

Особливості ведення пацієнта з метотрексат-резистентною вогнищевою склеродермією (морфея), що швидко прогресує. Клінічний випадок



**Л. В. Журавльова¹,
Ю. К. Сікало¹,
В. О. Федоров¹,
Т. І. Ховрат²,
М. О. Олійник¹**

Вогнищева склеродермія (морфея) — це хронічне автоімунне захворювання сполучної тканини, яке характеризується фіброзом шкіри та нижче розташованих тканин і потенційно може призвести до інвалідності й косметичних проблем. Захворювання зазвичай не супроводжується системними виявами, такими як ураження внутрішніх органів, феномен Рейно чи телеангіектазії. У рідкісних випадках морфея прогресує швидко, є резистентною до стандартної терапії та потребує альтернативних методів лікування.

Метою статті є підвищення обізнаності лікарів щодо останніх досягнень у розумінні клінічних варіантів перебігу морфеї з акцентом на терапевтичні стратегії та їх ефективність у контексті індивідуалізованого підходу до лікування.

Наведено сучасні підходи до розуміння патогенезу та клінічної варіабельності морфеї, діагностичні складнощі та особливості вибору терапевтичної стратегії в умовах ревматологічної практики. Особливу увагу приділено варіантам лікування, що виходять за межі традиційної терапії, зокрема використанню імунобіологічних засобів. Також висвітлено роль мультидисциплінарного підходу у веденні таких пацієнтів, що передбачає співпрацю ревматологів, дерматологів та інших спеціалістів.

Описано випадок 51-річної пацієнтки з морфеєю, що швидко прогресує, резистентною до метотрексату. Початковими симптомами були еритематозні плями, ущільнення шкіри та набряк нижніх кінцівок, які згодом поширилися на верхні кінцівки, незважаючи на 1,5 року терапії метотрексатом (15 мг/тиж) і метилпреднізолоном (8 мг/добу). Фізикальне обстеження виявило поширене ущільнення та гіперпігментацію в 4 із 7 зон тіла без ознак системного ураження органів. Біопсія підтвердила діагноз вогнищевої склеродермії (морфеї). Клінічно визначено генералізовану форму, активну фазу, стадію II (modified Rodnan skin score — 18 балів, Localized Scleroderma Skin Damage Index — 47 балів, Modified Localized Scleroderma Skin Activity Index — 44 бали, загальна оцінка лікарем стану пацієнта (PGA) — 70 балів). Метотрексат був замінений на мікофенолату мофетил (500 мг двічі на добу з подальшою інтенсифікацією) у комбінації з низькими дозами метилпреднізолону (4 мг/добу). Через 2 міс відзначено призупинення прогресування захворювання.

Описаний клінічний випадок свідчить про варіабельність клінічного перебігу морфеї, що пояснює важливість ретельного клінічного спостереження, своєчасної діагностики та індивідуалізованого підходу до лікування таких пацієнтів, а також необхідність проведення досліджень для оптимізації терапевтичних стратегій при цій патології. Наведені сучасні дані сприятимуть підвищенню обізнаності лікарів щодо клінічних виявів морфеї та можливості застосування альтернативних методів лікування.

Ключові слова:

вогнищева склеродермія, морфея, мікофенолату мофетил, резистентність, перебіг, що швидко прогресує, метотрексат.

Морфея, також відома як вогнищева або локалізована склеродермія, є рідкісним захворюванням сполучної тканини, яке характеризується запаленням і фіброзом шкіри. Захворювання може вражати як дорослих, так і дітей [26]. Морфея частіше трапляється в жінок на п'ятому десятиріччі життя та дітей віком від 2 до 14 років (середній

¹ Харківський національний медичний університет

² КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

CORRESPONDING AUTHOR

Сікало Юлія Костянтинівна

к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології

E-mail: Julia.sikalo@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0001-6740-9378>

Отримано • Received
19/01/2025

Прийнято до друку • Accepted
13/02/2025

© 2025 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0
Published under the CC BY-ND 4.0 license

вік маніфестації — 45 і 10 років відповідно). За оцінками, щорічно реєструють від 4 до 27 нових випадків на мільйон населення. Загальна поширеність морфеї у світі — 200 випадків на 100 тис. населення [17, 21].

Назва хвороби може походити від грецького слова «морфї» (*morphē*), що означає «форма» або «структура», оскільки захворювання змінює вигляд і текстуру шкіри. Згідно з іншою версією, вона пов'язана з давньогрецьким богом сновидінь Морфеєм, адже уражені ділянки набувають воскового або мармурового відтінку, що створює враження нереальності [4].

Клінічні вияви морфеї різноманітні та залежать від типу й стадії захворювання. Найпоширенішим її варіантом у дорослих є бляшкоподібна форма, за якої вражаються лише зовнішні шари шкіри. Тривалість активної фази хвороби становить 3–6 років із подальшим самообмеженням і регресом шкірних виявів, іноді — з рубцями або ділянками потемнілої чи знебарвленої шкіри. У поодиноких випадках хвороба може мати рецидивний або стійкий перебіг, що прогресує та призводить до інвалідизації [22]. Попри спільні патогенетичні механізми, морфея і системний склероз є різними захворюваннями. Морфея, як локалізована форма склеродермії, не перетворюється на системну форму. Однак у деяких випадках може спостерігатися поєднання цих двох захворювань [33]. На відміну від системного склерозу морфея не має таких ознак, як склеродактилія, феномен Рейно, зміни капілярів нігтьового ложа, телеангіектазії чи ураження внутрішніх органів, що прогресує [14], що дає змогу вчасно діагностувати хворобу. Однак особливі форми хвороби можуть призводити до функціональної непрацездатності (контрактури суглобів), нейроофтальмологічних ускладнень і незворотних косметичних дефектів (гіперпігментації та атрофії шкіри) [22], що потребує від лікарів суміжних спеціальностей настороженості щодо ранньої діагностики хвороби.

Метою статті є підвищення обізнаності лікарів щодо останніх досягнень у розумінні клінічних варіантів перебігу морфеї з акцентом на терапевтичні стратегії та їх ефективність у контексті індивідуалізованого підходу до лікування.

Патогенез морфеї мало вивчений. Вважається, що вогнищева склеродермія виникає через порушення імунної реакції у відповідь на тригер у генетично схильних осіб, коли аутоантитіла й активовані Т-клітини пошкоджують сполучну тканину. Це призводить до запалення, надмірного відкладення колагену та інших компонентів позаклітинного матриксу, що зрештою спричиняє місцеву склеротизацію шкіри та підшкірних тканин [26, 30].

Морфея асоціюється з генами HLA I та II класів, зокрема *DRB104:04* і *HLA-B37*. Існує зв'язок з іншими аутоімунними захворюваннями, такими як ревматоїдний артрит, аутоімунний тиреодит, розсіяний склероз і діабет 1 типу. Екзогенними чинниками є деякі інфекції (вірус Епштейна-Барр, вірус вітряної віспи, *Borrelia burgdorferi*), травми, операції, радіація та вакцинація (БЦЖ). Визнано, що пошкодження ендотеліальних клітин є пусковою подією в патогенезі морфеї [30].

Загалом можна виділити такі **фази розвитку морфеї** [5, 26, 30]:

- фаза судинної та аутоімунної дисфункції — під впливом чинників довкілля (радіація, травми шкіри, інфекції) у генетично схильних пацієнтів запускається Т-клітинна запальна реакція із залученням плазматичних клітин та еозинофілів навколо судин і аднексальних структур у дермі;
- рання запальна фаза характеризується активацією імунної системи (шляхом залучення прозапальних цитокінів трансформувальний фактор росту β (TGF-β), інтерлейкін-23 (ІЛ-23), ІЛ-17А). Запалення активує фібробласти та стимулює вироблення колагену;
- фіброзна/склеротична фаза — профібротичні цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-6, TGF-β) стимулюють надмірне вироблення колагену фібробlastами в уражених тканинах, особливо колагену I та III типів, що призводить до ущільнення й затвердіння шкіри. Склероз наростає, формуються щільні колагенові пучки в дермі, зменшується кількість потових залоз і судин. Судини потовщуються, звужується їхній просвіт;
- атрофічна фаза — уражена шкіра стає тонкою та атрофічною. Атрофія шкіри збільшується при зменшенні склерозу. Епідерміс стоншується, базальні кератиноцити накопичують пігмент, під ними з'являються меланофаги. Відбувається повна втрата шкірних придатків і судин.

