

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.1.022>



Шикалов Р.Ю.¹ ✉, Панкратов О.В.¹, Панкратов А.О.², Левончук Е.А.¹, Крумкачев В.В.¹

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² Минский городской клинический центр дерматовенерологии, Минск, Беларусь

Красный плоский лишай: возможности лечения (обзор)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 21.03.2024

Принята: 25.03.2024

Контакты: rostislawshikalov@gmail.com

Резюме

В статье приведен обзор методов лечения красного плоского лишая с поражением кожи, слизистых оболочек, волосистой части головы и ногтей, регламентируемых Национальными руководствами Республики Беларусь, Российской Федерации, а также рекомендуемых в литературе в качестве возможных или перспективных направлений. Представлена краткая характеристика предлагаемых лекарственных препаратов и информация о результатах их применения (глюкокортикоиды, ингибиторы кальциневрина, антималярийные, противогрибковые, ретиноиды, цитостатики, дапсон, сульфасалазин, микофенолата мофетил, антибиотики, средства для местного применения и физиотерапевтические методы). При всем разнообразии доступных терапевтических вариантов не существует общепризнанных международных руководств по лечению, основанных на данных крупных исследований. Новые данные изучения патогенеза КПЛ и применения генно-инженерных биологических препаратов, вероятно, смогут предоставить в ближайшей перспективе многообещающие возможности в лечении.

Ключевые слова: красный плоский лишай, системное лечение, местное лечение, биологическая терапия

Shikalov R.¹✉, Pankratov O.¹, Pankratov A.², Levonchuk E.¹, Krumkachev V.¹

¹ Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk City Clinical Center of Dermatovenereology, Minsk, Belarus

Lichen Planus: Treatment Capabilities (Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made significant contributions to the creation of the article.

Submitted: 21.03.2024

Accepted: 25.03.2024

Contacts: rostislawshikalov@gmail.com

Abstract

The article provides an overview of treatment methods of lichen planus with lesions of the skin, mucous membranes, scalp and nails, regulated by the National Guidelines of the Republic of Belarus, the Russian Federation, as well as recommended in the literature as possible or promising directions. A brief description of the proposed drugs and information on the results of their use are presented (glucocorticoids, calcineurin inhibitors, antimalarial, antifungal, retinoids, cytostatics, dapsone, sulfasalazine, mycophenolate mofetil, antibiotics, topical agents and physiotherapeutic methods). Despite the variety of therapeutic options available, there are no generally accepted international treatment guidelines based on data from large studies. New data on the pathogenesis of LP and the use of genetically engineered biological drugs will likely provide promising treatment opportunities in the near future.

Keywords: lichen planus, systemic treatment, local treatment, biological therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Красный плоский лишай (КПЛ) остается терапевтической проблемой для врачей и стрессовым психосоциальным фактором для пациентов ввиду отсутствия четких представлений о его этиологии, роста заболеваемости, рецидивирующего течения, увеличения частоты тяжелых резистентных форм, возможности опухолевой трансформации [1]. В литературе КПЛ рассматривается как иммуноопосредованное заболевание [2]. В то же время предполагают, что решающим является психогенный фактор, с чем, возможно, связан рост заболеваемости в последние годы [3]. Дерматоз часто протекает на фоне патологии желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, эндокринопатий [4]. Заболевание характеризуется разнообразной клинической картиной поражения кожи, ее придатков и слизистых оболочек с наличием как типичных, так и атипичных проявлений, а также как локализованных, так и тяжелых распространенных форм с выраженными субъективными ощущениями. В случае поражения кожи, слизистых или волосистой части головы недавние исследования выявили наличие отличительных иммунологических факторов, что может способствовать разработке более специфических терапевтических подходов [5].

Поскольку заболевание в большинстве случаев характеризуется доброкачественным течением со склонностью к саморазрешению, цель терапии состоит в том,

чтобы уменьшить выраженность и продолжительность симптомов. Предполагается начальное лечение местными глюкокортикоидами (ГКС). В упорных случаях его можно дополнить пероральным преднизолоном, ретиноидами и др., но системные иммуносупрессивные подходы необходимы редко. Исключением являются гипертрофические и бородавчатые поражения, которые хуже поддаются лечению, а также требуют регулярного наблюдения в связи с вероятностью малигнизации. Часто необходим контроль зуда путем назначения системных антигистаминных лекарственных препаратов (ЛП) в сочетании с местными препаратами, содержащими полидоканол или ментол [5]. Для лечения резистентных генерализованных форм в литературе описывают использование ЛП различных фармакологических групп, при этом эффективность и безопасность некоторых из них остается спорной [6]. Несмотря на разнообразие доступных терапевтических вариантов, не существует общепризнанных международных руководств по лечению, основанных на данных крупных исследований [2].

Классификация КПЛ в МКБ-10 включает следующие рубрики:

- L43 Лишай красный плоский;
- 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 Европейских рекомендациях по лечению КПЛ [2] по локализации процесса выделяют КПЛ с поражением кожи, полости рта, половых органов, волосистой части головы (lichen planopilaris), ногтей, а также и внекожные поражения (например, пищевода). В клинических рекомендациях РФ [8] выделены следующие формы дерматоза: КПЛ кожи (типичная, гипертрофическая или веррукозная, атрофическая, пигментная, буллезная, эрозивно-язвенная, фолликулярная, кольцевидная), КПЛ слизистой оболочки полости рта и губ (типичная, гиперкератотическая, экссудативно-гиперемическая, эрозивно-язвенная, буллезная), КПЛ вульвы (типичная, гипертрофическая, эрозивно-язвенная); также выделяют эритродермическую, эруптивную (экзантематозную), перфоративную, линейную, пемфигоидную, милиарную (микропапулезную), гипопигментную, актиническую, ладонно-подошвенную, инверсную формы.

В Республике Беларусь действующим клиническим протоколом от 22.06.2022 [7] регламентированы следующие методы лечения.

В случае острого течения: ГКС для наружного применения III–IV класса активности: мометазона фураат (мазь, крем); клобетазол (мазь, крем, раствор) 2 раза/сутки 4–8 недель или другой топический ГКС. При поражении ногтей (не более 3 пластин), при гипертрофической форме КПЛ – назначаются под окклюзию.

В случае подострого течения: пимекролимус, крем 10 мг/г 2 раза/сутки 4–8 недель. Возможно длительное применение в режиме проактивной терапии 2 раза в неделю или 2 последовательных дня каждую неделю на места предыдущих высыпаний до 12 недель. Назначается по решению врачебного консилиума (off-label).

При эрозивно-язвенном поражении слизистой полости рта, губ, вульвы: антисептические ЛП для наружного применения – хлоргексидина биглюконат, раствор 0,5 мг/мл, разведенный с водой 1:1, или раствор перекиси водорода 30 мг/мл,

разведенный с водой 1:4, полоскание 5–6 раз/сутки до исчезновения симптомов; ЛП, улучшающие регенерацию тканей, – депротеинизированный гемодериват крови теллят, гель, 2–3 раза/сутки до эпителизации эрозий.

При торпидном течении: ГКС III–IV класса: мометазона фураат (мазь, крем); клобетазол (мазь, крем) 1 раз в сутки до 6 недель.

