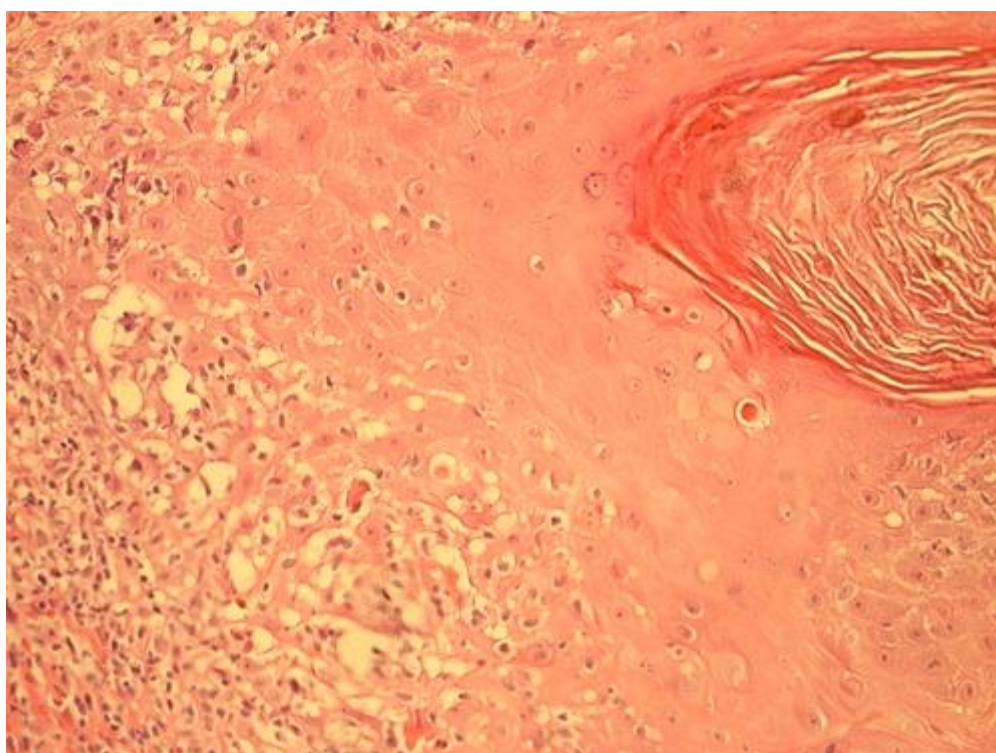
3.35. attēls. **LP mikrofotogrāfija: folikulu LP**

Hematoksilīns un eozīns, $\times 100$



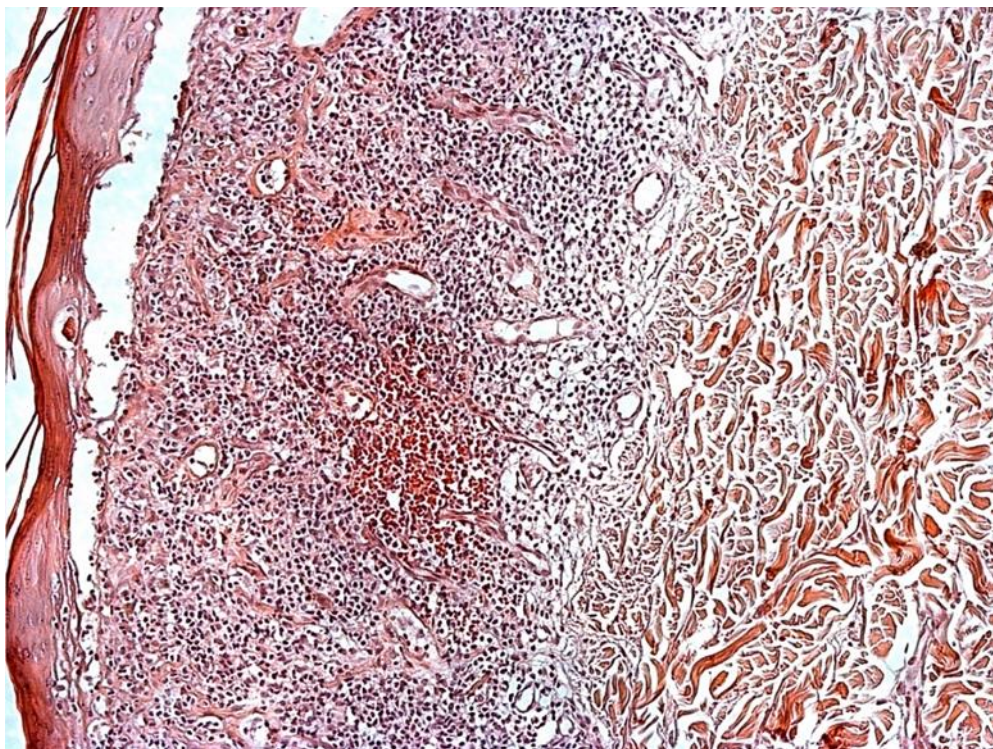
3.36. attēls. **LP mikrofotogrāfija: folikulu LP**

Cistisks folikuls, hematoksilīns un eozīns, × 250



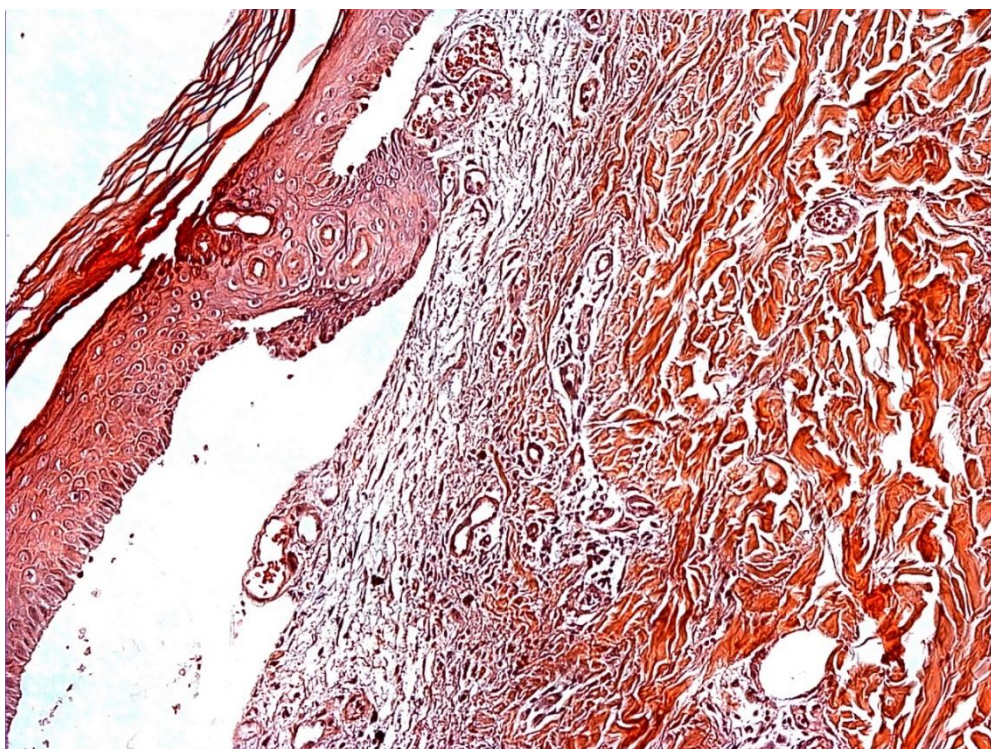
3.37. attēls. **LP mikrofotogrāfija: folikulu LP**

Folikula lihenoids bojājums, hematoksilīns un eozīns, × 200



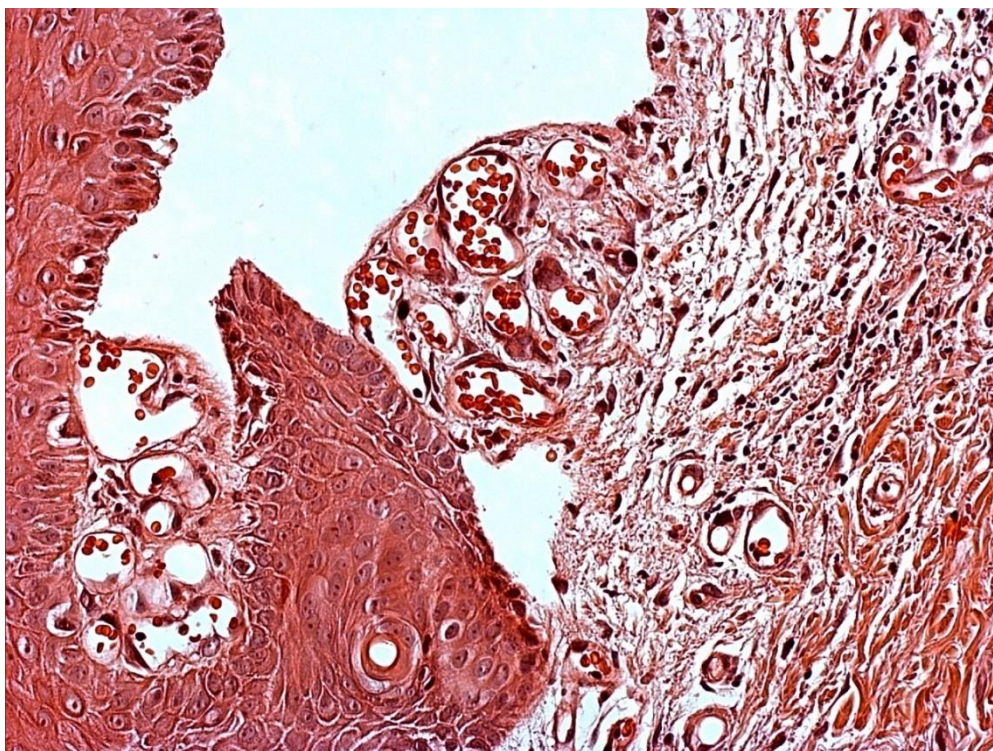
3.38. attēls. **LP mikrofotogrāfija: vezikulobullozs LP**

Subepidermāla sprauga, izteikts iekaisums, hematoksilīns un eozīns, × 100



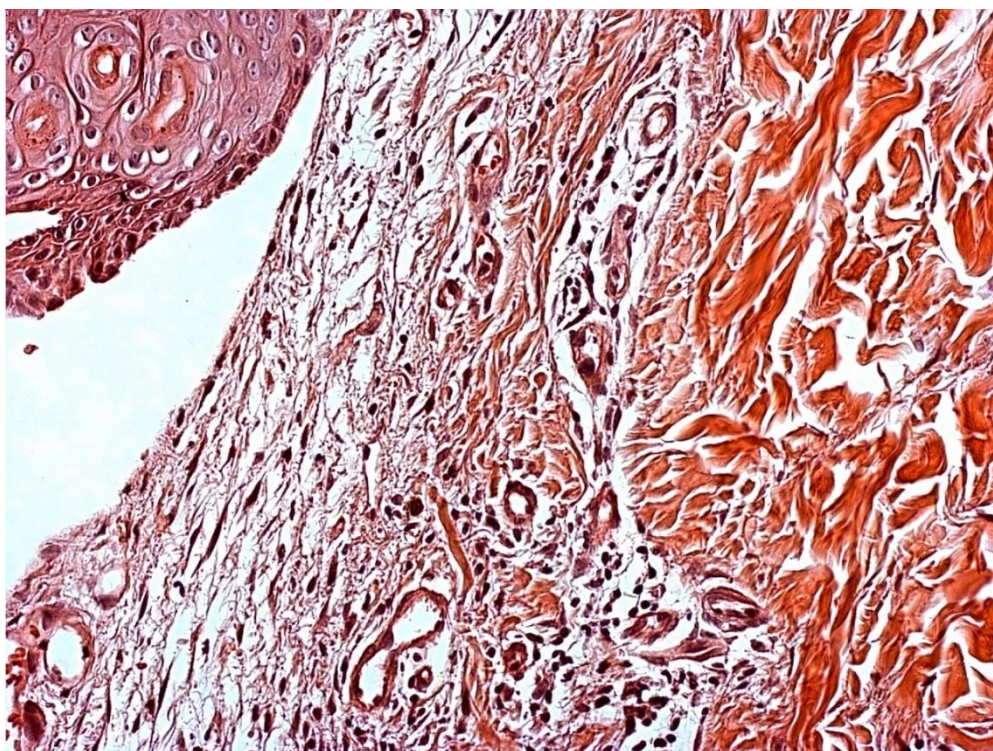
3.39. attēls. **LP mikrofotogrāfija: vezikulobullozs LP**

Subepidermāla sprauga, iztrūkstošs iekaisums, hematoksilīns un eozīns, × 100



3.40. attēls. LP mikrofotogrāfija: vezikulobullozs LP

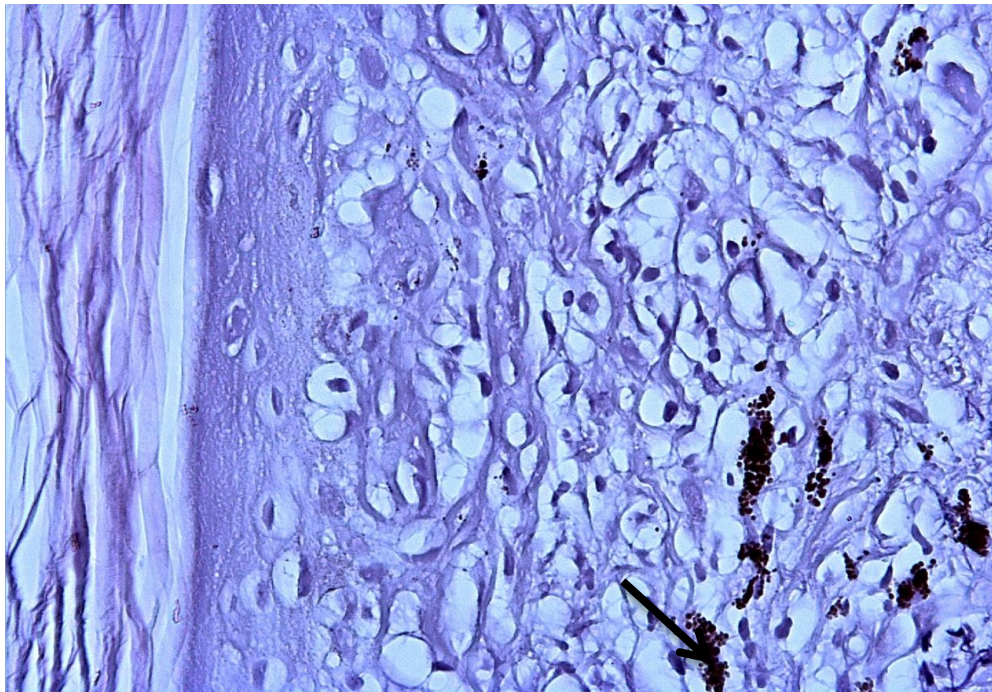
Subepidermāla sprauga, hematoksilīns un eozīns, $\times 200$



3.41. attēls. LP mikrofotogrāfija: vezikulobullozs LP

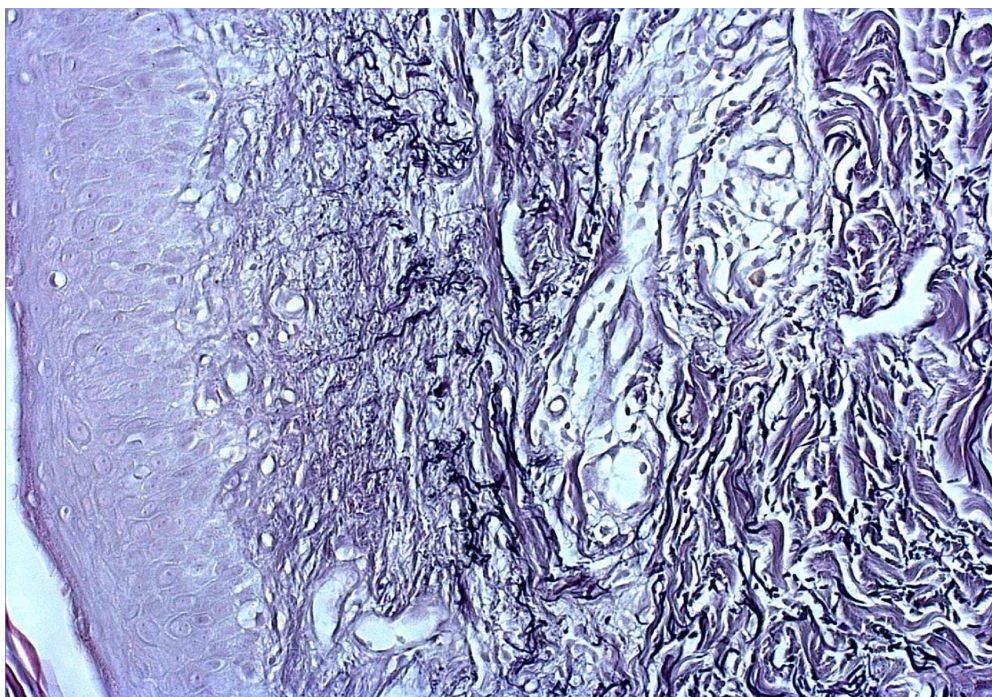
Hematoksilīns un eozīns, $\times 200$

Dažāda izsituma vecuma kategorijās novērotas infiltrāta intensitātes, tā šūnu sastāva un asinsvadu atšķirības. Elastīgo (3.42.-3.46. attēls) un kolagēno (3.47. un 3.48. attēls) šķiedru daudzuma un izvietojuma atšķirības, kā arī dermas fibrozes esība tika pētītas, izmantojot *Verhoeff-Van Gieson* histokīmijas metodi.



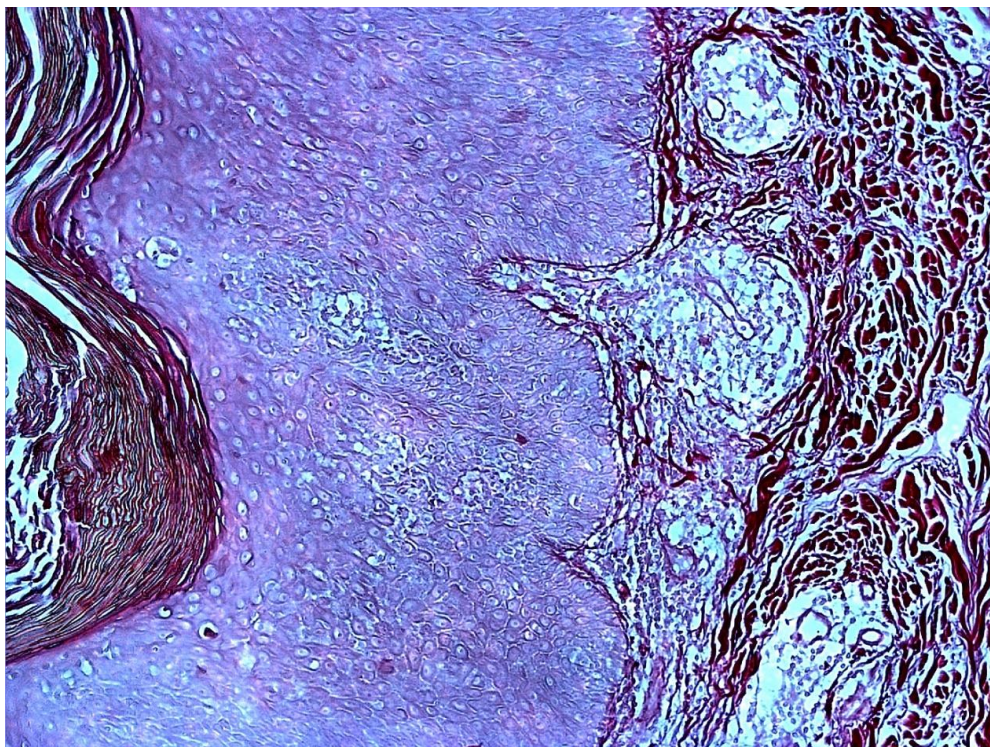
3.42. attēls. LP mikrofotogrāfija: elastīgo šķiedru morfoloģiskā aina

Melanofāgi, *Verhoeff-Van Gieson*, × 400



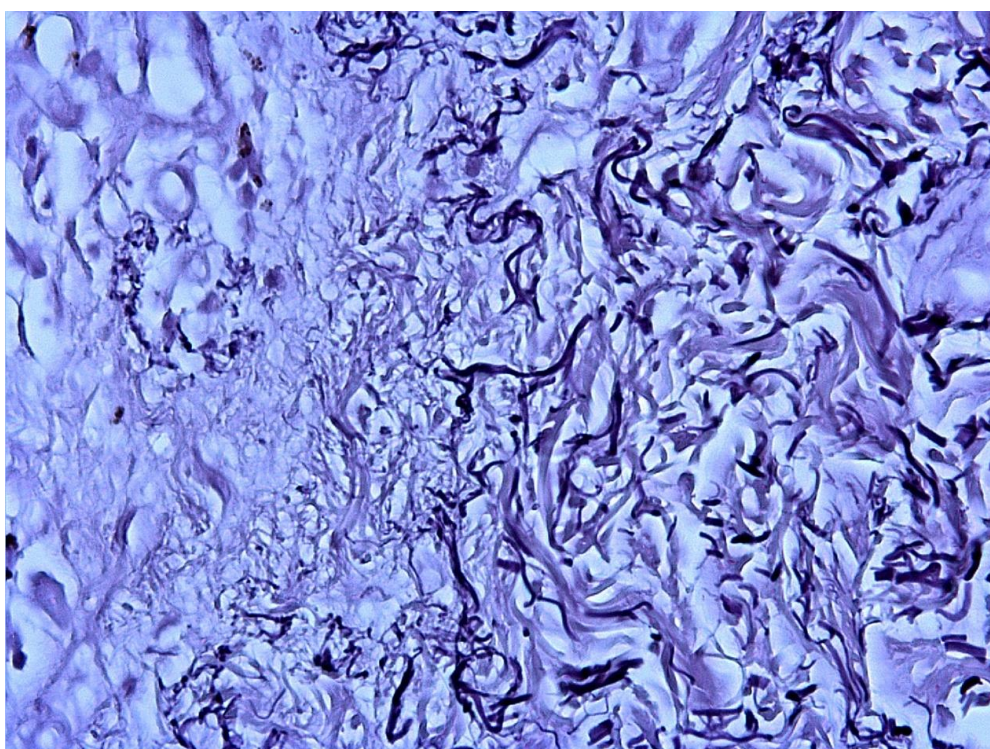
3.43. attēls. LP mikrofotogrāfija: elastīgo šķiedru morfoloģiskā aina