Особливості клінічних виявів вогнищевої склеродермії

Клінічні вияви морфеї різноманітні та залежать від типу й стадії захворювання. Основну увагу приділяють характерним змінам на шкірі на прилеглих тканинах, які можуть бути різноманітними [14, 22, 26]:

- червонуваті або фіолетові овальні плями на шкірі, часто на животі, грудях або спині;
- плями, які поступово світлішають із центральної частини назовні;
- лінійні плями, особливо на руках або ногах, а також на лобі або волосистій частині голови;
- поступова зміна характеру ураженої шкіри, яка стає твердою, потовщеною, сухою та блискучою.

При морфеї найчастіше спостерігається склерозування шкіри та підшкірної клітковини, у тяжких випадках процес може поширюватися на м'язи й кістки.

Морфея може також мати позашкірні вияви в 32 % дітей та 21 % дорослих [3], які частіше трапляються при лінійному та генералізованому підтипах. До них належать [24]:

- м'язово-суглобові (міозит, фасциїт і артрит);
- неврологічні (головний біль, мігрень, судоми та епілепсія);
- очні (увеїт).

Діагностика морфеї

Діагностика зазвичай ґрунтується на клінічних ознаках, а саме на виявленні характерних уражень під час зовнішнього огляду шкіри й аналізі симптомів. Подальші діагностичні кроки полягають у запереченні інших захворювань чи станів, зокрема системних [30].

Біопсію шкіри, підшкірної клітковини та фасції проводять у складних діагностичних випадках. Вона дає змогу виявити характерні склеродермічні зміни в колагені та запальні інфільтрати, визначити ступінь активності хвороби.

Основні стадії патоморфологічних змін уражених ділянок шкіри при морфеї [26, 30]

Запальна

• У зразках спостерігається запальний інфільтрат навколо придатків шкіри та судин, що містить переважно лімфоцити й плазматичні клітини

- Можуть бути наявні еозинофіли, мастоцити та макрофаги
- Запалення може поширюватися на підшкірну тканину
- Спостерігаються набряк тканин, збільшені звивисті судини, а також потовщені колагенові волокна

Склеротична

• Відбувається гомогенізація сосочкового шару дерми з потовщенням колагену, що може поширюватися в ретикулярний шар дерми або глибше

- Жирова тканина навколо апокринних залоз зменшується
- При збільшенні глибини склеротичних уражень спостерігається стиснення та втрата придатків шкіри (наприклад, сальних і потових залоз)
 - Спостерігається зменшення кількості судин, потовщення їхніх стінок за рахунок фіброзу та звуження просвіту
 - У випадках глибокої морфеї патологічні зміни поширюються на ретикулярний шар дерми, підшкірну клітковину та фасцію

Атрофічна

• Спостерігається поступове зменшення запального інфільтрату, регрес склеротичних змін і атрофія придатків шкіри

- Характерною ознакою є наявність телеангіектазій
- Базальні кератиноцити демонструють пігментацію та накопичення меланофагів

Імуногістохімічне дослідження не виявляє імуноглобулінів у базальній мембрані, за винятком лінійної морфеї, за якої можливе депонування IgG та комплементу C3 у вигляді лінійної або зернистої флуоресценції. Інфільтрат переважно містить Т-хелпери (CD4⁺) та цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8⁺), що вказує на клітинно-опосередковану імунну відповідь. Втрата CD34⁺-веретеноподібних клітин, які є попередниками ендотеліальних клітин, свідчить про порушення ангиогенезу [30].

Лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, біохімія, С-реактивний білок) не є обов'язковими для діагностики та спостереження за пацієнтами з морфеєю, але можуть бути корисними для оцінки загального стану, особливо при розгляді системного лікування. ANA-скринінг є позитивним у 18–68 % випадків, при цьому специфічні антитіла, характерні для системного захворювання, відсутні. Еозинофілія, гіпергаммаглобулінемія, підвищення ШОЕ та рівня С-реактивного білка є маркерами активності запалення.

Додаткові **методи візуалізації** показані при ураженні голови, очей чи кінцівок, і дедалі частіше використовуються для оцінки активності захворювання, визначення стадії та відповіді на лікування [29].

Високочастотна кольорова доплерівська сонографія (18–20 МГц) дає змогу виявити характерні ультразвукові ознаки активних уражень морфеї: потовщення шкіри, неоднорідну ехоструктуру підшкірної клітковини з чергуванням гіперехогенних і гіпоехогенних ділянок, а також зниження її ехогенності через склеротичні зміни. Еластографія зсувної хвилі (SWE, Shear Wave Elastography) полегшує ранню діагностику активної фази хвороби у вигляді підвищення жорсткості шкіри. Магнітно-резонансна томографія дає змогу оцінити глибину ураження, особливо при генералізованій та глибокій формах морфеї. Крім того, магнітно-резонансна томографія головного мозку може бути корисною для діагностики неврологічних ускладнень при краніофасціальній локалізації процесу [12].

Метод нігтьової капіляроскопії має особливе значення, оскільки дає змогу швидко заперечити системний склероз під час первинної оцінки.

Диференційна діагностика

На ранніх стадіях морфею може бути складно відрізнити від багатьох запальних дерматозів (склерозувального ліхена, кільцеподібної гранульоми, хронічної еритеми, що мігрує, або дерматозу, спричиненого лікарськими засобами), а також карциноми «en cuirasse» та ліподерматосклерозу.

У клінічній практиці особливе значення має заперечення системної склеродермії на етапі первинної діагностики морфеї. Наявність специфічних зовнішніх виявів, зокрема лицьових (маскоподібний вигляд обличчя, дзьобоподібний ніс, телеангіектазії та мікростомія), судинних (феномен Рейно, склеродактилія, рубці та дигітальні виразки), а також позитивних серологічних маркерів (анти-центромерні або анти-Scl-70 антитіла) у поєднанні з ознаками системного ураження внутрішніх органів, підтверджує діагноз системної склеродермії [32].

Подібною до морфеї може бути карцинома «en cuirasse» — індувані бляшки, що охоплюють шкіру, яка покриває груди, можуть свідчити про наявність основної пухлини молочної залози або рідше — інших новоутворень. Крім того, такі зміни можуть виникати як ускладнення радіотерапії [2, 8].

Ліподерматосклероз є частим ускладненням, пов'язаним із хронічною венозною недостатністю, що характеризується циркулярним затвердінням шкіри на гомілкях із характерним виглядом перевернутої пляшки шампанського [25].

Морфея може мати різні клінічні форми — від обмежених бляшок до генералізованого ураження шкіри, що ускладнює створення єдиної класифікації, яка б охоплювала всі можливі варіанти захворювання.

Класифікація морфеї

(за даними А. Kreuter et al. [15])

Обмежена

- бляшкова
- краплеподібна
- атрофодермія Пазіні-Пієріні

Глибока

- окрема глибока

Генералізована

- генералізована
- пансклеротична, що інвалідизує

Лінійна

- морфея кінцівок
- «удар шаблею» (en coup de sabre)
- геміатрофія обличчя, що прогресує (синдром Паррі-Ромберга)
- еозинофільний фасціїт (синдром Шульмана)

Змішана

- поєднання вищезазначених типів

Обмежена форма найчастіше трапляється у вигляді бляшок, округлих або овальних, жовтувато-білого чи коричневого кольору, на різних ділянках тіла. Активні бляшки можуть мати фіолетове кільце по краю. Краплеподібна форма характеризується дрібними жовтуватими плямами. Атрофодермія Пазіні-Пієріні — рідкісний варіант з гіперпігментованими, злегка запалими бляшками без запалення. Іноді трапляються бульозні та келоїдні форми.

