

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист Департамента
здравоохранения города Москвы
по дерматовенерологии и
косметологии

_____ Н.Н. Потекаев

«12» сентября 2020 г.



РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 20

Чашин
30 сентября 2020
«30» сентября 2021 г.



**КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА**

Методические рекомендации № 131

Москва 2021

УДК 616.516.
ББК 55.83.

Организация-разработчик:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» (далее – ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ)

Авторы-составители:

Потекаев Н.Н. – директор ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, доктор медицинских наук, профессор;

Жукова О.В. – главный врач ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, доктор медицинских наук, профессор;

Терещенко А.В. – ведущий научный сотрудник отдела научно-прикладных методов исследования, врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, кандидат медицинских наук;

Джапуева А.Я. – младший научный сотрудник отдела научно-прикладных методов исследования, врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ;

Катунина О.Р. – главный научный сотрудник отдела научно-прикладных методов исследования, врач-патологоанатом ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, доктор медицинских наук;

Фриго Н.В. – руководитель отдела научно-прикладных методов исследования ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, доктор медицинских наук.

Рецензенты:

Корсунская И. М. – руководитель лаборатории физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», доктор медицинских наук, профессор;

Гомберг М. А. – главный научный сотрудник ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, доктор медицинских наук, профессор.

Предназначение: В методических рекомендациях подробно описываются клиническая характеристика, дифференциальная диагностика поражений кожи и слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае. Учитывая отсутствие стандартов лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, особое внимание уделено методам лечения с учетом формы и степени тяжести заболевания, разработанным на основе многолетнего опыта. Методические рекомендации позволяют повысить знания врачей при постановке диагноза (особенно при изолированном поражении слизистой) и оказании помощи таким пациентам.

Методические рекомендации предназначены для врачей общей практики, врачей дерматовенерологов, стоматологов и оториноларингологов.

Методические рекомендации разработаны в рамках выполнения темы НИР «Диагностика, лечение, тактика ведения пациентов с заболеваниями кожи и подкожножировой клетчатки, новообразованиями кожи. Внедрение полученных результатов в московское здравоохранение»

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

ISBN

©Коллектив авторов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Нормативные ссылки	4
Определения, обозначения и сокращения	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	7
1. Эпидемиология. Этиология и патогенез красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта	7
2. Классификация красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта	9
3. Клинико-диагностические критерии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта	10
4. Дифференциальная диагностика красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта	14
5. Лабораторные методы исследования при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта	15
5.1. Гистологическая верификация	15
5.2. Другие рекомендуемые лабораторные методы	17
6. Лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта	18
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	22
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	23

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 924н)

ГОСТ 2.105-95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам

ГОСТ 7.9-95 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования

ГОСТ 7.0-99 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Информационно-библиотечная деятельность, библиография. Термины и определения

ГОСТ 7.32-2017 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления

ГОСТ ИСО 8601-2001 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление дат и времени. Общие требования

ГОСТ 7.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления

ГОСТ 7.60-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Основные виды. Термины и определения

ГОСТ Р 7.0.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Знак охраны авторского права. Общие требования и правила оформления

ГОСТ Р 7.0.4-2006 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Выходные сведения. Общие требования и правила оформления

ГОСТ Р 7.0.49-2007 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Государственный рубрикатор научно-технической информации. Структура, правила использования и ведения

ГОСТ Р 7.0.53-2007 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Международный стандартный книжный номер. Использование и издательское оформление

ГОСТ Р 7.0.5-2008 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления

ГОСТ Р 7.0.12-2011 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В настоящем документе применяют следующие термины с соответствующими определениями, обозначения и сокращения:

гранулез – утолщение зернистого слоя эпидермиса, расположенное за последним зубом;

моляры – шестые, седьмые и восьмые зубы постоянного ряда или четвертые и пятые зубы молочного ряда с левой и правой стороны челюсти, служащие в основном для первичной механической обработки пищи.

ретромалярная область – это пространство позади третьего моляра нижней челюсти, ограниченное двумя гребнями: косым и челюстно-подъязычным.

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ГБ – гипертоническая болезнь

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

КПЛ – красный плоский лишай

ММП – матриксные металлопротеиназы

РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

СД – сахарный диабет

СОПР – слизистая оболочка полости рта

УФ-А1 – ультрафиолет диапазон А-1

УФ-В – ультрафиолет диапазон В

IFN- γ – интерферон-гамма

IL-6 – интерлейкин-6

IL-8 – интерлейкин-8

IL-1 α – интерлейкин-1 альфа

TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа

IgG – иммуноглобулин класса G

IgM – иммуноглобулин класса M

ПИФ – прямая иммунофлуоресценция

Anti-HCV – антитела к вирусу гепатита С

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

HIV – вирус иммунодефицита человека (human immunodeficiency viruses)

RPR – тест быстрых плазменных реактивов (rapid plasma reagins)

ФДТ – фотодинамическая терапия

ВВЕДЕНИЕ

Под термином «лихен», обозначающим в переводе с греческого «лишай», «зараза», в XVIII–XIX веках рассматривали большую группу кожных заболеваний, преимущественно сопровождающихся зудом и клинически проявляющихся узелковыми высыпаниями.

Первое описание красного плоского лишая (КПЛ) принадлежит William James Erasmus Wilson, который в 1860 г. описал клинические проявления заболевания и дал ему название *lichen planus* (плоский лишай). Следует отметить, что еще за семь лет до сделанного Wilson описания Bazin под другим названием *lichen pilaris per alteration fonctionnelle de la papille* уже описал первичные элементы КПЛ.

В России первое описание КПЛ с поражением кожи и слизистой рта было сделано профессором Поспеловым А.И. в 1886 г. [13, 15]. В дальнейшем большое количество отечественных авторов, таких как А.Г. Полотебнов, Л.Н. Машкиллейсон, Б.Н. Пашков, А.Л. Машкиллейсон и Е.И. Абрамова изучали клинику, патогенез КПЛ и разрабатывали различные виды терапии КПЛ.

Б.Н. Пашков, А.Л. Машкиллейсон, Е.И. Абрамова указывали на возможность изолированного поражения СОПР и красной каймы губ при КПЛ. Ими разработана классификация КПЛ СОПР, усовершенствованной в дальнейшем Петровой Л.В. [15], определены ведущие звенья патогенеза КПЛ с поражением этой области и разработаны методики лечения, имеющие мировой приоритет.