Verhoeff-Van Gieson, × 250



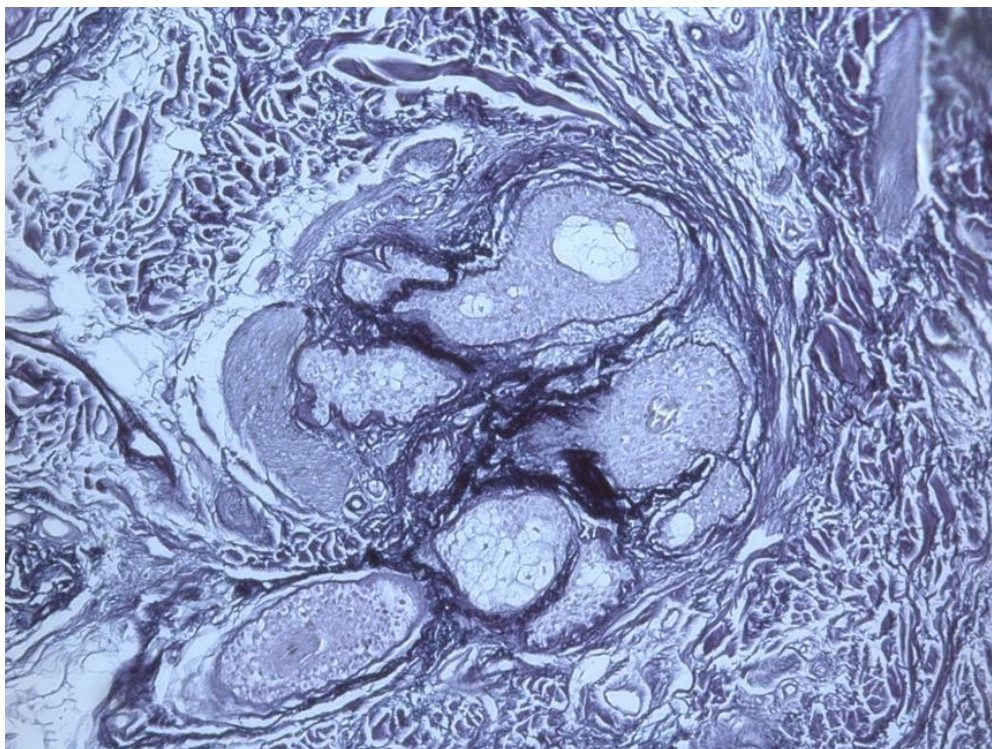
3.44. attēls. LP mikrofotogrāfija: elastīgo šķiedru morfoloģiskā aina un izvietojums

Verhoeff-Van Gieson, × 100



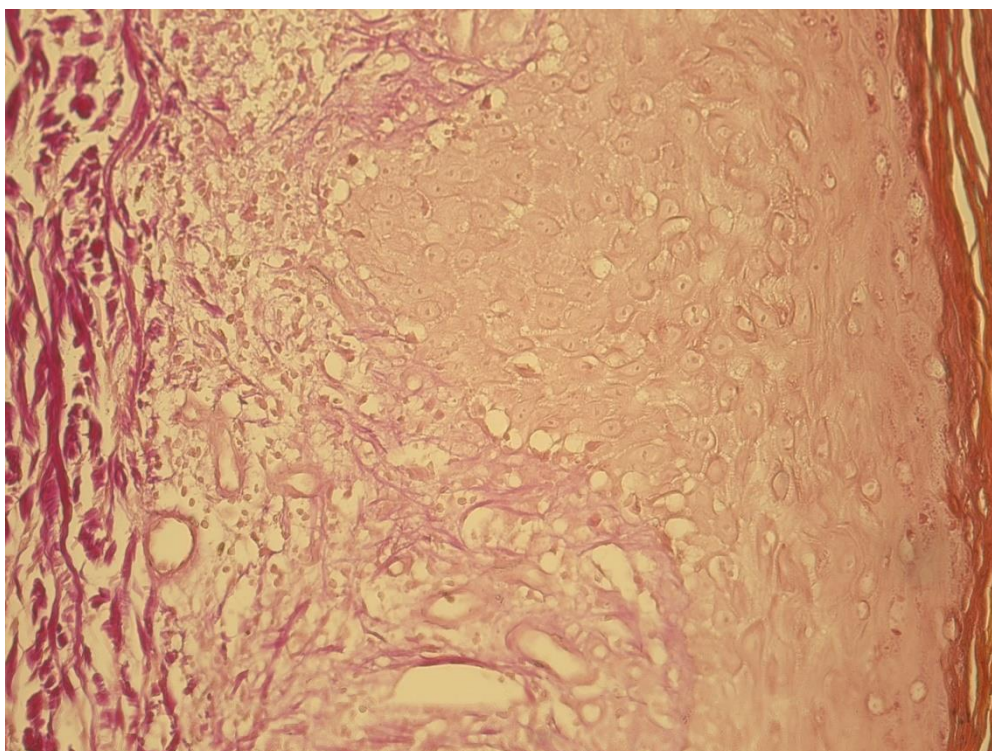
3.45. attēls. LP mikrofotogrāfija: elastīgo šķiedru morfoloģiskā aina

Dermas papilārais slānis, Verhoeff-Van Gieson, × 400



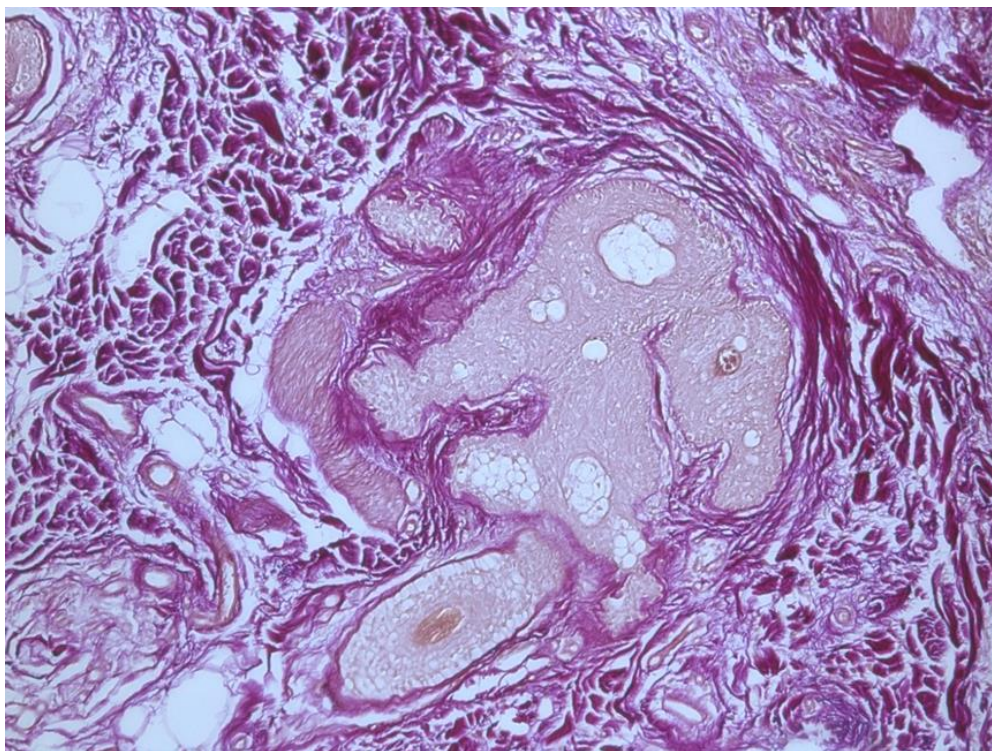
3.46. attēls. **LP mikrofotogrāfija: elastīgo šķiedru morfoloģiskā aina**

LPP, mazāk dermas papilārā un vairāk retikulārā slānī, elastīgās šķiedras saglabājušās,
Verhoeff-Van Gieson, $\times 100$



3.47. attēls. **LP mikrofotogrāfija: kolagēno šķiedru morfoloģiskā aina**

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

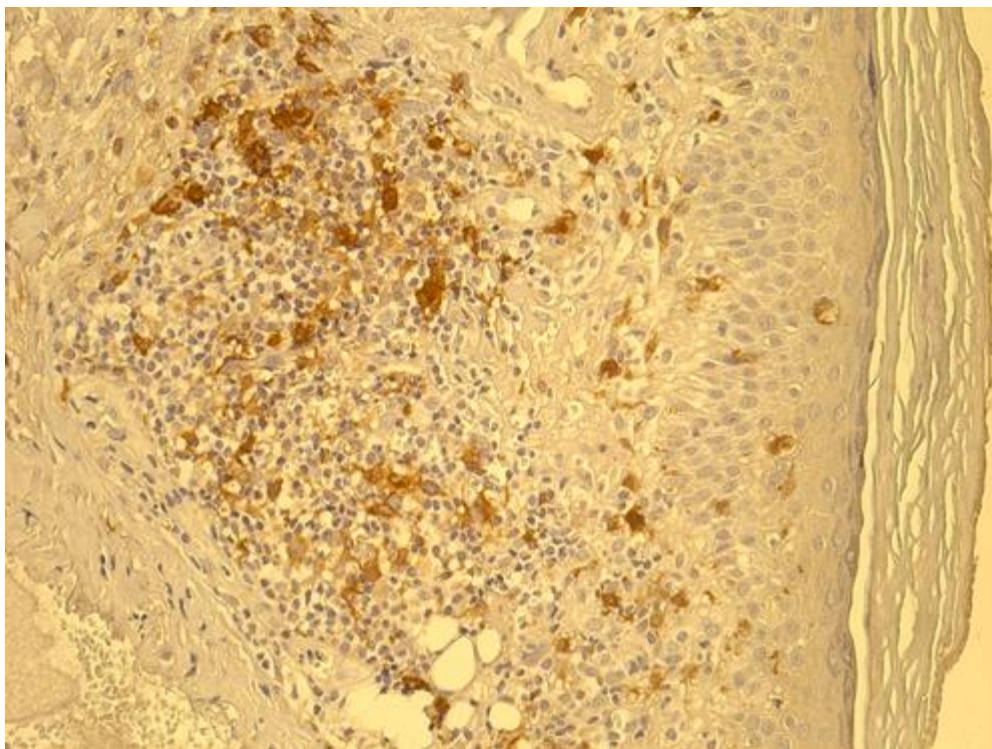


3.48. attēls. LP mikrofotogrāfija: kolagēno šķiedru morfoloģiskā aina

LPP, perifolikulārs kolagēno šķiedru sabiezējums, *Verhoeff-Van Gieson*, $\times 100$

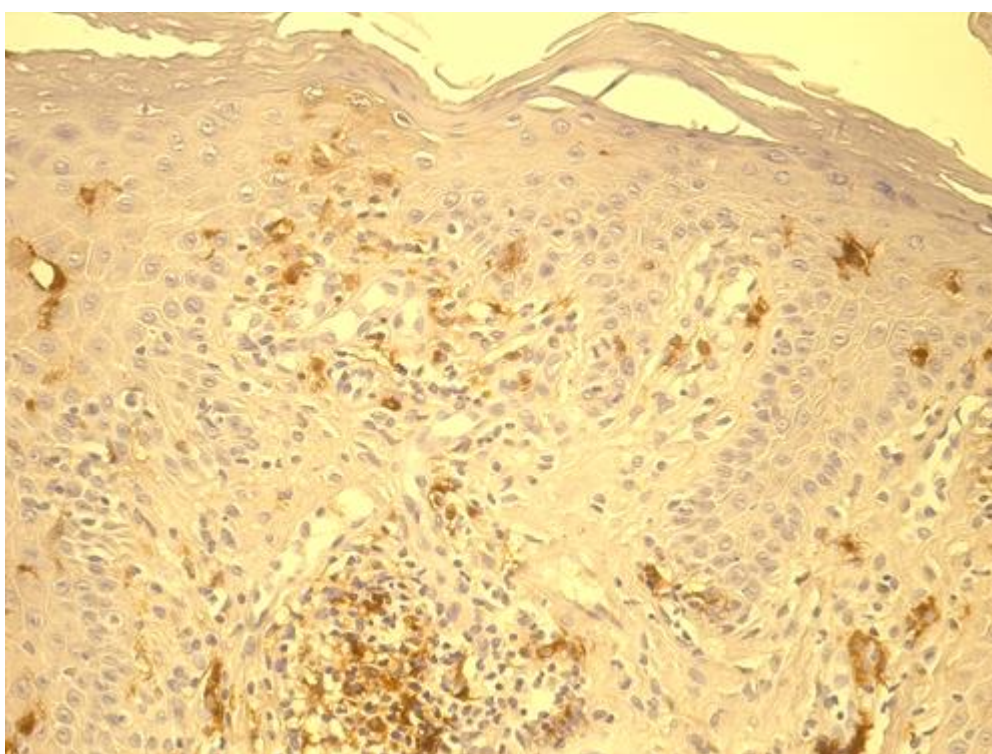
3.4. Ādas dendrītisko šūnu imūnhistoķīmiskā analīze

S100 antigēns ekspresējas šūnas citoplazmas un dažreiz arī šūnas kodolā visu grupu pacientu paraugos. 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 (3.49.–3.55. attēls).



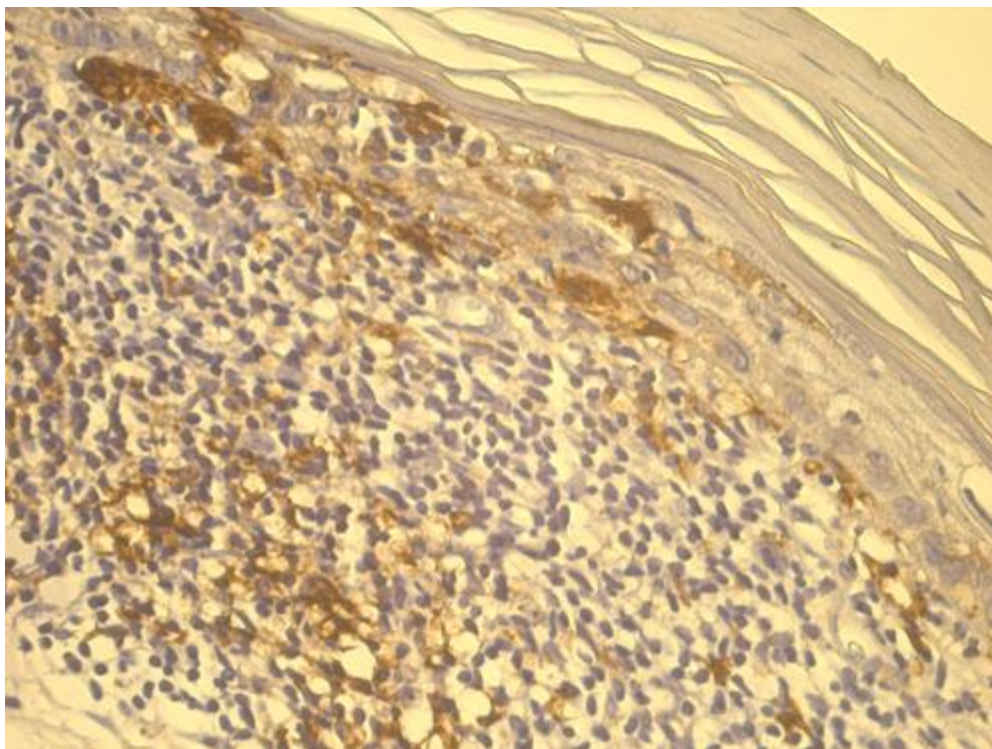
3.49. attēls. LP mikrofotogrāfija: S100+ šūnas epidermā un subepidermālajā iekaisuma infiltrātā

Hipertrofisks LP, liels S100+ šūnu daudzums dermas iekaisuma infiltrātā, × 250



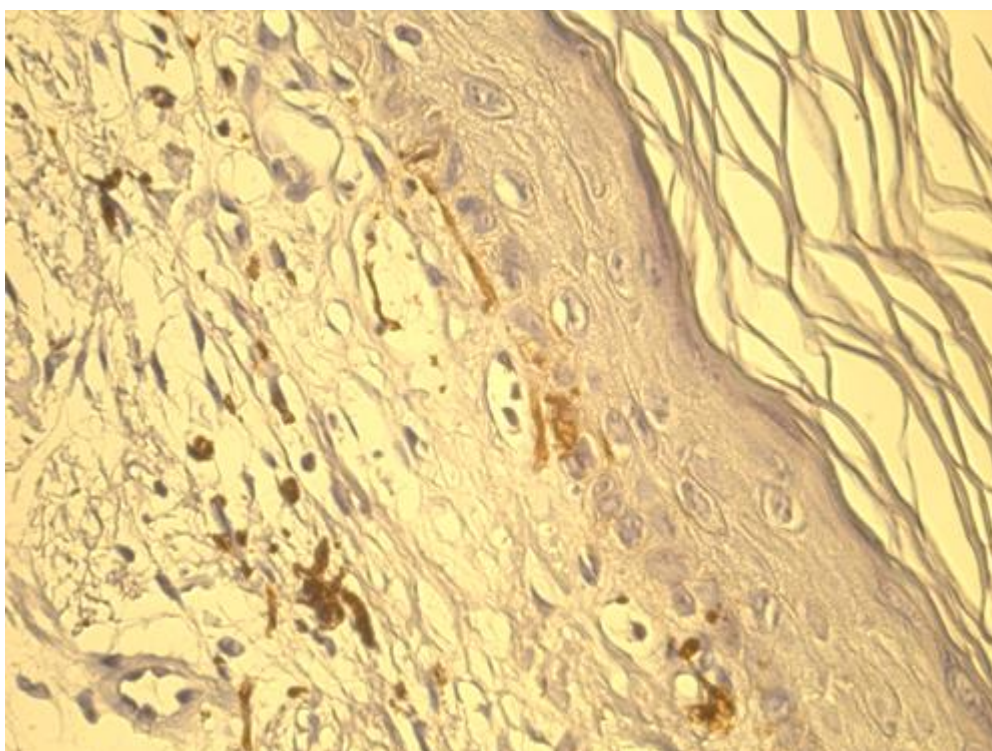
3.50. attēls. LP mikrofotogrāfija: S100+ šūnas epidermā un subepidermālajā iekaisuma infiltrātā

LRP, dermāls vidēji izteikts iekaisums ar S100+ šūnām, × 250



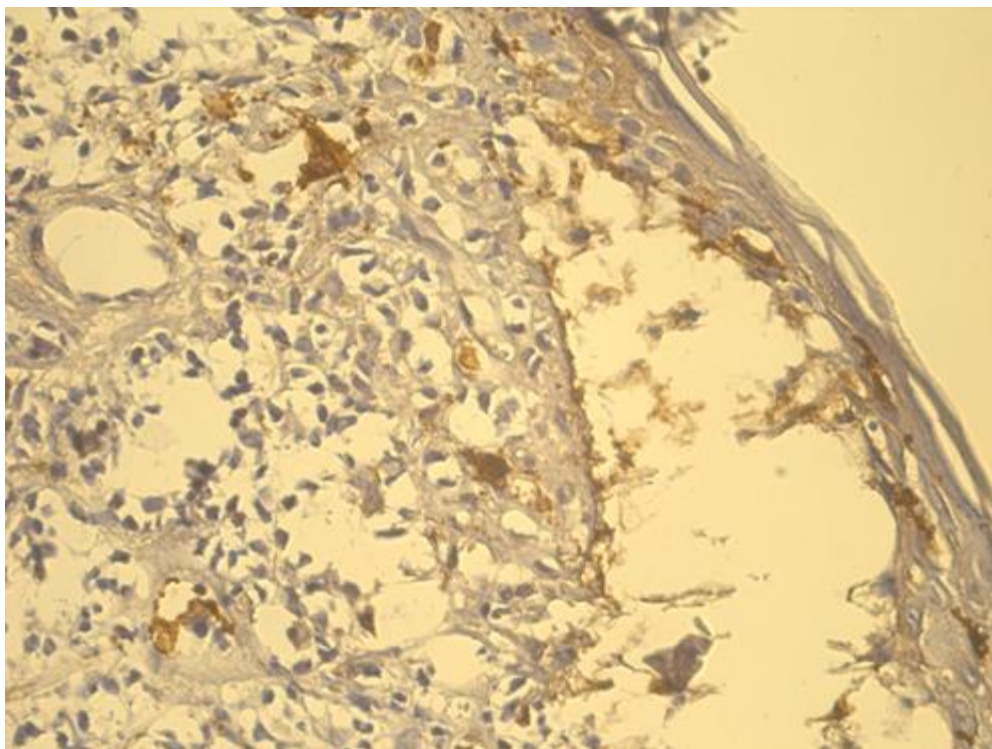
3.51. attēls. **LP mikrofotogrāfija: S100+ šūnas epidermā un subepidermālajā iekaisuma infiltrātā**

Atrofisks LP ar intensīvu iekaisumu un S100+ šūnām, × 250



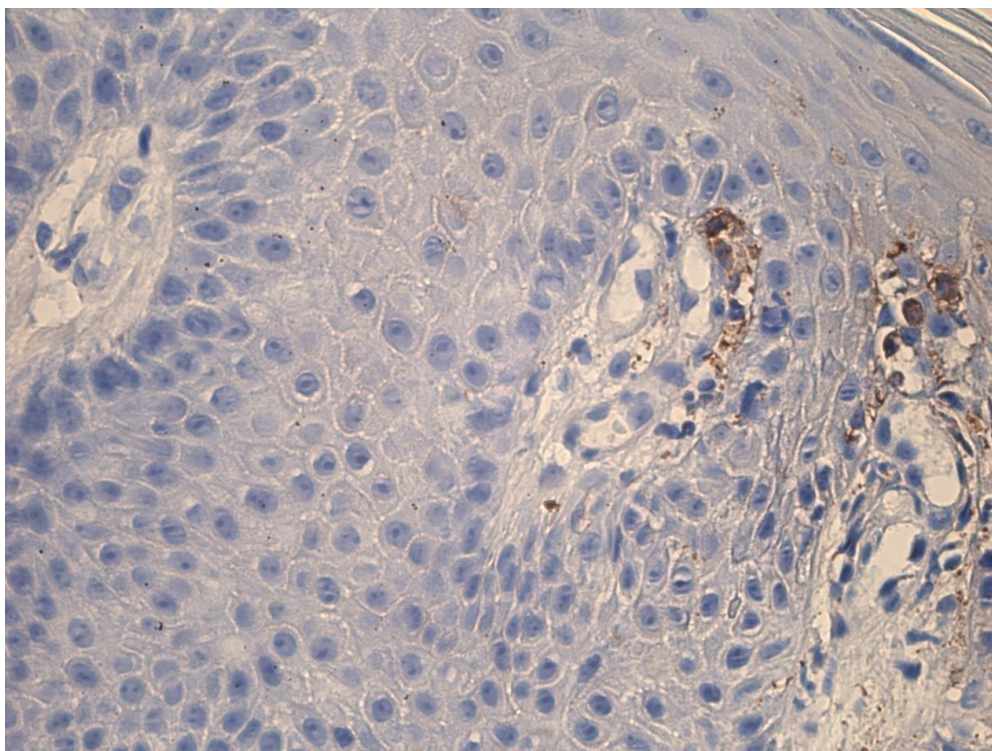
3.52. attēls. **LP mikrofotogrāfija: S100+ šūnas epidermā un dermā**