Глибока морфея виявляється поодиноким ураженням у верхній частині спини або на кінцівках, уражає глибокі шари шкіри, підшкірну клітковину та фасцію.

Генералізована форма характеризується множинними бляшками, що зливаються, переважно на тулубі та кінцівках. Спостерігається наявність чотирьох або більше симетричних уражень шкіри розміром ≥ 3 см у двох або більше анатомічних ділянках тіла із 7. Тяжким варіантом є пансклеротична морфея з ураженням глибоких тканин, що інвалідизує.

Лінійна форма має вигляд однобічних лінійних уражень на голові та кінцівках, особливо в дітей. Можуть вражати дерму, підшкірну клітковину, м'язи, підгеллі кістки. Ураження на голові називають «удар шаблею», а геміатрофію обличчя — синдромом Паррі-Ромберга. Еозинофільний фасціїт виявляється набряком та подальшим склерозом кінцівок.

Обмежена морфея вважається легкою формою, тоді як лінійна та генералізована морфея є тяжкими підтипами. Глибина ураження тканин також відіграє важливу роль при оцінці тяжкості захворювання: залучення підшкірної клітковини свідчить про тяжчий перебіг.

При склеродермії, зокрема морфеї, використовують різні діагностичні шкали для оцінки ступеня ураження шкіри й активності захворювання, зокрема [6]:

- **mLoSSI (Modified Localized Scleroderma Skin Activity Index)**. Ця шкала дає змогу визначити активність морфеї на підставі таких критеріїв, як поява нових уражень, еритема, індурація та потовщення шкіри. Кожен критерій оцінюють за шкалою від 0 до 3 балів, де вищі бали вказують на більшу активність;

- **LoSDI (Localized Scleroderma Skin Damage Index)**. Ця шкала дає змогу визначити ступінь пошкодження шкіри, спричиненого морфеєю за такими критеріями, як атрофія дерми та підшкірної клітковини, депігментація. Кожен критерій оцінюють за шкалою від 0 до 3 балів, де вищі бали вказують на більше пошкодження;

- **LoSCAT (Localised Scleroderma Cutaneous Assessment Tool)**. Цей інструмент використовують

для оцінки як активності морфеї, так і пошкодження шкіри [31]. Він містить LoSAI (Localised Scleroderma Skin Activity Index) та LoSDI. LoSAI дає змогу оцінити еритему, індурацію та появу нових уражень, а LoSDI — депігментацію, атрофію дерми та підшкірної клітковини;

- **Morphea Activity Measure.** Ця шкала, розроблена нещодавно, містить 10 пунктів, які експерти вважають важливими для оцінки активності морфеї: поява нових уражень, збільшення розміру уражень, розвиток атрофії, еритема, фіолетовий колір, тепло на дотик, індурація, біло-жовтий або восковий вигляд, блискучий білий вигляд і площа ураженої поверхні тіла;

- **модифікована шкала оцінки шкіри Роднана (modified Rodnan skin score, mRSS).** Це інструмент для оцінки ступеня залучення шкіри, прогнозування перебігу захворювання та моніторингу стану пацієнтів із системною склеродермією, але також може застосовуватися при морфеї. Метод ґрунтується на пальпації шкіри в 17 анатомічних ділянках тіла і дає змогу оцінити товщину шкіри за шкалою від 0 до 3 балів: 0 — нормальна шкіра, 1 — незначне потовщення, 2 — помірне потовщення, 3 — виразне потовщення (неможливо зібрати шкіру в складку). Анатомічні ділянки, що оцінюються: обличчя, передня частина грудної клітки, живіт (правий та лівий боки окремо), пальці, передпліччя, плечі, стегна, гомілки, тильна поверхня кистей і стоп. Сума балів за всіма ділянками — це загальний показник за шкалою mRSS. Що вищий бал, то більш виразне ураження шкіри. Збільшення балів при моніторингу може свідчити про прогресування захворювання, тоді як стабільність або зменшення балів — про позитивну динаміку.

Вибір шкали залежить від клінічної ситуації та цілей оцінки. Деякі з наведених шкал є відносно новими й потребують подальшого вивчення та валідації.

Лікування морфеї

Лікування залежить від форми й тяжкості захворювання.

Не існує препаратів від морфеї. Терапія залишається серйозною клінічною проблемою, оскільки перебіг хвороби має дві стадії: активну (запальну) й атрофічну. Через різні патогенетичні механізми, що лежать в основі цих стадій, лікування морфеї є диференційованим [6, 26, 27, 30]. Вибір терапії залежить від рівня активності захворювання, глибини та площі ураження, наявності функціональних порушень, позашкірних виявів або косметичних дефектів.

В активну фазу лікування спрямоване на пригнічення запального процесу, стабілізацію розміру наявних уражень та запобігання появі нових.

Для цього застосовують місцеві або системні кортикостероїди, імуносупресори (наприклад, метотрексат), фототерапію та інші методи.

У фазу атрофії, коли запалення вже усунуто, основна мета лікування — поліпшення зовнішнього вигляду шкіри, зменшення атрофії та відновлення її еластичності. На жаль, ефективність терапії в цій фазі обмежена. Можна застосовувати місцеві засоби для поліпшення мікроциркуляції, зволожувальні креми, фізіотерапевтичні процедури та інші методи.

Серед методів лікування морфеї виділяють загальні нефармакологічні заходи, місцеву та системну терапію [27].

Варіанти лікування морфеї (згідно з Up-To-Date) [23]

Місцеве лікування

- креми з вітаміном D (кальципотрієн) для пом'якшення шкірних плям
- кортикостероїдні креми для зменшення запалення
- інтрадермально кортикостероїди для зменшення запалення та запобігання прогресуванню
- мазь такролімусу 0,1 %
- кальципотріол у поєднанні з бетаметазону дипропіонатом

Системне лікування

- світлотерапія (фототерапія) із використанням ультрафіолетового світла для тяжкої або генералізованої морфеї (ультрафіолет А1 (UVA1), вузькосмуговий УФ В (UVB) і широкосмуговий УФ А (UVA))
- імуносупресивні препарати (метотрексат у комбінації з кортикостероїдом, гідроксихлорідин, мікофенолату мофетил)
- абатацепт для лікування морфеї з глибоким ураженням тканин
- тоцилізумаб для лікування ювенільної морфеї в пацієнтів, які не відповіли на метотрексат/мікофенолат

Інші методи лікування

- психосоціальна підтримка
- фізіотерапія
- масаж
- лімфодренаж
- ортопедична, пластична та щелепно-лицева хірургія

Системне лікування морфеї зазвичай призначають у випадках, коли місцеве лікування неефективне або коли захворювання має агресивніший перебіг, поширюється вглиб та вище, як при генералізованому, лінійному та глибокому клінічних варіантах, а також за наявності позашкірних виявів [5, 14, 22, 26, 30].

Метотрексат є препаратом першої лінії для системного лікування морфеї як окремо, так і в комбінації із системними глюкокортикостероїдами [28]. Рекомендована середньотижнева доза 15–25 мг показала високу ефективність щодо зниження активності шкірних уражень та запобігання прогресуванню хвороби впродовж одного року терапії. Однак у деяких випадках морфея може бути резистентною до метотрексату [10].

Мофетил мікофенолату призначають пацієнтам, які не відповідають на лікування метотрексатом, не переносять його або мають протипоказання та/або при рецидивних тяжких випадках [18]. Дослідження показали, що мікофенолату мофетил добре переноситься та може сприяти стабілізації або поліпшенню стану в пацієнтів із морфеєю [20].

