



Иноятлов А.Ш., Джаббаров М.М. ✉, Рахматов А.Б., Алимухамедова Ю.А.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
дерматовенерологии и косметологии, Ташкент, Узбекистан

Диагностика и лечение красного плоского лишая

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 06.03.2023
Принята: 20.03.2023
Контакты: jabbarovm85@gmail.com

Резюме

Проведение клинико-лабораторных исследований позволило у 33 из 102 (32,4%) пациентов установить атипичные формы красного плоского лишая, одной из причин развития которых являлись преморбидные состояния. Поражение слизистой оболочки полости рта расценивалось как неблагоприятный признак дальнейшего течения красного плоского лишая, что чаще регистрировалось при атипичных формах дерматоза. При лечении пациентов с красным плоским лишаем был использован гидролизат экстракта плаценты по 4 мл препарата на 200,0 мл физиологического раствора (капельно), на курс лечения проводилось 10 вливаний. Отмечены целесообразность и эффективность применения гидролизата экстракта плаценты у пациентов с красным плоским лишаем, особенно при атипичных его формах, предупреждающего поражение слизистой оболочки полости рта при данном дерматозе.

Ключевые слова: красный плоский лишай, диагностика, клиника, лечение, прогноз

Inoyatov A., Jabbarov M. ✉, Rakhmatov A., Alimukhamedova Yu.
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan

Diagnosis and Treatment of Lichen Planus

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 06.03.2023
Accepted: 20.03.2023
Contacts: jabbarovm85@gmail.com

Abstract

Conducting clinical and laboratory studies made it possible to establish atypical forms of lichen planus in 33 out of 102 (32.4%) patients, one of the causes of which was premorbid conditions. The lesion of the oral mucosa was regarded as an unfavorable sign of the further course of lichen planus, which was more often recorded in atypical forms of dermatosis. In the treatment of patients with lichen planus, a hydrolyzate of the placenta extract was

used, 4 ml of the drug per 200.0 ml of physiological solution (drip), 10 infusions were performed per course of treatment. The expediency and effectiveness of the use of the hydrolyzate of the placenta extract in patients with lichen planus, especially in its atypical forms, was noted, preventing damage to the oral mucosa in this dermatosis.

Keywords: lichen planus, diagnosis, clinic, treatment, prognosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Красный плоский лишай (КПЛ) является хроническим воспалительным иммунозависимым заболеванием кожи, слизистых оболочек и ногтей со специфическими чертами, когда в основе дерматоза лежат общебиологические закономерности, присущие всем воспалительным процессам [1, 6, 9, 10, 13, 24]. Частота КПЛ среди других дерматозов варьирует от 0,75 до 3% [4, 13]. При КПЛ могут встречаться так называемые атипичные формы, которые значительно затрудняют диагностику и лечение заболевания [6, 9, 21, 23].

В современных классификациях КПЛ учитываются характер, расположение и форма первичного элемента. Классификацию по указанным признакам можно представить следующим образом: атрофическая, пигментная, фолликулярная, эрозивно-язвенная, веррукозная, пемфигоидная, гиперкератотическая, эритематозная, ладонно-подошвенная и др. При атрофической форме КПЛ образуются экзантемы, не выступающие над уровнем кожи. Это пятна округлой или овальной формы с характерной для КПЛ лиловой окраской, причем при данной форме отмечается поражение СОПР. При пигментной форме КПЛ образуются темно-коричневые пятна, на фоне которых в центральной их части выявляются незаметные для глаза типичные высыпания дерматоза. При фолликулярной форме КПЛ образуются остроконечные папулы, связанные с волосными фолликулами, имеющие насыщенный красный или цианотичный цвет, причем при их разрешении остается поверхностная рубцовая атрофия. Для эрозивно-язвенной формы КПЛ характерно образование эрозий или мелких язв на слизистой оболочке полости рта, красной кайме губ и коже голеней. В основании и по периферии очагов поражения выявляется бляшечный инфильтрат причудливых очертаний. При данной форме КПЛ часто встречаются преморбидные заболевания в виде сахарного диабета и др. При пемфигоидной форме КПЛ появляются пузыри на бляшках или на эритематозном фоне, реже на неизменной коже. При веррукозной (бородавчатой) форме КПЛ папулы и бляшки имеют истыканный и ячеистый характер ливидного цвета. Отличительной особенностью этой формы КПЛ является мучительный зуд. Эритематозная форма КПЛ, как правило, возникает остро, на коже туловища и конечностей появляются крупные, диффузного характера, эритематозные отечные бляшки, имеющие интенсивно розовый или малиновый цвет. Высыпания сопровождаются сильным зудом. Нередко могут наблюдаться симптомы эндогенной интоксикации (повышение температуры, озноб и др.).