Atrofisks LP ar nedaudzām atsevišķām S100+ šūnām, × 400

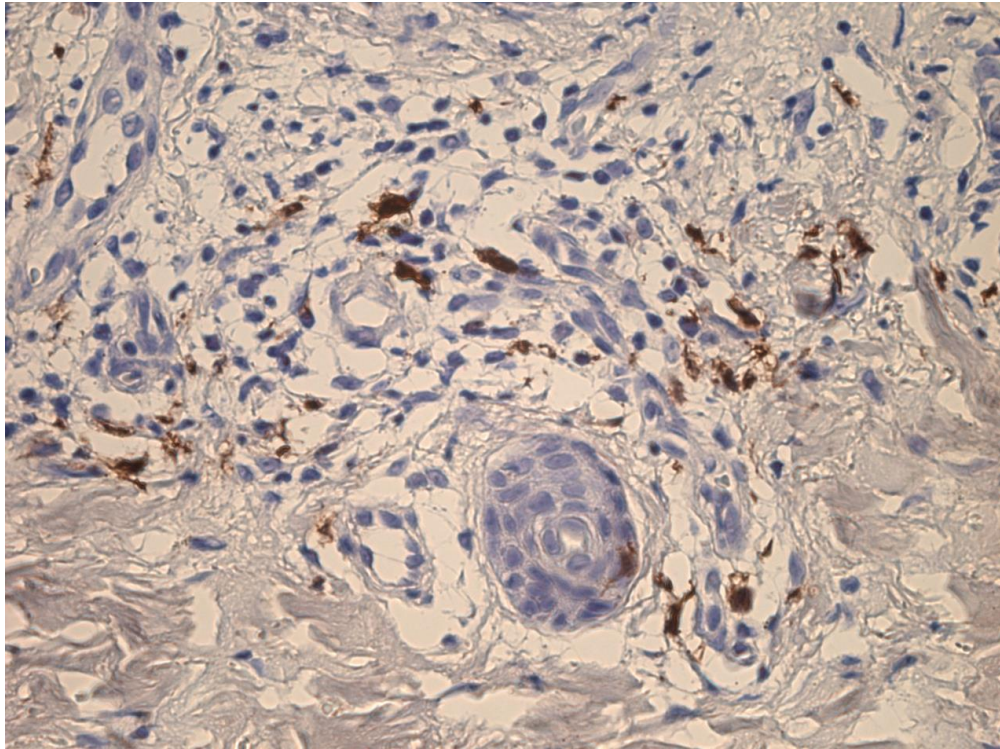


3.53. attēls. **LP mikrofotogrāfija: S100+ šūnas epidermā un dermā**

Vezikulobullozs LP, redzamas atsevišķas epidermālas un dermālas S100+ šūnas, × 400

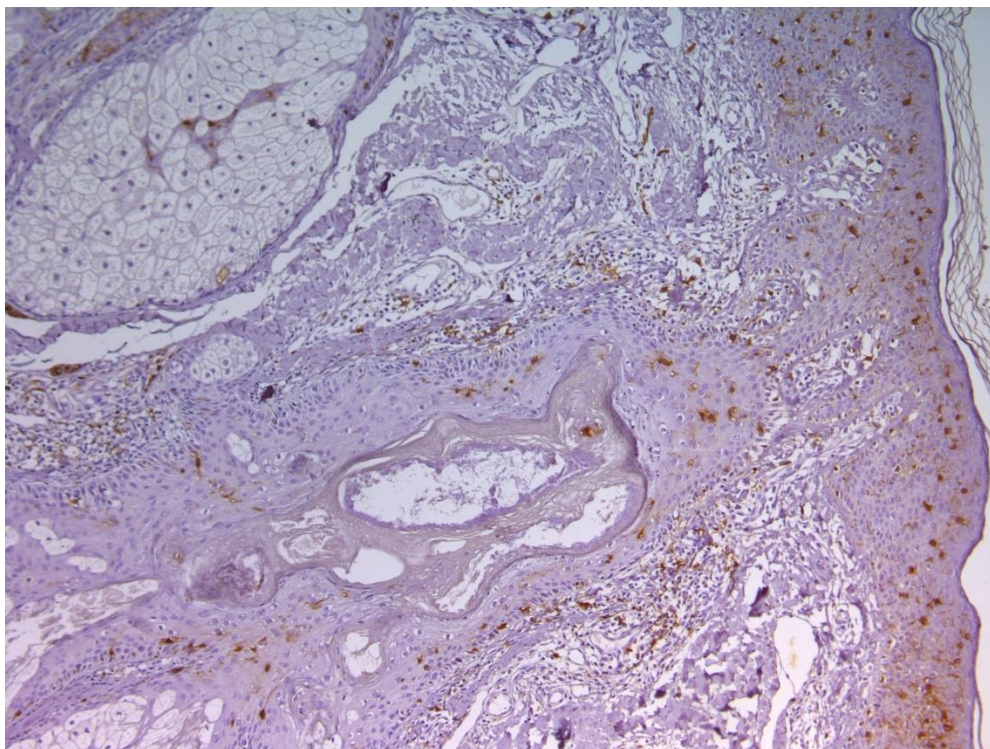


3.54. attēls. **LP mikrofotogrāfija: S100+ šūnas, × 400**



3.55. attēls. **LP mikrofotogrāfija:** S100+ šūnas dermā, $\times 400$

Matu folikulos S100+ šūnas bija vērojamas mata saknes ārējā epitēlija makstī (3.56. attēls). 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 LRP paraugos bija statistiski ticami lielāks nekā LPP grupas pacientiem ($p < 0,05$).

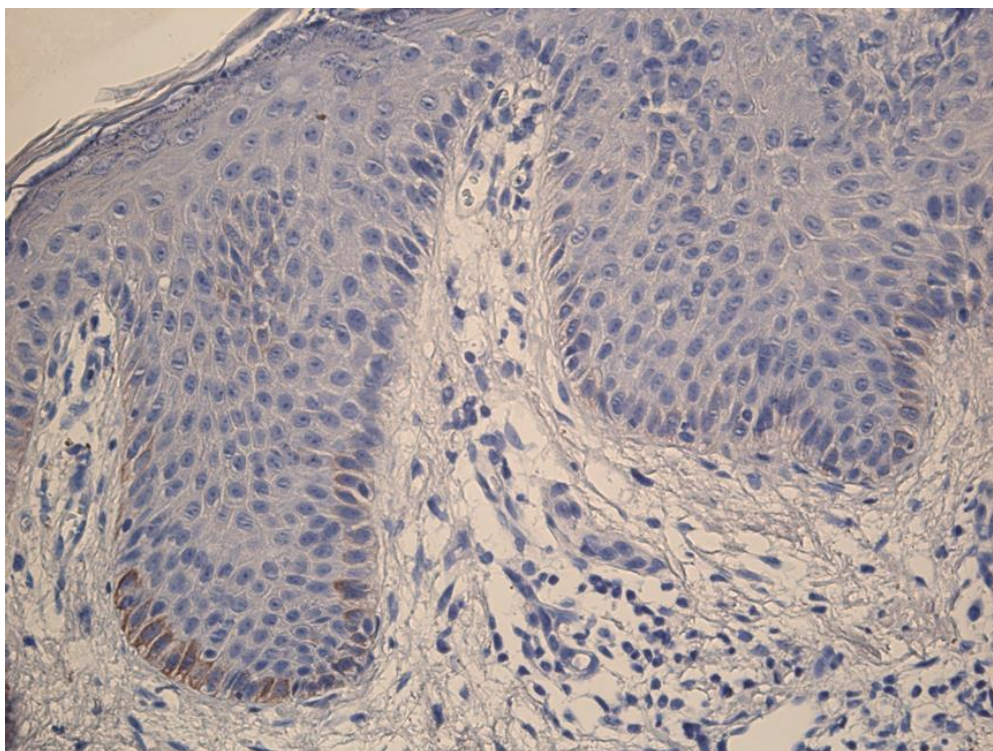


3.56. attēls. LP mikrofotogrāfija: S100+ šūnas LPP gadījumā

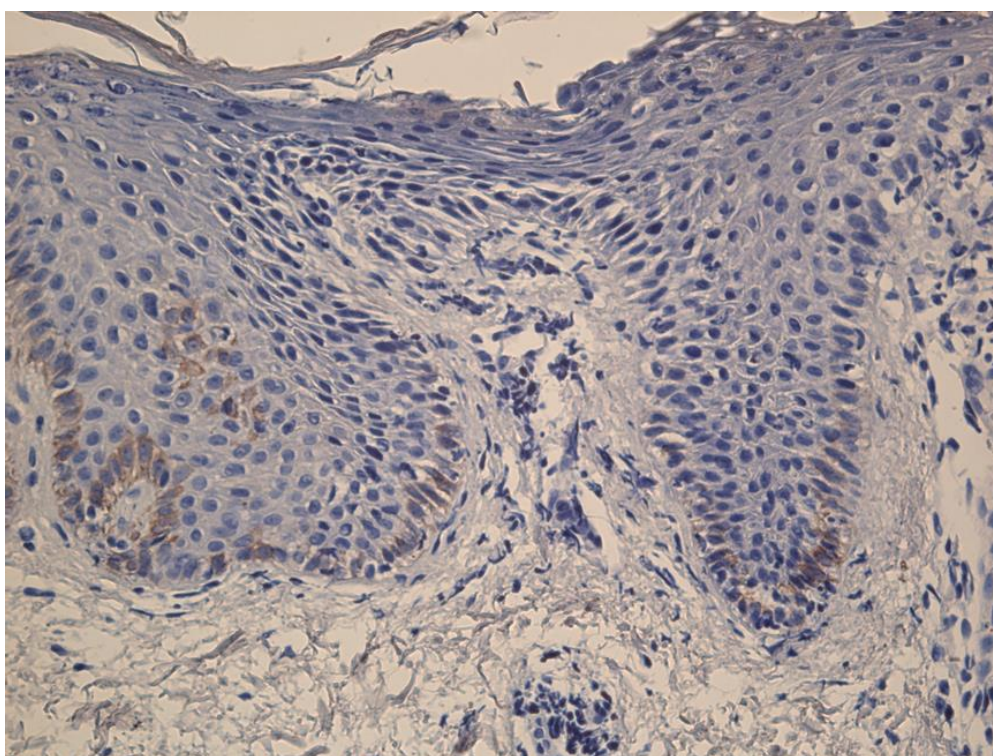
Liels S100+ šūnu daudzums epidermā un mata folikula ārējā epitēlija makstī LPP skalpa apvidū, $\times 100$

3.5. Citokeratīna 15 imūnhistoķīmiskā analīze

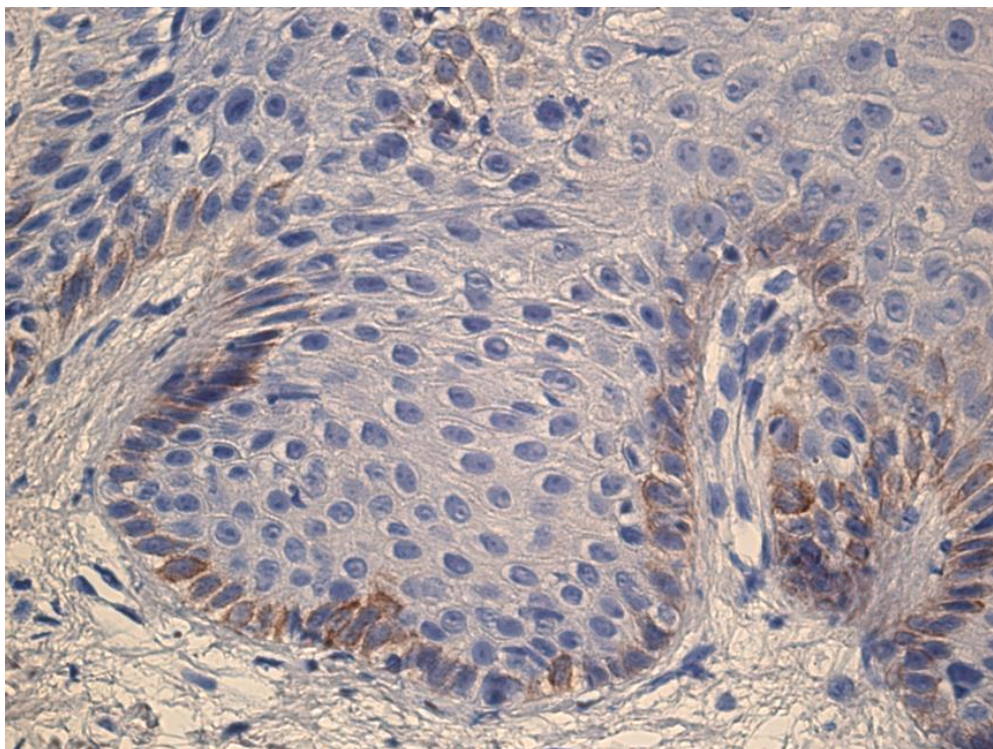
Ar anti-CK15 antivielu CK15 saturoši citoskeleta diedziņi krāsojās brūni. Epiteliālajās šūnās CK15 ekspresija tika novērota epidermas bazālajā slānī (3.57.–3.59. attēls), mata folikulu saknes ārējā un iekšējā makstī (3.60. attēls) un ekrīnajos dziedzeros. Iegūtie, puskvantitatīvi izvērtētie un statistiski 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 3.61. attēlā.



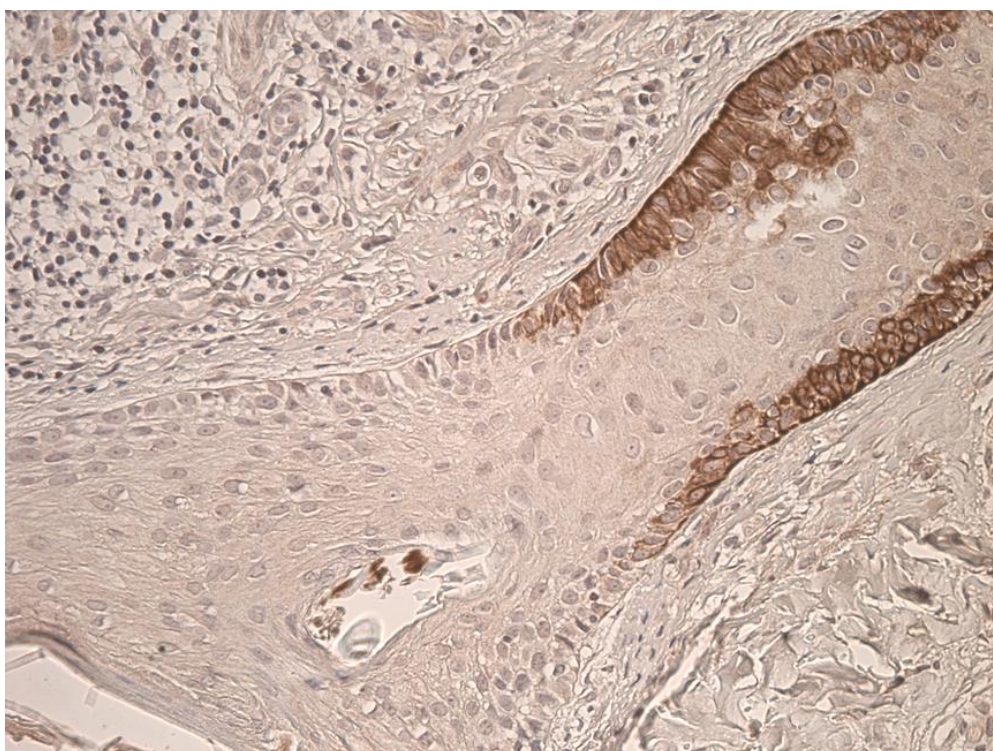
3.57. attēls. LP mikrofotogrāfija: CK15 ekspresija epidermā, × 250



3.58. attēls. LP mikrofotogrāfija: CK15 ekspresija epidermā, × 250

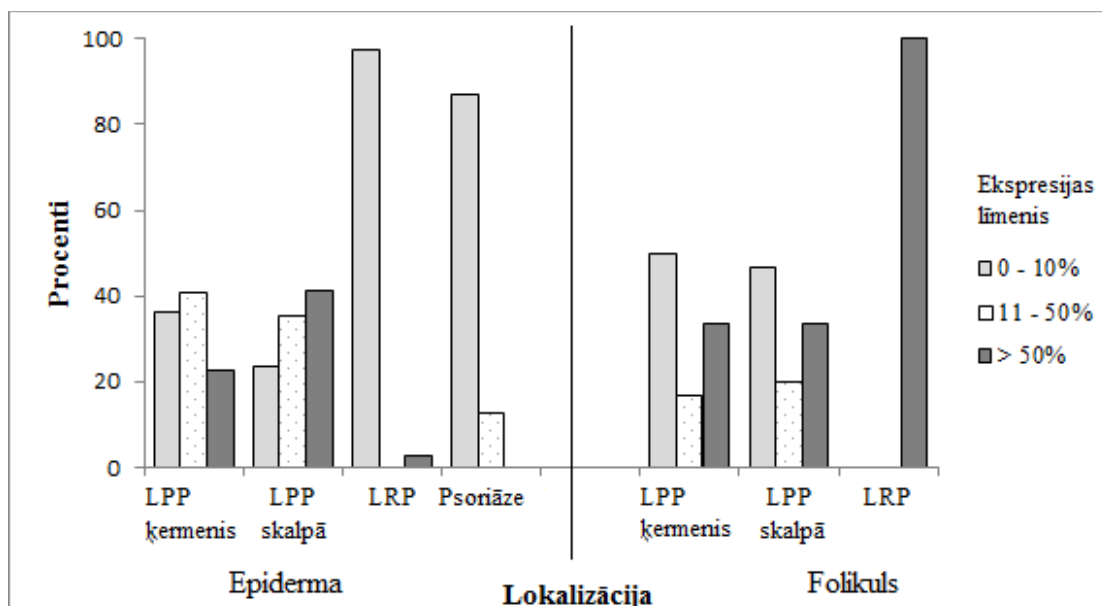


3.59. attēls. LP mikrofotogrāfija: CK15 ekspresija epidermā, × 400



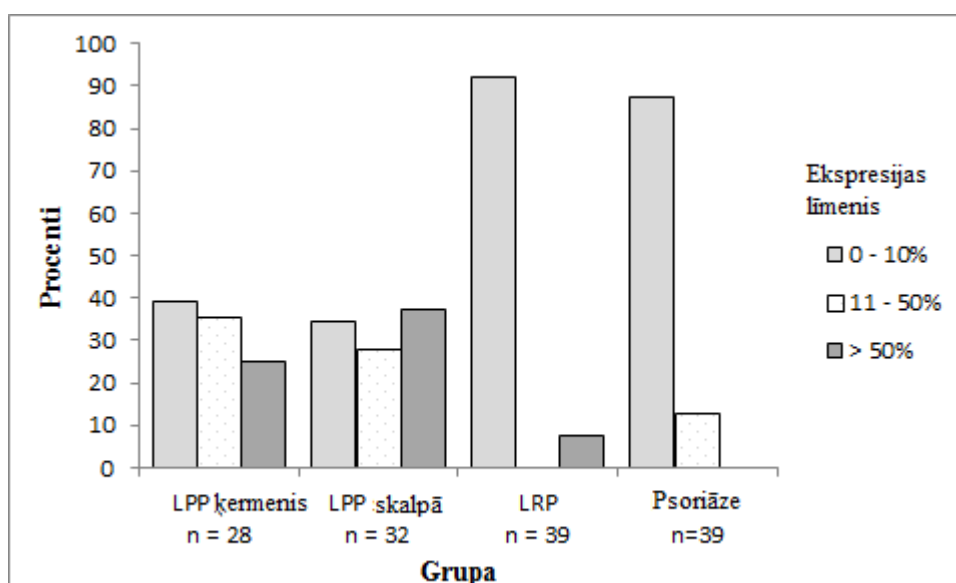
3.60. attēls. LP mikrofotogrāfija: CK15 ekspresija LPP gadījumā

Intensīva (+++) ekspresija mata folikula saknes līmenī un negatīva (-) līdz vāja (+) ekspresija infiltrāta tuvumā, × 250



3.61. 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 atradnes bija vienmērīgi sadalītas starp vāji, vidēji izteikto un intensīvo ($\chi^2 = 32,514$; $df = 4$; $p < 0,001$) (3.62. attēls).



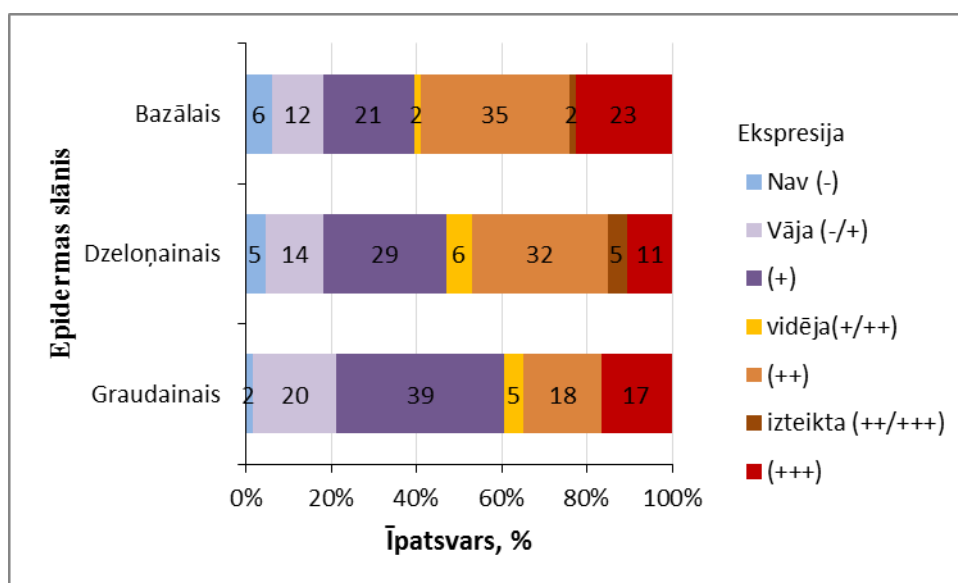
3.62. attēls. CK15 ekspresijas izkliedes līmenis pētāmajās grupās

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

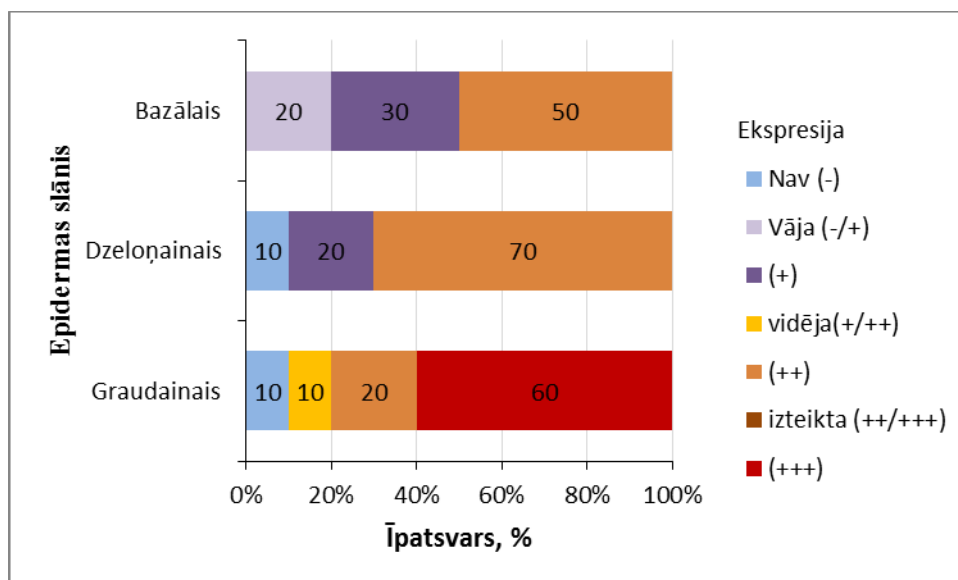
un vidēji izteikta līdz intensīva – iekšējā mata saknes makstī. Pie tam CK15 pozitīvās folikula šūnas uzrādīja izteiktu ekspresijas intensitātes pazemināšanos iekaisuma infiltrāta tuvumā. Epidermālā CK15 ekspresija bija negatīva LRP gadījumos, bet tā bija vērojama atsevišķu epidermas bazālā slāņa keratinocītu 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. Dati par MMP-9 ekspresiju apkopoti 3.63. un 3.64. attēlos. 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.