Лікування морфеї є значним викликом для сучасної медицини. Попри широкий спектр доступних препаратів, жоден з них не є універсальним рішенням, тривала терапія часто супроводжується серйозними побічними ефектами, а ефективність лікування може бути нетривалою. Крім того, значна частина пацієнтів не реагує на традиційні методи лікування, що потребує пошуку нових терапевтичних стратегій [5]. У цьому контексті останні досягнення в розумінні патогенезу морфеї відкривають нові можливості для застосування більш ефективних і безпечних методів лікування, зокрема біотерапії. Наприклад, ІЛ-6 відіграє провідну роль у розвитку морфеї, стимулюючи запалення та фіброз шляхом впливу на фібробласти, вироблення колагену та матричних металопротеїназ, порушуючи диференціацію клітин CD4⁺ у Th17 через TGF- β [34]. Рівень ІЛ-6 підвищений у сироватці крові та ураженій шкірі пацієнтів. Тоцилізумаб, антитіло до рецептора ІЛ-6, продемонстрував позитивні результати при застосуванні як у дітей із тяжкими формами морфеї, зокрема з ураженням суглобів, так і в дорослих [16].

Іншою потенційною мішенню для впливу є шлях JAK/STAT, що залежить від TGF- β . Дослідження показали, що інгібітори JAK блокують фіброз шкіри, спричинений TGF- β [19]. Тофацитиніб, інгібітор JAK1/3, сприяв поліпшенню стану шкіри та рухливості суглобів у випадках генералізованої морфеї вже протягом першого місяця лікування, досягаючи максимального ефекту через 11–16 міс [13].

Абатацепт, рекомбінантний білок, що блокує активацію Т-лімфоцитів, є перспективним варіантом лікування тяжких і резистентних до стандартної терапії форм морфеї. Він продемонстрував високу ефективність щодо зменшення фіброзу [11].

Морфея рідко загрожує життю, але має хронічний перебіг із періодами ремісії та загострень. Деякі форми можуть призводити до функціональних порушень, косметичних дефектів і психологічних проблем, знижуючи якість життя. Рецидиви спостерігаються у близько чверті пацієнтів, частіше в дітей [3, 27]. Чинниками ризику рецидиву є ранній вік початку захворювання, його тип (особливо лінійна форма з ураженням кінцівок та генералізована форма), затримка з початком лікування та наявність титрів антинуклеарних антитіл. Активна фаза захворювання триває довше в дітей, що свідчить про необхідність тривалого спостереження. Раннє лікування асоціюється з меншою частотою рецидивів і нижчою активністю захворювання. Пацієнти з морфеєю потребують ретельного спостереження, особливо протягом перших двох років після завершення терапії [1].

Клінічний випадок

Пацієнтка І., 51 рік, у серпні 2024 р. госпіталізована в ревматологічне відділення обласної клінічної лікарні зі скаргами на ущільнення, відчуття стягування шкіри верхніх та нижніх кінцівок, почервоніння шкіри тилу обох стоп, постійне відчуття пришвидшеного серцебиття та виразну загальну слабкість.

З анамнезу відомо, що вважає себе хворою з осені 2022 р., коли вперше відзначила появу ущільнення та стягування шкіри нижніх кінцівок, набряклість, біль у нижній половині гомілок і стоп. З цього приводу була консультована кардіологом, дерматологом, невропатологом, судинним хірургом і ревматологом за місцем проживання. Під час комплексного обстеження патології не виявлено. Оскільки скарги та вияви ураження шкіри прогресували, після повторного обстеження за місцем проживання навесні 2023 р. хворій було встановлено діагноз: *Системна склеродермія, активність II ступеня, підгострий перебіг, III стадія розвитку з ураженням шкіри (індурація, гіперпигментація верхніх і нижніх кінцівок), серця (міокардитичний міокардіосклероз, серцева недостатність I ступеня), судин (синдром Рейно), суглобів (поліартралгії)*. Пацієнтка отримала стаціонарне лікування. Призначено метипред у дозі 8 мг 1 раз на добу та метотрексат у дозі 15 мг/тиж. На тлі лікування стан поліпшився. Дозу метипреду поступово знижувала до повної відміни в травні 2024 р.

Погіршення стану відзначила з червня 2024 р., коли підсилюлося відчуття стягування шкіри верхніх та нижніх кінцівок. Пацієнтка була госпіталізована в нашу клініку в ревматологічне відділення для дообстеження та корекції терапії.

В анамнезі життя перенесений у 1994 р. вірусний гепатит В. Пацієнтка має виразний астено-невротичний синдром, тому приймає пароксетин у дозі 20 мг 1 раз на добу. Менопауза настала в 41-річному віці. Спадковий анамнез не обтяжений. Шкідливі звички заперечує.

Під час огляду та фізикального обстеження визначили таке: загальний стан задовільний, свідомість ясна. Нормостенічна статура, зріст — 158 см, маса тіла — 51 кг (індекс маси тіла — 20,4 кг/м²). Установлено виразну симетричну індурацію шкіри передпліч, стегон, гомілок, стоп, почервоніння шкіри тилу обох стоп, що відповідає 4 із 7 анатомічних зон.

Для оцінки ступеня залучення шкіри в патологічний процес і активності ураження використано діагностичні шкали: за шкалою mRSS — 18 балів, що відповідає помірній тяжкості залучення, ступінь пошкодження шкіри за LoSDI—47 балів, активність за шкалою mLoSSI—44 бали, загальна оцінка лікарем стану пацієнта (PGA) — 70 балів.

Візуально кисті не змінені. Відзначаються артралгії при пальпації в ділянці дрібних суглобів кистей, функція збережена в повному обсязі.

У легенях над усією поверхнею перкуторно-легеневий звук, аускультативно — везикулярне дихання, частота дихальних рухів — 16 на хвилину. При аускультатії серця: тони гучні, діяльність ритмічна, акцент 2-го тону на судинах не виражений. Артеріальний тиск d/s — 120/60 мм рт. ст. Пульс — 84 на хвилину, задовільних якостей, ритмічний. Язик вологий, чистий. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка, селезінка не пальпуються. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні виділення без особливостей.

Лабораторне дослідження: виявлено легку анемію (гемоглобін — 118 г/л). Інші показники (маркери запалення, функції внутрішніх органів, рівні гормонів, вітамінний статус) — у межах норми. Тест на вірусні гепатити — негативний. Скринінг антинуклеарних антитіл (ANA-screen) — негативний.

Результати інструментальних досліджень: комп'ютерна томографія органів грудної клітки,

ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, електрокардіограма, спірометрія — вікові зміни. Цифрова капіляроскопія нігтьового ложа: переконливих даних щодо змін капілярної архітектоники, характерних для синдрому Рейно та системного захворювання сполучної тканини, не виявлено (рис. 1).

Результат патогістологічного дослідження шкіри: морфологічна картина, з урахуванням клінічних виявів, найбільше відповідає склеродермії (рис. 2).

За результатами обстеження встановлено клінічний діагноз: *Генералізована форма вогнищевої склеродермії, активна фаза, стадія II (mRSS — 18 балів, LoSDI—48 балів, mLoSSI—44 бали, PGA — 70 мм), з ураженням шкіри передпліч, стегон, гомілок і стоп (індурація, гіперпигментація).*

Під час перебування в стаціонарі пацієнтка отримувала дексаметазон, мелоксикам, омепразол, лідазу, метотрексат і фолієву кислоту.