Отсутствие единого представления об этиопатогенезе, многообразие форм и клиническое сходство КПЛ СОПР с предраковыми и другими заболеваниями слизистой оболочки полости рта затрудняют разработку эффективных методов лечения, обеспечивающих длительную ремиссию заболевания.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. Эпидемиология. Этиология и патогенез красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ

Красный плоский лишай (*lichen ruber planus*) в общей структуре дерматологической заболеваемости составляет от 0,16–1,2 % и до 35–70 % среди болезней слизистой оболочки полости рта [42, 7].

По оценкам, распространенность красного плоского лишая с поражением СОПР варьирует от 0,5 до 4 % от общей численности населения [49, 56], при этом поражения слизистой оболочки полости рта встречаются у 50–70 % пациентов с красным плоским лишаем; изолированные поражения СОПР наблюдаются в 20–30 % случаев [52, 60].

Красный плоский лишай появляется в любом возрасте, однако большинство случаев приходится на возрастную группу от 30 до 60 лет. Заболевание развивается у женщин более чем в два раза чаще, чем у мужчин, в основном в перименопаузе [55].

В 1–10 % случаев заболевание диагностируется у детей [24].

Наиболее частая локализация элементов красного плоского лишая СОПР – слизистая щек по линии смыкания коренных зубов – 75 %, реже на языке – 32 %, небные – 21 %, на деснах – 11 %, губах – 7 %, на дне полости рта – 3,5 %, глотке – 2 % [35]. Высыпания на нижней губе наблюдаются чаще, чем на верхней [51].

Этиология КПЛ окончательно не выяснена. Рассматриваются несколько основных теорий этого заболевания: аутоиммунная, генетическая, неврогенная, вирусная, интоксикационная [21].

Подавляющее большинство ученых связывают патогенез КПЛ с аутоиммунным разрушением Т-клетками базальных кератиноцитов, измененных под воздействием различных (вирусных, лекарственных др.) триггеров. Активация Th1 иммунного ответа приводит к апоптозу базальных кератиноцитов. Антигенпрезентирующие клетки Лангерганса за счет пролиферации продукции провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-8) у пациентов с КПЛ значительно повышены, и взаимодействия с Т-лимфоцитами превращают их в цитотоксические, вызывая дегенерацию и деструкцию кератиноцитов [3, 36].

Накопленные единичные сведения о корреляции между КПЛ и антигенами системы HLA (HLA-B7, HLA-DR1, HLA-DR10) свидетельствуют о генетической предрасположенности красного плоского лишая [39].

Подтверждением аутоиммунной теории КПЛ, которая наиболее популярна, является развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Специфических аутоантител при этом не обнаруживается, однако между базальным слоем эпителия и собственной пластинкой слизистой возникает инфильтрация лимфоидными клетками и развиваются типичные папулы красного плоского лишая [6]. Антитела к структурным элементам базальной

мембраны обнаруживаются при пемфигоидной форме красного плоского лишая [28]

Первые симптомы и рецидивы заболевания наблюдаются после психоэмоциональных перенапряжений, различных вирусных и бактериальных инфекций и приема лекарственных препаратов [46, 8].

Развитие и тяжелое течение эрозивно-язвенной формы КПЛ СОПР у пациентов с гепатитом С были доказаны в исследованиях стран Южной Европы [48], США [33], Германии [37], Японии [57] и др. Предположительно, вирус гепатита С, подавляя продукцию цитокинов IFN- γ , активирует цитокины IL-8, приводя к эрозивно-язвенным изменениям слизистой оболочки полости рта [26].

Большое значение в прогрессировании эрозивно-язвенной формы КПЛ СОПР, сопровождающейся разрушением базальной мембраны, отводится матриксным металлопротеиназам (ММП), а именно экспрессии коллагеназы (ММП-1) и стромелиазина (ММП-3), активность которых регулируется эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ [47].

Иммуноаллергический патогенез КПЛ подтверждается гистологическими признаками [40]. Согласно иммуноаллергической теории развития КПЛ, ключевую роль в патологическом процессе играют сенсibilизированные лимфоциты, разрушающие базальную мембрану эпидермиса, а также гранулез и гиперплазия шиповатого слоя эпидермиса [5].

Нередко у пациентов с КПЛ СОПР наблюдается коморбидность с такими заболеваниями, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь [50]. Развитию сахарного диабета способствует сосудистая гипертензия поджелудочной железы, и усугубляются корково-диэнцефальные нарушения, которые, возможно, являются провоцирующими факторами красного плоского лишая. Ассоциация эрозивно-язвенной формы КПЛ СОПР с сахарным диабетом и гипертонической болезнью известна как синдром Гриншпана–Потекаева (D. Grinspan, 1963; Н.С. Потекаев, 1964) [19].

2. Классификация красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта

Кодирование по МКБ- 10

Лишай красный плоский (L43):

L43.0 – Лишай гипертрофический красный плоский

L43.1 – Лишай красный плоский буллезный

L43.2 – Лишаевидная реакция на лекарственное средство

L43.3 – Лишай красный плоский подострый (активный)

L43.8 – Другой красный плоский лишай

L43.9 – Лишай красный плоский неуточненный

В соответствии с классификацией КПЛ с поражением СОПР, предложенной Б.М. Пашковым (1961 г.) и дополненной А.И. Машкиллейсоном (1984 г.) [11], различают шесть клинических форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта:

- 1) типичная (ретикулярная) форма;
- 2) гиперкератотическая форма;
- 3) экссудативно-гиперемическая форма;
- 4) эрозивно-язвенная форма;
- 5) буллезная форма;
- 6) атипичная форма.

3. Клинико-диагностические критерии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта

1. *Типичная форма.* Характеризуется наличием узелков беловато-перламутрового цвета, выступающих над уровнем СОПР, расположенных на невоспаленном основании. Свежие папулезные высыпания обычно размером с булавочную головку, расположены изолированно, в виде отдельных «точек», причем СОПР в этих случаях принимает пестрый вид. Позднее папулы сливаются, образуя полосы, дуги, круги, принимая иногда причудливый рисунок кружева, сетки или листьев папоротника (рисунок 1).



Рис. 1. Типичные папулы красного плоского лишая слизистой оболочки щеки слева.

Чаще всего папулы КПЛ локализуются на слизистой оболочке щек в области моляров либо распространяются на переходные складки, в ретромолярных областях, слизистую оболочку языка. В большинстве случаев типичная форма КПЛ не сопровождается субъективными ощущениями, однако при распространении КПЛ на обширные участки СОПР больные отмечают чувство сухости, шероховатости и стягивания. Чаще на языке встречаются ровные, гладкие, округлые, овальные или продолговатые бляшки матового цвета, не возвышающиеся или очень мало возвышающиеся над поверхностью языка.