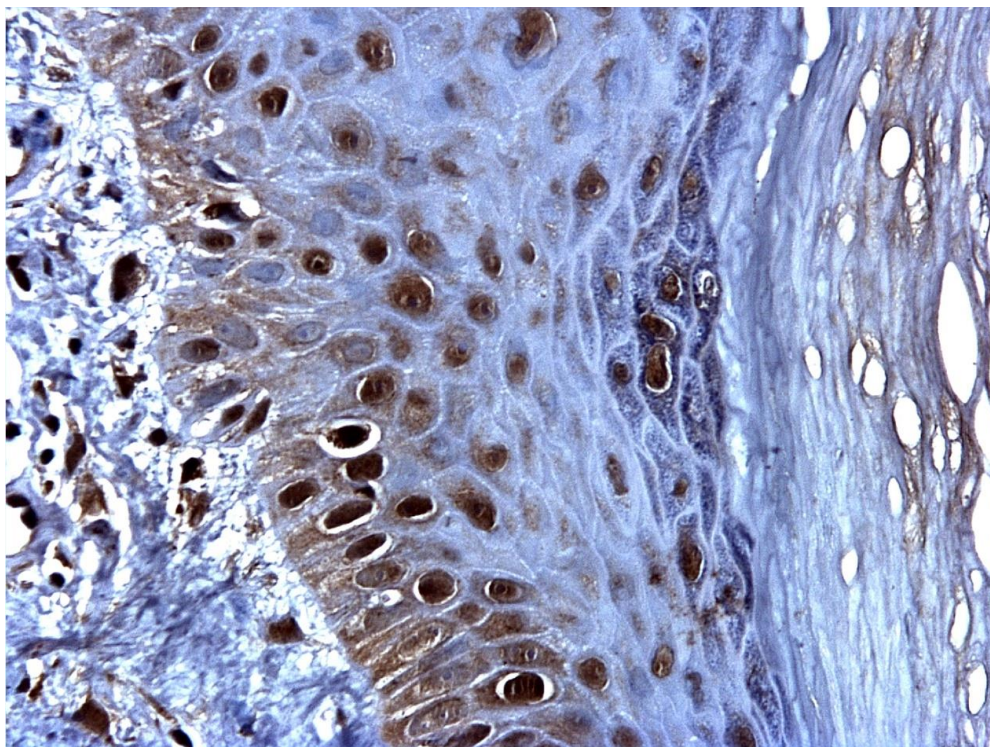


3.63. attēls. MMP-9 ekspresijas īpatsvars LRP gadījumā



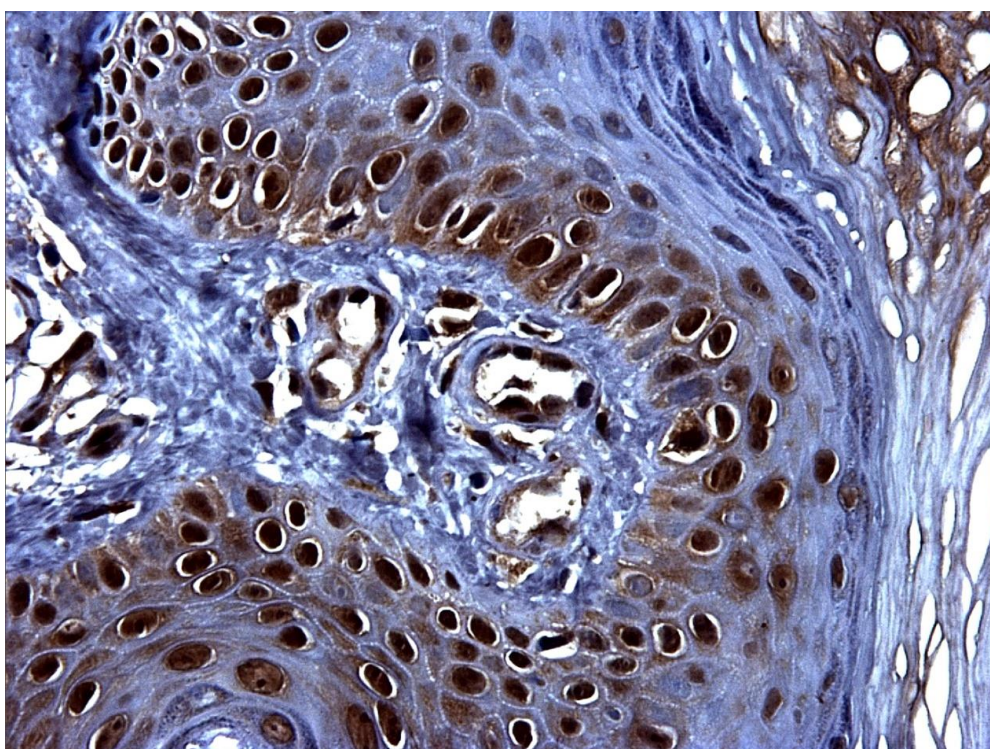
3.64. attēls. MMP-9 ekspresijas īpatsvars negatīvās kontroles (veselie) gadījumā

Salīdzinot MMP-9 ekspresiju 3 epidermas slāņos – bazālajā, dzelonajā un graudainajā – noteiktas atšķirīgas MMP-9 ekspresijas intensitātes (3.65.-3.74. attēls). Noteikta 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 dzelonajā 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 dzelonajā slānī, kur MMP-9 ekspresija ir izteiktāka salīdzinājumā ar hipertrofisko LP, attiecīgi, (++) un (+/+). Aplūkojot 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 dzelonajā 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 dzelonāno slāni (+/+).



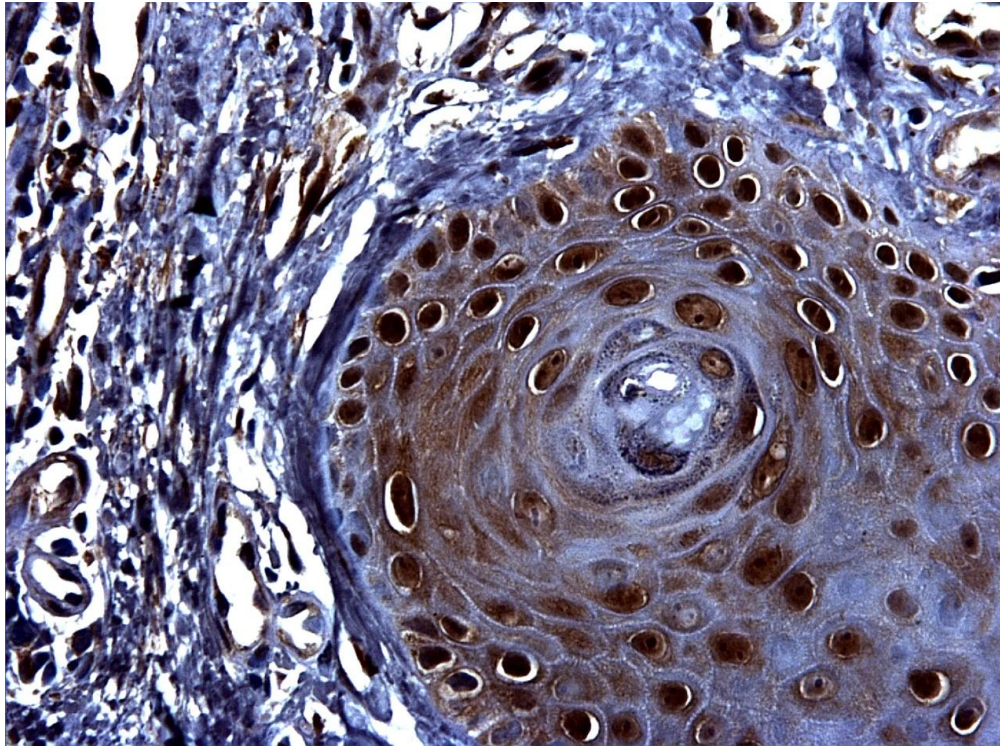
3.65. attēls. LP mikrofotogrāfija: MMP-9 ekspresijas intensitāte

Palielinās virzienā no epidermas virsējiem slāņiem (+) uz bazālo slāni (++/+++), × 400

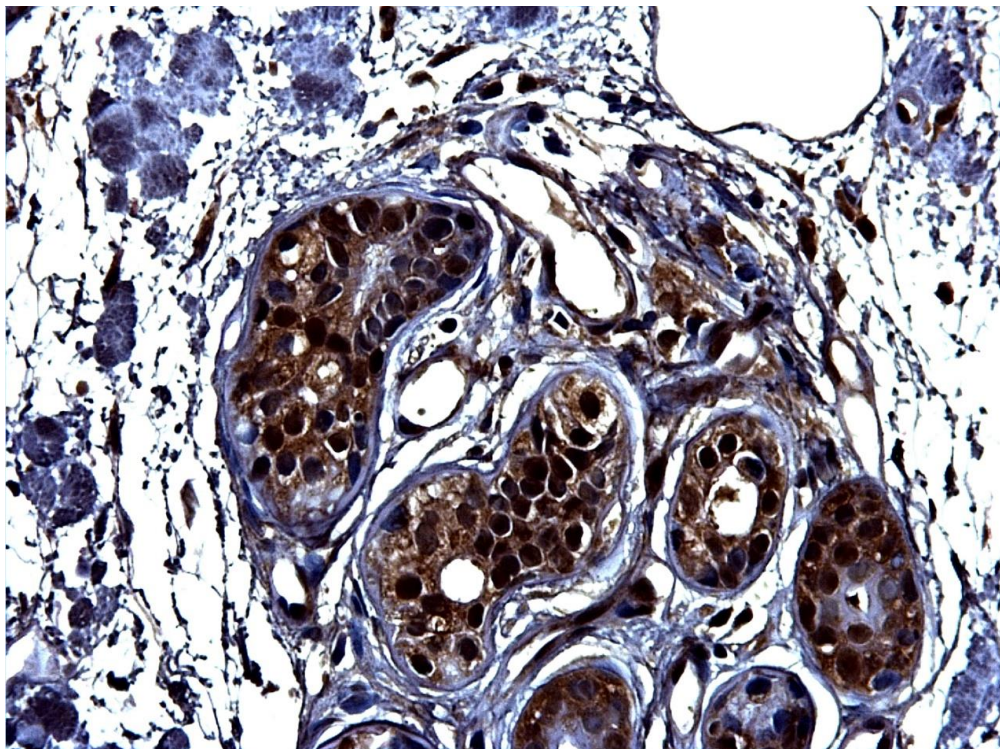


3.66. attēls. LP mikrofotogrāfija: MMP-9 ekspresijas intensitāte

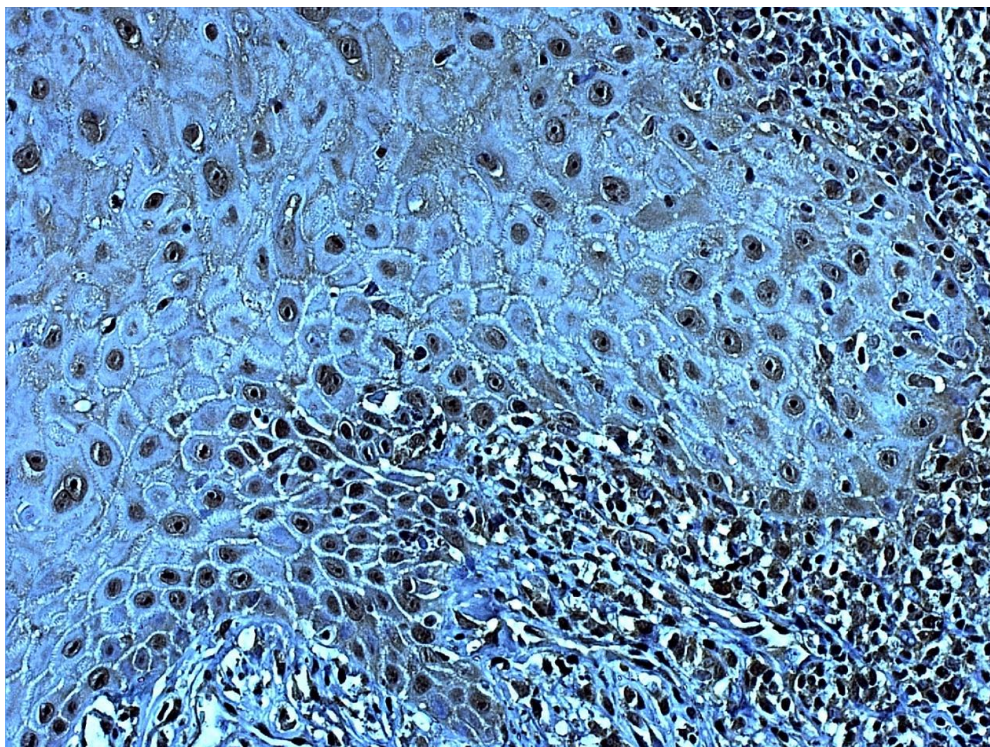
Palielinās virzienā no epidermas virsējiem slāņiem (+) uz bazālo slāni (++/+++), × 400



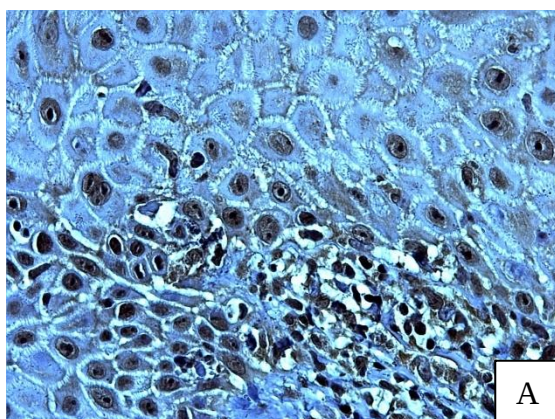
3.67. attēls. LP mikrofotogrāfija: MMP-9 ekspresija mata folikulā, × 400



3.68. attēls. LP mikrofotogrāfija: MMP-9 ekspresija sviedru dziedzeros, × 400

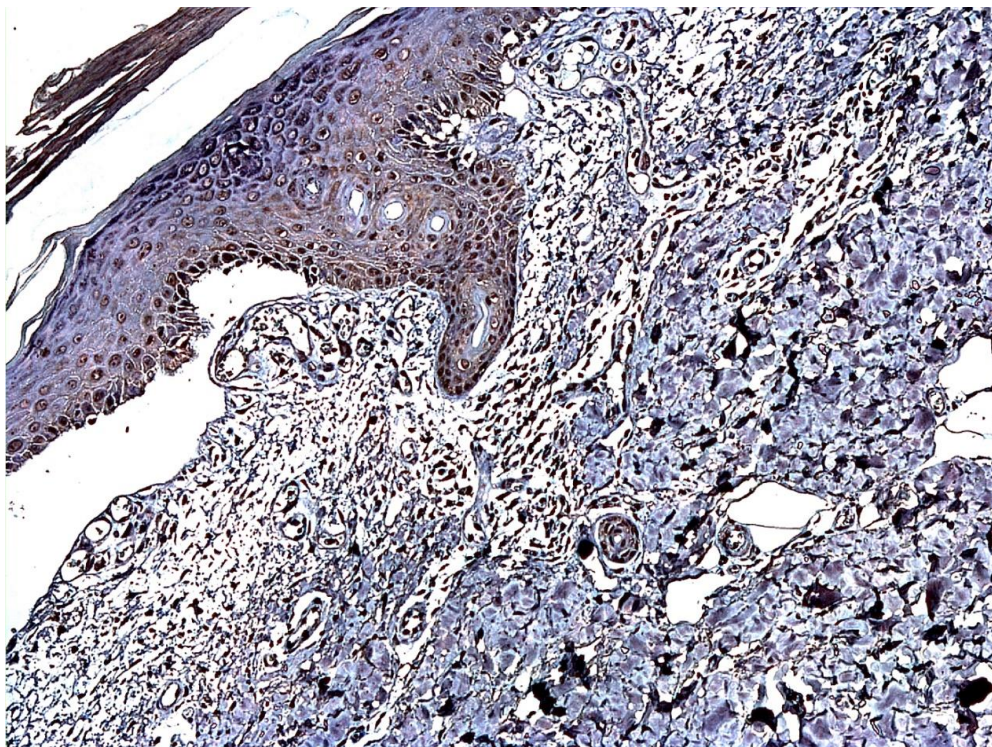


3.69. attēls. LP mikrofotogrāfija: MMP-9 ekspresija epidermā un iekaisuma infiltrātā, $\times 200$

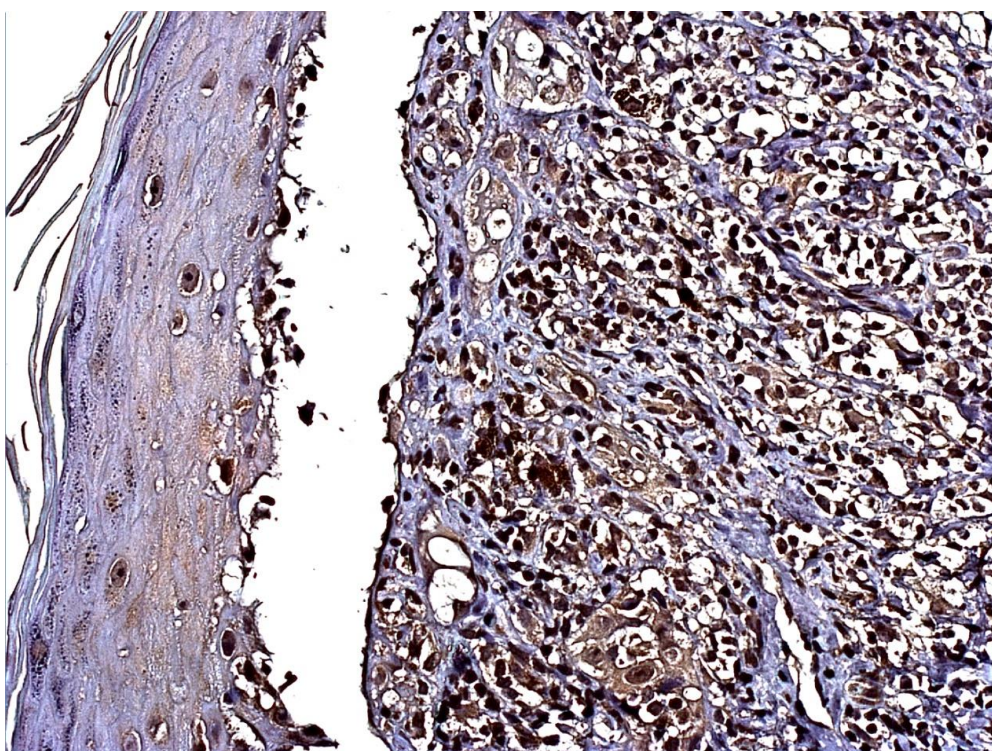


3.70. attēls. LP mikrofotogrāfija

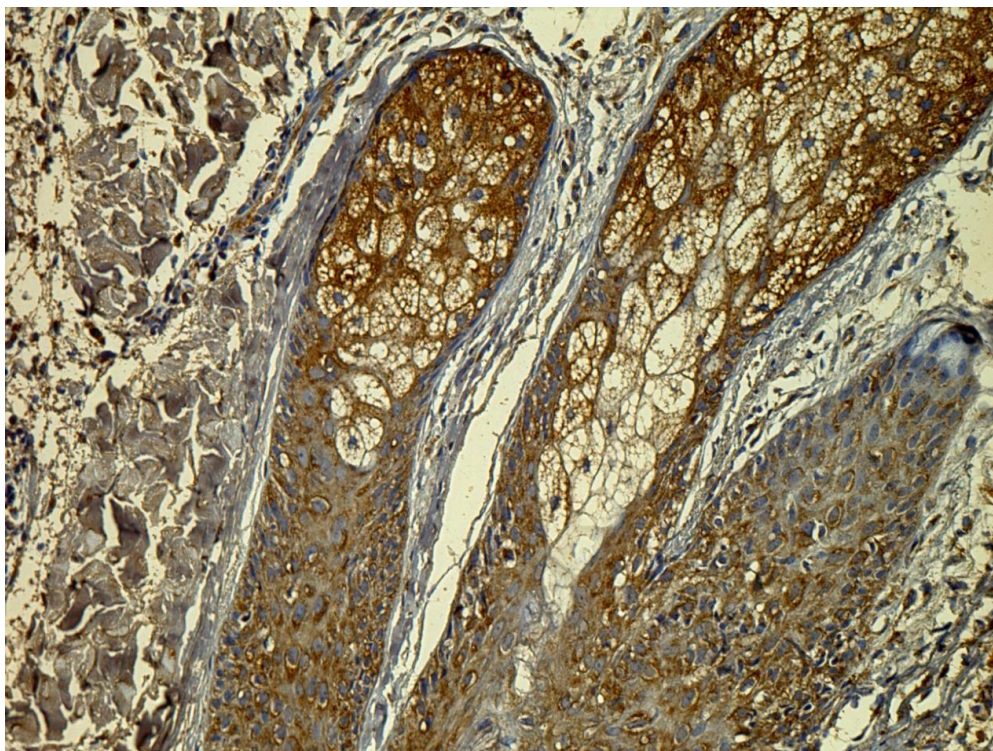
MMP-9 ekspresija epidermā (A), šūnu kontaktu bojājuma vietās (B), Hematoksilīns un eozīns, $\times 400$