При выраженном зуде: антигистаминные ЛП для системного применения с седативным эффектом (клемастин, диметинден, сехифенадин, мебгидролин, хлоропирамин, прометазин) или без такового (хифенадин, фексофенадин, цетиризина гидрохлорид, лоратадин, дезлоратадин, левоцетиризин, биластин, эбастин).

ГКС для системного применения назначаются при торпидном, рецидивирующем течении, поражении слизистых, поражении более 3 ногтей или при неэффективности местного лечения: перорально преднизолон 20–40 мг/сутки до достижения клинического эффекта со снижением дозы на 5 мг в 5–7 дней с последующей отменой в течение 1–2 месяцев или эквивалентные дозы других ГКС.

Иммунодепрессанты назначаются в случае торпидного, рецидивирующего течения при отсутствии ответа на лечение системными ГКС: гидроксихлорохин 200 мг внутрь 2 раза в сутки 20–60 суток; циклоспорин внутрь 5 мг на кг массы тела в сутки в 2 приема с 12-часовым интервалом 4–8 недель (противопоказано сочетание с фототерапией кожи); метотрексат внутрь или подкожно 15 мг/неделю 3–4 месяца. Назначаются по решению врачебного консилиума (off-label).

Фототерапия (узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия 311 нм, СФТ) назначается при торпидном течении КПЛ, 3–4 раза в неделю, курс лечения 15–35 процедур. Перед назначением рекомендуется консультация врача-терапевта, эндокринолога, акушера-гинеколога.

Федеральными клиническими рекомендациями **Российской Федерации** (2020) [8] дополнительно предлагается следующее:

- в случае неэффективности ГКС и антималярийных препаратов может использоваться ацитретин;
- для купирования зуда рекомендуется анксиолитик с H1-антигистаминной активностью гидроксизин;
- антималярийные препараты могут применяться в сочетании с ГКС: гидроксихлорохин 200 мг или хлорохин 250 мг два раза в сутки 5 дней, затем перерыв 2 дня, в течение 1–2 месяцев;
- при наличии ограниченных высыпаний допускается внутривенное введение ГКС, 3–4 инъекции на курс;
- при выраженной инфильтрации предлагается ПУВА-терапия с пероральным или наружным применением фотосенсибилизатора;
- при КПЛ слизистой полости рта в случае неэффективности топических ГКС назначают изотретиноин гель 2 раза в сутки 8 недель и дополнительно обезболивающие и ранозаживляющие средства: алоэ древовидного листа, линимент 2 раза в сутки; лидокаин + ромашки аптечной экстракт цветов, гель, 3 раза в день; холина салицилат + цеталкония хлорид, гель стоматологический до или после еды и перед сном.

В **зарубежной литературе** авторы в первую очередь обращают внимание на то, что КПЛ является хроническим заболеванием, но при этом имеет очень небольшое количество осложнений и склонен к саморазрешению. Поэтому лечение должно

соответствовать тяжести заболевания, а преимущества терапии оцениваться в сравнении с ее побочными эффектами. Основное внимание уделяется уменьшению зуда, ускорению разрешения поражений, улучшению качества жизни. Также подчеркивается, что, согласно инструкциям по применению ко всем обсуждаемым ЛП, за исключением местных ГКС, КПЛ не является показанием к их назначению. Местные ГКС являются методом выбора. Если они неэффективны, рекомендуются пероральные кортикостероиды. Они предпочтительны с самого начала лечения в случаях, когда атрофические поражения появляются на ранних стадиях заболевания [2].

Тлиш М.М. с соавт. (2020) приводят анализ 123 публикаций, посвященных эффективности и безопасности лечения КПЛ, за период 2014–2020 гг. Авторы делают вывод, что терапия включает широкий спектр методик, большинство из которых обладает иммуномодулирующим действием, но эффективность и безопасность многих из них не доказаны и являются весьма спорными [6].

Европейский дерматологический форум (EDF) инициировал проект по разработке рекомендаций по лечению КПЛ; на основе экспертного мнения и анализа литературы группа дерматологов с большим опытом в данной области разработала и представила для согласования с Европейской академией дерматологии и венерологии (EADV) следующие рекомендации [2].

При **поражении кожи** в качестве **препаратов первой линии** рекомендуются сильнодействующие ГКС (триамцинолона ацетонид, флуоцинолона ацетонид, бетаметазона дипропионат, клобетазола пропионат) или внутриочаговые инъекции триамцинолона, 5–20 мг/мл каждые 2–4 недели, особенно при гипертрофических поражениях. Если поражения не поддаются местному лечению, назначают преднизолон перорально по 30–80 мг/день 4–6 недель или внутримышечные инъекции триамцинолона по 40–80 мг каждые 6–8 недель. Также предлагаются ацитретин 20–35 мг/день или изотретиноин или циклоспорин перорально 3–5 мг/кг/день.

Лечение второй линии: широко- или узкополосная фототерапия, ее комбинация с ацитретином, топические ингибиторы кальциневрина – такролимус, пимекролимус 2 раза/день 1–2 месяца, сульфасалазин, начальная доза 1,5 г/день увеличивается на 0,5 г/неделю до 3 г/день в течение 4–16 недель.

Лечение третьей линии: кальципотриол мазь; метронидазол 250 мг 3 раза в день в течение 12 недель; триметоприм-сульфаметоксазол; гидроксихлорохина сульфат 200–400 мг/день; итраконазол, тербинафин, гризеофульвин; тетрациклин, доксициклин; микофенолата мофетил 0,5 г два раза в день четыре недели, затем 1 г два раза в день как минимум 20 недель; азатиоприн 50 мг два раза в день перорально или 1–2 мг/кг/день в течение 3–7 месяцев; метотрексат 15–20 мг/неделю 4–15 недель; циклофосфамид 50–100 мг/день 3–6 месяцев; талидомид; интерферон $\alpha 2b$, особенно если КПЛ сочетается с гепатитом С; алитретиноин; низкомолекулярный гепарин (эноксапарин) 3 мг/неделю; апремиласт; адалимумаб; устекинумаб; фотодинамическая терапия; экстракорпоральная фотохимиотерапия; лазер Nd-YAG, низкодозный эксимерный лазер 308 нм.

КПЛ слизистой полости рта трудно поддается лечению, особенно при наличии изъязвлений и эрозий. Пациентам следует избегать травм слизистых оболочек. Показаны регулярный профессиональный уход за зубами, замена амальгамных или золотых реставраций зубов, отказ от курения, острой пищи и алкоголя. Если предполагается, что причиной поражений является лекарственный препарат, его необходимо

заменить. Имеются данные, что стресс и тревога являются факторами риска развития КПЛ полости рта. Эта ассоциация остается спорной, но психологическая поддержка может быть полезна некоторым пациентам. Если поражения слизистой сохраняются, несмотря на лечение, необходимы частые биопсии для исключения злокачественной трансформации.

Основой лечения является местное применение ультрасильных ГКС в виде паст, мазей, пероральной суспензии, гранул, спрея, жидкости для полоскания рта, липкой пасты. Частота и продолжительность применения являются предметом обсуждения, обычно два раза в день в течение 1–2 месяцев, а затем по мере необходимости. Внутриочаговое введение ГКС также является эффективным. Инъекции могут быть болезненными. Чтобы избежать атрофии слизистой, предлагается вводить стероид в разведении 10 мг/мл.