На красной кайме губ процесс определяется в виде тонкой полоски белого цвета с нежными ответвлениями, напоминающими рисунок дерева.

2. *Гиперкератотическая форма.* На фоне типичных для КПЛ высыпаний образуются сплошные очаги ороговения различных размеров с резкими границами (рисунок 2).

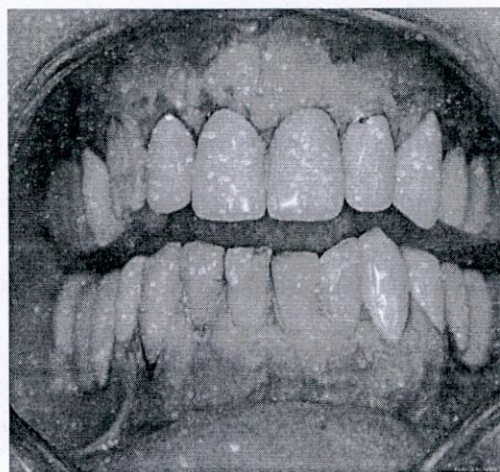


Рис. 2. Гиперкератотические папулы на языке.

3. *Экссудативно-гиперемическая форма.* Клиническая картина характеризуется наличием островоспалительных явлений СОПР с выраженным отеком. На резко воспаленной СОПР располагаются папулы КПЛ размером с просьяное зерно и больше, имеющие беловато-перламутровый цвет. Иногда папулы остаются изолированными, но чаще сливаются в различные по величине бляшки в виде колец, дуг, листьев папоротника (рисунок 3 А, Б).



А



Б

Рис. 3 А, Б. Типичные и гиперкератотические папулы КПЛ СОПР на фоне гиперемии и отека слизистой оболочки.

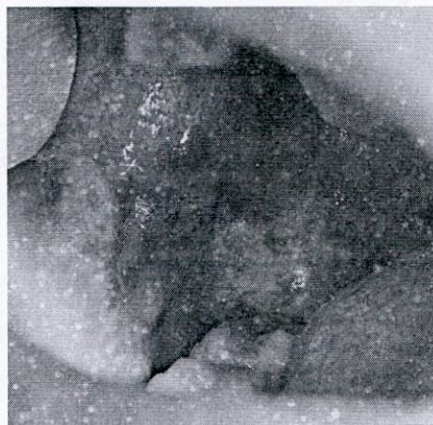
Субъективно отмечается болезненность, усиливающаяся при приеме острой и/или грубой пищи. Поражение чаще локализуется на слизистой оболочке щек, ближе к ретромолярному пространству. На красной кайме губ клиническая картина характеризуется наличием узелковых высыпаний

беловато-перламутрового цвета, в результате слияния принимающих причудливые фигуры в виде полос, расположенных вдоль всей красной каймы губ. Высыпания расположены на ярко гиперемированном, иногда отечном основании.

4. *Эрозивно-язвенная форма.* Это самая тяжелая форма КПЛ СОПР. Ее особенностью является наличие эрозий и язв на СОПР, имеющих самые различные размеры и очертания, часто покрытых желтовато-белым фибринозным налетом (рисунок 4 А, Б).



А



Б

Рис. 4 А, Б. Эрозии, прикрытые фибриновой пленкой, вокруг которых типичные папулы красного плоского лишая.

Эти эрозии и язвы возникают не после вскрытия пузырей, а являются результатом остро протекающего воспалительного процесса, при котором деструкция тканей приводит к образованию язв и эрозий, которые существуют очень длительно, годами и не склонны к эпителизации. Эрозии легко кровоточат, и вокруг них типичные беловато-перламутрового цвета папулы КПЛ.

Поражения красной каймы губ характеризуется выраженной застойной гиперемией всей красной каймы, наличием эрозий и язв неправильных очертаний. Эрозии и язвы покрываются кровянистыми или серозными корочками. По периферии эрозий, а также по всей красной кайме имеются папулезные высыпания беловато-перламутрового цвета. Чаще процесс локализуется на нижней губе.

Эрозивно-язвенная форма КПЛ при ассоциации с сахарным диабетом (СД) и гипертонической болезнью (ГБ) отличается особой торпидностью к традиционной терапии и зависит от тяжести течения СД и ГБ [19].

5. *Буллезная форма.* Клиническая картина характеризуется наличием пузырей и пузырьков размером от нескольких миллиметров до одного сантиметра в диаметре. Содержимое пузырей чаще серозное, реже геморрагическое. Вокруг пузырей расположены беловатого цвета типичные папулы КПЛ, принимающие рисунок кружева или сетки. Пузыри в полости рта

при этой форме держатся от нескольких часов до 1,5–2 суток, эрозии после вскрытия пузырей эпителизируются в течение 10–12 дней.

На красной кайме губ клинически никогда не определяются пузыри, но периодически появляются эрозии, которые в течение 10–14 дней эпителизируются [44].

б. Атипичная форма. Возникает на СОПР и на соприкасающейся с ней слизистой оболочке верхней десны. На губе, в центральной ее части, обычно имеются два симметрично расположенных очага ограниченной застойной гиперемии. Эти очаги немного выступают над окружающей слизистой оболочкой за счет воспалительного отека и инфильтрата, на их поверхности определяется слабо выраженное белесоватое помутнение эпителия [2].

Все формы КПЛ СОПР могут трансформироваться одна в другую [44].

4. Дифференциальная диагностика красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта

В типичных случаях, когда высыпания локализуются на коже и на слизистой оболочке полости рта, диагноз КПЛ СОПР не вызывает затруднений, однако при изолированном поражении СОПР диагностика может усложняться.

Высыпания КПЛ на СОПР могут напоминать лейкоплакию, красную волчанку, сифилитические папулы, пузырьные дерматозы, кандидоз.

При **лейкоплакиях** имеется ороговение в виде сплошного очага беловатого цвета, нет рисунчатого характера поражения. Лейкоплакией чаще болеют мужчины, КПЛ СОПР – женщины. При эрозивной форме лейкоплакии очаги ороговения вокруг эрозий не имеют рисунка, а представляют собой сплошные бляшки, несколько возвышающиеся над уровнем окружающей слизистой.