Складено протокол лікування мофетилу мікофенолатом як заміну метотрексату. Пацієнтка почала прийом мофетилу мікофенолату в дозі 500 мг двічі на добу (у комбінації з метилпреднізолоном у дозі 4 мг/добу) з підвищенням дози на 500 мг кожні 4 тиж до 1,5 г/добу. Первинна оцінка ефективності, переносності та побічних ефектів терапії через 1,5 міс прийому (вересень 2024 р.) показала стабілізацію захворювання: нові ураження не з'являлися, а наявні не збільшувалися. Також відзначено зменшення еритеми та виразності запальних елементів і початок розм'якшення склеротичних уражень. Прийом мофетилу мікофенолату асоціювався з доброю переносністю: значних побічних ефектів не зафіксовано, лабораторні показники залишалися стабільними. Лікування триває.

Отже, діагностика та лікування морфеї можуть бути складним завданням, тому потрібен індивідуальний підхід.

В описаному клінічному випадку на етапі маніфестації хвороби пацієнтка мала характерні для склеродермії шкірні вияви, які були помилково

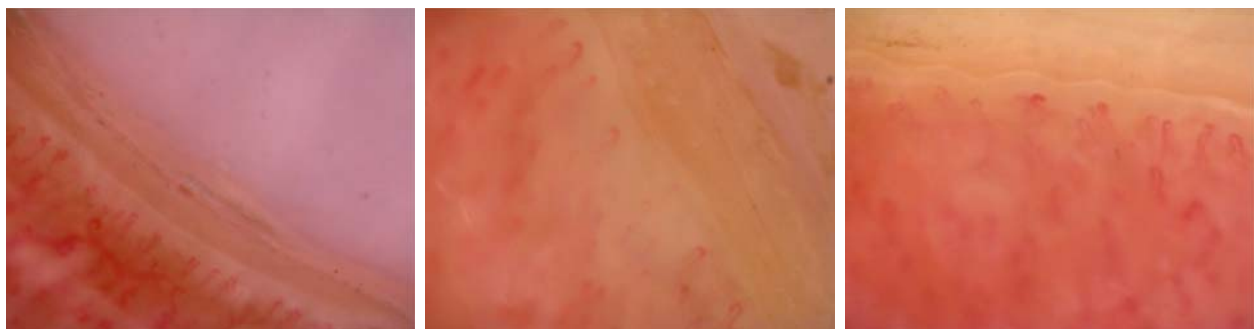


Рис. 1. Цифрова капіляроскопія нігтьового ложа пацієнтки І.: спастичний тип мікроциркуляції. Ознаки венозного застою

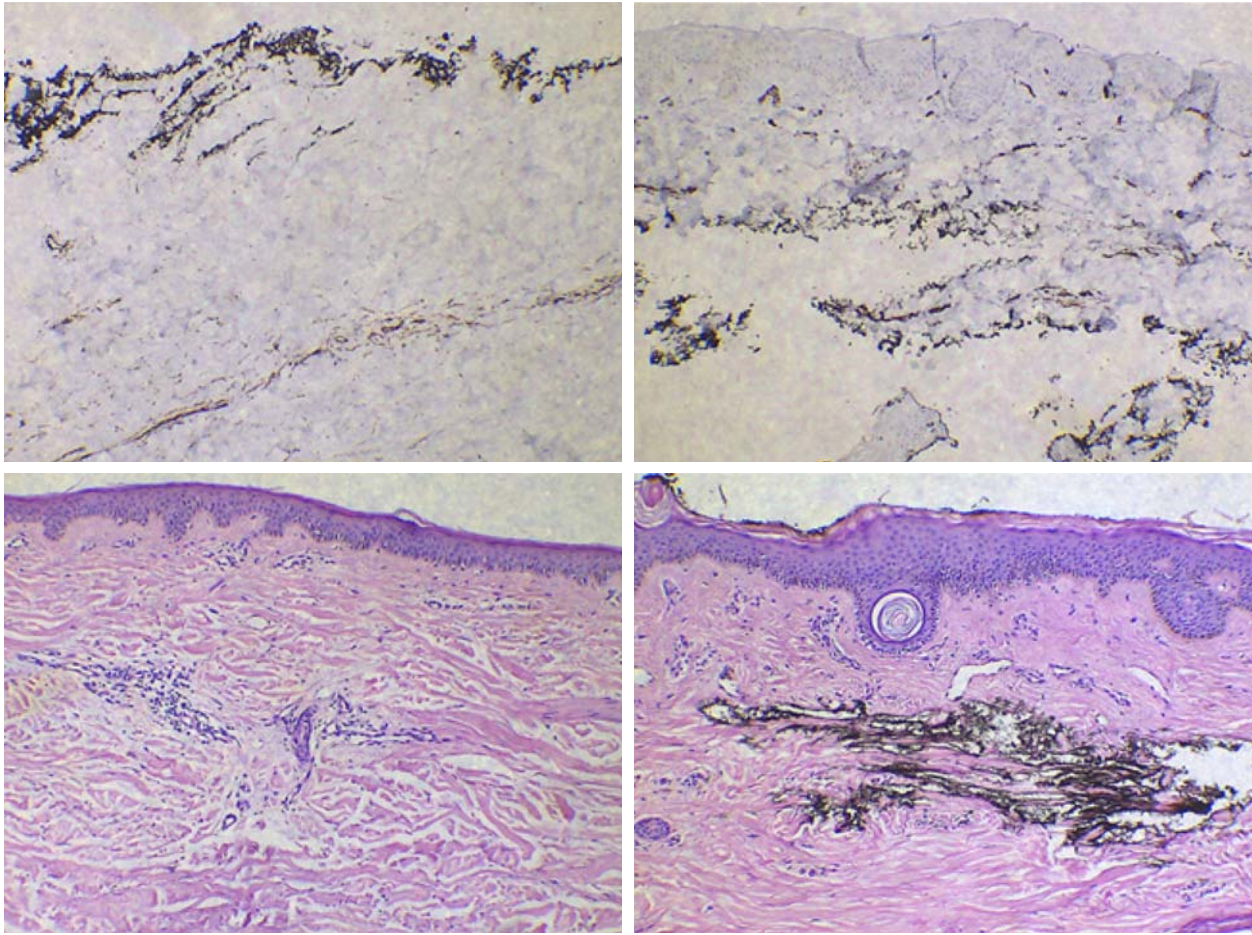


Рис. 2. Патогістологічне дослідження шкіри пацієнтки І.: у папілярній та ретикулярній дермі визначається збільшена кількість гомогенних колагенових волокон, орієнтованих паралельно до поверхні шкіри, тісно поєднаних та потовщених. Також виявлено помірний периваскулярний, періапендикулярний та периневральний лімфогістіоцитарний інфільтрат. Еластичні волокна поодинокі, фрагментовані. За результатами імуногістохімічного дослідження в клітинах дерми спостерігається втрата експресії CD34

класифіковані як вияв системного, а не вогнищевого ураження. Як морфея, так і системний склероз належать до загальної групи склеродермій, яка об'єднує різні стани за критерієм спільних «склеродермічних» шкірних виявів [5, 30].

Як видно з наведеного випадку, диференціація морфеї від системної склеродермії має вирішальне значення в клінічній практиці. Важливим критерієм діагностики системної склеродермії є ураження не лише шкіри, а й внутрішніх органів, що впливає на прогноз і тактику лікування. Відсутність у нашої пацієнтки характерних для системної склеродермії змін обличчя («маскоподібний вигляд», загострений ніс, розширення капілярів, звуження ротового отвору), судинних порушень (феномен Рейно, ущільнення пальців, рубців і виразок на пальцях), а також негативний ANA-скринінг на специфічні антитіла (антицентромерні або анти-Scl-70) у поєднанні з відсутністю ознак ураження внутрішніх органів за результатами лабораторних та інструментальних

досліджень, свідчать на користь вогнищцевої (локалізованої) склеродермії (морфеї).

Первинний діагноз системної склеродермії встановлено в іншому медичному закладі. Через відсутність доступу до первинної документації ми не можемо оцінити діагностику на початковому етапі розвитку хвороби. З огляду на результати обстеження та відсутність системних ознак діагноз було переглянуто та скориговано на морфею.