Системные ГКС, метилпреднизолон или преднизолон 30–80 мг/день являются наиболее эффективным методом лечения диффузных резистентных эрозивных форм и множественных поражений. Следует использовать короткие курсы, чтобы вызвать ремиссию, а не в качестве долгосрочной поддерживающей терапии.

Имеются сообщения об использовании системных ретиноидов: ацитретин 25–50 мг/день, а затем изотретиноин 0,5–1 мг/кг/день, но поражения рецидивировали через 2–5 недель после прекращения лечения.

Системное применение циклоспорина 3–10 мг/кг/день оказалось эффективным и некоторыми авторами считается методом выбора. Циклоспорин также применялся местно в виде жидкости для полоскания или липкой основы 2–3 раза в день в течение 1 месяца, однако оказался менее эффективным, чем клобетазол.

Таким образом, в качестве **ЛП первой линии для лечения КПЛ слизистой полости рта** рассматриваются топические стероиды в разных формах, внутриочаговое введение ГКС (триамцинолона ацетонид, гидрокортизон, дексаметазон, метилпреднизолон) при язвенном поражении; системные ГКС перорально; циклоспорин перорально; системные ретиноиды; местные ретиноиды (изотретиноин 0,05–0,1% или другие формы производных витамина А).

Лечение второй линии. Предлагаются местные ингибиторы кальциневрина (такролимус и пимекролимус) два раза в день 4–6 недель. При этом у некоторых пациентов была описана трансформация в плоскоклеточную карциному, но неясно, вызвано ли это применяемыми ЛП. Сульфасалазин 2,5 г/день в течение 6 недель. Азатиоприн 50 мг два раза в день перорально или 1–2 мг/кг/день в течение 3–7 месяцев. Гидроксихлорохина сульфат 200–400 мг/день в течение 2 месяцев. Метотрексат 15 мг/неделю в течение 3 месяцев. Микофенолата мофетил 1–3 г в день в течение 4 недель. Ингибиторы ФНО- α – алефацепт, адалимумаб, этанерцепт – могут использоваться с неопределенной эффективностью, поскольку исследования на больших группах отсутствуют.

Лечение третьей линии. Талидомид, начальная доза 50–100 мг/день, затем постепенно снижается до минимальной эффективной дозы. Антибиотики в течение 1–3 месяцев: метронидазол 250 мг 3 раза в день, триметоприм-сульфометоксазол, тетрациклин 500 мг два раза в день, доксициклин 100 мг два раза в день. Итраконазол, гризеофульвин. Дапсон, начальная доза 50 мг/сут первые 15 дней, затем увеличивают до 100 мг/сут. Низкомолекулярный гепарин (эноксапарин) 3 мг/неделю. Интерферон $\alpha 2b$. Левамизол 150 мг в день три дня подряд в неделю в течение как минимум

3 месяцев. Ликопин 8 мг/день в течение 8 недель. Портулак (разновидность зеленых листовых овощей) 235 мг/день. Куркуминоиды 6000 мг/день в 3 приема. Алоэ вера. Токоферол для местного применения. Колхицин. БЦЖ (бацилла Кальметта – Герена) 0,5 мл внутриочагово через день в течение двух недель (эффективность сравнима с инъекциями триамцинолона). Экстракорпоральная фотохимиотерапия. ПУВА. Широко- или узкополосная фототерапия. Er: лазер YAG (2940 нм), диодный лазер (630 нм), лазер CO².

Лечение КПЛ слизистой гениталий в целом аналогично таковому при КПЛ слизистой полости рта. Основной целью является снижение риска рубцевания. Образование синехий и стеноз влагалища можно предотвратить с помощью вагинальных расширителей; у мужчин рекомендуется оттягивание крайней плоти во избежание фимоза. Рекомендуются топические стероиды (суппозитории гидрокортизона ацетата 25 мг ректальные, вводить во влагалище на ночь, или 1 г мази клобетазола). Ингибиторы кальциневрина – такролимус, пимекролимус (дозу можно постепенно снижать и использовать с большими интервалами). Местные анестетики, седативные антигистаминные препараты, низкие дозы трициклических антидепрессантов или противосудорожных ЛП могут предотвратить расчесывание и облегчить дискомфорт [2]. Необходимо изучение сексуального анамнеза, поскольку дискомфорт и потеря смазки являются признаками активности заболевания и требуют междисциплинарного подхода. Поскольку исследования сообщают о повышенном риске развития рака при генитальном КПЛ, необходимо наблюдение для исключения злокачественных поражений [5].

Лихен planoпиларис. Основная цель лечения – уменьшение зуда и прекращение рубцевания. Если заболевание удастся контролировать на ранних стадиях, возможно сохранение волосяных фолликулов, и волосы могут вырасти заново.

Лечение первой линии. Наиболее часто используются топические ГКС. Иногда они эффективны, их легко применять при обширных поражениях, однако многие авторы считают, что их использование имеет сомнительную ценность. Внутриочаговые инъекции ГКС (триамцинолон 5–20 мг/мл каждые 2–4 недели) в локализованные поражения могут быть более эффективными, как и системные ГКС (30–80 мг преднизолона в день), особенно если заболевание быстро прогрессирует, приводя к образованию рубцов. Циклоспорин 3–10 мг/кг/сут. Гидроксихлорохина сульфат 200–400 мг/день или 6,5 мг/кг в день 6–12 месяцев. Метотрексат 15 мг/неделю в течение 6 месяцев. Топические ингибиторы кальциневрина, в первую очередь такролимус, два раза в день в течение минимум одного месяца, либо в качестве монотерапии, либо в качестве адъюванта к системной терапии.

В качестве терапии **второй линии** предложены следующие ЛП в соответствии с наивысшим уровнем консенсуса авторов. Системные ретиноиды: ацитретин 25–30 мг/день и изотретиноин 0,5–1 мг/кг/день в течение 3–6 месяцев, особенно в случаях с выраженным перифолликулярным гиперкератозом. Тетрациклин/доксикаклин 100 мг/день в течение одного месяца. Микофенолата мофетил 0,5 г два раза в день в течение четырех недель, а затем по 1 г два раза в день в течение как минимум 20 недель. Адалимумаб по той же схеме, что и при псориазе. Пиоглитазон, агонист PPAR-γ (15 мг перорально один раз в день до 8 месяцев). Миноксидил раствор 5%. Талидомид, начальная доза 100–300 мг в сутки. Ритуксимаб в/в 375 мг/м² один раз в неделю, 4 или 8 доз. Эксимерный лазер 308 нм.

Фронтальная фиброзирующая алопеция. Методы лечения включают все препараты, описанные для лечения КПЛ. Некоторые авторы полагают, что пероральный циклоспорин 3–6 мг/кг/день и финастерид 2,5 мг или дутастерид 0,5 мг в день в течение 12 месяцев могут иметь значительную ценность. Однако, поскольку распространено сочетание КПЛ с андрогенетической алопецией, влияние финастерида/дутастерида сомнительно. Местный миноксидил или внутриволосковые ГКС назначались чаще в качестве дополнения к предыдущему лечению, в зависимости от стадии заболевания и связи с андрогенетической алопецией [2].