Очаги поражения на СОПР при **красной волчанке** возникают всегда у пациента, уже имеющего высыпания на коже или на красной кайме губ. Очаги красной волчанки на СОПР гиперемированы, инфильтрированы, границы очагов поражения резкие, гиперкератоз представлен полосами, расположенными параллельно друг другу (т. н. гиперкератоз в виде частокола); в центре очагов – атрофия, чего не бывает при КПЛ.

Сифилитические папулы обычно более крупные, округлой или овальной формы, поверхность их покрыта серовато-белым налетом, который можно снять шпателем, приложив некоторое усилие, после чего обнажается эрозивная поверхность. С поверхности сифилитических папул обнаруживается бледная трепонема, сыворотка крови у таких пациентов положительная.

При дифференциальной диагностике эрозивно-язвенной формы КПЛ и пузырьных заболеваний (**вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида**) следует иметь в виду, что вокруг эрозий нет типичных папул КПЛ, но восстанавливающийся свежий эпителий по периферии эрозий при их эпителизации имеет беловато-перламутровый оттенок и иногда напоминает слившиеся папулы КПЛ. При подозрении на пузырчатку необходимо исследование мазков-отпечатков с поверхности эрозий: при пузырчатке в них обнаруживаются акантолитические клетки.

Для **многоформной экссудативной эритемы** характерны острое начало заболевания, яркая гиперемия и отек СОПР преимущественно в области преддверия рта и на красной кайме губ. На этом фоне появляются пузыри, быстро вскрывающиеся, после чего образуются глубокие болезненные эрозии, покрывающиеся фибрином на слизистой оболочке и геморрагическими корками на красной кайме губ. Папулезные высыпания вокруг эрозий отсутствуют. Процесс полностью разрешается за 2–3 недели.

Кандидоз полости рта может напоминать типичную форму КПЛ, но имеющиеся высыпания белого цвета на слизистой оболочке при кандидозе обусловлены налетами, которые легко снимаются шпателем, а белый цвет папулезных высыпаний КПЛ СОПР обусловлен гиперкератозом, и при поскабливании шпателем элементы снять невозможно.

5. Лабораторные методы исследования при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта

5.1. Гистологическая верификация

Высыпания, локализующиеся на слизистых оболочках, при микроскопическом исследовании в целом имеют классические морфологические признаки, однако нередко могут сопровождаться паракератозом, иногда отмечается чередование очагов гиперкератоза и паракератоза. Акантоз эпителия и «зубчатый» рисунок акантоза могут быть выражены недостаточно четко. Обычно наблюдается гидропическая дегенерация клеток базального слоя. Характерными патологическими признаками в очагах поражения слизистых оболочек является утолщение базальной мембраны из-за отложения эозинофильного аморфного материала, богатого фибрином, а также значительная примесь плазматических клеток в составе воспалительного инфильтрата помимо лимфоцитов и гистиоцитов (рисунок 5). При ультраструктурном исследовании обнаруживаются дубликации, разветвления и разрывы базальной мембраны.

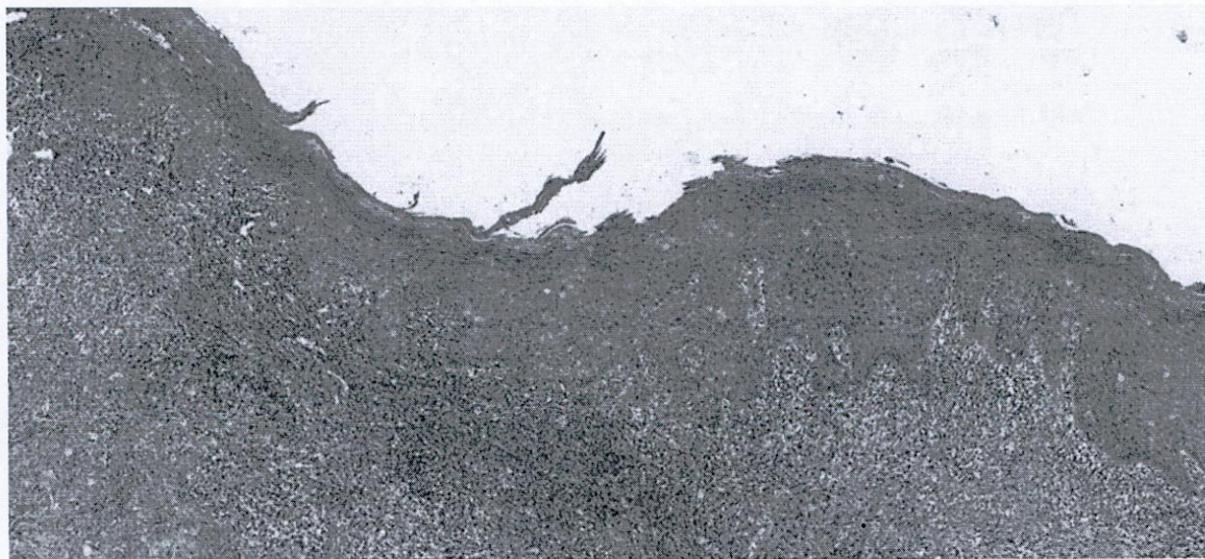


Рис. 5. Гистологическая картина красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта.

При выраженном отеке, развивающемся в связи с повреждением зоны базальной мембраны и осложняющем гидropическую дегенерацию клеток базального слоя, отмечается формирование субэпидермальных пузырей. Исследования методом прямой иммунофлуоресценции (ПИФ) выявляют линейную фиксацию антител к фибрину вдоль дермоэпидермального соединения (рисунок 6), цитоидные тельца могут быть выделены неспецифически при использовании антисывороток против IgM, также выявляется линейная фиксация антител к IgG вдоль базальной мембраны, в том числе и в волосяных фолликулах.