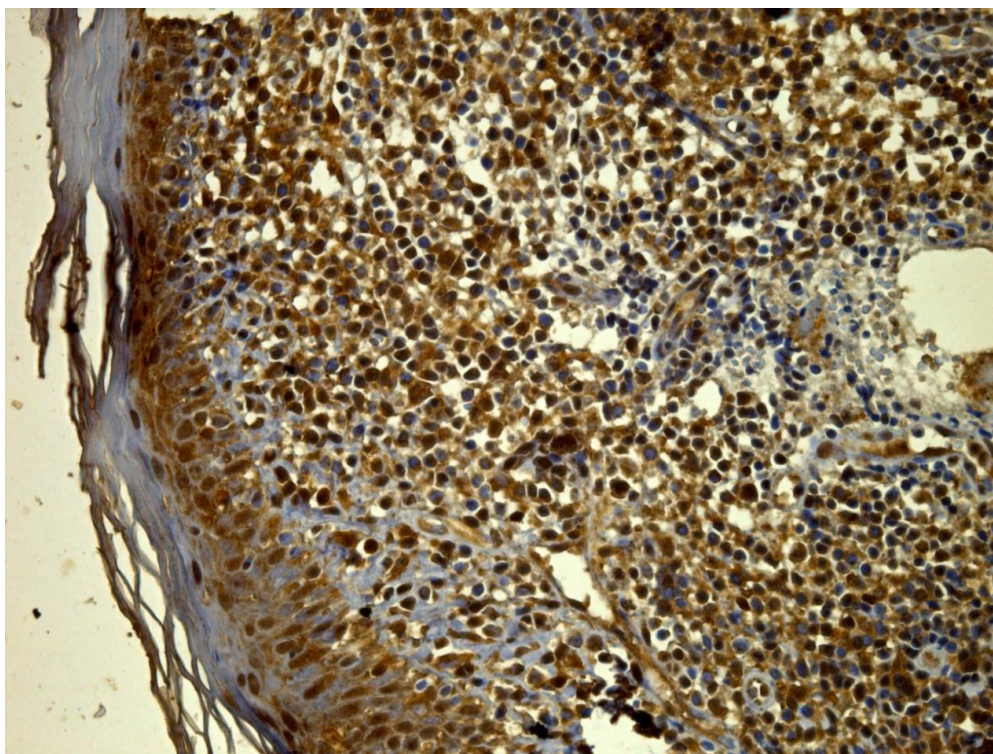
3.71. attēls. LP mikrofotogrāfija: MMP-9 ekspresija vezikulobulloza LP gadījumā, $\times 100$



3.72. attēls. LP mikrofotogrāfija: MMP-9 ekspresija vezikulobulloza LP gadījumā, $\times 200$



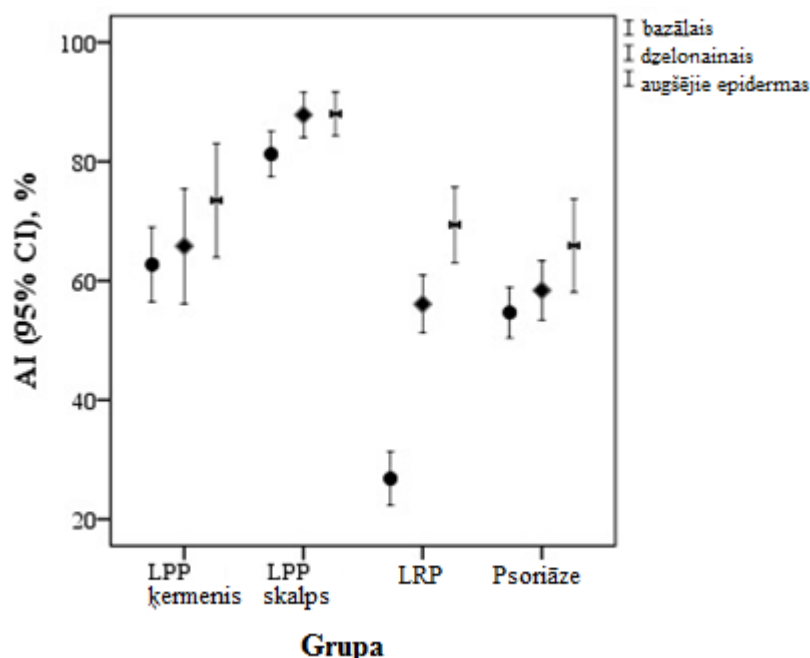
3.73. attēls. LP mikrofotogrāfija: MMP-9 ekspresija tauku dziedzeros, $\times 200$



3.74. attēls. LP mikrofotogrāfija: MMP-9 ekspresija intensīva iekaisuma gadījumā, $\times 200$

3.7. TUNEL reakcijas rezultāti un programmētās šūnu nāves novērtējums

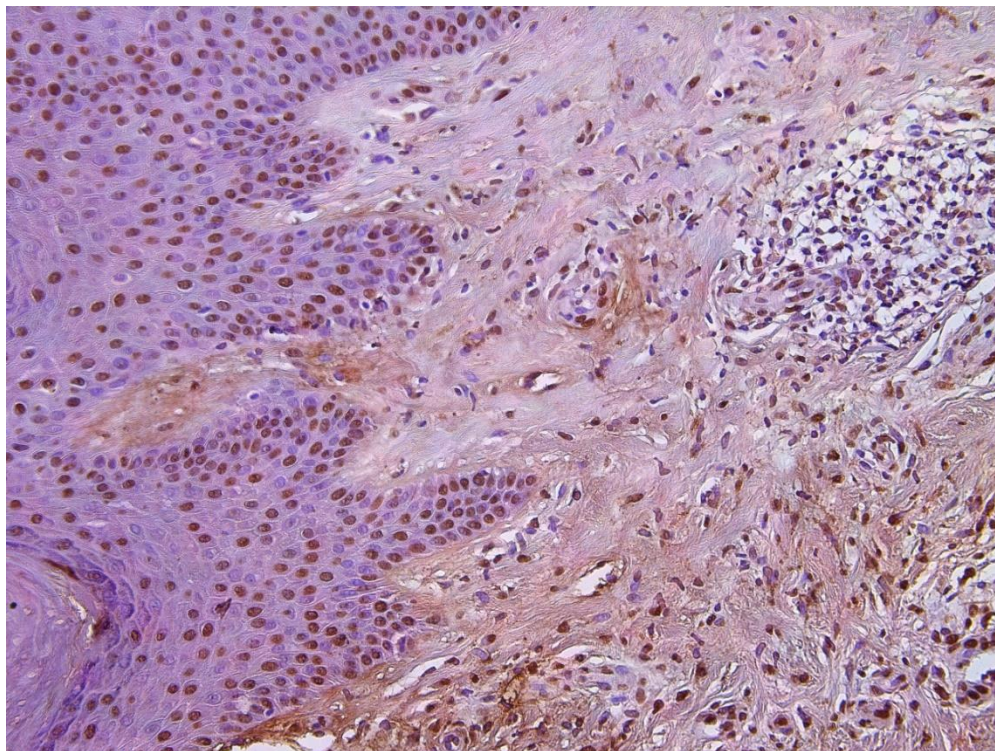
Šūnu kodolu krāsojums TUNEL metodes rezultātā novērots kā brūngans. Pētāmo grupās novēroti atšķirīgi TUNEL reakcijas rezultāti, kas apkopoti 3.75. attēlā.



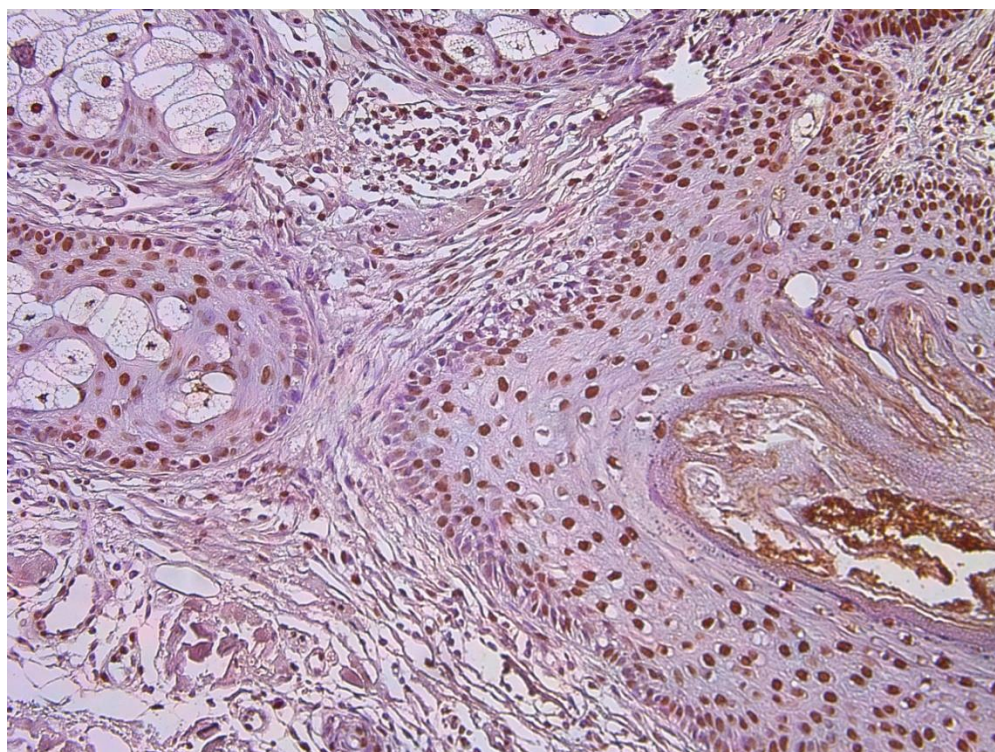
3.75. attēls. AI novērtējums LRP, LPP skalpa un ķermeņa lokalizācijā un psoriāzes pacientiem

AI bija zemāks LRP grupā (3.76. attēls) nekā LPP grupā (3.77. 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, dzelonajam un augšējam epitēlija slānim. AI dispersijas analīze (ANOVA) uzrādīja statistiski nozīmīgas atšķirības pacientu grupās bazālajā ($F = 108,7$; $p < 0,001$), dzelonajā ($F = 29,6$; $p < 0,001$) 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 dzelonajā 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.



3.76. attēls. LP mikrofotogrāfija: TUNEL+ šūnas epidermā un dermas iekaisuma infiltrātā LRP gadījumā, $\times 200$



3.77. attēls. LP mikrofotogrāfija: TUNEL+ šūnas LPP gadījumā, $\times 200$

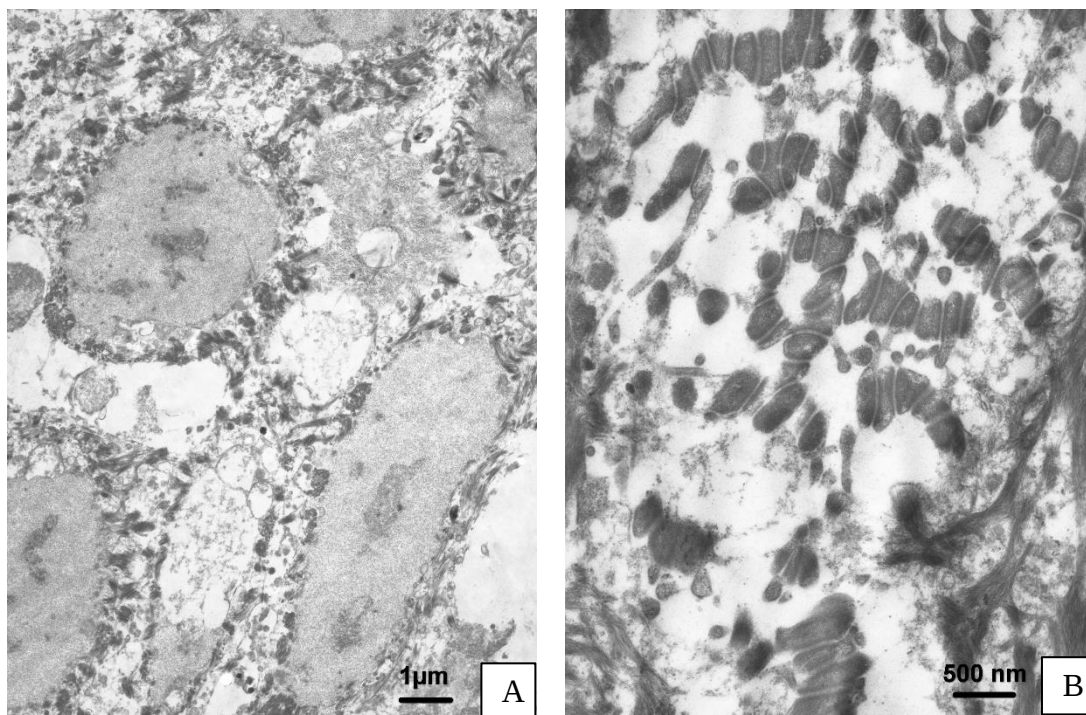
3.8. Epidermas un dermas ultrastruktūras izmaiņas *lichen planus* gadījumā

Caurstarojošā elektronu mikroskopija tika izmantota ar mērķi gūt labāku izpratni par LP patoģenēzi, izpētot 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 atradnēm. 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 diskami (3.78. attēls), un gadījuma starpšūnu telpu paplašinājumi līdz haotisi novietotiem, pavājinātiem starpdiedziņu kūlīšiem un pat atsevišķiem brīviem desmosomu kompleksiem (3.79. 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 KČ, tika novērota iekš vai starp deģenerētiem keratinocītiem, kuri tika atdalīti no zemākesošās bazālās membrānas vai atrodas augšējā dermas slānī (3.80. attēls).

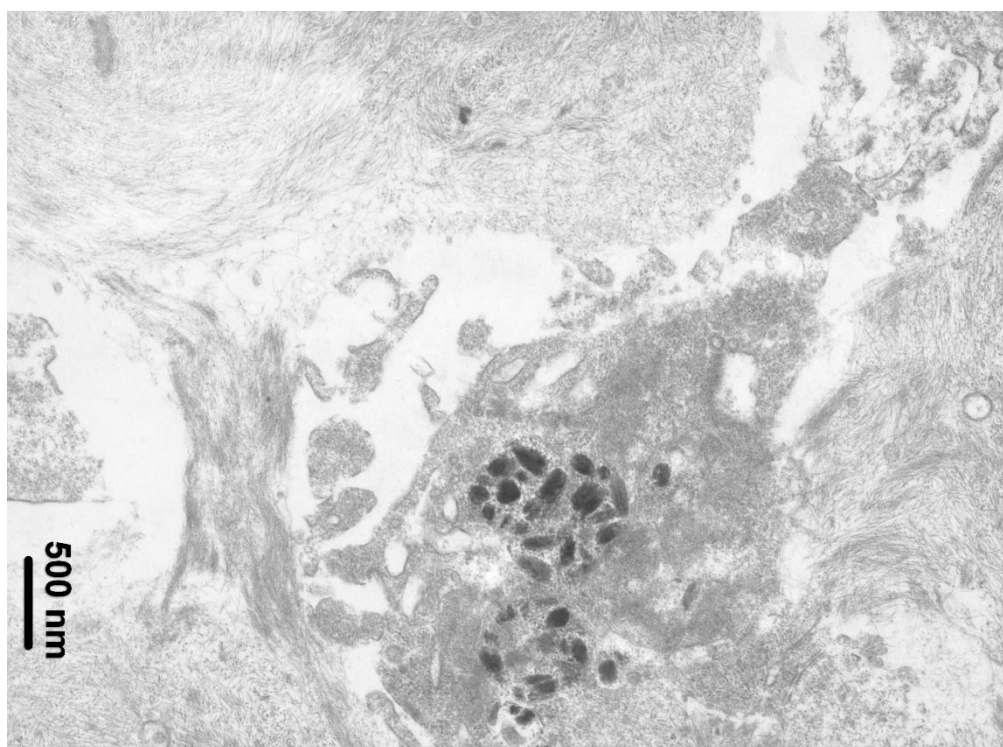


3.78. attēls. LP elektronogramma

Izteikti starpdiedziņu kūlīši, kas no citoplazmas puses iestiepjas 15-20 nm biežā desmosomas diskā, lokāls starpšūnu telpas paplašinājums, $\times 12000$



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



3.80. attēls. LP elektronogramma

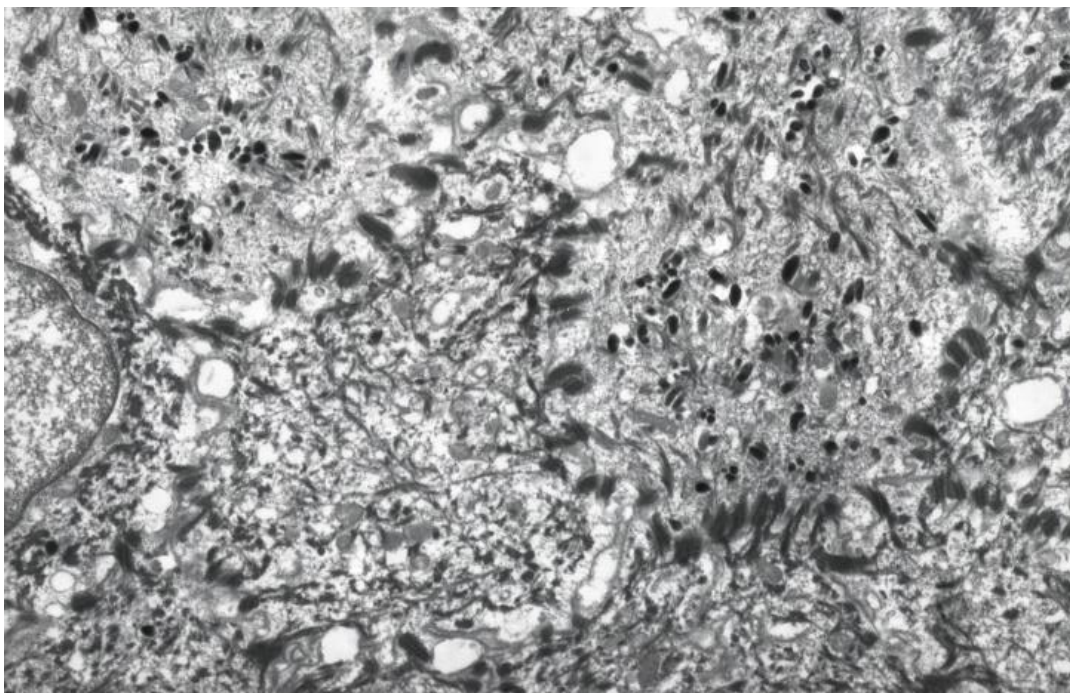
Degeneratīvi keratinocīti ar haotiski izvietotiem tonofilamentiem un retām citoplazmas organellām, $\times 12000$

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 (3.81. attēls). Tomēr epidermas dzeloņainajā slānī vairumā gadījumu šūnu kontakti labi saglabāti ar atsevišķiem strukturāliem bojājumiem (3.82. un 3.83. attēls). Audu materiālā, kur bija maz izteikts šūnu infiltrāts un lihenoids ādas bojājums, novērota saglabāta bazālā membrāna, šūnu kontakti un struktūra (3.84. attēls).



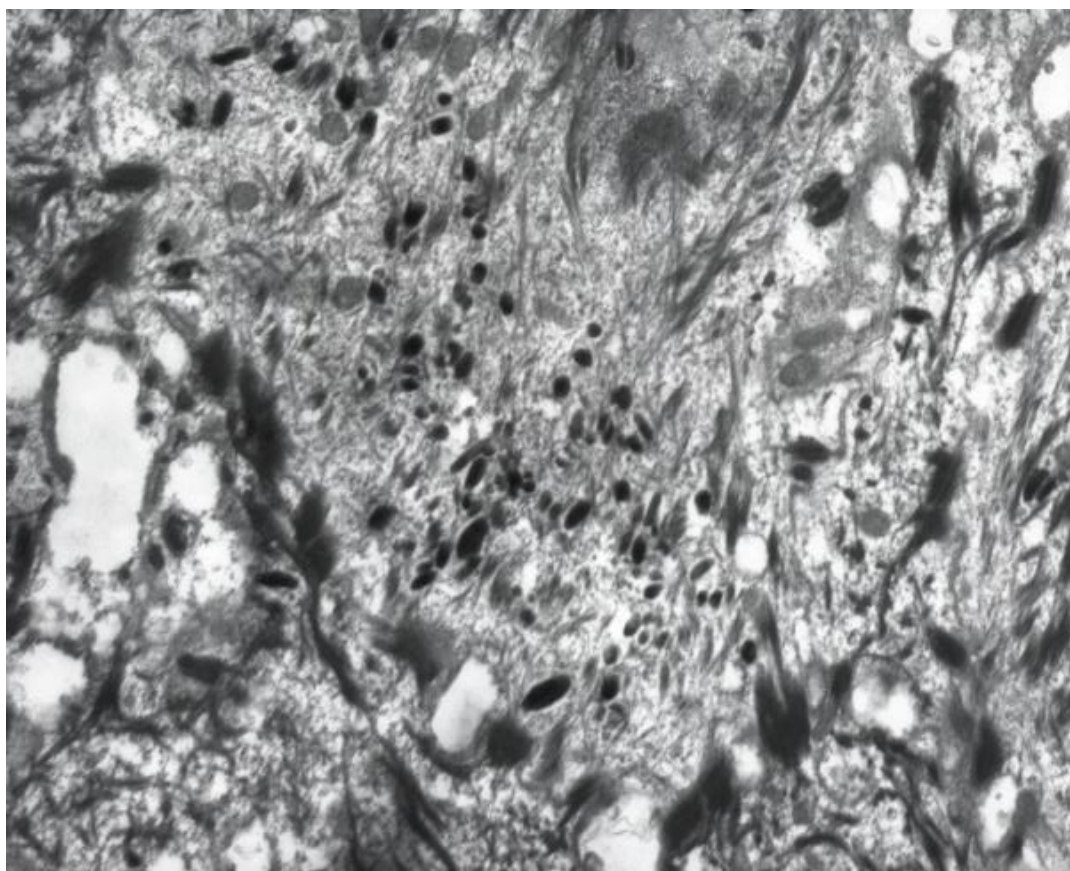
3.81. attēls. **LP elektronogramma**

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



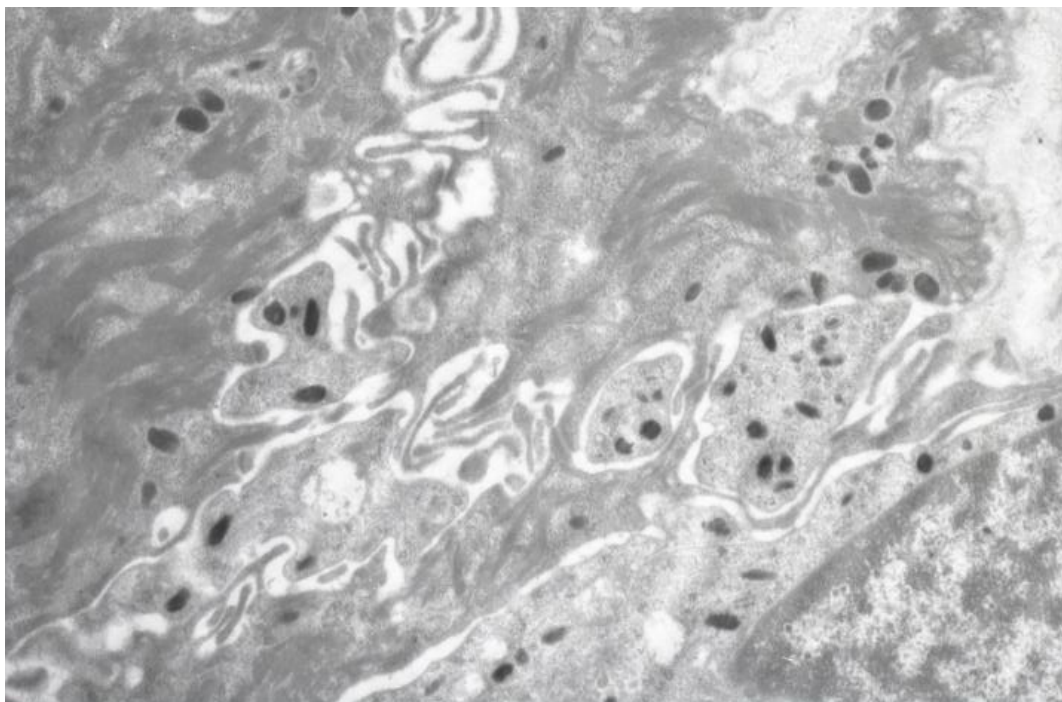
3.82. attēls. **LP elektronogramma**

Dzeloņainais slānis ar saglabātām desmosomām, kas savieno keratinocītus dažviet starpšūnu telpas paplašinājumi un brīvi desmosomālie kompleksi , $\times 6000$



3.83. attēls. **LP elektronogramma**

Dzeloņainais slānis, haotiski orientētie starpdiedziņu kūlīši keratinocītu citoplazmā, lokāli starpšūnu telpas paplašinājumi, $\times 10000$



3.84. attēls. **LP elektronogramma**

Bazālā membrāna labi saglabāta, starpkeratinocītu kontakti, × 12000

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). Pozitīva ģimenes anamnēze šajā pētījuma netika novērota nevienam pacientam. 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). Odinofāģijas vai disfāģijas gadījumā jāapsver arī specializēti otorinolaringoloģiski un endoskopiski izmeklējumi (*Le Cleach and Chosidow*, 2012). 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). LP ir niezoša dermatoze, taču daļai pacientu nav šī simptoma (*Pock et al.*, 2001) vai tā ir neintensīva rakstura (*Chen et al.*, 2015). 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 apgrūtināošs LP simptoms (*Welz-Kubiak and Reich, 2013*), kas nav pietiekami plaši pētīts.