КПЛ ногтей трудно поддается лечению, у 50% пациентов не удается достичь результата, несмотря на любые методы. Лечение следует начать немедленно, чтобы предотвратить необратимые изменения (птеригиум, потеря ногтей).

При легком вовлечении ногтей местные ГКС, особенно под окклюзионную повязку, дают хорошие результаты у некоторых пациентов. При тяжелом поражении рекомендуется внутриволосковое применение триамцинолона 5–10 мг/мл каждые 4 недели до шести месяцев или 0,5–0,1 мг/ноготь каждые 2 месяца. Лечение болезненно, при появлении первых признаков атрофии от него следует отказаться [5]. Можно использовать триамцинолона ацетонид 0,5 мг/кг внутримышечно каждые 30 дней, а затем постепенно снижать дозу. Пероральный прием преднизолона 0,5 мг/кг в течение 3 недель также приводил к заметному улучшению.

В качестве альтернативы стероидам рассматриваются следующие методы: алитретинин 30 мг 1 раз в день 3–6 месяцев, хлорохина фосфат 250 мг два раза в день 10–30 недель, циклоспорин 3 мг/кг в течение нескольких месяцев, ацитретин, мазь такролимус 0,1% 2 раза в день в течение 6 мес., 5% фторурацил местно, биотин 2,5 мг в день детям и 7,5–10 мг взрослым в течение 6 мес., этанерцепт 25 мг подкожно два раза в неделю в течение первых 6 месяцев и 50 мг в неделю в дальнейшем [2]. Наконец, ингибитор JAK1/2 тофацитиниб, возможно, станет кандидатом для лечения поражений ногтей при КПЛ [5].

Обзор системных ЛП, предлагаемых для лечения КПЛ

ГКС показаны при распространенном КПЛ или в случае отсутствия эффекта от наружной терапии. Их назначение ограничено из-за большого количества нежелательных эффектов. После прекращения приема довольно часто отмечаются рецидивы. При сравнительной оценке преднизолона и метотрексата при генерализованном КПЛ Sachan S. et al. (2017) пришли к заключению, что после отмены метотрексата рецидивы наблюдались реже [9]. More Y. et al. (2017) отмечено, что пероральная минипульс-терапия бетаметазоном по 5 мг 2 дня подряд в неделю в течение 3 месяцев может быть безопасной и эффективной [10].

ГКС могут назначаться в виде инъекций в область поражения [2]. Процедура болезненна, не всегда эффективна, возможно развитие атрофии в месте введения. Lee Y.C. et al. (2018) в исследовании с участием 62 пациентов с оральным КПЛ, получавших внутриволосковые инъекции триамцинолона ацетонида 1 раз в неделю 4–6 недель, отметили, что улучшение наблюдалось лишь у 50, при этом у 29 в дальнейшем развился рецидив, а при поражении красной каймы губ инъекции были неэффективны [11].

Антималарийные ЛП (гидроксихлорохин, хлорохин) обладают иммуномодулирующими, противовоспалительными и антипролиферативными свойствами. Чаще назначаются в комбинации с системными ГКС при распространенных формах КПЛ.

Eyler J.T. et al. (2017) отмечали положительную динамику при актинической и кольцевидной атрофической формах КПЛ при комбинированном назначении гидроксихлорохина и ацитретина [12]. В то же время встречаются сообщения, что данные ЛП сами могут спровоцировать развитие КПЛ [2].

Системные ретиноиды. Ацитретин оказывает антипролиферативное, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие, в связи с чем широко используется для лечения тяжелых форм КПЛ. В исследовании Laurberg G. et al. (1991) у 64% пациентов, получавших ацитретин 30 мг/день, наблюдалась положительная динамика [13]. Atzmony L. et al. (2016) отметили высокую скорость ответа на лечение ацитретином [14]. Сообщается об успешном применении ацитретина при гипертрофическом, пемфигоидном, актиническом, ладонно-подошвенном, кольцевидном атрофическом КПЛ, при КПЛ генитальной области и слизистой полости рта [15, 16]. Ацитретин назначается по 0,5–0,7 мг/кг до полного разрешения элементов, затем по 0,3–0,5 мг/кг, в качестве монотерапии или в сочетании с ГКС. По мнению ряда авторов, ацитретин является средством второй линии, рекомендован при тяжелых формах с выраженными субъективными ощущениями или при неэффективности системных ГКС. Обладает тератогенным эффектом независимо от дозировки и длительности лечения, не применяется в комбинации с тетрациклинами, метотрексатом, циклоспорином, противодиабетическими ЛП, имеет ряд нежелательных эффектов: фотосенсибилизация, сухость слизистых, шелушение кожи, гиперлипидемия и гепатотоксичность [17].

В ряде работ сообщается об эффективности изотретиноина в дозе 0,3–0,5 мг/кг в лечении КПЛ кожи и слизистых. Хорошие результаты получены Muthu S.K. et al. (2016) при лечении пигментного КПЛ [18]. Shah P. et al. (2020) продемонстрировали случай успешной терапии пигментного КПЛ лица (изотретиноин 20 мг/день 12 месяцев) [19]. По сравнению с ацитретинотерапией вызывает меньше побочных явлений. Лечение низкими дозами хорошо переносится, а реакции в виде ксероза и хейлита минимальны.

Метотрексат обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. По мнению ряда авторов, в низких дозах (7,5–10 мг в неделю) является эффективным и безопасным, особенно когда нет ответа от ГКС, а также при эрозивных формах. Bakhtiar R.B. et al. (2018) сравнивали эффективность метотрексата 10 мг в неделю с системным ГКС 40 мг в сутки при распространенном КПЛ: 80% исследуемых положительно отреагировали на метотрексат и 72% на ГКС [20]. Сообщается о положительной динамике при ладонно-подошвенной форме КПЛ в дозе 25 мг в неделю на протяжении 2 месяцев [21].

Циклоспорин А (ЦсА) является сильнодействующим иммуносупрессивным ЛП, избирательно действует на CD4+ Т-лимфоциты, подавляет высвобождение гистамина из тучных клеток, угнетает антигенпредставляющие клетки. Исследования подтверждают эффективность ЦсА при тяжелых формах КПЛ, резистентных к другим методам лечения. Может назначаться как системно, так и местно. Malakar S. et al. (2016) с успехом использовали ЦсА в лечении КПЛ, резистентного к системным ГКС и метотрексату, по 200 мг в 2 приема в течение 2 недель, затем по 100 мг через день на протяжении 3 месяцев; рецидивов не наблюдалось [22]. Хорошие результаты получены Hübner F. et al. (2019) при комбинированном лечении низкими дозами ЦсА с преднизолоном [23]. Некоторые авторы считают ЦсА препаратом выбора, однако из-за побочных эффектов (нефротоксичность, гипертония, злокачественные новообразования) не рекомендуют использовать его более полугода [5].