Біопсія шкіри з вогнища ураження може бути корисною в складних випадках, коли клінічна картина нетипова або є сумніви щодо діагнозу. Гістологічне дослідження біоптату шкіри дає змогу виявити характерні зміни, що вказують на морфею, зокрема потовщення дерми, збільшення кількості колагенових волокон, запальну інфільтрацію тощо, що також було виявлено в нашої пацієнтки.

Наголошуємо на важливості проведення цифрової капіляроскопії в усіх випадках підозри на системні захворювання сполучної тканини. Це

простий у виконанні, дешевий і неінвазивний метод дає змогу швидко оцінити стан капілярів, що є ключовим показником для ранньої діагностики та моніторингу перебігу системних захворювань сполучної тканини, зокрема системної склеродермії. Попри певні спільні клінічні вияви та патогенетичні механізми, морфея та системна склеродермія є окремими нозологічними формами. Випадки трансформації морфеї в системну склеродермію трапляються рідко, а низка досліджень свідчать, що ці захворювання можуть співіснувати разом [5], мають різні прогностичні критерії та потребують різних підходів до лікування.

Клінічна оцінка має враховувати тип морфеї, її поширеність, тяжкість і наявність позашкірних виявів. У пацієнтки розвиток захворювання розпочався з ураження нижніх кінцівок, що виявилось появою плям гіперемії, ущільненням стягуванням шкіри, набряком і болем у гомілках та стопах. Протягом 1,5 року, незважаючи на системну терапію метотрексатом і метилпреднізолоном, процес прогресував: площа ураження на нижніх кінцівках збільшилася до рівня пахових згинів, з'явилися нові вогнища на верхніх кінцівках. Сумарна кількість анатомічних зон, у яких виявлено склеродермічні вогнища, становила 4 із 7, а розмір кожного елемента перевищував 3 см, що відповідає критеріям генералізованої клінічної форми.

Оцінка активності морфеї є важливим етапом діагностики. Використання спеціальних шкал для клінічної оцінки стану шкіри допомагає не лише прогнозувати перебіг захворювання, а й здійснювати моніторинг. Так, за шкалою mRSS отримано 18 балів, що інтерпретується як помірно-тяжкий ступінь активності (рис. 3).

Для оцінки активності й тяжкості уражень шкіри ми також використали LoSCAT. Цей діагностичний інструмент передбачає оцінку за трьома шкалами – LoSSI, LoSDI та PGA. Він дає змогу лікарям відстежувати прогресування захворювання, оцінювати ефективність лікування та порівнювати результати різних терапевтичних підходів. Загальний бал за шкалою LoSDI становив 48, за mLoSSI – 44, за PGA – 70 мм.

Пізня діагностика або неправильна оцінка тяжкості можуть призвести до затримки лікування та розвитку ускладнень. Раннє призначення адекватної терапії є ключовим для контролю захворювання й запобігання його прогресуванню.

Попри помилково встановлений діагноз, пацієнтка вчасно почала отримувати системну терапію метотрексатом (15 мг/тиж) та метилпреднізолоном (8 мг/добу). Протягом року лікування захворювання прогресувало: площа склеродермічного ураження шкіри на нижніх кінцівках збільшилася, з'явилися нові вогнища на верхніх кінцівках.

Метотрексат у поєднанні із системними кортикостероїдами є одним із найчастіше призначуваних препаратів при тяжких формах захворювання. Однак повідомляється, що від 6 до 10% пацієнтів можуть мати резистентність до метотрексату. Одним із прогностичних чинників, що можуть вказувати на ймовірність такої реакції, є ранній початок хвороби. Серед можливих причин стійкості до метотрексату розглядають низьке дозування, фармакокінетичні особливості пацієнтів або брак адекватного курсу кортикостероїдів [10, 18, 20].

Відсутність у нашої пацієнтки клінічної відповіді після річного прийому системної терапії свідчить про прогресивний та метотрексат-резистентний

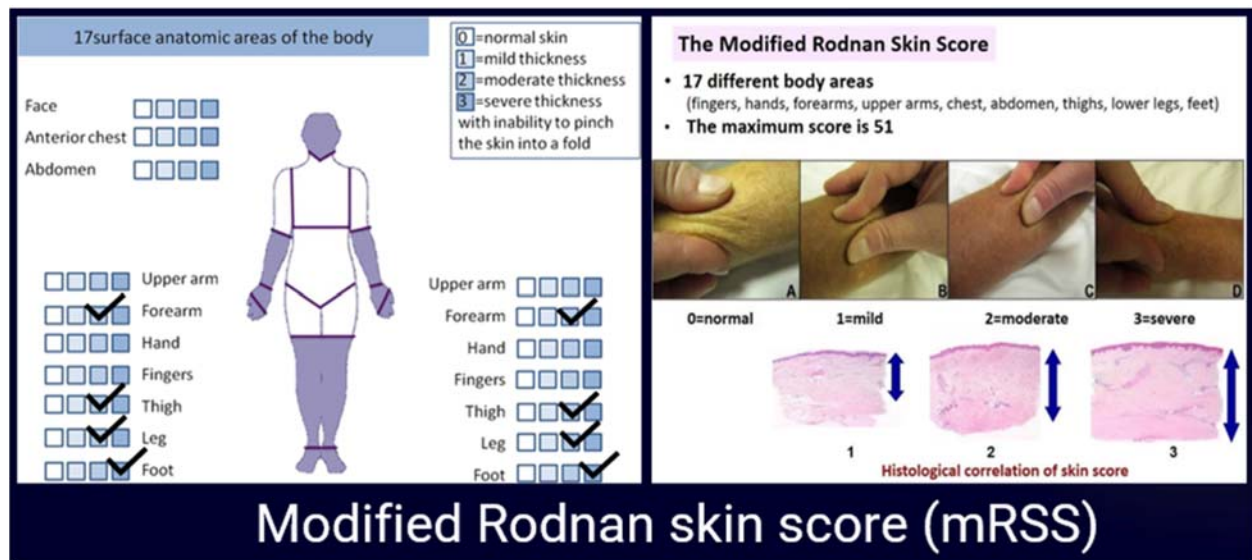


Рис. 3. Бланк оцінки товщини шкіри пацієнтки І. за допомогою mRSS [7, 9]

варіант перебігу. У зв'язку з цим було ініційовано заміну метотрексату на мофетил мікофенолату в дозі 500 мг двічі на добу з поступовим підвищенням до 1,5 г/добу через 4 тиж згідно з рекомендаціями [23]. Повідомляється, що в резистентних до метотрексату пацієнтів, які отримували лікування мофетилу мікофенолатом, відбувається зменшення склерозу шкіри та запалення, що підтверджується клінічною оцінкою та інфрачервоною термографією [18].

Призначаючи системну терапію, слід визначити її цілі та строки досягнення. Так, короткострокова мета — поліпшення або зникнення еритеми, зупинка нових уражень чи таких, що прогресують, за 6 міс, довгострокова мета — пом'якшення склеротичних уражень або відновлення росту волосся за 12—24 міс. Первинна оцінка ефективності, переносності та побічних ефектів мофетилу мікофенолату в поєднанні з глюкокортикоїдом за 1,5 міс прийому показала добру ефективність та переносимість, що свідчить про позитивну динаміку з рекомендацією продовжувати терапію в дозі 1,5 г/добу протягом 12—24 міс.

Порівняно з метотрексатом мофетил мікофенолат має сприятливіший профіль побічних ефектів. До поширених побічних реакцій належать гастроінтестинальні симптоми (діарея, нудота), гематологічні аномалії (лейкопенія), а також підвищена сприйнятливості до інфекцій сечовивідних шляхів [24]. Повідомляється, що більшість пацієнтів досягають ремісії при застосуванні мофетилу мікофенолату [6, 10, 14, 18, 20].