Violetas poligonālās papulas, VT un pigmentētas makulas ir patognomiskas LP pazīmes (*Vazquez-Lopez et al., 2010*). LP klīniskā diagnoze ne vienmēr ir vienkārša un tās ietvaros ir jāveic virkne dažādu diagnožu diferencēšana, izmantojot neinvazīvas un invazīvas metodes (*Lehman et al., 2009*). Histopatoloģiskā izmeklēšana būtu jāveic diagnozes precizēšanai, bet dažos gadījumos ar biopsijas fragmentu nav pietiekoši, lai apstiprinātu slimības diagnozi, savukārt atkārtota vai arī daudz lielāka mēroga biopsija var izraisīt paliekošu rētu (*Nakamura et al., 2013*). Šādā situācijā dermatoskopija var veicināt pareizas diagnozes noteikšanu. Šādos gadījumos dermatoskopija ļauj ērti novērtēt pigmentētas un vaskulāras struktūras, kas citkārt klīniski nav redzamas. Šī metode jo īpaši nodrošina labāku asinsvadu redzamību, kā arī ļauj noteikt krāsu variācijas, kuras citkārt ir grūti fiksēt ar neapbruņotu aci – šie faktori ļāvuši dermatoskopijai iegūt ievērojamu popularitāti ādas bojājumu diagnozē vispārīgās dermatoloģijas ietvaros: šodien dermatoskopija tiek izmantota ādas infekciju un infestāciju gadījumā (entomodermatoskopija), matu un skalpa traucējumos (trihoskopija), nagu kapilāru novirzēs (kapilaroskopija) un iekaisuma ādas gadījumos (*Zalaudek et al., 2006*). 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. *Cheng Tan (2014)* ar līdzautoru grupu definēja divus jaunus dermaskopiskos modeļus, kas viņuprāt ļauj labāk raksturot VT. “Zvaigžņotās debess modelis” ir jauns jēdziens, ar kuru autori piedāvā apzīmēt puduros sakopotus, baltos folikulu punktus, un ”lapas dzīslas” modelis” apzīmējums, lai ar to raksturotu līnijas, kas stiepjas no centrālā VT dzīslas (Tan et al., 2014).

LP pēciekaišuma hiperpigmentācija nav retums pacientiem ar III-IV ādas fototipu pēc Ficpatrika klasifikācijas. Dermatoskopiski iespējams izšķirt divus dažādus LP hiperpigmentācijas tipus: brūngani izkļedēto formu (iespējams saistīta ar epidermas pigmentāciju) un dziļāko, granulāru tipu (kas atbilst pigmentācijai ādas melanofāgos). *Francisco Vázquez-López* ar domubiedriem (2003) uzskatīja, ka šiem novērojumiem piemīt zināms prognožu potenciāls, jo bojājumi ar lielāku tumšo punktu skaitu, salīdzinot ar izkļedēto brūngano pigmentāciju, parasti ir noturīgāki ($p < 0,01$)

(Vázquez-López *et al.*, 2003). Mēs noteicām, ka LP pacientiem bieži ir pēciekaisuma hiperpigmentācija, turklāt nereti tā ir dziļā granulū tipa. Pēc mūsu domām šo iezīmi varētu ietekmēt ne tikai pacienta ādas fototips, bet arī LP patogēnēze, 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 vienuviet 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. Īpaši spilgti tas ir aprakstīts pie lineāriem LP (*Vineet et al.*, 2015; *Mizukawa et al.*, 2012; *Miljkovic et al.*, 2006), kur papulas visbiežāk ir izvietotas simetriski un bilaterāli (*Khondker et al.*, 2010). Kopumā, izvērtējot pētījuma datus, visbiežākā LP lokalizācija bija kājas (39,9%) un rokas (36,2%). Ekstremitāšu ādā pēdas un plaukstas ir reta lokalizācija (*Sánchez-Pérez et al.*, 2000). Turpmāk LP izpētē šos datus būtu jāpaplašina, lai izvērtētu pacientu riskus un veicinošos faktorus, kas nosaka ādas LP lokalizāciju. Mūsu pētījumā vīriešiem un sievietēm tika noteiktas atšķirības izsitumu lokalizācijā, proti, vīriešiem biežākā LP lokalizācija bija kāju āda (43,1%, n = 28), savukārt sievietēm visbiežāk izsitumi bija galvas ādā.

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, mūsaprāt, ir iespējams izveidot ādas LP gadījumā, kompleksi izvērtējot anamnēzes datus, klīnisko ainu, dermatoskopijas un histokīmijas 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 izkļiedētu pigmentāciju, VT un dominē punktveida asinsvadi; morfoloģiski mērens infiltrāts un nereti melanofāgi. Tomēr nepieciešami plašāki grupu pētījumi slimības aktivitātes iedalījuma pilnveidošanai un gaitas prognozēšanai. Nesen veiktajos pētījumos tika rekomendēts izmantot šāda rakstura iegūtos datus slimības ārstēšanas izvēlei (Zouboulis et al., 2015; Newlands et al., 2016).

Lentveida limfocītu-histiocītu infiltrāts uz dermas un epidermas robežas un augšējā dermas slānī, bazālo šūnu deģenerācija, perēkli ar ķīļveida hipergranulozi, viegla spongioze dzeloņainajā slānī un lihenoidā epidermas reakcija (neregulāra “zāģa zobu” akantoze) tika atrasti vairākumam pacientu ar LP šajā pētījumā. Šīs patohistoloģiskas izmaiņas tiek minētas arī literatūras avotos (McKee, 1999; Wolff and Johnson., 2009), un, līdzīgi kā tas bija Poblet et al. (2006), tika atrasti dilatēti matu folikuli, ostiju hipergranuloze, limfocītu infiltrācija, perifolikulārā fibroze un infiltrācija matu folikulu *isthmus* un *infundibulum* apvidos LPP gadījumos (Poblet et al., 2006). Autori arī apgalvo, ka lihenoidu bojājumu kritēriji ir subjektīvi un tas varētu apgrūtināt noteikt diagnozi (Fitzpatrick et al., 2014). LP novēro gan klīniskas, gan morfoloģiskas līdzības ar lihenoidu displāziju (Czerninski et al., 2015). LP piemīt malignizēšanās risks, īpaši gļotādās (Irani et al., 2016), tādēļ tiek rekomendēta mūžīga izsitumu novērošana (Greaney et al., 2014; Van der Waal, 2014). Rekomendāciju par ilgstošu pacienta monitorēšanu varētu attiecināt arī uz ādas LP formām gadījumos, kad ir ilgstoša slimības aktivitāte.

LP patoģenēzē nozīmīgs ir limfocītu izraisītais epidermas bojājums, jo CD4+ un CD8+ limfocīti neatpazīst epitēlija bazālās šūnas kā normālas šūnas un aktivizē citotoksisko reakciju pret tām, izraisot apoptozi (Bascones-Martínez et al., 2015). Hronisks iekaisums ir bieži sastopams process pirms primāro audzēju attīstības vai metastāzēm (Balkwill and Mantovani, 2001; Mantovani et al., 2008). Šūnas, kas infitrē audus, izdala citokīnus un augšanas faktorus, kas potenciāli var veicināt arī audzēja šūnu augšanu (Erez and Coussens, 2011). Salīdzinot CD8+ un CD4+ šūnu populācijas, jāatzīst, ka CD8+ šūnu infiltrācija visbiežāk saistās ir labāku prognozi, salīdzinot ar CD4+ (Brigati et al., 2002). Atšķirībā no gļotādu LP, ādas LP malignizēšanās risks ir zems (Sigurgeirsson and Lindelöf, 1991;

Knackstedt et al., 2017). LP piemīt hroniska iekaisuma daba ar limfocitāru iekaisumu, kas ir atspoguļots arī šajā pētījumā. Protams, šie novērojumi nevar tikt tieši saistīti ar malignizēšanās potenciālu, taču būtiskais limfocitārais iekaisums ir vērā ņemams slimības monitorēšanas rādītājs.

Līdzīgi kā *Poblet et al.* (2006) darbā mūsu pētījuma matu folikulu ārējās maksts keratinocītus ievērojami ietekmēja iekaisuma infiltrāti, turklāt tie bija blīvi novietoti interfolikulārajā epidermā. Salīdzinājumam *Mirmirani et al.* (2005) pētījumā, kura pamatā bija 20 primārās rētojošās alopēcijas gadījumu novērtējums, netika atrastas nekādas histopatoloģiskās atšķirības starp LPP, frontālo fibrozējošo alopēciju, pseidoplikpaurību (Broka slimība) un centrālo centrifugālo alopēciju, un tika izvirzīts pieņēmums, ka matu folikulu un sviedru dziedzeru izskatam, tipam, novietojumam un iekaisuma infiltrāta izplatībai varētu būt vislielākā nozīme pacientu ar primāro rētojošo alopēciju ārstēšanā (*Mirmirani and Willey*, 2005). Šī pētījuma novērojumi liek domāt par interfolikulārās epidermas iesaistīšanos un tas atbilst citu pētnieku datiem (*Gorouhi et al.*, 2014). Neatgriezeniska matu folikulu destrukcija, kam seko to aizvietošana ar saistaudiem, ir bieži novērojama primāro rētojošo alopēciju gadījumos (*Olsen et al.*, 2003). Šī pētījuma ietvaros rutīnas histopatoloģiskajos izmeklējumos tika atrasta vidēji izteikta fibroze mata folikulu lokalizācijās slimības vēlinajās stadijās.

CK15, kurš tika analizēts vairākos pētījumos, tika pierādīts kā nespecifisks, tomēr uzticams eMFCŠs marķieris (*Kloepper et al.*, 2008). Interesanti ir tas, ka veiktais abu LPP veidu salīdzinājums uzrādīja vairākus CK15 līmeņus – vāji izteiktu, vidēji izteiktu un izteiktu, bet LRP un psoriāzes gadījumos imūnreaktivitāte parasti bija vāji izteikta. Pozitīva CK15 ekspresija tika novērota visās mata augšanas cikla stadijās, bet CK15 pozitīvas folikulārās cilmes šūnas pazuda iekaisuma skartajos folikulos, kad iestājās katagēnā fāze, šādi ļaujot autoriem secināt par CK15 marķiera klīnisko nozīmi LPP gadījumos un izskaidrot saslimšanas progresēšanu, neskatoties uz pielietoto terapiju (*Hoang et al.*, 2009; *Habashi-Daniel et al.*, 2014). Iepriekš veiktie pētījumi uzrādīja CK15 ekspresiju mata rezervuāra apvidū ārējā makstī normālas cilvēka ādas paraugos, kā arī proksimālajā *isthmus* daļā, *infundibulum* daļā, zem-rezervuāra zonas ārējā makstī, bazālajā interfolikulārajā epidermā un ekrīnajos dziedzeros (*Inoue et al.*, 2009; *Jiang et al.*, 2010; *Gao et al.*, 2014). 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 rezervuāra epiteliālo cilmes šūnu marķieris cilvēkam (*Al-Refu et al.*, 2009), tika izvēlēti šim pētījumam. Citi pētnieki parādījuši, ka rezervuāra šūnas var kalpot par karkasa veidotājiem mata folikula izveidē (*Taylor et al.*, 2000), un tika

attīstīts viedoklis, ka mata folikula rezervuāra cilmes šūnu zudums ir alopēcijas iemesls (Mobini et al., 2005; Rongioletti and Christana, 2012; Al-Refu et al., 2012). CK15 uzrādījās kā agrīnais keratinocītu diferenciācijas noteicējs, kas nosaka to pārvēršanos par epidermas vai folikulārajām šūnām (Kloepper et al., 2008). 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). Tātad, izpētot CK15 nozīmi, var apliecināt, ka izvirzītais Kloepper et al. (2008) un Inoue et al. (2009) pieņēmums par eMFCŠs marķieru izmantošanas lietderīgumu ir apstiprinājies (Kloepper et al., 2008; Inoue et al., 2009). Mata folikulu šūnu priekšteču heterogenitāte, par ko rakstīja Hoang et al. (2009), joprojām ir vērā ņemama šajā ziņā (Hoang et al., 2009). Vēl jo vairāk, ir nepieciešams atzīmēt, ka, pielietojot digitalizācijas paņēmieni imunohistoķīmisko rezultātu novērtējumam ar mērķi objektīvi noteikt pētāmos audu marķierus, tika iegūti dati, kuri pielīdzināmi manuāli iegūtajiem datiem. Līdzīgi kā citi pētnieki neatrada statistiskas atšķirības starp rezultātiem, kuri iegūti manuāli un digitālā veidā (Wilbur et al., 2015; Swiderska et al., 2015). Tomēr izskatās, ka, izmantojot digitālo metodi, jābūt piesardzīgam, lai samazinātu mainīgumu ietekmējošos avotus (Gavrielides et al., 2014) un izvairītos no datu apjoma palielināšanas un līdz ar to arī atšifrējuma grūtībām, veidojot laba dizaina datu bāzes (Yagi et al., 2016). 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. Ir vērts atzīmēt, ka šajā kontekstā šī pētījuma rezultāti sakrīt ar Harries un viņa līdzautoru (2013) izvirzīto hipotēzi par LPP iekaisuma inducēto eMFCŠs nāvi (Harries et al., 2013). Saskaņā ar viņu pieņēmumu, unikālā vieta, kas paredzēta šīm šūnām – mata folikula rezervuārs, tiek iznīcināta un izveidotā imūnā privilēģija vairs nedarbojas. Pie tam smags perifolikulāro limfocītu izraisītais keratinocītu bojājums, kas ir vairāk izteikts, kad tam seko enzīmu vadīta ekstracelulārās matricas remodelēšana un degradācija, kas notiek LPP gadījumos, ierosina domu par augstākminētā lomu rētojošās alopēcijas attīstībā. Šajā pētījumā tiek izteikts viedoklis, ka CK15 pozitīvo šūnu noteikšana

līdz ar limfocitāro infiltrātu ietekmi uz mata folikula infundibulo-istmisko rezervuāra daļas novērtēšanu var tikt izmantota kā prognostiskā metode rētojošās alopecijas gadījumā.

Lai gan šķietami S100 olbaltumvielas nav aktīvi enzīmi, tās saistoties ar citām olbaltumvielām, maina to bioloģisko aktivitāti (Zimmer and Van Eldik, 1986). Citotoksiska aktivitāte piemīt S100A4, S100A7, S100A8/A9, S100A11, S100A12, S100B un citiem proteīniem, kļūstot par bīstamiem signāliem, aktivizējot citas imūnās un endotēlija šūnas un nosakot šūnu bojājumu (Ehrchen et al., 2009; Foell et al., 2007). Slimības, kas saistītas ar izmainītu S100 proteīnu ekspresijas līmeni, var iedalīt četrās kategorijās: sirds slimības, centrālās nervu sistēmas slimības, iekaisīgās slimības un audzēji. Iekaisīgās slimības saistās ar izmainītu S100A8/A9 un S100A12 ekspresiju, savukārt pie psoriāzes tiek minētas S100A7 un S100A7L1/A15 (Marenholz et al., 2004). Šo proteīnu saistība ar deģeneratīviem un autoimūniem procesiem rada interesi par jauniem, iespējamiem, terapeitiskajiem, mērķiem (Fritz et al., 2010). Anti-S100 antivielu atpazīst epidermālos melanocītus un LŠ, kā arī dermas histiocītus. Citi autori rūpīgi izpētīja LŠ (Langerin+, CD1a+) veidojošās DŠ apakšgrupas, kas atrodas epidermā, kopā ar intersticiālajām DŠ, precīzāk, vietējās dermālās mioīdās DŠ (CD11c+, CD1c+), plazmacitoīdās asins DŠ (BDCA-2+, CD123+) un dermas populācijas DŠ – CD14+ CD11c+ DŠ, kas atrodamas normālajā ādā, un izvirzīja domu, ka ādas saslīmšanas raksturo noteikts DŠ profils (Johnson-Huang et al., 2009; Steinman, 2012). Laika gaitā tika izpētītas daudzas LŠ ietekmes uz perifērajām T-šūnām, ādā esošo atmiņas T-limfocītu aktivāciju, aizsardzības funkciju pret patogēniem un ādas atjaunošanos (Romani et al., 2010; Klechevsky, 2013). Šajā pētījumā tika analizēti imūnhistoķīmiskās S100 noteikšanas rezultāti LP gadījumos, pētītas intraepiteliālās LŠ un dermas DŠ un mūsu atrades 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. Hroniskam limfocitāram iekaisumam un S100 proteīna klātesamībai iespējams ir pastiprinoša savstarpēja mijiedarbība (Lukanidin and Sleeman, 2012). 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 saslīmšanas remisijas iestāšanos. Tomēr dermatozu gadījumā S100 proteīna ekspresija ir lielāka nekā slimības neskartā ādā (Makino et al., 2014). 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). MMP ietekmē arī šūnu kontaktus, ierosinot olbaltumu šķelšanu (Yong et al., 2007), audu dzīšanas procesus (Costa et al., 2017), angiogēnēzi un šūnu bojāeju (Nagase and Woessner, 1999). Bazālo keratinocītu bojāeja un šūnu kontaktu zudums ir raksturīgs LP morfofunkcionālais rādītājs, kas mūsaprāt korelē ar pastiprināto MMP-9 imūnreaktivitāti ādā. Zināms, ka MMP-9 tiek novērots lielākā daudzumā serumā (Kessel et al., 2005) un intensīvāk ekspresējas audos (Goździalska et al., 2016) pie ādas slimībām un, iespējams, korelē ar slimības aktivitāti (Dilek et al., 2016). 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). Gunduz et al. (2006) pētījumā MMP-9 ekspresija tika demonstrēta iekaisuma infiltrātā. Mūsu rezultāti atbilst Gunduz pētījuma datiem (Gunduz et al., 2006). MMP-9 izdalīšanās pazemināšanos vezikulobulloza LP gadījumā var skaidrot ar smagu keratinocītu bojājumu malpīgija 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.

Pieejamās literatūras analīze parāda, ka tika pētīta enzimatiskā remodelēšana, ko izraisījusi MMP-9, izpētot MMP lomu mutes dobuma LP malignizācijā (Chen et al., 2008). Tika pierādīts, ka ādas LP (Sigurgeirsson and Lindelöf, 1991) malignizācijas risks ir ļoti zems salīdzinājumā ar gadījumiem, kad tiek iesaistīta gļotāda (Barbagli et al., 2006). Ir nepieciešams veikt vairāk pētījumu, lai izskaidrotu MMP-9 lomu malignizācijas procesā.

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*) (Kawashimaa et al., 2004; Gunduz et al., 2006; Toberer et al., 2013). Šī pētījuma rezultāti attiecībā uz izpētītiem psoriātiskās ādas paraugiem atbilst minētās literatūras datiem, kuros tiek izvirzīta doma, ka psoriāzi raksturo izmainīta keratinocītu diferenciācija un dabīgo apoptotisko procesu bremsēšana. Noteiktā mērā TUNEL pozitivitāti var saistīt ar keratinocītu hiperproliferāciju, kad aktīvi replicējošās DNS ir vairāk vai tā ir vieglāk nosakāma.

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 atbilžu nozīmi, kas izpaužas kā keratinocītus balstošās bazālās membrānas bojājumi, šūnu citoskeleta izmaiņas un starpšūnu kontaktu zudums.

PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Pacienti 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. Pacienti ar klīniski noteiktu LP rekomendēts veikt ādas biopsiju un audu histohimisku analīzi, lai noteiktu slimības klīniski morfoloģisko apakštipu, kas ir nozīmīgs slimības gaitas un prognozes noteikšanai.
3. Pacienti ar folikulāro LP, papildus rutīnas histohimiskai 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 alopēcijas attīstību.
4. Pacienti ar ādas LP rekomendēts lietot dermatoskopiju diagnostiskos nolūkos, nosakot raksturīgos diagnostiskos parametrus: ādas fona krāsa, Vikhema tīkliņš, asinsvadu morfoloģija un novietojums, ādas hiperpigmentācija.
5. Pacienti ar ādas LP rekomendēts lietot dermatoskopiju prognostiskos nolūkos, nosakot hiperpigmentācijas tipus ādā. Dermatoskopiski iespējams izšķirt divus dažādus LP hiperpigmentācijas tipus: brūngani izkļedēto formu, kas lokalizējas epidermā un granulu tipa, kas atbilst dermas melanofāgiem un ir noturīgāki salīdzinājumā ar virspusējo izkļedēto pēciekaisuma hiperpigmentāciju.
6. Pacienti ar ādas LP rekomendēts noteikt slimības aktivitāti, pamatojoties uz iegūtajiem klīniskajiem, dermatoskopijas un histohimijas 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 izkļedētu pigmentāciju, Vikhema tīkliņu un dominē punktveida asinsvadi; morfoloģiski ar mērenu infiltrāciju un nereti melanofāgiem.