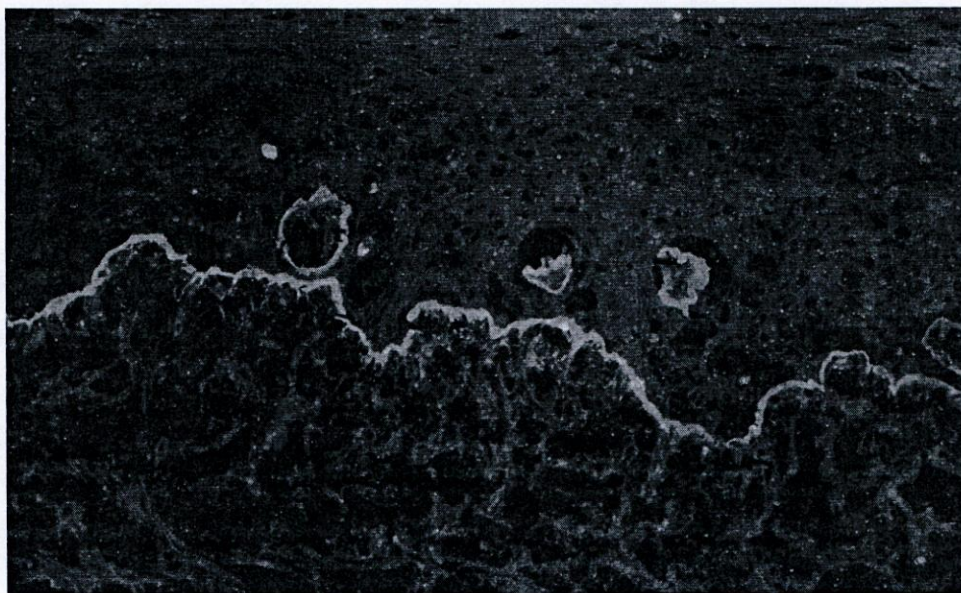


Рис. 6. Депозиция антител к фибрину вдоль базальной мембраны при проведении реакции ПИФ.

5.2. Другие рекомендуемые лабораторные методы

К настоящему времени никаких специфических лабораторных маркеров КПЛ не описано.

По мнению Jinglong Liu et al., одним из потенциальных диагностических маркеров КПЛ может являться повышенный уровень IL-6 в слюне и сыворотке крови пациентов [43].

В целях дифференциальной диагностики с истинной акантолитической пузырьчаткой при изолированном эрозивно-язвенном поражении слизистой оболочки полости рта может быть рекомендовано проведение цитологического исследования [29]. В отличие от КПЛ, в очагах поражения истинной акантолитической пузырьчатки обнаруживаются акантолитические клетки.

Перед назначением системной медикаментозной терапии или при решении вопроса о дальнейшей тактике лечения с целью выявления противопоказаний и возможных ее нежелательных эффектов рекомендуется проведение следующих лабораторных исследований [22]:

- клинический анализ крови;
- анализ крови биохимический общетерапевтический (АЛТ, АСТ, общий билирубин, триглицериды, холестерин, общий белок, креатинин);
- клинический анализ мочи;
- Anti-HCV, HBsAg, HIV, RPR.

6. Лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта

Лечение КПЛ является непростой задачей. Патологический процесс часто бывает торпидным к проводимой терапии, так как на сегодняшний день отсутствуют точные данные об этиопатогенезе заболевания.

Мультифакториальная концепция патогенеза КПЛ обуславливает применение в терапии широкого спектра лечебных воздействий, которые преимущественно симптоматические и не исключают рецидивов заболевания.

После установления диагноза, особенно изолированного поражения слизистой оболочки полости рта, необходимо обследовать пациента с целью выявления у него возможной сопутствующей патологии: желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, СД в первую очередь, сосудистой патологии, ГБ, а также установить его нервно-психический статус. Лечение у соответствующих специалистов сопутствующих заболеваний значительно повышает эффективность комплексного лечения КПЛ.

При назначении лечения следует учитывать тяжесть и распространенность процесса. При КПЛ СОПР, ограниченном единичными типичными папулами, не сопровождающимися субъективными ощущениями, лечение не требуется.

У всех пациентов с КПЛ СОПР необходимо провести тщательную санацию полости рта, шлифовку острых краев зубов и протезов. Помимо этого, при необходимости следует провести рациональное протезирование для обеспечения полноценного жевания. Недопустимо наличие разнородных металлов в полости рта у больных КПЛ. Нецелесообразно протезирование с использованием золота, так как оно тоже может служить причиной КПЛ на слизистой оболочке полости рта (золотой лишай). Рекомендуется щадящая диета с исключением горячей, грубой, острой и пряной пищи [20]. Женщинам старше 40 лет, страдающим КПЛ СОПР, возможно проведение заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Пациентки должны быть тщательно обследованы гинекологом-эндокринологом, поскольку имеется большое количество противопоказаний для назначения ЗГТ (тромбофлебит, мастопатия, тяжелое течение ГБ, СД, опухоли репродуктивной системы) [16].

Ввиду отсутствия стандартов лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта приводится лечение, разработанное специалистами, работающими много лет в этой области.

При **типичной форме** КПЛ СОПР, когда высыпания представлены единичными, ретикулярными папулами в ретромюлярной области и отсутствуют субъективные ощущения, специального лечения не требуется. В этом случае достаточно устранения травматизации слизистой оболочки, гигиены полости рта щадящими зубными пастами. Пациента необходимо проинформировать об отсутствии необходимости и даже о вреде использования различных спиртосодержащих ополаскивателей и антисептических средств.

При множественных типичных белесоватых папулах, располагающихся на слизистой оболочке щек и языка, рекомендуются:

наружные глюкокортикостероидные препараты в виде аппликаций на очаги поражения на 10 минут:

- бетаметазон крем, мазь 1 раз в сутки – аппликации на 10 минут в течение 2 недель [27],

или

метилпреднизолона ацепонат крем, мазь – 2 раза в сутки в течение 2 недель [30],

или

клобетазол крем, мазь – 1 раз в сутки в течение 5–10 дней [53].

Комментарии: Одним из наиболее распространенных побочных эффектов при длительном применении наружных кортикостероидных препаратов на слизистую оболочку полости рта является кандидоз полости рта, в связи с чем возможно одновременное применение местных или системных противогрибковых препаратов [32]. Препарат клобетазол, ввиду высокой активности и возможных нежелательных явлений (атрофические изменения слизистой оболочки, периоральный дерматит), рекомендован только в случае неэффективности менее активных наружных глюкокортикостероидных препаратов.

В случае **неэффективности** топических глюкокортикостероидных препаратов рекомендуются наружные формы ретиноидов и ингибитора кальциневрина в виде аппликаций:

- изотретионин гель 0,1 % 1 раз в сутки – в течение 4 недель [54],

или

пимекролимус крем 1 % 1 раз в сутки – в течение 4 недель,

или

такролимус 0,1 % 1 раз в сутки – в течение 4 недель [59].