Прогноз для пацієнтів з морфеєю зазвичай сприятливий: у більшості випадків захворювання поліпшується або зникає за 3—5 років [17]. Однак у деяких випадках можуть виникати ускладнення, такі як деформації суглобів та кісток,

неврологічні проблеми, ураження внутрішніх органів. Тому своєчасна діагностика й кваліфікована медична допомога, що передбачає консультацію різних фахівців та індивідуальний підхід до лікування, є ключовими для запобігання розвитку ускладнень і поліпшення якості життя пацієнтів із морфеєю. Ретельний та регулярний моніторинг ефективності й переносності терапії сприяє поліпшенню якості життя пацієнта завдяки своєчасному виявленню побічних ефектів та коригуванню лікування.

Висновки

Морфея (вогнищева склеродермія) — це хронічне захворювання сполучної тканини, яке характеризується запаленням і фіброзом шкіри. Діагностика морфеї може бути складною через різноманітність клінічних виявів та необхідність диференціації від інших захворювань зі схожими симптомами, зокрема від системної склеродермії.

Проаналізовано клінічний випадок метотрексат-резистентної морфеї, що швидко прогресує. У пацієнтки заперечено системність ураження та за допомогою біопсії підтверджено вогнищеву форму склеродермії. Установлено, що швидке прогресування уражень шкіри асоційовано з неефективністю початкової 1,5-річної терапії метотрексатом. Досягнуто позитивної динаміки завдяки індивідуалізованому підходу до лікування з використанням мофетилу мікофенолату в поєднанні з глюкокортикоїдами.

Морфея, хоч і не трансформується в системну склеродермію, але потребує ретельного спостереження та моніторингу з боку лікаря. Своєчасна діагностика й адекватне лікування дають змогу контролювати перебіг захворювання та запобігти розвитку ускладнень.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція дослідження, редагування — Л. В. Ж.; дизайн дослідження, написання тексту — Ю. К. С.; збір та опрацювання матеріалу — В. О. Ф., Т. І. Х., М. О. О.

Список літератури

1. Abbas L, Joseph A, Kunzler E, Jacobe HT. Morphea: progress to date and the road ahead. *Ann Transl Med.* 2021 Mar;9(5):437. doi: 10.21037/atm-20-6222. PMID: 33842658; PMCID: PMC8033330.
2. Ben Hamouda M, Aounallah A, Tlili T, Kenani Z, Gammoudi R, Ghariani N, Belajouza C, Sriha B, Denguezli M. Morphea-Like Carcinoma En Cuirasse Revealing a Bilateral Breast Cancer. *Am J Med.* 2021 Jun;134(6):e394-e395. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.11.021. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33359773.
3. Chen HW, Walker AM, Stein AB, Chen SL, Schollaert-Fitch KL, Torok KS, Jacobe HT. Clinical Characteristics Associated with Musculoskeletal Extracutaneous Manifestations in Pediatric and Adult Morphea: A Prospective, Cohort Study. *J Invest Dermatol.* 2023 Oct;143(10):1955-1963.e3. doi: 10.1016/j.jid.2023.04.010. Epub 2023 May 2. PMID: 37142185.
4. Dańczak-Pazdrowska A, Cieplewicz P, Żaba R, Adamski Z, Polańska A. Controversy around the morphea. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021 Oct;38(5):716-20. doi: 10.5114/ada.2021.106242. Epub 2021 May 18. PMID: 34849114; PMCID: PMC8610066.
5. Distler O, Cozzio A. Systemic sclerosis and localized scleroderma — current concepts and novel targets for therapy. *Semin Immunopathol* 2016;38:87-95.
6. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Feb;64(2):231-42; quiz 243-4. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.046. PMID: 21238824; PMCID: PMC7382896.
7. Ferrelli C, Gasparini G, Parodi A, et al. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):306-36. doi: 10.1007/s12016-017-8625-4.