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 izkļedēta 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 eozinofīliem 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 šī 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. Pacienti 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 SARAKSTS

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. Abreu Velez, A. M., Howard, M. S. and Pereyo, N. 2015. Palmar and plantar lichen planus: a case report and review of the literature. *An Bras Dermatol*. 90(3 Suppl 1), 175–177.
4. Al-Mohaya, M. A. M., Al-Otaibi, L., Al-Harhi, F., Al Bakr, E., Arfin, M. and Al-Asmari, A. 2016. Association of genetic polymorphisms in interferon- γ , interleukin-6 and transforming growth factor- β 1 gene with oral lichen planus susceptibility. *BMC Oral Health*. 16(1), 76.
5. Al-Mutairi, N. and El-Khalawany, M. 2010. Clinicopathological characteristics of lichen planus pigmentosus and its response to tacrolimus ointment: An open label, non-randomized, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 24, 535–540.
6. Al-Refu, K. 2012. Stem cells and alopecia: a review of pathogenesis. *Br J Dermatol*. 167, 479–484.
7. 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.
8. Aminzadeh, A., Jahanshahi, G. and Ahmadi, M. 2013. A retrospective comparative study on clinico-pathologic features of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Dent Res J*. 10(2), 168–172.
9. Ankad, B. S. and Beergouder, S. L. 2016. Hypertrophic lichen planus versus prurigo nodularis: a dermoscopic perspective. *Dermatol Pract Concept*. 6(2), 9–15.
10. Arndt, K. A. 1993. Lichen planus. In: T. B. Fitzpatrick, A. Z. Eisen, K. Wolff, I. M. Freedberg and K. F. Austen, eds. *Dermatology in General Medicine*. New York: Mc-Graw-Hill, 1134–1143.
11. Arora, S. K., Chhabra, S. and Saikia, U. N. 2014. Lichen planus: a clinical and immuno-histological analysis. *Indian J Dermatol*. 59, 257–261.
12. Atzmony, L., Reiter, O., Hodak, E., Gdalevich, M. and Mimouni, D. 2016. Treatments for Cutaneous Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 17(1), 11–22.
13. Audhya, M., Varughese, J. S. and Nakhwa, Y. C. 2014. Verrucous lichen planus: a rare presentation of a common condition. *Dermatol Reports*. 6(1), 5113.
14. 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]
15. Balkwill, F. and Mantovani, A. 2001. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 357, 539–545.
16. Barbagli, G., Palminteri, E., Mirri, F., Guazzoni, G., Turini, D. and Lazzeri, M. 2006. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. *J Urol*. 175(4), 1359–1363.
17. Bardazzi, F., Fanti, P. A., Orlandi, C., Chierigato, C., Misciali, C. 1999. Psoriatic scarring alopecia: observations in four patients. *Int J Dermatol*. 38(10):765-768.
18. Bascones-Ilundain, C., Gonzalez-Moles, M. A., Esparza, G., Gil-Montoya, J. A. and Bascones-Martinez, A. 2007. Significance of liquefaction degeneration in oral lichen planus: a study of its relationship with apoptosis and cell cycle arrest markers. *Exp Dermatol*. 32, 556–563.
19. Bascones-Martínez, A., García-García, V., Meurman, J. H. and Requena-Caballero, L. 2015. Immune-mediated diseases: what can be found in the oral cavity? *Int J Dermatol*. 54(3), 258–270.
20. 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.
21. Birkedal-Hansen, H., Moore, W. G. I., Bodden, M. K., Windsor, L.J., Birkedal-Hansen, B., DeCarlo, A. and Engler, J. A. 1933. Matrix metalloproteinases: A review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 4, 197–250.
22. 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.
23. Bowling, J. 2012. Non-melanocytic lesions. In: J. Bowling, ed. *Diagnostic Dermoscopy: The Illustrated Guide*. West Sussex: Wiley-Blackwell, 59–91.
24. Boyd, A. S. and Neldner, K. H. 1990. The isomorphic response of Koebner. *Int J Dermatol*. 29, 401–410.
25. Boyd, A. S. and Neldner, K. H. 1991. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol*. 25, 593–619.

26. 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.
27. Braun, R. P., Rabinovitz, H. S., Krischer, J., Kreusch, J., Oliviero, M., Naldi, L., Kopf, A. W. and Saurat, J. H. 2002. Dermoscopy of pigmented seborrheic keratosis: a morphological study. *Arch Dermatol.* 138, 1556–1560.
28. Brigati, C., Noonan, D. M., Albini, A. and Benelli, R. 2002. Tumors and inflammatory infiltrates: friends or foes. *Clin Exp Metastasis.* 19, 247–258.
29. 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.
30. Burgdorf, W. H. and Plewig, G. 2014. Who Described Civatte Bodies? *J Cutan Pathol.* 41, 340–346.
31. Busam, K. J. and Goldblum, J. R. 2010. Dermatopathology: A Volume in a Series: Foundations in Diagnostic Pathology. *Philadelphia: Saunders Elsevier.*
32. Campos-do-Carmo, G. and Ramos-e-Silva, M. 2008. Dermoscopy: basic concepts. *Int J Dermatol.* 47, 712–719.
33. 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.
34. Celis J. E. 1994. Electron Microscopy. In: J. E. Celis, ed. *Cell Biology: A Laboratory Handbook.* 2nd ed. *San Diego: Academic Press*, 103–205.
35. Celis, J. E. 1994. Histochemistry. In: J. E. Celis, ed. *Cell Biology: A Laboratory Handbook.* 2nd ed. *San Diego: Academic Press*, 239–255.
36. Celis, J. E. 1994. Immunocytochemistry. In: J. E. Celis, ed. *Cell Biology: A Laboratory Handbook.* 2nd ed. *San Diego: Academic Press*, 347–399.
37. Cevasco, N. C, Bergfeld, W. F., Remzi, B. K. and de Knott H. R. 2007. A case-series of 29 patients with lichen planopilaris: The Cleveland Clinic Foundation experience on evaluation, diagnosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 57, 47–53.
38. Chang, J. Y., Chiang, C. P., Hsiao, C. K. and Sun, A. 2009. Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 38, 48–54.
39. Chaudhary, S. 2004. Psychosocial stressors in oral lichen planus. *Aust Dent J.* 49, 192–195.
40. Chen, L. L., Dusza, S. W., Jaimes, N. and Marghoob, A. A. 2015. Performance of the First Step of the 2-Step Dermoscopy Algorithm. *JAMA Dermatol.* 151(7), 715–721.
41. Chen, S., Sun, W., Zhou, G., Chen, S. and Lu, X. 2015. Lichen planus pigmentosus-inversus: report of three Chinese cases and review of the published work. *J Dermatol.* 42(1), 77–80.
42. Chen, Y., Zhang, W., Geng, N., Tian, K. and Windsor, L. J. 2008. MMPs, TIMP-2, and TGF- β 1 in the cancerization of oral lichen planus. *Head Neck.* 30(9), 1237–1245.
43. Chu, C-C., Di Meglio, P., Nestle, F. O. 2011. Harnessing dendritic cells in inflammatory skin diseases. *Seminars in Immunology.* 23(1), 28-41.
44. Chularojanamontri, L., Tuchinda, P., Triwongwaranat, D., Pinkaew, S. and Kulthanan, K. 2010. Diagnostic significance of colloid body deposition in direct immunofluorescence. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 76, 373–377.
45. Chung, P. I., Hwang, C. Y., Chen, Y. J., Lin, M. W., Chen, T. J., Hua, T. C., Wu, L. C., Chu, S. Y., Chen, C. C., Lee, D. D., Chang, Y. T. and Liu, H. N. 2014. Autoimmune comorbid diseases associated with lichen planus: a nationwide case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 29(8), 1570–1575.
46. Costa, O. A. A. D. Filho, Ribas, J. M. Filho, Ariede, B. L., Cavalcanti, T., Scapini J. G. S., Pasetto, C. V. 2017. *Rev Col Bras Cir.* 44(4):367-373.
47. Cotsarelis, G. 2006. Gene expression profiling gets to the root of human hair follicle stem cells. *J Clin Invest.* 116, 19–22.
48. Czerninski, R., Zeituni, S., Maly, A. and Basile, J. 2015. Clinical characteristics of lichen and dysplasia vs lichen planus cases and dysplasia cases. *Oral Dis.* 21(4), 478–482.
49. Daoud, M. and Pittelkow, M. 2012. Lichen Planus. In: L. Goldsmith, S. I. Katz, B.A. Gilchrest, A. S. Paller, D. J. Leffell, and K. Wolff, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* New York, NY, USA: McGraw-Hill.
50. Day, T., Bohl, T. G. and Scurry, J. 2015. Perianal lichen dermatoses: A review of 60 cases. *Australas J Dermatol.* 57(3), 210–215.
51. Dehesa, L. and Tosti, A. 2012. Treatment of inflammatory nail disorders. *Dermatol Ther.* 25, 525–534.

52. Dilek, F., Ozceker, D., Ozkaya, E., Tamay, Z., Yazici, M., Kesgin, S., Kocyigit, A., Guler, N. 2016. Plasma Levels of Matrix Metalloproteinase-9 in Children With Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* Nov; 8(6): 522–526.
53. 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.
54. Duque-Estrada, B., Tamler, C., Sodré, C. T., Barcaui, C. B. and Pereira, F. B. 2010. Dermoscopy patterns of cicatricial alopecia resulting from discoid lupus erythematosus and lichen planopilaris. *An Bras Dermatol.* 85, 179–183.
55. 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.
56. Ehrchen, J. M., Sunderkotter, C., Foell, D., Vogl, T. and Roth, J. 2009. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol.* 86, 557–566.
57. Eisen, D. 2002. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral Lichen Planus: a study of 723 patients. *J Am Acad of Dermatol.* 46(2), 207–214.
58. Emad, Y., Ragab, Y. and El-Shaarawy, N. 2012. Lichen planus in association with adult-onset still's disease successfully treated with mycophenolatemofetil. *J Rheumatol.* 39(6), 1305–1306.
59. Erez, N. and Coussens, L. M. 2011. Leukocytes as paracrine regulators of metastasis and determinants of organ-specific colonization. *Int J Cancer.* 128, 2536–2544.
60. Ernst, N., Yay, A., Bíró, T., Tiede, S., Humphries, M., Paus, R. and Kloepper, J. E. 2013. β 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.
61. Farhi, D. and Dupin, N. 2010. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 28(1), 100–108.
62. Fitzpatrick, S. G., Honda, K. S., Sattar, A. and Hirsch, S. A. 2014. Histologic lichenoid features in oral dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 117, 511–520.
63. 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.
64. Fleming, J. M., Ginsburg, E., Oliver, S. D., Goldsmith, P. and Vonderhaar, B. K. 2012. Hornerin, an S100 family protein, is functional in breast cells and aberrantly expressed in breast cancer. *BMC Cancer.* 12, 266.
65. Foell, D., Wittkowski, H., Vogl, T. and Roth, J. 2007. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Biol.* 81, 28–37.
66. Fox, B. J. and Odom, R. B. 1985. Papulosquamous diseases: a review. *J Am Acad Dermatol.* 12(4), 597–624.
67. Friedman, P., Sabban, E. C., Marcucci, C., Peralta, R. and Cabo, H. 2015. Dermoscopic findings in different clinical variants of lichen planus. Is dermoscopy useful? *Dermatol Pract Concept.* 5(4), 51–55.
68. Fritz, G., Botelho, H. M., Morozova-Roche, L. A. and Gomes, C. M. 2010. Natural and amyloid self-assembly of S100 proteins: structural basis of functional diversity. *FEBS J.* 277(22), 4578–4590.
69. Gaber, M. A., Maraee, A. H., Alsharaky, D. R. and Azeem M. H. 2014. Immunohistochemical expression of perforin in lichen planus lesions. *Ultrastruct Pathol.* 38(6), 413–419.
70. Gaertner, E. and Elstein, W. 2012. Lichen planus pigmentosus-inversus: Case report and review of an unusual entity. *Dermatol Online J.* 18(2), 11.
71. Gao, Y., Li, M., Zhang, X, Bai, T., Chi, G., Liu, J. Y., Li, Y. 2014. Isolation, culture and phenotypic characterization of human sweat gland epithelial cells. *Int J Mol Med.* 34, 997–1003.
72. 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.
73. Gavrielides, M. A., Conway, C., O'Flaherty, N., Gallas, B. D., Hewitt, S. M. 2014. Observer performance in the use of digital and optical microscopy for the interpretation of tissue-based biomarkers. *Anal Cell Pathol (Amst).* 157308. <http://doi.org/10.1155/2014/157308>
74. Gawkrödger, D. J., Stavropoulos, P. G., McLaren, K. M. and Buxton, P. K. 1989. Bullous lichen planus and lichen planus pemphigoides - Clinico-pathological comparisons. *Clin Exp Dermatol.* 14, 150–153.

75. Gerlicz-Kowalczyk, Z. A., Torzecka, J. D., Kot, M. and Dzionkowska-Bartkowiak, B. 2016. Atypical clinical presentation of lichen planus bullous in a systemic sclerosis patient. *Postepy Dermatol Alergol.* 33(5), 389–391.
76. Gewirtzman, A. J. and Braun, R. P. 2003. Computerized digital dermoscopy. *J Cosmet Dermatol.* 2, 14–20.
77. Ghorbel, H. H., Badri, T., Ben Brahim, E., Fenniche, S., Benmously, R. and Mokhtar, I. 2014. Lichen planus pigmentosus inversus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 80(6), 580.
78. Ghosh, A. and Coondoo, A. 2016. Lichen Planus Pigmentosus: The Controversial Consensus. *Indian J Dermatol.* 61(5): 482–486.
79. Gibson, G. E. and Murphy, G. M. 1997. Lichen planus and carcinoid tumour. *Clin Exp Dermatol.* 22(4), 180–182.
80. Gilje, O., O'Leary, P. A. and Baldes, E. J. 1953. Capillary microscopic examination in skin disease. *Arch Dermatol.* 68, 136–147.
81. 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](https://doi.org/10.1155/2014/742826) [viewed 10.03.2015.].
82. Gorsky, M., Epstein, J. B., Hasson-Kanfi, H. and Kaufman, E. 2004. Smoking habits among patients diagnosed with oral lichen planus. *Tob Induc Dis.* 2(2), 103–108.
83. Goto, M., Chiba, J., Matsuura, M., Iwaki-Egawa, S. and Watanabe, Y. 2016. Inflammageing assessed by MMP9 in normal Japanese individuals and the patients with Werner syndrome. *Intractable Rare Dis Res.* 5(2), 103–108.
84. Goździalska, A., Wojas-Pelc, A., Drąg, J., Brzewski, P., Jaśkiewicz, J., Pastuszczyk, M. 2016. Expression of metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in basal-cell carcinoma. *Molecular Biology Reports.* 43(10):1027–1033.
85. Greaney, L., Brennan, P. A., Kerawala, C., Cascarini, L., Godden, D. and Coombes, D. 2014. Why should I follow up my patients with oral lichen planus and lichenoid reactions? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 52, 291–293.
86. 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.
87. Gupta, L., Garg, A., Kharl, A. K. and Mittal, A. 2012. Lichen planus presenting as erythroderma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 78, 409–411.
88. Gupta, S. and Jawanda, M. K. 2015. Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management. *Indian J Dermatol.* 60(3), 222–229.
89. Gutte, R. and Khopkar, U. 2011. Perforating lichen planus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 77(4), 515–517.
90. Gutte, R. M. 2016. Colocalization of linear lichen planus and psoriasis vulgaris. *Indian Dermatol Online J.* 7(5), 438–440.
91. Habashi-Daniel, A., Roberts, J. L., Desai, N. and Thompson, C. T. 2014. Absence of catagen/telogen phase and loss of cytokeratin 15 expression in hair follicles in lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol.* 71(5), 969–972.
92. Halawi, A., Abbas, O. and Mahalingam, M. 2014. S100 proteins and the skin: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 28, 405–414.
93. Haliasos, E. C., Kerner, M., Jaimes-Lopez, N., Rudnicka, L., Zalaudek, I., Malvehy, J., Hofmann-Wellenhof, R., Braun, R. P. and Marghoob, A. A. 2013. Dermoscopy for the pediatric dermatologist part I: dermoscopy of pediatric infectious and inflammatory skin lesions and hair disorders. *Pediatr Dermatol.* 30(2), 163–171.
94. Harjai, B., Mendiratta, V., Kakkar, S. and Koranne, R. V. 2006. Childhood lichen planus pemphigoides-A rare entity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 20, 117–118.
95. Harries, M. J., Meyer, K., Chaudhry, I., E Kloepper, J., Poblet, E., Griffiths, C. E. and Paus, R. 2013. Lichen planopilaris is characterized by immune privilege collapse of the hair follicle's epithelial stem cell niche. *J Pathol.* 231, 236–247.
96. Harries M. J., Paus, R. 2010. The pathogenesis of primary cicatricial alopecias. *Am J Pathol.* 177(5):2152–2162.
97. 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.
98. Hoang, M. P., Keady, M. and Mahalingam, M. 2009. Stem cell markers (cytokeratin 15, CD34 and nestin) in primary scarring and non-scarring alopecia. *Br J Dermatol.* 160, 609–615.

99. Hosamane, S., Pai, M., Philipose, T. R. and Nayarmooole, U. 2016. Clinicopathological Study of Non-Infectious Erythematous Papulosquamous Skin Diseases. *J Clin Diagn Res.* 10(6): EC19-EC22.
100. 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.
101. Ikoma, A., Steinhoff, M., Ständer, S., Yosipovitch, G. and Schmelz, M. 2006. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci.* 7(7), 535–547.
102. Inoue, K., Aoi, N., Sato, T., Yamauchi, Y., Suga, H., Eto, H., Kato, H., Araki, J. and Yoshimura, K. 2009. Differential expression of stem-cell-associated markers in human hair follicle epithelial cells. *Lab Invest.* 89, 844–856.
103. Irani, S., Esfahani, A. M. and Ghorbani, A. 2016. Dysplastic change rate in cases of oral lichen planus: A retrospective study of 112 cases in an Iranian population. *J Oral Maxillofac Pathol.* 20(3), 395–399.
104. Irvine, C., Irvine, F. and Champion, R. H. 1991. Long-term follow-up of lichen planus. *Acta Derm Venereol.* 71, 242–244.
105. Isaacson, D., Turner, M. L. and Elgart, M. L. 1981. Summertime actinic lichenoid eruption (lichen planus actinicus). *J Am Acad Dermatol.* 4, 404.
106. Ismail, S. B., Kumar, S. K. and Zain, R. B. 2007. Oral lichen planus and lichenoid reactions; Etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci.* 49, 89–106.
107. Ito, M., Liu, Y., Yang, Z., Nguyen, J., Liang, F., Morris, R. J. and Cotsarelis, G. 2005. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. *Nat Med.* 11, 1351–1354.
108. Jiang, S., Zhao, L., Purandare, B. and Hantash, B. M. 2010. Differential expression of stem cell markers in human follicular bulge and interfollicular epidermal compartments. *Histochem Cell Biol.* 133, 455–465.
109. Johnson-Huang, L. M., McNutt, N. S., Krueger, J. G. and Lowes, M. A. 2009. Cytokine-producing dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory skin diseases. *J Clin Immunol.* 29(3), 247–256.
110. 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.
111. 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.
112. Kähäri, V. M. and Saarialho-Kere, U. 1997. Matrix metalloproteinases in skin. *Exp Dermatol.* 6, 199–213.
113. Kamann, S., Flaig, M. J. and Korting, H. C. 2007. Hydroxyethyl starch-induced itch: Relevance of light microscopic analysis of semi-thin sections and electron microscopy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 5(3), 204–208.
114. Kang, H., Alzolibani, A. A., Otberg, N. and Shapiro, J. 2008. Lichen planopilaris. *Dermatol Ther.* 21, 249–256.
115. Kanwar, A. J. and De, D. 2010. Lichen planus in childhood: report of 100 cases. *Clin Exp Dermatol.* 35(3), 257–262.
116. Kanwar, A. J., Dogra, S., Handa, S., Parsad, D. and Radotra, B. D. 2003. A study of 124 Indian patients with lichen planus pigmentosus. *Clin Exp Dermatol.* 28, 481–485.
117. Kastelan, M. and Massari, L. P. 2007. Focus on cell apoptosis research. *New York: Nova Publishers.*
118. 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.
119. Kazandjieva, J., Tsankov, N. 2007. Tattoos: dermatological complications. *Clin Dermatol.* 25(4), 375–382.
120. Kessel, A., Bishara, R., Amital, A., Bamberger, E., Sabo, E., Grushko, G., Grushko, G., Toubi, E. 2005. Increased plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are associated with the severity of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 35, 221–225
121. Khan, A., Farah, C. S., Savage, N. W., Walsh, L. J., Harbrow, D. J. and Sugerman, P. B. 2003. Th1 cytokines in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 32(2), 77-83.
122. Khondker, L., Wahab, M. A. and Khan, S. I. 2010. Profile of lichen planus in Bangladesh. *Mymensingh Med J.* 19(2), 250–253.
123. Kim, G. H. and Mikkilineni, R. 2007. Lichen planus actinicus. *Dermatol Online J.* 13(1), 13.
124. Kim, M. J., Choi, M., Na, S. Y., Lee, J. H. and Cho, S. 2010. Two cases of palmoplantar lichen planus with various clinical features. *J Dermatol.* 37, 985–989.