Довольно часто у пациентов с КПЛ происходит поражение слизистой оболочки полости рта (СОПР), а также в редких случаях могут развиваться явления конъюнктивита, поражение слизистой оболочки глотки, желудка, пищевода, приводящее к стриктуре последнего.

При гистологическом исследовании выявляют гиперкератоз, гипергранулез, акантоз, вакуольную дистрофию клеток базального слоя, диффузный полосовидный инфильтрат в верхнем слое дермы [17].

Красный плоский лишай является важной дерматологической проблемой в связи с наличием тяжело протекающих форм, хроническим течением, возможностью злокачественной трансформации очагов поражений, сложностью диагностики атипичных форм, нередкой торпидностью к проводимой терапии.

Терапия КПЛ разработана недостаточно хорошо. Это связано с неясностью этиопатогенеза, недостаточным для репрезентативных выводов количеством пролеченных разными методами пациентов, а также с возможностью спонтанного регресса высыпаний, отмечаемого в течение года у 2/3 пациентов [7]. Стандарты терапии КПЛ включают наружные, внутриочаговые и системные кортикостероиды, ретиноиды, ПУВА-терапию, в упорных случаях – циклоспорин. При ограниченных поражениях у большинства пациентов терапией выбора являются местные кортикостероиды. С целью снижения интенсивности зуда назначают антигистаминные (седативные) препараты и противозудные местные средства, содержащие ментол, фенол, камфору, лидокаин и др. При неэффективности наружной кортикостероидной терапии и гипертрофической (веррукозной) форме КПЛ показаны внутриочаговые инъекции кортикостероидов, при фолликулярной форме применяются антигистаминные препараты, ретиноиды, короткие курсы циклоспорина. Что касается КПЛ слизистой оболочки полости рта, то ее неэрозивные поражения проходят самостоятельно и в большинстве случаев лечения не требуют. При эрозивных и эрозивно-язвенных поражениях СОПР показаны полоскания растворами: 2–3% борной кислоты, 1% танина, 0,01% метиленового синего, 3,4% масляным раствором ретинола. Эффективны аппликации солкосерила, каротолина, 0,1% мази куралимус (2 раза в день в течение 1 месяца).

При распространенном (генерализованном) КПЛ назначают комплексное лечение с использованием снотворных, антигистаминных, гипосенсибилизирующих препаратов, при выявлении очагов хронической инфекции проводят антибиотикотерапию, в лечении используют метронидазол (внутри по 500 мг 2 раза в день в течение 20–60 дней), синтетические антималярийные препараты (делагил 0,25 по ½ таблетки 2 раза в день в течение 10 дней, затем по 1 таблетке в день 1 месяц). При пемфигиоидной форме КПЛ применяют преднизолон (суточная доза 40–60 мг) и ацитретин (по 30 мг в сутки в течение 8 недель). С конца 1970-х гг. большой вклад в лечение пациентов с КПЛ внесла ПУВА-терапия, которая показана даже при тяжелых формах эрозивного КПЛ полости рта, которые не реагируют на традиционную терапию [14, 16, 21].

В последние годы значительно возрос интерес к изучению цитокиновой системы у пациентов с КПЛ, что позволит целенаправленно применять те или иные иммуномодулирующие препараты, так как иммунокоррекция при КПЛ, направленная на регуляцию функции иммунной системы, предполагает применение иммунокорригирующих препаратов [2, 4, 5, 11, 20, 25]. Показанием к использованию иммуностропных препаратов являются распространенные и атипичные формы КПЛ, торпидные к традиционным методам терапии.

В последние годы были разработаны различные методы иммунокоррекции при КПЛ с включением в терапию препаратов тимических гормонов (тимоген), индукторов интерферона (циклоферон), иммуномодуляторов широкого спектра действия

(полиоксидоний и др.), однако строго контролируемые испытания эффективности и безопасности иммуномодулирующих средств при КПЛ проводились лишь с отдельными препаратами.