Дапсон является одним из первых ЛП, опробованных в лечении рефрактерных форм КПЛ. Оказывает антибактериальное и противовоспалительное действие. Его эффективность подтверждена в лечении пемфигоидного КПЛ у взрослых и детей. Приводятся данные, что дапсон эффективнее топических ГКС на 18% [24] или имеет равную эффективность [25]. Verma P. et al. (2015) с успехом применяли дапсон в комбинации с топическим такролимусом при пигментном КПЛ [26]. В лечении эрозивно-го КПЛ дапсон также показал хорошие результаты [2]. К частым побочным явлениям относят дозозависимый гемолиз и метгемоглобинемию, что более вероятно при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, поэтому необходимо исследовать уровень этого фермента до начала терапии.

Сульфасалазин обладает иммуномодулирующими, противовоспалительными, антибактериальными и антипролиферативными свойствами. Впервые его эффективность и безопасность в лечении резистентных форм КПЛ показана в исследовании Bauza A. et al. (2005) [27]. Хорошие результаты получены при лечении генерализованного КПЛ в дозе 2,5 г в день на протяжении 6 недель [2]. Положительная динамика выявлена при его использовании в виде полосканий при поражении слизистой полости рта [28]. Из нежелательных явлений встречаются тошнота, рвота, головная боль и головокружение.

Противогрибковые ЛП (гризеофульвин, итраконазол, тербинафин). Имеется не так много работ, в которых сообщается о незначительном улучшении при КПЛ в ответ на данные ЛП. Авторы склоняются к их иммуномодулирующим свойствам. Matthews R.W. et al. наблюдали положительную динамику в ответ на прием гризеофульвина только у 21% пациентов [29]. Tsai Y.C. et al. назначали при распространенном КПЛ итраконазол по 200 мг 2 раза в день в течение 1 недели каждый месяц, через 3 месяца только у 33% отмечался полный регресс элементов [30].

Метронидазол может использоваться в терапии КПЛ, о чем свидетельствуют несколько работ: сообщается о положительном эффекте при приеме метронидазола в течение 3 месяцев [2, 31].

Микофенолата мофетил является сильным иммуносупрессивным препаратом с цитостатическим действием. Имеются работы, подтверждающие его успешное применение при тяжелых формах КПЛ, в том числе с поражением слизистой полости рта. Guo L.N. et al. (2020) описали редкий случай распространенного КПЛ с поражением слухового прохода, при этом высыпания на коже и слизистых хорошо контролировались, но ушные проявления часто рецидивировали. Учитывая это, к основной терапии был добавлен микофенолата мофетил по 1000 мг 2 раза в день, после 6 месяцев лечения значительно уменьшились воспаление уха и оторея [32]. Samiee N. et al. (2020) в рандомизированном исследовании отметили эффективность мукоадгезивного пластыря на основе микофенолата мофетила при язвенной форме КПЛ слизистой рта [33]. Из нежелательных реакций регистрируются тошнота, диарея, лимфопения, анемия.

Азатиоприн обладает иммунодепрессивным действием, блокирует клеточное деление и пролиферацию. Riahi R.R. et al. (2018) сообщали о положительной реакции на лечение при тяжелом КПЛ [34]. Ограничено назначается при резистентных формах КПЛ, поскольку отсутствуют данные о его безопасности [35].

Алитретиноин оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное действие, участвует в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток. Сообщается

о хороших результатах при лечении тяжелых форм КПЛ, в том числе с поражением пищевода. Kunz M. et al. (2016) с успехом применяли алитретиноин при КПЛ слизистой полости рта, не отвечающем на стандартную терапию, по 30 мг в сутки в течение 6 месяцев [36]. Alsenaid A. et al. (2014) назначали алитретиноин при КПЛ ногтевых пластин по 30 мг в день и отметили, что средство является эффективным при данной патологии [37]. Из побочных эффектов отмечены головная боль, сухость слизистых, боль в мышцах, повышение уровня ТТГ и дислипидемия.

Низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия) может назначаться при КПЛ как альтернативный метод. Имеются данные, что он обладает противовоспалительным действием, подавляет производство TNF- α . Впервые положительный эффект наблюдали Hoda E. et al.: эноксапарин натрия вводился по 3 мг 1 раз в неделю 4–6 недель, что привело к полному регрессу кожного процесса у 70% пациентов [14]. Позже в других работах демонстрировали положительный ответ на эноксапарин при лечении различных форм КПЛ. В то же время имеются и неутешительные результаты, когда после окончания лечения ни у одного пациента динамика не наблюдалась [38].

Антигистаминные и седативные ЛП входят в комплексную терапию КПЛ. Зуд может являться значимым фактором, поддерживающим стрессовую реакцию, поэтому могут назначаться также анксиолитики (гидроксизин), седативные (калия бромид), ноотропы (тенотен и др.) [39]. Седативные антигистаминные ЛП более эффективны при сильном зуде, но побочные эффекты (проблемы с безопасностью, нарушения сна) ограничивают их использование [2].

Сообщается также о применении различных методов иммуносупрессии: циклофосфамид, колхицин, талидомид, иммуноглобулины в качестве третьей линии в резистентных случаях, но доказательства их эффективности ниже, чем у других препаратов [5].

Генно-инженерные биологические препараты для лечения КПЛ применяются относительно недавно. Специфически связываются с белковыми структурами, которые экспрессируются на активированных Т-лимфоцитах. Учитывая, что IL-17 может принимать участие в патогенезе КПЛ, Solimani F. et al. (2019) впервые воздействовали на клетки Th17/Tc17 посредством блокирования IL-17A секукинумабом (3 пациента), путем ингибирования оси Th17/Tc17 устекинумабом (анти-IL-12/IL-23) и гуселкумабом (анти-IL-23) (по 1 пациенту). Лечение привело к заметному и длительному клиническому улучшению слизистой полости рта и кожи [40]. Учитывая роль фактора некроза опухоли (TNF- α) в патогенезе КПЛ, перспективно назначение ЛП, блокирующих его активность (адалимумаб, этанерцепт). Однако в литературе представлены противоречивые данные в отношении их применения, в частности описаны многочисленные случаи КПЛ, возникшего в результате приема ингибиторов TNF- α . В то же время несколько сообщений свидетельствуют об их эффективности [41].

Путь JAK/STAT, используемый несколькими цитокинами для передачи воспалительного сигнала, привлек внимание как потенциальная терапевтическая мишень. Результаты, полученные на небольших сериях случаев, показали эффективность при КПЛ слизистых и гипертрофическом КПЛ ингибитора JAK1/2 тофацитиниба, используемого для лечения псориатического и ревматоидного артрита [5].

Abduelmula A. et al. (2023) в систематическом обзоре анализируют результаты лечения КПЛ ингибиторами JAK: тофацитиниб (n=30), барицитиниб (n=16), руксолитиниб (n=12) и упадацитиниб (n=2). Пациенты, достигшие полного разрешения,

составили 25% в группе барицитиниба, 10% – тофацитиниба, 16,7% – руксолитиниба и 100% – упадацитиниба. Частичное разрешение достигнуто у 31,3% с барицитинибом, 60% с тофацитинибом и 83% с руксолитинибом. Таким образом, в 73,3% случаев при использовании ингибиторов JAK достигнуто частичное или полное разрешение. Результаты свидетельствуют, что воздействие на путь JAK может дать эффективные результаты в контексте патофизиологии КПЛ [42]. Приводятся результаты исследований фазы II, в которых тестируются ингибиторы JAK при КПЛ, и в случае подтверждения их эффективности дерматологи получают важный инструмент как для перорального, так и местного применения. Также проводятся испытания других препаратов, которые показали эффективность в небольших исследованиях: ингибитор фосфодиэстеразы-4 апремиласт, ингибитор CD2 и супрессор Т-клеток алефацепт и анти-TNF α -блокатор этанерцепт [5].