При **экссудативно-гиперемической** форме КПЛ СОПР к вышеуказанной терапии дополнительно рекомендуется:

- депротеинизированный диализат из крови здоровых молочных телят мазь 1–2 раза в сутки в течение 2–4 недель [4, 17];
- пентоксифиллин 100 мг 3 раза в сутки в течение 4 недель [9] (*комментарии: назначение препарата пентоксифиллин является важным компонентом в терапии КПЛ СОПР, так как способствует улучшению кровоснабжения и нормализации проницаемости сосудистой стенки, что ведет к рассасыванию папулезных элементов и способствует эпителизации эрозий*);
- метронидазол 250 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10 дней [31] (*комментарии: метронидазол преимущественно рекомендуется при выраженном воспалении в области десневого края*)

или

доксикалин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней [1];

- гистамин + иммуноглобулин человека нормальный по 2 мл подкожно 2 раза в неделю, на курс – 10 инъекций [1] (*комментарии: перерывы*

между курсами – 6 месяцев; эффективной комбинацией является назначение после курса доксициклина; во время курса противопоказаны антигистаминные препараты).

При **эрозивно-язвенной** форме и в случае отсутствия выраженного эффекта от указанной выше терапии при **экссудативно-гиперемической** форме КПЛ СОПР, а также при буллезной форме КПЛ СОПР эффективным является комбинированный метод лечения, при котором рекомендуется:

- преднизолон 0,5 мг на 1 кг массы тела утром после завтрака в течение 3 недель [45],

или

бетаметазон по 1 мл в/м 1 раз в месяц, на курс 2–3 инъекции [23];

- гидроксихлорохин 200 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней, затем перерыв 2 дня, курсы лечения повторяют в течение 1–2 месяцев, или

хлорохин 250 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней, затем перерыв 2 дня, курсы лечения повторяют в течение 1–2 месяцев [22].

Комментарии: при экссудативно-гиперемической форме и при наличии противопоказаний для назначения кортикостероидов (артериальная гипертензия, сахарный диабет, остеопороз) можно ограничиться назначением синтетических противомаларийных препаратов.

При **неэффективности** проводимой терапии и у пациентов с **синдромом Гриншпана–Потекаева** рекомендуется:

- метотрексат перорально, подкожно или внутримышечно – начальная доза 7,5 мг в неделю на курс 3 инъекции [58, 41] (*комментарии: низкие дозы (2,5–12,5 мг в неделю) при тяжелых агрессивных формах КПЛ СОПР метотрексата повышают уровень эндогенного аденозина – противовоспалительного агента и обеспечивают необходимый противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект [58, 41]. В начале лечения метотрексатом и при увеличении его дозы необходимо проводить контроль показателей клинического и биохимического (АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина) анализов крови – каждые 2 недели в течение 2 месяцев, а затем – каждые 3 месяца; во время каждого приема пациентов проводить клиническую оценку нежелательных явлений. Через 24 часа после приема метотрексата следует назначить фолиевую кислоту в дозе не менее 5 мг, но не более 25 мг в неделю);*

или

циклоsporин 50 мг на 50 мл воды для инъекций. Разовая доза 10 мл 1 раз в сутки, полоскание 15 мин в течение 20 дней [34] (*комментарии: циклоспорин не оказывает ингибирующего действия на Т-супрессоры за счет специфического и обратимого действия на лимфоциты, позволяет добиться пролонгированной ремиссии, а местное применение позволяет предотвратить нежелательные явления в отличие от пероральной формы).*

Несколько слов о перспективах терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта.

В связи с нарастанием нежелательных эффектов и частой резистентностью к стандартной терапии в настоящее время развиваются альтернативные методики, такие как *лазерная, фотодинамическая и биологическая терапия* КПЛ СОПР.

Существует несколько типов лазеров, используемых в области слизистой оболочки полости рта: диодный, эксимерный, СО₂-лазер и низкоинтенсивная лазерная терапия [27]. В терапевтических целях лазеры способствуют стимуляции регенерации поврежденных тканей за счет клеточной пролиферации.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – сочетанная лазерная методика, основанная на избирательном накоплении клетками-мишенями фотосенсибилизатора и последующего светового облучения определенной длины и интенсивности. ФДТ является минимально инвазивным методом и оказывает эпителизирующий, противовоспалительный, иммуностимулирующий и антимикробный эффекты, обусловленные фотоактивацией кератиноцитов, подавлением макрофагов и тучных клеток, а также активацией цитокинов [14]. Наряду с хирургическими методами используется при озлокачествлении КПЛ СОПР [25].

С успехом при лечении КПЛ СОПР применяется один из видов ФДТ – экстракорпоральная фотохимиотерапия или фотофорез. Метод основан на выделении мононуклеарных клеток периферической крови после перорального приема 8-метоксипсоралена (8-МОП), облучении этих клеток УФ-А с последующей их реинфузией пациенту [12].

Ряд зарубежных и отечественных авторов находит перспективным применение *генно-инженерной биологической терапии* для лечения резистентного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта [27]. По механизму действия данные препараты можно разделить на анти-Т-клеточные и антицитокиновые. К разработке моноклональных антител, которые ингибируют TNF- α , привела ключевая роль данного цитокина в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний и дало широкое применение в терапии псориаза [18].

Для лечения КПЛ СОПР в настоящее время изучается применение нескольких препаратов: ингибиторы TNF- α – моноклональных антител (энтерацепт, инфликсимаб, адалимумаб), моноклональное антитело анти-CD-20 (ретуксимаб) [27] и моноклональное антитело анти-ИЛ-23 (тилдракизумаб) [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все пациенты с КПЛ подлежат диспансерному учету в кожно-венерологических диспансерах, особенно лица с длительно существующими гипертрофическими и эрозивно-язвенными очагами поражения из-за риска возможной малигнизации [10].

