

УДК 616.833.152-002

Неврит зорового нерва чи запальна оптична нейропатія? (огляд літератури)

Н. М. Мойсеєнко, д-р мед. наук

Івано-Франківський
національний медичний
університет;
Івано-Франківськ (Україна)

Актуальність. За даними літератури зустрічаються два рівнозначних терміни «неврит зорового нерва» і «запальна оптична нейропатія». Класифікація, патогенез і клінічні прояви неоднозначні. Тим не менше, посилений інтерес до проблем демієлінізуючих та інфекційних захворювань сприяє деталізації даних про механізми окремих форм запалення зорового нерва.

Мета. Дослідити сучасні погляди та перспективи їх розвитку щодо патогенезу запалення зорового нерва.

Методи. Літературний пошук джерел української та зарубіжної науки.

Результати. Сучасні методики діагностики, такі як оптична когерентна томографія (ОКТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), імунологічні та вірусологічні тести дозволяють вивчити роль окремих факторів, а також їх комбінації у розвитку невриту, динаміку зорових функцій, пошкодження окремих структурних елементів зорової системи та відновність після отриманих ушкоджень.

Висновок. Аналіз літературних даних щодо невриту зорового нерва та/чи запальної оптичної нейропатії показав високий актуальний інтерес наукової громадськості. Подальші поглиблені дослідження, імовірно дозволять удосконалити чинні класифікації запалень зорового нерва та розробити диференційований підхід щодо лікування запалень зорового нерва.

Ключові слова:

неврит зорового нерва, запальна оптична нейропатія, ОКТ, МРТ, демієлінізуючі захворювання

Неврит зорового нерва [1] і запальна оптична нейропатія [2] – два терміни, які існують в літературі та пояснюють велику групу запалень зорового нерва. Дискусія між правом використання термінів і розумінням природи пошкоджень потребують більш детального дослідження та літературного пошуку.

Мета. Дослідити сучасні погляди та перспективи їх розвитку щодо патогенезу запалення зорового нерва.

Методи дослідження – літературний пошук в українських та зарубіжних наукових джерелах (32 посилання).

Результати

Класифікація невритів, теорії патогенезу та підходи щодо їх лікування в українській офтальмології та у світових товариствах нейроофтальмології (NANOS і EUNOS) відрізняються. Якщо в Україні частіше користуються класифікацією за локалізацією (папіліт і ретробульбарний неврит) [3], то за кордоном надають перевагу поділу за патогенезом (типовий і атиповий неврит).

Ще донедавна, до 2016 року, поділ між типовим невритом, який вважається наслідком демієлінізуючих захворювань, і атиповим невритом, який має іншу природу, був чіткішим (табл. 1) [4].

З іншого боку [5], різноманіття проявів атипових форм, при яких можливі варіанти як папіліту, так і ре-

Таблиця 1. Диференційна діагностика типового і атипового невриту

	Типовий неврит	Атиповий неврит
Клінічні прояви	Жінки	Чоловіки
	Однобічний	Двобічний
	Біль	Безболісний
	Середній вік 32 роки	До 18 або після 50 років
	Нормальний ДЗН (2/3) або помірний набряк ДЗН (1/3)	Виразений набряк ДЗН, вітрит
	Покращення впродовж 1 місяця	Прогресивне погіршення до 2 тижнів
	Порушення колірного зору > Зниження зору > 0,1	Гострота зору 0,1 і нижче
МРТ-ознаки	Посилення контрастування передньої частини зорового нерва	Поширення на > 1/2 задньої частини зорового нерва, перехрестя або тракту