Обзор наружных ЛП, предлагаемых для лечения КПЛ

Местные ГКС высокой степени активности предпочтительны и являются препаратами первой линии при локальных высыпаниях на коже и слизистых. Piñas L. et al. (2017) отмечено, что при КПЛ с поражением полости рта наиболее часто используются триамцинолона ацетонид, флуамцинолона ацетонид и клобетазола пропионат [43]. Ramadas A.A. et al. (2016) показали отсутствие системной абсорбции 0,1% триамцинолона ацетонида при длительном использовании на слизистой рта [44]. ЛП могут использоваться два раза в день в течение 1–2 месяцев, затем дозу постепенно уменьшают [5].

Циклоспорин А. При местном использовании возникновение нежелательных реакций минимально за счет незначительного всасывания. Авторы находят перспективным его топическое назначение при резистентных тяжелых формах КПЛ слизистой полости рта; приводятся данные, что при КПЛ слизистой полости рта различия эффективности ЦсА и триамцинолона ацетонида не были статистически значимыми [45].

Топические ретиноиды редко назначаются при КПЛ слизистой полости рта из-за нежелательной реакции в виде ее раздражения. Имеются сведения о частых рецидивах после прекращения терапии [2] и противоречивые данные об эффективности местных ретиноидов [46].

Топические ингибиторы кальциневрина (такролимус, пимекролимус) применяются в качестве альтернативы местным ГКС, относятся к препаратам второй линии. Чаще назначаются при КПЛ с поражением полости рта и гениталий. De Paola M. et al. (2018) с успехом применяли пимекролимус 1% крем при лечении гипертрофической формы КПЛ половых органов [47]. По результатам исследования Hettiarachchi P.V.K.S. et al. (2017), 0,1% крем такролимуса превзошел 0,05% крем клобетазола пропионата по времени наступления улучшения при оральном КПЛ [48]. Özkur E. et al. (2019) показали, что 0,1% крем такролимуса менее эффективен, чем 0,05% клобетазола пропионат, в лечении типичной, гипертрофической, актинической, пигментной форм КПЛ [49]. В некоторых работах сообщается, что лечение было эффективным в течение короткого времени и после отмены наблюдались рецидивы. Из нежелательных явлений описаны жжение, зуд, эритема. ЛП при нанесении на кожу и слизистые достигают системного кровотока, при этом токсические эффекты не зарегистрированы. Опубликованы сообщения о возможном канцерогенном эффекте (плоскоклеточный рак, лимфомы, меланома). В результате споры по поводу безопасности и кратности

применения данных ЛП продолжаются. Чтобы минимизировать риск, рекомендуется избегать непрерывной терапии более 8 недель [5].

Кальципотриол влияет на дифференцировку и пролиферацию кератиноцитов, обладает иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. De Paola M. et al. (2014) с успехом назначали кальципотриол в лечении гипертрофической формы КПЛ [50]. Bayramgürler D. et al. (2002), изучая эффективность местного кальципотриола у 16 пациентов, отметили, что только 9 ответили на терапию. Сделан вывод о возможности использования препарата, но не как средства первой линии [51].

Физические методы лечения

ПУВА-терапия и фотохимиотерапия 8-метоксипсораленом может быть пероральной, местной и в виде ванн. Действие направлено на подавление иммунокомпетентных клеток кожи, в результате чего исчезает воспалительный инфильтрат в дерме и нормализуется клеточный состав эпидермиса. Описаны примеры успешного использования метода в лечении локализованных форм КПЛ слизистой полости рта и кожи. Alsenaid A. et al. (2016) с положительным результатом использовали крем псорален и фотохимиотерапию УФ-А для лечения ограниченного КПЛ [52]. В то же время некоторые исследования отмечают его недостаточную эффективность при распространенных формах. Кроме этого, применение высоких доз УФО ведет к риску канцерогенеза [35]. К частым побочным явлениям относят головокружение, тошноту, фототоксические реакции и развитие катаракты.

Узкополосная УФВ-терапия не требует фотосенсибилизаторов, низкие кумулятивные дозы снижают риск канцерогенного эффекта. В проспективном исследовании Fernández-Guarino M. et al. (2019) получены положительные результаты УФВ-терапии при генерализованном КПЛ [53]. Solak B. et al. (2016) сообщили, что на УФВ положительно реагировали 2/3 пациентов с распространенным КПЛ, без значимых побочных явлений [54].

Экстракорпоральная фотохимиотерапия сочетает в себе лейкоферез и фототерапию 420 нм. Обладает иммуномодулирующим действием, применяется для лечения аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Сведения об эффективности при КПЛ основаны на единичных сообщениях. Авторы отмечают высокую эффективность метода при лечении распространенного КПЛ кожи и эрозивного КПЛ полости рта. Молочков А.В. и соавт. (2016) отметили положительную динамику кожного процесса и длительную ремиссию, а также положительные иммунопатологические сдвиги после 4 сеансов [55].

Низкоинтенсивная лазерная терапия улучшает микроциркуляцию, нормализует общий иммунитет, стимулирует восстановительные процессы. По данным Elshenawy H.M. et al. (2015), использование диодного лазера 970 нм является эффективным способом лечения эрозивных форм КПЛ [56]. Cafaro A. et al. (2010) достигли значительного уменьшения поражений и боли без побочных эффектов [57].

Обсуждение

Совершенствование лечения КПЛ сохраняет актуальность и остается комплексной задачей, для решения которой необходимо учитывать клиническую форму дерматоза, распространенность, выраженность субъективных ощущений, возраст, психосоциальный статус и сопутствующую патологию. Препаратами первой линии