Одной из главных задач в профилактике КПЛ является борьба с рецидивом заболевания. В этом плане важная роль принадлежит санации очагов фокальной инфекции, современному лечению выявленных сопутствующих заболеваний, предотвращению приема медикаментозных препаратов, способных спровоцировать развитие заболевания (тетрациклины, препараты золота, ртути и т. д.), общим оздоровительным мероприятиям, предупреждению нервного перенапряжения, санитарно-курортному лечению.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Акинфиева, В.Б. Клинико-морфологическое обоснование комплексного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с применением биополимерных пленок «Галавит ПЛ». / В.Б. Акинфеева, С.Д. Арутюнов и др. // Dental Forum. – 2005. – Т. 4. – №17. – С.24–29.
2. Акмалова, Г.М. К вопросу об атипичной форме красного плоского лишая на слизистой оболочке рта. / Г.М. Акмалова // Урал. мед. журн. – 2013. – Т. 110. – № 5. – С.30-31.
3. Акмалова, Г.М. Применение генетических маркеров в прогнозировании развития и рецидива красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Г.М. Акмалова, С.В. Чуйкин и др. // Пробл. стоматол. – 2016. – Т. 12. – № 1. – С.62-69.
4. Аксамит, Л.А. Вопросы диагностики и лечения красного плоского лишая на слизистой оболочке рта / Л.А. Аксамит, А.А. Цветкова // Клиническая стоматология. – 2015. – № 1. – С. 20–23.
5. Барбинов, В.В. Результаты изучения патоморфоза красного плоского лишая на основе определения его современных гистологических признаков / В.В. Барбинов, В.С. Чирский, Г.Н. Тарасенко и др. // Рос. журн. кожн. и венер. бол. – 2014. – № 3. – С.42–48.
6. Григорьев, С.С. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта. Обзор литературы/С.С. Григорьев, П.Б. Живтяк, О.В. Летяева // Стоматол. – 2014. – Т. 119. – № 5. – С. 8–15.
7. Довжанский, С.И. Красный плоский лишай / С.И. Довжанский, Н.А. Слесаренко. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2013. – 247 с.
8. Лукиных, Л.М. Современные представления об этиопатогенезе красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.М. Лукиных, Н.В. Тиунова // Современная стоматология. – 2013. – № 2. – С. 18–20.
9. Лукьянов, А.М. Современная терапия больных красным плоским лишаем / А.М. Лукьянов, О.В. Артамонова // Рецепт. – 2008. – № 3. – С. 106–114.
10. Люлякина, Е.Г. Реабилитация пожилых пациентов с эрозивной формой красного плоского лишая полости рта / Е.Г. Люлякина, Т.В. Казанцева, Ю.В. Чижов // Клиническая геронтология. – 2014. – Т. 20. – № 7–8. – С. 41–45.
11. Машкиллейсон, А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ/ А.Л. Машкиллейсон. – М.: Изд-во Медицина, 1984. – 254 с.
12. Молочков, А.В. Экстракорпоральная фотохимиотерапия типичного и атипичного красного плоского лишая / А.В. Молочков, А.В. Кильдюшевский, Ю.В. Молочкова // Альманах клинической медицины. – 2016. – № 2. – С. 213–220.
13. Оскольский, Г.И. Состояние местного цитокинового статуса и его патогенетическое значение при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта / Г.И. Оскольский, Е.Б. Загородняя, О.А. Лебедько и др. // Дальневост. мед. журнал. – 2010. – № 4. – С. 86–89.

14. Перламутров, Ю.Н. Возможности использования фотодинамической терапии в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая и вульгарной пузырчатки с локализацией на слизистой оболочке полости рта / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская, и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – № 2. – С. 55.
15. Петрова, Л.В. Особенности клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта /Л.В. Петрова // Рос. журн. кожн.-вен. бол. – 2002, – № 3. – С. 28–31.
16. Петрова, Л.В. Исследование свободной фракции эстрадиола в крови больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / Л.В. Петрова, Н.Е. Кушлинский // Вестник последипломного медицинского образования. – 2001. – № 3. – С. 37–41.
17. Поройский, С.В. Сравнительная характеристика клинической эффективности применения комбинированного метода лечения красного плоского лишая слизистой полости рта / С.В. Поройский, Ю.А. Македонова, И.В. Фирсова, Н.Н. Триголос // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – № 1. – С. 97–101.
18. Потехаев, Н.Н. Псориатическая болезнь / Н.Н. Потехаев, Л.С. Круглова. – Москва: Группа МДВ, 2014. – 264 с.
19. Потехаев, Н.С. К вопросу об эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая. Гистохимические и биохимические исследования в дерматологии / Н.С. Потехаев, С.Г. Немчанинова, Л.Г. Шереметьева // – М., 1964, С. 214–219.
20. Тиунова, Н.В. Опыт применения препаратов на основе коллагена в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Н.В. Тиунова, Ю.Л. Васильев // Медицинский алфавит. – 2018. – № 8. – С. 21–24.
21. Уджуху, В.Ю. Клинико-иммунологические аспекты красного плоского лишая / В.Ю. Уджуху, Н.Г. Короткий, Е.С. Васильева и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 1. – С. 18–21.
22. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.
23. Чуйкин, С.В. Влияние дипроспана на клиническое течение эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова, Н.Д. Чернышева и др. // Пробл. стоматол. – 2015.- Т. 11. – № 5–6. – С.14–17.
24. Юсупова, Л.А. Красный плоский лишай: современные патогенетические аспекты и методы терапии / Л.А. Юсупова, Э.И. Ильясова // Практическая медицина. – 2013. № 3 – С. 13–16.
25. Aghahosseini, F. Treatment of oral lichen planus with photodynamic therapy mediated methylene blue: a case report. /F. Aghahosseini, F. Arbabi-Kalati et al. // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2006. – Vol. 11, № 2. – P. E126-9.

26. Azab, N. A. Interferon Gamma and Interleukin 8 Gene Polymorphisms in Patients with Hepatitis C virus related Oral Lichen Planus / N. A. Azab, E.I Salam, L. A. Ahmed, et al. // Archives of Oral Biology. – 2018. – Vol. 96. – P. 189–194.
27. Bagan, J. Topical therapies for oral lichen planus management and their efficacy: a narrative review. / J. Bagan, D. Compilato, C. Paderni et al. // Curr Pharm Des. 2012. – Vol. 18.-№ 34.-P. 5470-80.
28. Breathnach, S. Lichen Planus and Lichenoid Disorders / S. Breathnach // Rook's Textbook of Dermatology. 8-th. Ed. Dermatology – 2010. – pP. 1–28.
29. Buajeeb, W. Direct Immunofluorescence in Oral Lichen Planus/ W. Buajeeb, N. Okuma, S. Thanakun, T. Laothumthut. // J Clin Diagn Res. – 2015. – Vol. 9,№ 8. – P. ZC34–ZC37.
30. Buajeeb, W. Efficacy of fluocinolone acetonide gel in the treatment of oral lichen planus / W. Buajeeb, C. Poburksa, P. Kraivaphan. // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2000. – Vol. 89, № 1. – P. 42–45.
31. Büyük, A.Y. Oral metronidazole treatment of lichen planus / A.Y. Büyük, M. Kavala // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2000. – Vol. 43, № 2. – P. 260–262.
32. Carbone, M. Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide / M. Carbone, D. Conrotto, M. Carrozzo et al. // Oral Dis. – 1999. – Vol. 5, № 1. – P. 44–49.
33. Chuang, T.Y. Hepatitis C virus and lichen planus: a case-control study of 34 patients / T.Y. Chuang, L. Stitle, R. Brashear, C. Lewis. // J Am Acad Dermatol. – 2001. – Vol. 41, № 1. – P. 787–789.
34. Conrotto, D. Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial / D. Conrotto, M. Carbone, M. Carrozzo et al. // Br. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 154, № 1. – P. 139–145.
35. Esmaili, N. Oral lichen planus: frequency and clinical feature / N. Esmaili, Rasavi H. Emami // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2003. – Vol. 17, № 3. – P. 286.
36. Iijima, W. Infiltrating CD8+ T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in their cytolytic granules: a potential selfrecruiting mechanism. / W. Iijima, H. Ohtani, T. Nakayama et al. // Am J Pathol. – 2003. – Vol. 163, № 1. – P. 261-268.
37. Imhof, M. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes inpatients with lichen planus // M. Imhof, H. Popal, J.H. Lee et al. // Dermatology. – 1997. – Vol. 195, № 1. – P. 1–5.
38. Ismail, F. Clinical healing of erosive oral lichen planus with tildrakizumab implicates the interleukin \square 23/interleukin \square 17 pathway in the pathogenesis of lichen planus / F. Ismail, R. Sinclair // Australasian Journal of Dermatology. – 2020. – Vol. 61, № 2. – P. e244-e245.