8. Finnegan P, Kiely L, Gallagher C, Mhaolcatha SN, Feeley L, Fitzgibbon J, White J, Bourke J, Murphy LA. Radiation-induced morphea of the breast-A case series. *Skin Health Dis*. 2022 Jun 29;3(1):e148. doi: 10.1002/ski.148. PMID: 36751336; PMCID: PMC9892419.
9. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 9th ed, Saunders, Philadelphia 2012.
10. Hardy J, Boralevi F, Mallet S, Cabrera N, Belot A, Phan A, Barbarot S, Duriez-Lasek A, Chiaverini C, Hubiche T, Mahé E, Bégon E, Bourrat E, Boccara O, Aubert H, Lerosey MG, Droitcourt C, Piram M, Mazereeuw-Hautier J; Research Group of the French Society of Paediatric Dermatology (SDFP in French). Clinical profile of methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma. *Acta Derm Venereol*. 2019 May 1;99(6):539-43. doi: 10.2340/00015555-3155. PMID: 30810215.
11. Kalampokis I, Yi BY, Smidt AC. Abatacept in the treatment of localized scleroderma: A pediatric case series and systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Aug;50(4):645-56. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.020. Epub 2020 May 19. PMID: 32504991.
12. Khorasanizadeh F, Kalantari Y, Etesami I. Role of imaging in morphea assessment: A review of the literature. *Skin Res Technol*. 2023 Jul;29(7):e13410. doi: 10.1111/srt.13410. PMID: 37522502; PMCID: PMC10318382.
13. Kim SR, Charos A, Damsky W, Heald P, Girardi M, King BA. Treatment of generalized deep morphea and eosinophilic fasciitis with the Janus kinase inhibitor tofacitinib. *JAAD Case Rep*. 2018 Apr 30;4(5):443-5. doi: 10.1016/j.jdc.2017.12.003. PMID: 29984277; PMCID: PMC6031588.
14. Knobler R, Moizadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, Cutolo M, Rongioletti F, Denton CP, Rudnicka L, Frasin LA, Smith V, Gabrielli A, Aberer E, Bagot M, Bali G, Bouaziz J, Braae Olesen A, Foeldvari I, Frances C, Jalili A, Just U, Kähäri V, Kárpáti S, Kofoed K, Krasowska D, Olszewska M, Orteu C, Panellius J, Parodi A, Petit A, Quagliano P, Ranki A, Sanchez Schmidt JM, Seneschal J, Skrok A, Sticherling M, Sunderkötter C, Taieb A, Tanew A, Wolf P, Worm M, Wutte NJ, Krieg T. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Sep;31(9):1401-1424. doi: 10.1111/jdv.14458. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28792092.
15. Kreuter A, Moizadeh P, Kinberger M, Horneff G, Worm M, Werner RN, Hammacher A, Krieg T, Wenzel J, Oeschger M, Weibel L, Müllegger R, Hunzelmann N. S2k Guideline: Diagnosis and Therapy of Localized Scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2024 Apr;22(4):605-20. doi: 10.1111/ddg.15328. Epub 2024 Mar 1. PMID: 38426689.
16. Lonowski S, Goldman N, Kassamali B, Shahriari N, LaChance A, Vleugels RA. Tocilizumab for refractory morphea in adults: A case series. *JAAD Case Rep*. 2022 Oct 4;30:27-9. doi: 10.1016/j.jdc.2022.09.024. PMID: 36353292; PMCID: PMC9637845.
17. Mahmood F, Nguyen A, Muntyanu A, et al. Prevalence and incidence of localized scleroderma: a qualitative systematic review. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2022;26(6):632-3. doi: 10.1177/12034754221129876.
18. Martini G, Saggiolo L, Culpo R, Vittadello F, Meneghel A, Zulian F. Mycophenolate mofetil for methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 2;60(3):1387-91. doi: 10.1093/rheumatology/keaa392. PMID: 32978631; PMCID: PMC7937018.
19. McGaugh S, Kallis P, De Benedetto A, Thomas RM. Janus kinase inhibitors for treatment of morphea and systemic sclerosis: A literature review. *Dermatol Ther*. 2022 Jun;35(6):e15437. doi: 10.1111/dth.15437. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35278019.
20. Mertens JS, Marsman D, van de Kerkhof PC, Hoppenreijns EP, Knaapen HK, Radstake TR, de Jong EM, Seyger MM. Use of Mycophenolate Mofetil in Patients with Severe Localized Scleroderma Resistant or Intolerant to Methotrexate. *Acta Derm Venereol*. 2016 May;96(4):510-3. doi: 10.2340/00015555-2297. PMID: 26582717.
21. Mertens JS, Seyger MM, Kievit W, Hoppenreijns EP, Jansen TL, van de Kerkhof PC, Radstake TR, de Jong EM. Disease recurrence in localized scleroderma: a retrospective analysis of 344 patients with paediatric- or adult-onset disease. *Br J Dermatol*. 2015 Mar;172(3):722-8. doi: 10.1111/bjd.13514. Epub 2015 Feb 8. PMID: 25381928.
22. Mertens JS, Seyger MMB, Thurlings RM, Radstake TRDJ, de Jong EMGJ. Morphea and eosinophilic fasciitis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Aug;18(4):491-512. doi: 10.1007/s40257-017-0269-x. PMID: 28303481; PMCID: PMC5506513.
23. Morphea (localized scleroderma) in adults: Management. Evidence-based Clinical Solutions for Healthcare. UpToDate. Wolters Kluwer. URL: [https://www.uptodate.com/contents/morphea-localized-scleroderma-in-adults-management?search=Morphea%20\(localized%20scleroderma\)%20in%20adults:%20Management&source=search_result&selectedTitle=1~51&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/morphea-localized-scleroderma-in-adults-management?search=Morphea%20(localized%20scleroderma)%20in%20adults:%20Management&source=search_result&selectedTitle=1~51&usage_type=default&display_rank=1) (date of access: 02.02.2025).
24. Mycophenolate Mofetil Side Effects: Common, Severe, Long Term. *Drugs.com*. URL: <https://www.drugs.com/sfx/mycophenolate-mofetil-side-effects.html> (date of access: 02.02.2025).
25. Nazarko L. Red legs: how to differentiate between cellulitis, venous eczema and lipodermatosclerosis. *Br J Community Nurs*. 2022 Oct 2;27(10):486-94. doi: 10.12968/bjcn.2022.27.10.486. PMID: 36194405.
26. Papara C, De Luca DA, Bieber K, Vorobyev A, Ludwig RJ. Morphea: The 2023 update. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Feb 13;10:1108623. doi: 10.3389/fmed.2023.1108623. PMID: 36860340; PMCID: PMC9969991.
27. Penmetsa GK, Sapra A. Morphea. [Updated 2023 Aug 7]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559010/>.
28. Platsidaki E, Tzanetakou V, Kouris A, Stavropoulos PG. Methotrexate: an effective monotherapy for refractory generalized morphea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017 May 8;10:165-9. doi: 10.2147/CCID.S134879. PMID: 28507446; PMCID: PMC5428760.
29. Rodríguez-Salgado P, García-Romero MT. Morfea: revisión práctica de su diagnóstico, clasificación y tratamiento. *Gac Med Mex*. 2019;155(5):522-31. doi: 10.24875/GMM.18004288. PMID: 31695234.
30. Rongioletti F, Ferrelli C, Atzori L, Bottoni U, Soda G. Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018 Apr;153(2):208-15. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05922-9. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29368844.
31. Teske NM, Jacobs HT. Using the Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (LoSCAT) to classify morphea by severity and identify clinically significant change. *Br J Dermatol*. 2020 Feb;182(2):398-404. doi: 10.1111/bjd.18097. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31049928.
32. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA Jr, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Ellen Csuka M, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424. PMID: 24092682.
33. Vanhaecke A, De Schepper S, Paolino S, Heeman L, Callens H, Gutermuth J, Nguyen S, Cutolo M, Smith V. Coexistence of systemic and localized scleroderma: a systematic literature review and observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1;59(10):2725-2733. doi: 10.1093/rheumatology/keaa297. PMID: 32653905.
34. Zhu X, Jiang L, Zhong Q, Kong X, Zhang R, Zhu L, Liu Q, Wu W, Tan Y, Wang J, Xia J. Abnormal expression of interleukin-6 is associated with epidermal alternations in localized scleroderma. *Clin Rheumatol*. 2022 Jul;41(7):2179-2187. doi: 10.1007/s10067-022-06127-w. Epub 2022 Mar 12. PMID: 35277778.

L. V. Zhuravlyova¹, Y. K. Sikalo¹, V. O. Fedorov¹, T. I. Khovrat², M. O. Oliinyk¹¹ Kharkiv National Medical University² Municipal Non-Profit Enterprise «Regional Clinical Hospital», Kharkiv

Managing a patient with rapidly progressive methotrexate-resistant localized scleroderma (morphea). Clinical case

Localized scleroderma (Morphea) is a chronic autoimmune connective tissue disease characterized by fibrosis of the skin and underlying tissues, which may lead to disability and cosmetic problems. The disease usually lacks systemic manifestations such as internal organ involvement, Raynaud's phenomenon, or telangiectasia. In rare cases, morphea progresses rapidly, is resistant to standard therapy, and requires alternative treatment methods.

The aim of the article is to enhance physicians' awareness regarding the latest advancements in understanding the diverse clinical variants of morphea, with a focus on therapeutic strategies and their effectiveness within the context of an individualized treatment approach.

The article presents modern approaches to understanding the pathogenesis and clinical variability of morphea, emphasizing diagnostic difficulties and features of the choice of therapeutic strategy in rheumatological practice. Particular attention is paid to treatment options that go beyond traditional therapy, particularly the use of immunobiological agents. The role of a multidisciplinary approach in the management of such patients, which includes the cooperation of rheumatologists, dermatologists, and other specialists, is also highlighted.

We present a case of a 51-year-old patient with rapidly progressive morphea, resistant to methotrexate. The initial symptoms included erythematous spots, skin induration, and swelling of the lower extremities, which later spread to the upper extremities, despite 1.5 years of therapy with methotrexate (15 mg/week) and methylprednisolone (8 mg/day). Physical examination revealed widespread induration and hyperpigmentation in 4 of the 7 body zones without signs of systemic organ damage. A biopsy confirmed the diagnosis of localized scleroderma (morphea), clinically defined as a generalized form, active phase, stage II (modified Rodnan skin score = 18, Localized Scleroderma Skin Damage Index = 47, Modified Localized Scleroderma Skin Activity Index = 44, general assessment of the patient's condition by the doctor (PGA) = 70). Methotrexate was replaced with mycophenolate mofetil (500 mg twice a day with further intensification) in combination with low doses of methylprednisolone (4 mg/day), which after 2 months halted disease progression.

This case highlights the variability of the clinical course of morphea and underscores the importance of careful clinical observation, timely diagnosis, and individualized approach to the treatment of such patients, as well as the need for further research to optimize therapeutic strategies for this pathology. The presented modern data will help to raise awareness of physicians about the variety of clinical manifestations of morphea and the possibilities of using alternative treatments.

Keywords: localized scleroderma, morphea, mycophenolate mofetil, rapidly progressing resistance, methotrexate.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Журавльова ЛВ, Сікало ЮК, Федоров ВО, Ховрат ТІ, Олійник МО. Особливості ведення пацієнта з метотрексат-резистентною вогнищевою склеродермією (морфея), що швидко прогресує. Клінічний випадок. Український терапевтичний журнал. 2025;1:65-76. <http://doi.org/10.30978/UTJ2025-1-65>.

Zhuravlyova LV, Sikalo YK, Fedorov VO, Khovrat TI, Oliinyk MO. Managing a patient with rapidly progressive methotrexate-resistant localized scleroderma (morphea). Clinical case. Ukrainian Therapeutic Journal. 2025;1:65-76. <http://doi.org/10.30978/UTJ2025-1-65>. Ukrainian.