Вследствие этого применение новых иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии КПЛ является чрезвычайно актуальным [8, 12]. Одним из новых препаратов, обладающих иммуностропным и дезинтоксикационным действием, является гидролизат экстракта плаценты, который состоит из смеси различных водорастворимых цитокинов, аминокислот, пептидов, нуклеозидов, фактора роста и представляет собой жидкость, полученную из плаценты человека в результате обезжиривания ацетоном и гидролиза с применением соляной кислоты. Установлено, что действие гидролизата экстракта плаценты в низких дозах на культуру моноцитов периферической крови здоровых доноров выражается в тенденции к стимуляции продукции провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α и IL-6), а в высоких дозах препарата подавляет продукцию этих цитокинов. Также было показано, что гидролизат экстракта плаценты в низких дозах стимулирует цитотоксическую активность НК-клеток [22]. Помимо иммуностропной активности гидролизат экстракта плаценты обладает гепатопротекторными и дезинтоксикационными свойствами, что является дополнительным преимуществом его использования [3, 15, 18, 19].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка безопасности и клинической эффективности гидролизата экстракта плаценты в комплексной терапии пациентов с красным плоским лишаем.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования была отобрана группа пациентов с красным плоским лишаем (классическая форма – 69 пациентов, атипичная форма – 33 пациента). Мужчин было 47, женщин – 55 в возрастной группе от 18 до 52 лет (средний возраст составлял $29 \pm 4,3$). Классическая форма КПЛ была представлена типичными папулами полигональной формы синюшно-красного цвета с пупковидными вдавлениями и локализацией высыпаний на сгибабельной поверхности верхних и нижних конечностей. Атипичные формы были представлены: веррукозной, пигментной, пемфигоидной, атрофической и эритродермической разновидностями КПЛ. Поражения СОПР были выявлены у 8 из 69 (11,6%) с классической и у 24 из 33 (72,7%) с атипичной формой КПЛ.

Гидролизат экстракта плаценты человека соответствует всем стандартам, которые предъявляются мировым медицинским и фармацевтическим сообществом к качеству, эффективности и безопасности лекарственных средств. По результатам фармацевтического анализа установлен состав гидролизата экстракта плаценты, который включает нейропептиды, стероиды, витамины, микроэлементы, липиды и др. В частности, экспериментальные исследования пептидного состава гидролизата экстракта плаценты показали, что в этой фракции препарата присутствуют пептидные фрагменты инсулинподобного фактора роста, иммуноглобулина G, интерлейкина-1 α . Установлено наличие в составе препарата активного пептида нейромедина N, сигнального белка Rac2 и фрагмента активного пептида. Весь комплекс факторов и агентов, присутствующих в гидролизате экстракта плаценты, лежит в основе таких биологических эффектов, как иммуномодуляторный, гепатопротекторный,

нейропротекторный. Схема введения препарата была следующей: гидролизат экстракта плаценты по 2 мл вводили внутримышечно через каждые 2 дня, всего на курс лечения пациенты получали 10 инъекций. На каждого из пациентов, включенных в исследование, была заведена индивидуальная регистрационная карта, которая содержала данные о возрасте пациента, диагнозе, сопутствующей патологии, сроках начала лечения, применяемых лекарственных средствах, отражала динамику клинических и лабораторных показателей в процессе лечения и наличие нежелательных явлений.

Оценка безопасности и переносимости препарата проводилась на протяжении всего исследования на основании динамического клинического наблюдения за субъективными и объективными показателями состояния пациентов (жалобы, данные физикального осмотра, АД, ЧСС, лабораторные показатели) и изучения частоты возникновения нежелательных реакций, связанных с введением препарата.

Для оценки безопасности применения гидролизата экстракта плаценты при КПЛ двукратно в ходе исследования – до начала курса лечения (0-й день) и после окончания курса лечения (28-й день) – всем пациентам было проведено лабораторное общеклиническое и иммунологическое обследование: клинический анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови (общий белок, АЛТ, АСТ, общий билирубин, глюкоза, креатинин, показатели иммунного и цитокинового статуса, С-реактивный белок: CRP и hs-CRP, иммуноглобулины классов A, M, G, E).

Оценка переносимости гидролизата экстракта плаценты произведена на основании субъективных ощущений пациента и сведений о возникновении нежелательных явлений. Все нежелательные явления были учтены и проанализированы для установления возможной связи с приемом препарата. В данном открытом исследовании все анализы безопасности и эффективности осуществлялись с использованием методов описательной статистики с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные клинические и лабораторные данные пациентов с КПЛ обеих групп до лечения представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных в табл. 1, выявляются значительные различия между показателями воспаления, уровнями цитокинового и иммунного статусов у пациентов I и II группы, где атипичные формы КПЛ показывают более значительные нарушения, связанные с патогенезом рассматриваемого дерматоза.