125. Kittler, H. 2007. Dermatoscopy: introduction of a new algorithmic method based on pattern analysis for diagnosis of pigmented skin lesions. *Dermatopathol Pract Concept*. 3(1), 3.
126. Kittler, H., Riedl, E., Rosendahl, C. and Cameron, A. 2008. Dermatoscopy of unpigmented lesions of the skin: a new classification of vessel morphology based on pattern analysis. *Dermatopathol Pract Concept*.
127. Klechevsky, E. Human dendritic cells — stars in the skin. 2013. *Eur J Immunol*. 43, 3147–3155.
128. 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.
129. Knackstedt, T. J., Collins, L. K., Li, Z., Yan, S. and Samie, F. H. 2015. Squamous Cell Carcinoma Arising in Hypertrophic Lichen Planus: A Review and Analysis of 38 Cases. *Dermatol Surg*. 41(12), 1411–1418.
130. Krupaa, R. J., Sankari, S. L., Masthan, K. M. K. and Rajesh, E. 2015. Oral lichen planus: An overview. *J Pharm Bioallied Sci*. 7(1), 158–161.
131. 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.
132. Kumar, V., Abbas, A. and Aster, J. 2009. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia, PA, USA: Saunders.
133. Lallas, A., Kyrgidis, A., Tzellos, T. G., Apalla, Z., Karakyrriou, 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.
134. 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.
135. Landis, M., Bohyer, C., Bahrami, S. and Brogan, B. 2008. Palmoplantar lichen planus: A rare presentation of a common disease. *J Dermatol Case Rep*. 2, 8–10.
136. Le Cleach, L. and Chosidow, O. 2012. Lichen Planus. *N Engl J Med*. 366, 723–732.
137. Lebwohl, M. 2014. Lichen Planus. In: M. G. Lebwohl, W. R. Heymann, J. Berth-Jones, and I. Coulson, eds. Treatment of skin disease. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 395–398.
138. 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.
139. Lee, S. E., Jeong, S. K. and Lee, S. H. 2010. Protease and protease-activated receptor-2 signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Yonsei Med J*. 51(6), 808–822.
140. Lehman, J. S., Tollefson, M. M. and Gibson L. E. 2009. Lichen planus. *Int J Dermatol*. 48, 682–694.
141. Li, B., Li, J. H., Xiao, T., He, C. D., Gao, X. H. and Chen, H. D. 2010. Annular atrophic lichen planus. *Eur J Dermatol*. 20, 842–843.
142. Lillie, R. D., Pizzolato, P. and Donaldson, P. T. 1976. Hematoxylin substitutes: a survey of mordant dyes tested and consideration of the relation of their structure to performance as nuclear stains. *Stain Technol*. 51(1), 25–41.
143. Lodi, G., Giuliani, M., Majorana, A., Sardella, A., Bez, C., Demarosi, F. and Carrassi, A. 2004. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. *Br J Dermatol*. 151(6), 1172–1181.
144. Lukanidin, E. and Sleeman, J. P. 2012. Building the niche: the role of the S100 proteins in metastatic growth. *Sem Cancer Biol*. 22, 216–225.
145. Lundqvist, E. N., Wahlin, Y. B., Bergdahl, M. and Bergdahl, J. 2006. Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 20, 661–666.
146. Makino, T., Mizawa, M., Yamakoshi, T., Takaishi, M. and Shimizu, T. 2014. Expression of filaggrin-2 protein in the epidermis of human skin diseases: a comparative analysis with filaggrin. *Biochem Biophys Res Commun*. 449(1), 100–106.
147. Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. and Balkwill, F. 2008. Cancer-related inflammation. *Nature*. 454, 436–444.
148. Marenholz, I., Heizmann, C. W. and Fritz, G. 2004. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem Biophys Res Commun*. 322(4), 1111–1122.

149. Martano, M., Corteggio, A., Restucci, B., De Biase, M. E., Borzacchiello, G. and Maiolino, P. 2016. Extracellular matrix remodeling in equine sarcoid: an immunohistochemical and molecular study. *BMC Vet Res.* 12, 24.
150. Masu, S., Sato, A. and Seiji, M. 1980. Electron microscopic studies on Civatte body in Riehl's melanosis. *Tohoku J Exp Med.* 131, 177–196.
151. 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.
152. McKee, P. H. 1999. *Essential skin pathology. Hong Kong: Mosby International Ltd.*
153. Meads, S. B., Kunishige, J., Ramos-Caro, F. A., Hassanein, A. M. 2003. Lichen planus actinicus. *Cutis.* 72, 377.
154. Michalska-Bankowska, A., Skrzypek-Salamon, A. and Lis-Swiety, A. 2015. Linear lichen planus along the lines of Blaschko in three adult women: Gene-environment interactions. *Clin Dysmorphol.* 24, 166–169.
155. Miljkovic, J., Belic, M., Godic, A., Klemenc, P. and Marin, J. 2006. Zosteriform lichen planus-like eruption. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.* 15, 94–97.
156. Mirmirani, P., Willey, A., Headington J. T., Sten, K., McCalmont, T. H. And Price V. H. 2005. Primary cicatricial alopecia: histopathologic findings do not distinguish clinical variants. *J Am Acad Dermatol.* 52, 637–643.
157. Mirossay, L., Chastre, E., Callebort, J., Launay, J. M., Housset, B., Zimmer, A., Abita, J. P. and Gespach, C. 1994. Histamine H2 receptors and histidine decarboxylase in normal and leukemic human monocytes and macrophages. *Am J Physiol.* 267, 602–611.
158. 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.
159. Miteva, M. and Tosti, A. 2013. Dermoscopy guided scalp biopsy in cicatricial alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 27(10), 1299–1303.
160. Mizukawa, Y., Horie, C., Yamazaki, Y. and Shiohara, T. 2012. Detection of varicella-zoster virus antigens in lesional skin of zosteriform lichen planus but not in that of linear lichen planus. *Dermatology.* 225(1), 22–26.
161. 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.
162. Mugoni, M. G., Montesu, M. A. and Cottoni, F. 1994. Lichen planus on palms and soles. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 3, 535–540.
163. Muller, S. 2011. Oral manifestations of dermatologic disease: a focus on lichenoid lesions. *Head Neck Pathol.* 5, 36–40.
164. Murzaku, E. C., Bronsnick, T. and Rao, B. K. 2014. Axillary lichen planus pigmentosus-inversus: Dermoscopic clues of a rare entity. Diagnosis: Lichen planus pigmentosus (LPP). *J Am Acad Dermatol.* 71, 119–120.
165. Nagase, H., Woessner, J. F. Jr. 1999. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem.* 274(31):21491-21494.
166. Nakamura, R., Broce, A. A., Palencia, D. P., Ortiz, N. I. and Leverone, A. 2013. Dermatoscopy of nail lichen planus. *Int J Dermatol.* 52(6), 684–687.
167. Nakano, K. and Takamatsu, S. 2001. Histamine produced by macrophage and T lymphocyte: a new type of signal transducer. *Nihon Yakurizaku Zasshi.* 118, 15–22.
168. Neppelberg, E., Johannessen, A. C. and Jonsson, R. 2001. Apoptosis in oral lichenplanus. *Eur J Oral Sci.* 109, 361–364.
169. Newlands, C., Currie, R., Memon, A., Whitaker, S. and Woolford, T. 2016. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 130(S2), 125–132.
170. Ohshima, N., Shirai, A. and Asahina, A. 2011. Coexistence of linear lichen planus and psoriasis in a single patient. *J Dermatol.* 38, 1182–1184.

171. 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.
172. Olson, M. A., Rogers, R. S. and Bruce, A. J. 2016. Oral lichen planus. *Clin Dermatol.* 34(4), 495–504.
173. Ozlu, E., Karadag, A. S., Toprak, A. E., Uzuncakmak, T. K., Gerin, F., Aksu, F., Ozakpmar, O. and Akdeniz, N. 2016. Evaluation of Cardiovascular Risk Factors, Haematological and Biochemical Parameters, and Serum Endocan Levels in Patients with Lichen Planus. *Dermatology.* 2016 Aug 11. [Epub ahead of print]
174. Parihara, A., Sharma, S., Bhattacharyab, S. N. and Singha, U. R.. 2015. A clinicopathological study of cutaneous lichen planus. *J Dermatol Dermatol Surg.* 19(1), 21–26.
175. 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.
176. Patterson, J. 2015. Lichenoid (Interface) Dermatoses. In: J. W. Patterson, ed. *Weedon's skin pathology.* 4th ed. London, UK: Churchill Livingstone, 43–45.
177. Paus, R. And Cotsarelis, G. 1999. The biology of hair follicles. *N Engl J Med.* 341, 491–497.
178. Pinkus, H. 1973. Lichenoid tissue reactions. *Arch Dermatol.* 107, 840–846.
179. Pippi, R., Romeo, U., Santoro, M., Del Vecchio, A., Scully, C. and Petti, S. 2016. Psychological disorders and oral lichen planus: matched case-control study and literature review. *Oral Dis.* 22(3), 226–234.
180. Poblet, E., Jimenez, F., Pascual, A. and Piqué, E. 2006. Frontal fibrosing alopecia versus lichen planopilaris: a clinicopathological study. *Int J Dermatol.* 45, 375–380.
181. Pock, L., Jelínková, L., Drlik, L., Abrahámová, S., Vojtechovská, S., Sezemska, D., Borodáčová, I. and Hercogová, J. 2001. Lichen planus pigmentosus-inversus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 15, 452–454.
182. Poon, F., De Cruz, R. and Hall, A. 2016. Acitretin in erosive penile lichen planus. *Australas J Dermatol.* Available from: doi: 10.1111/ajd.12506. [Epub ahead of print]
183. Popovska, M., Fidovski, J., Mindova, S., Dirjanska, K., Ristoska, S., Stefanovska, E., Radojkova-Nikolovska, V., Mitic, K. and Rusevska, B. 2016. The Effects of NBF Gingival Gel Application in the Treatment of the Erosive Lichen Planus: Case Report. *Open Access Maced J Med Sci.* 4(1), 158–163.
184. Pozdnyakova, O. and Mahalingam, M. 2008. Involvement of the bulge region in primary scarring alopecia. *J Cutan Pathol.* 35, 922–925.
185. Pranay, T., Kumar, A. S. and Chhabra, S. 2013. Civatte Bodies: A Diagnostic Clue. *Indian J Dermatol.* 58(4), 327.
186. Puri, N. 2014. Actinic Lichen Planus In A Child – A Rare Entity. *Our Dermatol Online.* 5(2), 188–189.
187. Rakowska, A. 2009. Trichoscopy (hair and scalp videodermoscopy) in the healthy female. Method standardization and norms for measurable parameters. *J Dermatol Case Rep.* 3, 14–19.
188. Rakowska, A., Slowinska, M., Kowalska-Oledzka, E., Warszawik, O., Czuwara, J., Olszewska, M. and Rudnicka, L. 2012. Trichoscopy of cicatricial alopecia. *J Drugs Dermatol.* 11(6), 753–758.
189. Raut, A. S., Prabhu, R. H. and Patravale, V. B. 2013. Psoriasis clinical implications and treatment: a review. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 30(3), 183–216.
190. Rawat, R., Mahajan, V. K., Chander, B., Mehta, K. S., Chauhan, P. S. and Gupta, M. 2016. Graham little picardi lassueur syndrome. *Our Dermatol Online.* 7(1), 114–116.
191. Reich, A., Welz-Kubiak, K. and Szepietowski, J. C. 2011. Pruritus differences between psoriasis and lichen planus. *Acta Derm Venereol.* 91(5), 605–606.
192. Rieder, E., Kaplan, J., Kamino, H., Sanchez, M. and Pomeranz, M. K. 2013. Lichen planus pigmentosus. *Dermatol Online J.* 19(12), 20713.
193. Romani, N., Clausen, B. E. and Stoitzner, P. 2010. Langerhans cells and more: langerin-expressing dendritic cell subsets in the skin. *Immunol Rev.* 234(1), 120–141.
194. Rongioletti, F., Christana, K. 2012. Cicatricial (scarring) alopecias: an overview of pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 1;13(4):247-260.

195. Rose, A. E., Patel, U., Chu, J., Patel, R., Meehan, S. and Latkowski, J. A. 2011. Erythrodermic lichen planus. *Dermatol Online J.* 17(10), 26.
196. Rubegni, P., Burrioni, M., Dell'Eva, G. and Andreassi, L. 2002. Digital dermoscopy analysis for automated diagnosis of pigmented skin lesions. *Clin Dermatol.* 20, 309–312.
197. Rubin, Raphael, Strayer, David S., Rubin, Emanuel, McDonald, Jay M. et al. 2008. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations Of Medicine. *Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins.*
198. Rudnicka, L., Olszewska, M., Rakowska, A. and Slowinska, M. 2011. Trichoscopy update 2011. *J Dermatol Case Rep.* 5(4), 82–88.
199. 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.
200. Sabouraud, R. 1910. Sur quelques points de l'anatomie pathologique du lichen plan de Wilson. *Annl Derm Syph.* 1, 491–505.
201. Sălăvăstru, C., Tiplica, G. S. 2010. Therapeutic hotline: Ulcerative lichen planus-treatment challenges. *Dermatol Ther.* 23(2), 203–205.
202. 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.
203. Salem, A., Rozov, S., Al-Samadi, A., Stegajev, V., Listyarifah, D., Kouri, V. P., Han, X., Nordström, D., Hagström, J. and Eklund, K. 2016. Histamine metabolism and transport are deranged in human keratinocytes in oral lichen planus. *Br J Dermatol.* Available from: doi: 10.1111/bjd.14995. [Epub ahead of print]
204. Sánchez-Pérez, J., Rios Buceta, L., Fraga, J. and García-Díez, A. 2000. Lichen planus with lesions on the palms and/or soles: prevalence and clinicopathological study of 36 patients. *Br J Dermatol.* 142, 310–314.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. Sehgal, V. N., Srivastava, G., Sharma, S., Sehgal, S. and Verma, P. 2011. Lichenoid tissue reaction/interface dermatitis: recognition, classification, etiology, and clinicopathological overtones. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 77(4), 418–429.
209. Sharma, A., Białynicki-Birula, R., Schwartz, R. A. and Janniger, C. K. 2012. Lichen planus: an update and review. *Cutis.* 90(1), 17–23.
210. Shim, W. H., Jwa, S. W., Song, M., Kim, H. S., Ko, H. C., Kim, M. B. and Kim, B. S. 2012. Diagnostic usefulness of dermoscopy in differentiating lichen sclerosus et atrophicus from morphea. *J Am Acad Dermatol.* 66, 690–691.
211. Shiohara, T. and Kano, Y. 2008. Lichen Planus and lichenoid dermatoses. In: L. J. Bolognia, L. J. Jorizzo and P. R. Rapini, eds. *Dermatology.* 2nd ed. *New York: Mosby Elsevier*, 159–180.
212. 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.
213. Sigurgeirsson, B. and Lindelöf, B. 1991. Lichen planus and malignancy. An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Arch Dermatol.* 127(11), 1684–1688.
214. Sousa, F. A. and Rosa, L. E. 2008. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. *Braz J Otorhinolaryngol.* 74(2), 284–92.
215. Soyer, H. P., Argenziano, G., Chimenti, S. and Ruocco, V. 2001. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *Eur J Dermatol.* 11, 270–276.
216. Stefanato, C. M. 2010. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology.* 56(1):24–38.
217. Steinman, R. M. 2012. Decisions About Dendritic Cells: Past, Present, and Future. *Annu Rev Immunol.* 30, 1–22.

218. Su, S. C. and Chung, W. H. 2014. Cytotoxic proteins and therapeutic targets in severe cutaneous adverse reactions. *Toxins*. 6(1), 194–210.
219. Sugashima, Y. and Yamamoto, T. 2012. Annular atrophic lichen planus of the lip. *Dermatol Online J*. 18(2).
220. 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.
221. 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.
222. Swiderska Z, Korzynska A, Markiewicz T, et al. Comparison of the manual, semiautomatic, and automatic selection and leveling of hot spots in whole slide images for Ki-67 quantification in meningiomas. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2015; 2015: 498746.
223. Szeberenyi, J. B., Pallinger E., Zsinko M., Pós, Z., Rothe, G., Orsó, E., Szeberényi, S., Schmitz, G., Falus, A. and László, V. 2001. Inhibition of effects of endogenously synthesized histamine disturbs in vitro human dendritic cell differentiation. *Immunol Lett*. 76, 175–182.
224. Takaishi, M., Makino, T., Morohashi, M. and Huh, N. H. 2005. Identification of human hornerin and its expression in regenerating and psoriatic skin. *J BiolChem*. 280(6), 4696–4703.
225. Tan, C., Min, S. Z., Xue, Y. and Zhu, Y. W. 2014. Spectrum of dermoscopic patterns in lichen planus: a case series from China. *J Cutan Med Surg*. 18(1), 28.
226. Tan, E., Martinka, M., Ball, N. and Shapiro, J. 2004. Primary cicatricial alopecias: clinicopathology of 112 cases. *J Am Acad Dermatol*. 50(1), 25–32.
227. Tanda, N., Mori, S., Saito, K., Ikawa, K. and Sakamoto, S. 2000. Expression of apoptotic signalling proteins in leukoplakia and oral lichen planus: quantitative and topographical studies. *J Oral Pathol Med*. 29, 385–393.
228. 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.
229. Taylor, G., Lehrer, M. S., Jensen, P. J., Sun, T. T. and Lavker, R. M. 2000. Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis. *Cell*. 102, 451–461.
230. Theodosiou, G., Papageorgiou, M., Vakirlis, E. and Mandekou-Lefaki, I. 2016. Successful treatment of hypertrophic lichen planus with betamethasone under occlusion and TCA-peelings. *Dermatol Ther*. 29(5), 338–340.
231. 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.
232. Tosti, A. 2007. Lichen planopilaris. In: A. Tosti A., ed. *Dermoscopy of Hair and Scalp Disorders with Clinical and Pathological Correlations*. London: Informa Healthcare, 98–104.
233. 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.
234. Van den Steen, P. E., Opdenakker, G., Wormald, M. R., Dwek, R. A. and Rudd, P. M. 2001. Matrix remodelling enzymes, the protease cascade and glycosylation. *Biochim Biophys Acta*. 1528, 61–73.
235. Van der Waal, I. 2014. Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 19, 386–390.
236. 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.
237. Vázquez-López, F., Manjón-Haces, J. A., Maldonado-Seral, C., Raya-Aguado, C., Pérez-Oliva, N. and Marghoob, A. A. 2003. Dermoscopic features of plaque psoriasis and lichen planus: new observations. *Dermatology*. 207(2), 151–156.
238. Vázquez-López, F., Vidal, A. M. and Zalaudek, I. 2010. Dermoscopic subpatterns of ashy dermatosis related to lichen planus. *Arch Dermatol*. 146, 110.
239. Vij, H., Vij, R., Rao, N. N., Radhakrishnan, R. and Gupta V. 2011. Quantification of colloid bodies in oral lichen planus and oral lichenoid reaction – a histochemical study. *J Clin Exp Dent*. 3(3), 207–211.
240. Vineet, R., Sumit, S., K, G. V. and Nita, K. 2015. Lichen planus pigmentosus in linear and zosteriform pattern along the lines of Blaschko. *Dermatol Online J*. 16;21(10).
241. Visse, R. and Nagase, H. 2003. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases. Structure, function and biochemistry. *Circ Res*. 92, 827.
242. Wagner, G., Rose, C. and Sachse, M. M. 2013. Clinical variants of lichen planus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 11(4), 309–319.

243. Walton, K. E., Bowers, E. V., Drolet, B. A. and Holland, K. E. 2010. Childhood Lichen Planus: demographics of a U.S. population. *Pediatr Dermatol.* 27(1), 34–38.
244. Weedon, D. 2002. Weedon's skin pathology. London: Churchill Livingstone Elsevier.
245. Welz-Kubiak, K. and Reich, A. 2013. Mediators of pruritus in lichen planus. *Autoimmune Dis.* 2013:941431.
246. Wenzel, J., Peters, B., Zahn, S., Birth, M., Hofmann, K., Küsters, D., Tomiuk, S., Baron, J. M., Merk, H. F., Mauch, C., Krieg, T., Bieber, T., Tüting, T. and Bosio, A. 2008. Gene expression profiling of lichen planus reflects CXCL9+-mediated inflammation and distinguishes this disease from atopic dermatitis and psoriasis. *J Invest Dermatol.* 128(1), 67–78.
247. Wickham, L. F. 1895. Sur un signe pathognomonique du lichen de Wilson (lichen plan) Stries et ponctuations grisâtres. *Ann Dermatol Syphiligr.* 6, 517–520.
248. Wilbur, D. C., Brachtel, E. F., Gilbertson, J. R., Jones, N. C., Vallone, J. G. and Krishnamurthy, S. 2015. Whole slide imaging for human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemistry interpretation: Accuracy, Precision, and reproducibility studies for digital manual and paired glass slide manual interpretation. *J Pathol Inform.* 6, 22. <http://doi.org/10.4103/2153-3539.157788>
249. 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.
250. Wolff, K. and Johnson, R. 2009. Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. 6th ed. New York: McGraw-Hill Professional.
251. Wollina, U., Burroni, M., Torricelli, R., Gilardi, S., Dell'Eva, G., Helm, C. and Bardey, W. 2007. Digital dermoscopy in clinical practise: a three-centre Analysis. *Skin Res Technol.* 13, 133–142.
252. Xue, S., Lei, J., Lin, D., Yang, C. and Yan, L. 2014. Changes in biological behaviors of rat dermal fibroblasts induced by high expression of MMP9. *World J Emerg Med.* 5(2), 139–143.
253. Yamauchi, M., Moriyama, M., Hayashida, J. N., Maehara, T., Ishiguro, N., Kubota, K., Furukawa, S., Ohta, M., Sakamoto, M., Tanaka, A. and Nakamura, S. 2017. Myeloid dendritic cells stimulated by thymic stromal lymphopoietin promote Th2 immune responses and the pathogenesis of oral lichen planus. *PLoS ONE.* 12(3), e0173017.
254. Yagi, Y., Riedlinger, G., Xu, X., Nakamura, A., Levy B. and John Iafrate A. J. 2016. Development of a database system and image viewer to assist in the correlation of histopathologic features and digital image analysis with clinical and molecular genetic information. *Pathol Int.* 66(2), 63–74.
255. Yong, V. W., Zabad, R. K., Agrawal, S., Goncalves da Silva A., Metz, L. M. 2007. Elevation of matrix metalloproteinases (MMPs) in multiple sclerosis and impact of immunomodulators. *J Neurol Sci.* 259(1-2):79-84.
256. Zalaudek, I. and Argenziano, G. 2006. Dermoscopy subpatterns of inflammatory skin disorders. *Arch Dermatol.* 142(6), 808.
257. Zalaudek, I., Argenziano, G., Di Stefani, A., Ferrara, G., Marghoob, A. A., Hofmann-Wellenhof, R., Soyer, H. P., Braun, R. and Kerl, H. 2006. Dermoscopy in general dermatology. *Dermatology.* 212, 7–18.
258. 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.
259. Zimmer, D. B. and Van Eldik, L. J. 1986. Identification of a molecular target for the calcium-modulated protein S100. Fructose-1,6-bisphosphate aldolase. *J Biol Chem.* 261, 11424–11428.
260. Zouboulis, C. C., Desai, N., Emtestam, L., Hunger, R. E., Ioannides, D., Juhász, I., Lapins, J., Matusiak, L., Prens, E. P., Revuz, J., Schneider-Burrus, S., Szepietowski, J. C., van der Zee, H. H. and Jemec, G. B. 2015. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 29(4), 619–644.

PUBLIKĀCIJAS UN PREZENTĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Zinātniskie raksti (3)

1. **Leguša, I.**, Groma, V., Mikažāns, I., Hartmane, I. 2012. Matrices metaloproteināzes 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 - Ultrapath 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 annual 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. Association of lichen planus with human herpesvirus type 6 – new implications for therapy. *40th annual 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 annual 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 dermaskopiskās 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 Ingnāram 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 Purviga	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 klīnisko variantu morfoloģiskā un dermaskopiskā izpēte slimības gaitas prognozēšanas un ārstēšanas uzlabošanai”.

Iesniegšanas 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. med., asoc. prof.

Paraksts



Ētikas komitejas sēdes datums: 27.09.2012.