39. Kofoed, M. Familial lichen planus. More frequent than previously suggested // M. Kofoed, G. Wantzin // *J Am Acad Dermatol.* – 2009. – Vol. 13, № 1. – P.50–54.
40. Korn, T. IL-17 and Th17 cells / T. Korn, E. Bettelli, M. Oukka // *Annu. Rev. Immunol.* -2009. – Vol. 27. – P. 485–517.
41. Lajevardi, V. Treatment of erosive oral lichen planus with methotrexate / V. Lajevardi, S.Z. Ghodsi et al.//*J Dtsch Dermatol Ges.* -2016. – Vol. 14, № 3. – P. 286–293.
42. Lehman, J.S. Lichen planus / J.S. Lehman, M.M. Tollefson, L.E. Gibson et al. // *Int J Dermatol.* – 2009. – Vol. 48, № 7. – P. 682–694.
43. Liu, J. The relationship between levels of salivary and serum interleukin-6 and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis / J. Liu, Q. Shi, S. Yang et al. // *The Journal of the American Dental Association.* – 2017. – Vol. 148, № 10. – P. 743–749.
44. Lodi, G. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis./G.Lodi, C. Scully, M. Carrozzo et al. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2005.-Vol. 100, № 1. – P. 40–51.
45. Lozada-Nur, F. Oral lichen planus: Topical and systemic therapy / F. Lozada-Nur, C. Miranda // *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery.* – 1997. – Vol. 16, № 4. – P. 295–300.
46. Manolsche, L. Lichen planus patients and stressful events / L. Manolsche, D. Seceleanu-Petrescu et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 437– 441.
47. Mazzarella, N. Matrix metalloproteinase gene expression in oral lichen planus: erosive vs. reticular forms / N. Mazzarella, F. Femiano, F. Gombos et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* -2006.-Vol. 2, № 8. – P. 953–957.
48. Mignogna, M.D. Oral lichen planus and HCV infection: a clinical evaluation of 263 cases / M.D. Mignogna, L. Lo Muzio, G. Favia, et al // *Int J Dermatol.* – 1998. – Vol. 37, № 8. – P. 575–578.
49. Miller, C.S. Changing oral care needs in the United States: the continuing need for oral medicine / C.S. Miller, J.B. Epstein, E.H. Hall, D. Sirois // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2001. – Vol. 91, № 1. – P. 34–44.
50. Mozaffari, H.R. Prevalence of Oral Lichen Planus in Patients with Diabetes Mellitus a Meta-Analysis Study / H.R. Mozaffari, R. Sharifi, M. Sadeghi // *Acta Informatica Medica.* – 2016. – Vol. 24, № 6. – P. 390–393.
51. Richard, P.U. Diagnosis and Treatment of Lichen Planus / P.U. Richard, T. Michelle // *Am Fam Physician.* – 2011. – Vol. 84, № 1. – P. 53–60.
52. Sampaio, S.A.P. Erupções Papulo-pruriginosas / S.A.P. Sampaio, E.A. Rivitti, eds. // *Dermatologia.* 3 ed. São. Paulo: Artes Médicas. – 2007. – P. 277–299.
53. Sardella, A. Efficacy of topical mesalazine compared with clobetasol propionate in treatment of symptomatic oral lichen planus / A. Sardella, F. Demarosi, A. Oltolina et al. // *Oral Dis.* – 1998. – Vol. 4, № 4. – P. 255–259.
54. Scardina, G.A. A randomized trial assessing the effectiveness of different concentrations of isotretinoin in the management of lichen planus. / G.A.

- Scardina, P. Messina et al. // *Int J Oral Maxillofac Surg.* – 2006. – Vol. 35, № 1. – P. 67–71.
55. Shiohara, T. Lichen planus and lichenoid dermatoses. In: Bologna J.L., Jorizzo J.L., Schaffer J.V., editors /T. Shiohara, Y. Kano // *Dermatology.* 3rd ed. London: Mosby Elsevier. – 2012. – P. 183–196.
56. Sugerman, P.B. The pathogenesis of oral lichen planus / P.B. Sugerman, N.W. Savage, L.J. Walsh et al // *Crit Rev Oral Biol Med.* – 2002. – Vol. 13, № 4. – P. 350–365.
57. Tanei, R. Clinical and histopathologic analysis of the relationship between lichen planus and chronic hepatitis C // R. Tanei, K. Watanabe, S. Nishiyama // *J Dermatol.* – 1995. – Vol. 22, № 5. – P. 316–323.
58. Torti, D.C. Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy / D.C. Torti, J.L. Jorizzo et al.// *Arch Dermatol.* -2 007. – Vol. 143, № 4. – P. 511–515.
59. Vohra, S. Clinical and serological efficacy of topical calcineurin inhibitors in oral lichen planus: a prospective randomized controlled trial. /S. Vohra, A. Singal et al. // *Int J Dermatol.* – 2016. – Vol. 55, № 1. – P. 101–105.
60. Xue, J.L. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China / J.L. Xue, M.W. Fan, S.Z. Wang et al. // *J Oral Pathol Med.* – 2005. – Vol. 34, № 8. – P. 467–472.