Все пациенты I и II групп получали гидролизат экстракта плаценты (10 инъекций), и положительный результат составил 84,1 и 63,6% соответственно. К окончанию курса лечения потребность в антигистаминных препаратах сохранялась лишь у 14 (13,7%) пациентов. Потребность в топических кортикостероидах уже после 5-й инъекции отмечалась у 46 (45,1%) пациентов, а после 10-й инъекции препарата – лишь у 16 (15,7%) пациентов с атипичной формой КПЛ.

Таким образом, применение гидролизата экстракта плаценты в дозе 2 мл при десятикратном введении с интервалом между инъекциями в 2 дня в составе комплексной терапии пациентов с КПЛ приводит к стойкому уменьшению основных симптомов заболевания уже после 5-й инъекции препарата. Клинический положительный эффект от проведенного лечения отмечен у 84,1% пациентов I группы и у 63,6% II группы.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с КПЛ до лечения

Table 1

Clinical and laboratory characteristics of patients with RLP (red lichen planus) before treatment

Показатель	I группа (n=69)	II группа (n=33)
Мужчины (n=47)	27 (39,1%)	20 (60,6%)
Женщины (n=55)	42 (60,9%)	13 (39,4%)
Возраст	28±2,5	29±3,9
Потребность в антигистаминных препаратах	41 (59,4%)	32 (96,9%)
Потребность в топических кортикостероидных средствах	65 (94,2%)	31 (93,9%)
IgE, МЕ/мл	120,5±22,1	204,9±22,7
Иммунорегуляторный индекс (ИРИ)	2,05±0,03	1,22±0,01*
CRP (мг/л)	14,3±2,1	22,5±3,3*
hs-CRP (мг/л)	4,2±0,05	8,1±0,2*
IL-4 (пг/мл)	2,7±0,01	2,9±0,07
IL-6 (пг/мл)	11,6±2,5	16,7±3,2*
TNF-α (пг/мл)	9,1±1,4	15,9±2,4*

Примечание: * достоверность различий показателей между 2 группами при $p < 0,05$.

При применении гидролизата экстракта плаценты у пациентов с КПЛ не отмечалось значительных изменений со стороны изученных показателей иммуноглобулинов классов IgG, IgA, IgM. Следует заметить, что исходные средние значения данных показателей существенно не отличались от нормальных величин. При применении данного препарата наблюдается тенденция к уменьшению уровня IgE общего, что может являться критерием уменьшения выраженности воспаления. В табл. 2 представлены средние значения показателей иммунного статуса у пациентов с КПЛ I и II группы до и после 10 инъекций гидролизата экстракта плаценты.

Таблица 2

Динамика иммунологических показателей у пациентов с КПЛ в процессе лечения

Table 2

Dynamics of immunological indices in RLP patients during treatment

Показатель	Контроль (n=22)	Пациенты с КПЛ I группы (n=60)	Пациенты с КПЛ II группы (n=33)
CD3, %	56±5,8	64±3,3/58±5,1	66±4,5/60±7,1
CD4+, %	40±2,8	33±5,7/44±3,2*	21±3,3/40±5,5*
CD8+, %	22±1,5	35±4,1/20±1,9*	42±2,2/35±1,5*
CD4+/CD8+	1,8±0,2	0,94±0,04/2,2±0,2*	0,5±0,01/1,2±0,05*
CD19+, %	6±1,2	8±0,3/9±0,1	10±0,9/9±0,9
IgG, мг%	1256±137	1576±112/1155±45*	1603±156/1455±104
IgA, мг%	115±33	198±25/166±18	202±33/179±21
IgM, мг%	141±15	256±18/198±22	231±25/202±16
IgE, МЕ/мл	98±11	165±22/101±17*	210±21/125±24*

Примечания: указаны значения до лечения / после лечения; * достоверность различий при $p < 0,05$.