большинством исследователей признаются топические ГКС, особенно при ограниченных формах КПЛ. В отношении других методов сила рекомендаций не столь очевидна, отсутствуют крупные исследования, подтверждающие их безопасность и эффективность. В качестве альтернативы местным ГКС чаще всего предлагаются топические ингибиторы кальциневрина. Обсуждается назначение, и отмечены хорошие результаты применения метотрексата, ацитретина, циклоспорина А, сульфасалазина, дапсона, микофенолата мофетила, метронидазола, особенно в случаях отсутствия ответа на лечение ГКС. Назначение антимикотиков и гепарина более спорно. Перспективными средствами являются биологические препараты, однако необходимы дальнейшие исследования их долгосрочных профилей безопасности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Guan G, Mei L, Polonowita A. Malignant transformation in oral lichen planus and lichenoid lesions: a 14-year longitudinal retrospective cohort study of 829 patients in New Zealand. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Oct;130(4):411-418. doi: 10.1016/j.oooo.2020.07.002. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32771414
- Ioannides D, Vakirlis E, Kemeny L. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jul;34(7):1403-1414. doi: 10.1111/jdv.16464. PMID: 32678513
- Dorozhenko I.Yu., Snarskaya E.S., Shenberg V.G. Lichen planus and associated psychosomatic disorders. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2016; 92(4): 27–32 DOI: 10.25208/0042-4609-2016-92-4-27-32 (In Russian)
- Anisimova I.V., Simonyan L.A. The frequency of combination of oral lichen planus with somatic pathology and local unfavorable factors of the oral cavity. *Actual Problems in Dentistry*. 2019; 15(1): 16-22. DOI: 10.18481/2077-7566-2018-15-1-16-22 (In Russian)
- Solimani F, Forchhammer S, Schloegl A. Lichen planus - a clinical guide. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021 Jun;19(6):864-882. doi: 10.1111/ddg.14565. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34096678
- Tlsh M.M., Osmolovskaya P.S. Lichen planus ruber, current therapy: a systematic review. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(2):104-119. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-104-119> (In Russian)
- Clinical protocol «Diagnostics and treatment of patients (adult population) with papulosquamous disorders». Ministry of Health of the Republic of Belarus 2022 (<https://minzdrav.gov.by>). Available at: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/dermatovenerologiya.php> (accessed 18 February 2024)
- Clinical recommendations. Lichen planus. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists 2020 [<https://www.rodv.ru>]. Available at: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/b8e/b8e8ec7a2134b12de42179ac6b96b1c3.docx> (accessed 18 February 2024)
- Sachan S, Chaudhary S.S., Prateek K. A prospective study comparing therapeutic efficacy and safety of oral methotrexate and oral prednisone in the treatment of generalized cutaneous lichen planus. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSRJDMS)*. 2017; 16(5): 143–147. DOI: 10.9790/0853-160502143147
- More Y., Khatu S., Chavan D. Evaluation of safety and efficacy of lowdose methotrexate as an alternative treatment option to systemic corticosteroids in generalized lichen planus. *Medical Journal of Dr DY Patil University*. 2017;10(2): 149. DOI: 10.4103/0975-2870.202094
- Lee Y, Lee J, Jung A. Factors Affecting the Result of Intralesional Corticosteroid Injection in Patients With Oral Lichen Planus. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2018 Sep;11(3):205-209. doi: 10.21053/ceo.2017.01319. Epub 2018 Jan 26. PMID: 29366304; PMCID: PMC6102332
- Eyler JT, Garib G, Thompson KR. Annular atrophic lichen planus responds to hydroxychloroquine and acitretin. *Cutis*. 2017 Aug;100(2):119-122. PMID: 28961283
- Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Mar;24(3):434-7. doi: 10.1016/0190-9622(91)70067-c. PMID: 1829465
- Atzmony L, Reiter O, Hodak E. Treatments for Cutaneous Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Feb;17(1):11-22. doi: 10.1007/s40257-015-0160-6. PMID: 26507510
- Alamri A, Alsenaid A, Ruzicka T. Hypertrophic lichen planus - successful treatment with acitretin. *Dermatol Ther*. 2016 May;29(3):173-6. doi: 10.1111/dth.12337. Epub 2016 Jan 26. PMID: 26809380
- Rallis E, Liakopoulou A, Christodouloupolous C. Successful treatment of bullous lichen planus with acitretin monotherapy. Review of treatment options for bullous lichen planus and case report. *J Dermatol Case Rep*. 2016 Dec 31;10(4):62-64. doi: 10.3315/jdcrr.2016.1235. PMID: 28435476; PMCID: PMC5392245
- Guenther LC, Kunyetz R, Lynde CW. Acitretin Use in Dermatology. *J Cutan Med Surg*. 2017 Nov/Dec;21(3_suppl):2S-12S. doi: 10.1177/1203475417733414. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28952335
- Muthu SK, Narang T, Saikia UN. Low-dose oral isotretinoin therapy in lichen planus pigmentosus: an open-label non-randomized prospective pilot study. *Int J Dermatol*. 2016 Sep;55(9):1048-54. doi: 10.1111/jid.13293. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062273
- Shah P, Ugonabo N, Liebman TN. A case of recalcitrant lichen planus pigmentosus treated by oral isotretinoin. *JAAD Case Rep*. 2020 Jul 8;6(9):812-814. doi: 10.1016/j.jdcrr.2020.06.037. PMID: 32875026; PMCID: PMC7452212
- Bakhtiar R, Noor SM, Paracha MM. Effectiveness of Oral Methotrexate Therapy versus Systemic Corticosteroid Therapy in Treatment of Generalised Lichen Planus. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018 Jul;28(7):505-508. doi: 10.29271/jcpsp.2018.07.505. PMID: 29950252
- Covington M, Roman C, Abdulla FR. Methotrexate as a treatment of palmoplantar lichen planus. *Cutis*. 2020 Aug;106(2):E5-E7. doi: 10.12788/cutis.0068. PMID: 32941564
- Malakar S, Saha A. Successful Treatment of Resistant Lichen Planus Pemphigoides with Cyclosporine: A New Hope. *Indian J Dermatol*. 2016 Jan-Feb;61(1):112-4. doi: 10.4103/0019-5154.174067. PMID: 26955117; PMCID: PMC4763626
- Hübner F, Langan EA, Recke A. Lichen Planus Pemphigoides: From Lichenoid Inflammation to Autoantibody-Mediated Blistering. *Front Immunol*. 2019 Jul 2;10:1389. doi: 10.3389/fimmu.2019.01389. PMID: 31312198; PMCID: PMC6614382