Таблица 3
Показатели цитокинового статуса у пациентов с КПЛ в процессе лечения
Table 3
Cytokine status indicators in patients with RLP during treatment

Изученные показатели	Контрольная группа (n=22)	Пациенты с КПЛ I группы (n=58)	Пациенты с КПЛ II группы (n=33)
IL-4 (пг/мл)	2,4±0,2	2,9±0,3/4,4±0,1*	2,2±0,1/6,5±0,1*
IL-6 (пг/мл)	3,7±0,1	8,2±0,1/5,1±0,2*	9,1±0,2/5,5±0,3*
TNF-α (пг/мл)	5,9±0,3	12,6±1,5/6,6±0,3*	13,1±2,5/7,1±2,4*

Примечание: указаны значения до лечения / после лечения; * достоверность различий при $p < 0,05$.

Как видно из приведенных данных в табл. 2, применение гидролизата экстракта плаценты позволяет вызывать иммуномодулирующий эффект при классической и атипичных формах КПЛ, тем самым оказывая и определенное противоаллергическое действие, что наглядно демонстрируют показатель IgE до и после лечения.

У пациентов с КПЛ были изучены отдельные показатели про- и противовоспалительных цитокинов, результаты которых представлены в табл. 3.

Как видно из представленных данных в табл. 3, у пациентов с КПЛ достоверно повышены значения провоспалительных цитокинов, особенно TNF-α при обеих формах дерматоза. Что касается показателя IL-4, у пациентов с классической и атипичной формами КПЛ значения IL-4 достоверно не отличались от данных контрольной группы. В процессе лечения гидролизатом экстракта плаценты у пациентов с КПЛ отмечалось достоверное повышение уровня IL-4 при обеих формах КПЛ. В то же время применение гидролизата экстракта плаценты способствовало достоверному снижению уровней провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF-α, причем при классической форме дерматоза значения TNF-α снижались до уровня контрольной группы: (6,6±0,3) пг/мл и (5,9±0,3) пг/мл при $p > 0,05$. Следовательно, положительный эффект используемого средства является результатом нормализации показателей цитокинового статуса пациентов с КПЛ.

В процессе применения гидролизата экстракта плаценты проводилась оценка жалоб и физикальное обследование пациентов. Патологических изменений со стороны органов и систем при осмотре, физикальном исследовании не отмечалось. Показатели артериального давления, пульса и частоты дыхания сохранялись в течение всего периода наблюдения.

При оценке частоты нежелательных явлений учитывались следующие параметры: ухудшение общего самочувствия (головная боль, слабость и др.), усиление зуда кожи, обострение КПЛ, появление крапивницы, изменение ЧСС и АД, анафилактические реакции и развитие гинекомастии.

В единичных случаях отмечалось усиление зуда кожи после инъекций гидролизата экстракта плаценты (у 2 из 33 пациентов с атипичной формой КПЛ), что, вероятно, было связано с тяжелым течением данной разновидности дерматоза. В дальнейшем у данных пациентов уменьшалась интенсивность зуда кожи. Ни у одного из пациентов не было зафиксировано каких-либо аллергических реакций на применяемый препарат.

Оценка безопасности основывалась на данных лабораторных показателей клинического и биохимического анализа крови. Существенных патологических изменений