24. Chopra A, Mittal RR, Kaur B. Dapsone versus corticosteroids in lichen planus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1999 Mar-Apr;65(2):66-8. PMID: 20885048
25. Singh AR, Rai A, Aftab M. Efficacy of steroidal vs non-steroidal agents in oral lichen planus: a randomised, open-label study. *J Laryngol Otol.* 2017 Jan;131(1):69-76. doi: 10.1017/S0022215116009658. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27917729
26. Verma P, Pandhi D. Topical Tacrolimus and Oral Dapsone Combination Regimen in Lichen Planus Pigmentosus. *Skinmed.* 2015 Oct 1;13(5):351-4. PMID: 26790504
27. Bauzá A, España A, Gil P. Successful treatment of lichen planus with sulfasalazine in 20 patients. *Int J Dermatol.* 2005 Feb;44(2):158-62. doi: 10.1111/j.1365-4632.2005.02070.x. PMID: 15689219
28. Jeong SH, Na HS, Park SH. Topical sulfasalazine for unresponsive oral lichen planus. *Quintessence Int.* 2016 Apr;47(4):319-27. doi: 10.3290/j.qi.a34974. PMID: 26504904
29. Matthews RW, Scully C. Griseofulvin in the treatment of oral lichen planus: adverse drug reactions, but little beneficial effect. *Ann Dent.* 1992 Winter;51(2):10-1. PMID: 1463308
30. Tsai YC, Tsai TF. Itraconazole in the Treatment of Nonfungal Cutaneous Diseases: A Review. *Dermatol Ther (Heidelberg).* 2019 Jun;9(2):271-280. doi: 10.1007/s13555-019-0299-9. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31041664; PMCID: PMC6522620
31. Büyüç AY, Kavala M. Oral metronidazole treatment of lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Aug;43(2 Pt 1):260-2. doi: 10.1067/mjd.2000.104683. PMID: 10906648
32. Guo LN, Shin JJ, Schulte S. Severe recalcitrant otic lichen planus treated with mycophenolate mofetil. *JAAD Case Rep.* 2020 Dec 2;8:1-3. doi: 10.1016/j.jdcr.2020.11.023. PMID: 33457480; PMCID: PMC7797928
33. Samiee N, Taghavi Zenuz A, Mehdipour M. Treatment of oral lichen planus with mucoadhesive mycophenolate mofetil patch: A randomized clinical trial. *Clin Exp Dent Res.* 2020 Oct;6(5):506-511. doi: 10.1002/cre2.302. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32592335; PMCID: PMC7545225
34. Riahi RR, Cohen PR. Hypertrophic Lichen Planus Mimicking Verrucous Lupus Erythematosus. *Cureus.* 2018 Nov 6;10(11):e3555. doi: 10.7759/cureus.3555. PMID: 30648087; PMCID: PMC6324858
35. Masyukova, S.A., Zemlyakova, S.S., Ilyina, I.V. Modern approaches to the treatment of lichen planus. *Health, Food & Biotechnology.* 2019; 1(2):17-40. DOI: 10.36107/hfb.2019.i2.s162 (In Russian)
36. Kunz M, Urosevic-Maiwald M, Goldinger SM. Efficacy and safety of oral alitretinoin in severe oral lichen planus-results of a prospective pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Feb;30(2):293-8. doi: 10.1111/jdv.13444. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26507685
37. Alsenaid A, Eder I, Ruzicka T. Successful treatment of nail lichen planus with alitretinoin: report of 2 cases and review of the literature. *Dermatology.* 2014;229(4):293-6. doi: 10.1159/000365655. Epub 2014 Oct 11. PMID: 25322730
38. Rai R, Kaur I, Kumar B. Low-dose low-molecular-weight heparin in lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Jan;46(1):141-3. doi: 10.1067/mjd.2002.117389. PMID: 11756963
39. Orekhova L.Yu., Osipova M.Y., Ladyko A.A. Model of development, prevention and treatment of oral lichen planus. Part II. *Parodontologiya.* 2019; 24(1):57-62. DOI: 10.25636/PMR.2019.1.10 (In Russian)
40. Solimani F, Pollmann R, Schmidt T. Therapeutic Targeting of Th17/Tc17 Cells Leads to Clinical Improvement of Lichen Planus. *Front Immunol.* 2019 Jul 31;10:1808. doi: 10.3389/fimmu.2019.01808. PMID: 31417572; PMCID: PMC6685396
41. Niebel D, Wilsmann-Theis D, Wenzel J. Successful treatment of psoriatic arthritis and comorbid annular atrophic lichen planus with etanercept. *J Dermatol.* 2020 Apr;47(4):397-401. doi: 10.1111/1346-8138.15222. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31907939
42. Abduelmula A, Bagit A, Mufti A. The Use of Janus Kinase Inhibitors for Lichen Planus: An Evidence-Based Review. *J Cutan Med Surg.* 2023 May-Jun;27(3):271-276. doi: 10.1177/12034754231156100. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36815857; PMCID: PMC10291104
43. Piñas L, García-García A, Pérez-Sayáns M. The use of topical corticosteroides in the treatment of oral lichen planus in Spain: A national survey. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017 May 1;22(3):e264-e269. doi: 10.4317/medoral.21435. PMID: 28160582; PMCID: PMC5432073
44. Ramadas AA, Jose R, Arathy SL. Systemic absorption of 0.1% triamcinolone acetonide as topical application in management of oral lichen planus. *Indian J Dent Res.* 2016 May-Jun;27(3):230-5. doi: 10.4103/0970-9290.186237. PMID: 27411649
45. Suresh SS, Chokshi K, Desai S. Medical Management of Oral Lichen Planus: A Systematic Review. *J Clin Diagn Res.* 2016 Feb;10(2):ZE10-5. doi: 10.7860/JCDR/2016/16715.7225. Epub 2016 Feb 1. PMID: 27042598; PMCID: PMC4800665
46. Iqbal M.A., Yesmin S., Maisha F. Oral lichen planus and its recent management: A review. *Update Dental College Journal.* 2020; 10(2): 29-34. DOI: 10.3329/updcj.v10i2.50179
47. DE Paola M, DE Piano E, Pisani C. Genital hypertrophic lichen planus successfully treated with topical pimecrolimus. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018 Apr;153(2):296-298. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05492-X. PMID: 29564883
48. Hettiarachchi PVKS, Hettiarachchi RM, Jayasinghe RD. Comparison of topical tacrolimus and clobetasol in the management of symptomatic oral lichen planus: A double-blinded, randomized clinical trial in Sri Lanka. *J Investig Clin Dent.* 2017 Nov;8(4). doi: 10.1111/jicd.12237. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633647
49. Özkur E, Aksu EK, Gürel MS. Comparison of topical clobetasol propionate 0.05% and topical tacrolimus 0.1% in the treatment of cutaneous lichen planus. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019 Dec;36(6):722-726. doi: 10.5114/ada.2019.91423. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31998001; PMCID: PMC6986297
50. De Paola M, Fimiani M, Batsikosta A. Unilateral hypertrophic lichen planus successfully treated with topical calcipotriol. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014 Apr;149(2):274-6. PMID: 24819650
51. Bayramgürler D, Apaydin R, Bilen N. Limited benefit of topical calcipotriol in lichen planus treatment: a preliminary study. *J Dermatolog Treat.* 2002 Sep;13(3):129-32. doi: 10.1080/09546630260199497. PMID: 12227876
52. Alsenaid A, Alamri A, Prinz JC. Lichen planus of the lower limbs: successful treatment with psoralen cream plus ultraviolet A photochemotherapy. *Dermatol Ther.* 2016 Mar-Apr;29(2):109-13. doi: 10.1111/dth.12321. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26626735
53. Fernández-Guarino M, Abóin S, Barchino L. Generalized Lichen Planus Treated With Narrowband UV-B Phototherapy: Results From 10 Patients and a Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2019 Jul-Aug;110(6):490-493. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2018.01.015. Epub 2019 Apr 13. PMID: 30987737
54. Solak B, Sevimli Dikicier B, Erdem T. Narrow band ultraviolet B for the treatment of generalized lichen planus. *Cutan Ocul Toxicol.* 2016 Sep;35(3):190-3. doi: 10.3109/15569527.2015.1074587. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26340597
55. Molochkov A.V., Kil'dyushevskiy A.V., Molochkova Yu.V. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of typical and atypical lichen planus rubrum. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016; 44(2): 213-220. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-213 (In Russian)
56. Elshenawy HM, Eldin AM, Abdelmonem MA. Clinical Assessment of the Efficiency of Low Level Laser Therapy in the Treatment of Oral Lichen Planus. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015 Dec 15;3(4):717-21. doi: 10.3888/oamjms.2015.112. Epub 2015 Oct 26. PMID: 27275315; PMCID: PMC4877915
57. Cafaro A, Albanese G, Arduino PG. Effect of low-level laser irradiation on unresponsive oral lichen planus: early preliminary results in 13 patients. *Photomed Laser Surg.* 2010 Oct;28 Suppl 2:S99-103. doi: 10.1089/pho.2009.2655. Epub 2010 Aug 25. PMID: 20738169