со стороны содержания гемоглобина, эритроцитов, общего количества лейкоцитов и эозинофилов не выявлено.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гидролизат экстракта плаценты эффективен при лечении различных форм КПЛ, даже тех разновидностей, при которых пациенты ранее применяли системные кортикостероидные препараты. Гидролизат экстракта плаценты, помимо положительной динамики со стороны кожно-патологического процесса, вызывал улучшение показателей иммунной системы и оказывал выраженный противовоспалительный эффект, отмеченный динамикой уровней про- и противовоспалительных цитокинов. Необходимо подчеркнуть, что гидролизат экстракта плаценты безопасен, хорошо переносится пациентами с КПЛ и не оказывает негативного влияния на клинические и лабораторные показатели, а также может быть рекомендован для лечения всех форм КПЛ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vasilyeva E.S., Udzhukhu V.Yu., Korotkiy N.G., Kubylinskiy A.A. New in the therapy of lichen planus. *Bulletin of postgraduate medical education*. 2015;2:36–39. (in Russian)
2. Glazkova Yu.P., Perlamutrov Yu.N., Korsunskaya I.M., Tereshchenko A.V. The effect of complex treatment using immunosuppressive therapy on the cytokine status of patients with lichen planus of the oral mucosa and lips. *Bulletin of postgraduate medical education*. 2011;2–3:24–26. (in Russian)
3. Elisyutina OG, Fedenko ES, Shabanova IF, Karimova IM. The experience of atopic dermatitis treatment with Laennec (Japan bioproducts industry Co, Ltd, Japan) in Russia. *Russ. Allergol. J.* 2010;1:97–104. (in Russian)
4. Ibragimova M.Kh., Adylkhodzhaeva Z.Kh., Samadova Sh.I. Etiopathogenetic and clinical rationale for the treatment of lichen planus (review). *Medical Journal of Uzbekistan*. 2020;2:71–77. (in Russian)
5. Lukinykh L.M., Tiunova N.V. Local immunomodulators in the complex treatment of erosive and ulcerative form of lichen planus of the oral mucosa. *Dentistry*. 2013;92(6):26–28. (in Russian)
6. Molochkov V.A., Prokofiev A.A., Pereverzeva O.E., Bobrov M.A. Clinical features of various forms of lichen planus. *Russ. J. skin veins diseases*. 2011;1:30–36. (in Russian)
7. Molochkov V.A., Molochkov A.V., Pereverzeva O.E. To improve the therapy of lichen planus. *Russ. J. skin veins diseases*. 2011;2:7–9. (in Russian)
8. Nevozinskaya Z., Korsunskaya I.M. A modern view on the treatment of lichen planus. *Clin. dermatol.* 2007;5:4–9. (in Russian)
9. Olisova O.Yu., Teplyuk N.P., Grabovskaya O.V., Kolesova Yu.V. Lichen planus. *Russ. J. skin veins diseases*. 2020;23(5):356–360. (in Russian)
10. Romanenko I.G., Gorobets O.V., Salishcheva V.O. Modern view on the problem of treatment of lichen planus (literature review). *Bulletin of the medical institute "REAVIZ": rehabilitation, doctor and health*. 2019;42(6):174–177. (in Russian)
11. Simkacheva M.V., Kozulin E.A., Timoshin S.S. Characteristics of the proliferative and cytokine status of patients with lichen planus during treatment with thymodepressin. *Russ. J. skin veins diseases*. 2006;4:56–57. (in Russian)
12. Simonova A.V., Khamaganova I.V., Nazhmutdinova D.K. Lichen planus: prospects for a new approach to therapy and prognosis. *Russ. J. skin veins diseases*. 2010;3:39–41. (in Russian)
13. Tlish M.M., Osmalovskaya P.S. Lichen planus: modern aspects of etiology and pathogenesis. *Lechebnoje delo*. 2021;4:140–147. (in Russian)
14. Tlish M.M., Osmalovskaya P.S. lichen planus. Modern therapies: a systematic review. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(2):104–119. (in Russian)
15. Torshin I.Yu., Gromova O.A. World experience in the use of hydrolysates of human placenta extract in therapy. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019;170(10):79–89. (in Russian)
16. Khairatdinova K.F., Yusupova L.A. Modern ideas about the possibilities of therapy for patients with lichen planus. *Lechaschiy vrach*. 2016;11:7–12. (in Russian)
17. Tsvetkova G.M., Mordovtcev V.N. *Pathomorphologic diagnosis of skin diseases*. Moscow: Medicine; 1986. 304 p. (in Russian)
18. Tsikolia E.M., Ivashev M.N. Laennec in dermatology. *Med journal experiment education*. 2017;2–4:168–169. (in Russian)
19. Yutskovskiy A.D., Leshunov E.V. Participation of placenta preparations in optimizing the methods of complex therapy of dermatoses. *Vyatka Medical Bulletin*. 2016;52(4):45–51. (in Russian)
20. Humberto JS, Pavanin JV, de Rocha MJA, Motta ACF. Cytokines, cortisol, and nitric oxide as salivary biomarkers in oral lichen planus: a systematic review. *Bras Oral Res*. 2018;32:e82.
21. Shah RR, Bhate C, Hernandez A, Ho CH. Lichen planus pemphigoides: a unique form of bullous and lichenoid eruptions secondary to nivolumab. *Dermatologic Therapy*. 2022;35:e15432.
22. Taceshi T. *Clin Report*. 1996;30(12):443–456.
23. Zhou Y, Vieira AR. Association between TNF-α – 308 G/A polymorphism and oral lichen planus: a meta-analysis. *J Appl Oral Sci*. 2018;26:e20170184.
24. Wagner G, Rose C, Sachse MM. Clinical variant of lichen planus. *JDDG*. 2013;1610–0379.
25. Wang R, Zhang X, Wang S. Differential genotypes of TNF-α and IL-10 for immunological diagnosis in discoid lupus erythematosus and oral lichen planus: a narrative review. *Frontiers Immunology*. 2022; 967281.