Примітка. ДЗН – диск зорового нерву

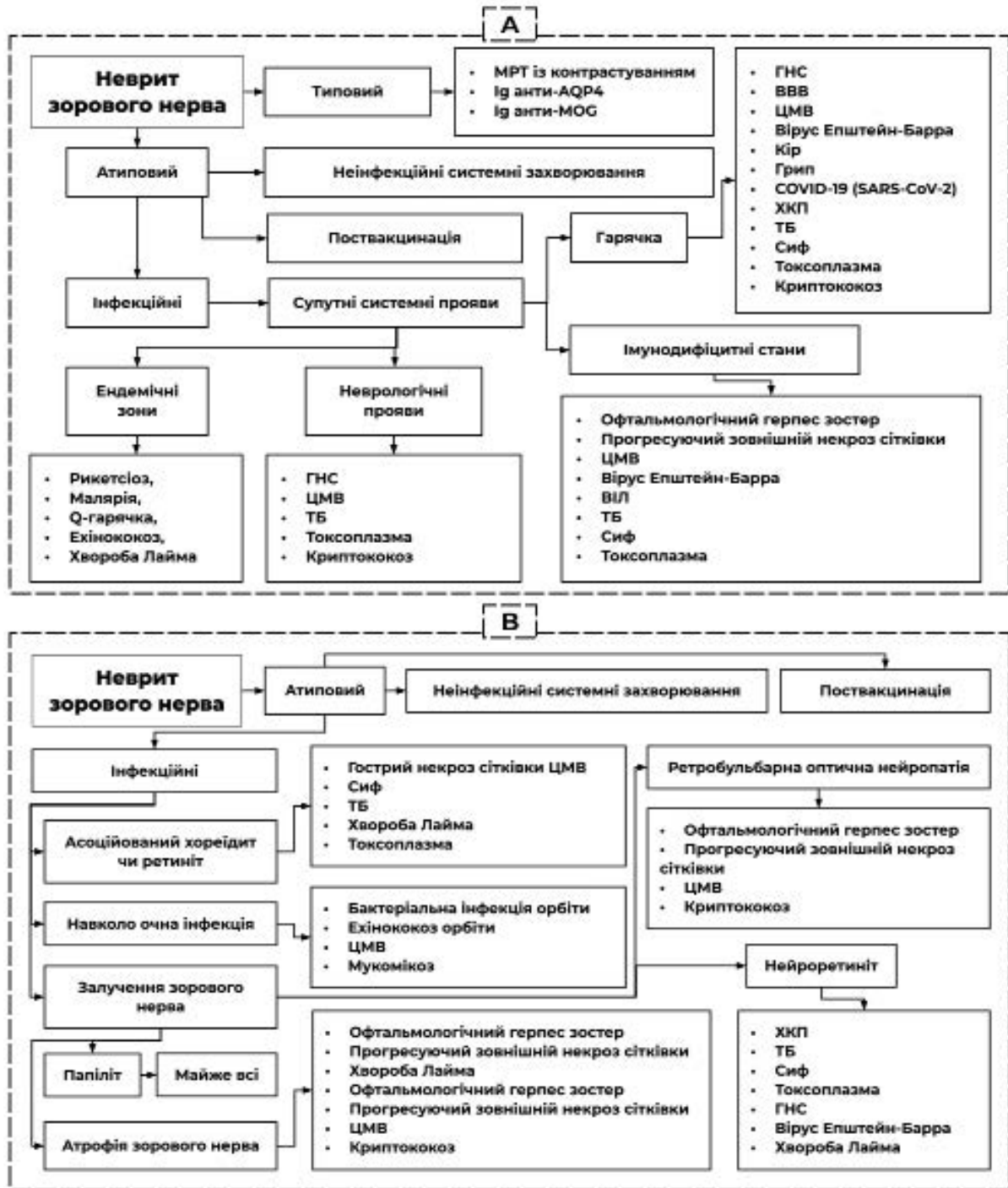


Рис. 1. Диференційна діагностика атипових форм невритів за загальною (А) і офтальмологічною (В) симптоматикою.

Примітки: Сиф – сифілітичний неврит, ЦМВ – цитомегаловірусний неврит, ХКП – хвороба котячої подряпини, ГНС – гострий некроз сітківки, ТБ – туберкульозний неврит, ВВВ – вірус вітряної віспи, COVID-19 (SARS-CoV-2) – коронавірусна інфекція, анти-MOG і анти-AQP4 – оптичний нейромієліт, ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

тробульбарного неврити (рис. 1), на нашу думку, показує недосконалість української системи класифікації невритів.

Наразі більш прискіпливе дослідження розсіяного склерозу та його ранніх проявів показало неоднорідність групи демієлінізуючих захворювань. Неврити зор-

ового нерва, які при цьому виникають, мають також неоднаковий перебіг (рецидивний чи монофазний), різні зорові функціональні наслідки (з повним відновленням чи із розвитком атрофії) та різні лікувальні підходи (застосування кортикостероїдів, моноклональних антитіл чи плазмаферезу).

Важливим в системі сучасних причин невриту зорового нерва є різновид демієлінізуючих захворювань, оптичний нейромієліт або хвороба Девіка [6], що характеризується однобічним невритом, стовбуровим, церебральним та дієнцезальним синдромами [7]. Часто асоціюється з позитивними тестами на антитіла до олігодендроцитного глікопротеїну (MOG) або/і аквапорину-4 (AQP4-IgG) [8].

Саме завдяки сучасним дослідженням різниця між типовим і атипичним невритом (табл. 2) стає менш вираженою, однак ця інтерпретація стає запорукою успішного лікування, оскільки запобігає трансформації розсіяного склерозу в більш агресивні форми [9].

Патогенез запалення нервової тканини або розвитку запальної нейропатії.

Системна активація Т-клітин визначається при появі симптомів і передую змін у спинномозковій рідині, що вважається основою демієлінізуючих процесів [10]. При типовому невриті зорового нерва також відмічається активація В-клітин проти базового білка мієліну в спинномозковій рідині [11].

MOG-специфічні та AQP4-специфічні антитіла (Ab) націлені на 2 різні популяції резидентних клітин центральної нервової системи (ЦНС), олігодендроцитів (Olig.) або астроцитів (A), відповідно. Дані вказують на те, що антитіла виробляються поза ЦНС як при MOG Ig1 AQP4-серонегативному оптико-спінальному запальному захворюванні (рис. 2, А), так і при AQP4-серопозитивному нейромієлітному спектральному захворюванні (NMOSD) (рис. 2 Б). AQP4-специфічні антитіла взаємодіють з антиген-специфічними фолікулярними Т-хелперами (Tfh), коли В-клітини диференціюються в плазматичні клітини [12].

Сироваткові антитіла до MOG або AQP4 окремо не вважаються патогенними за відсутності клітинно-опосередкованої запальної відповіді. MOG-специфічні Т-ефекторні клітини (Teff) (які виявляються при експериментальному автоімунному енцефаліті (ЕАЕ), при розсіяному склерозі (MS) [13]) або AQP4-специфічні Teff-клітини, можуть ініціювати запалення ЦНС, яке при AQP4-серопозитивному NMOSD характеризується накопиченням нейтрофілів (Neutro.) та еозинофілів (Eosin.).

В обох випадках запалення може порушуватися цілісність гематоенцефалічного бар'єра, дозволяючи проникненню антитіл. MOG-специфічні антитіла, імовірно, зв'язують MOG, експресований на мієліноутворюючих олігодендроцитах і шарі мієліну, який оточує аксони, що відходять від тіла нейрона (N) [14].

Патогенез атипичних, інфекційних форм невритів вивчений набагато гірше. Однак дедалі частіше зустрічаються запалення зорового нерва на фоні активації герпесвірусної [15] та цитомегаловірусної інфекції [16].

Імунологічне і вірусологічне дослідження спинномозкової рідини стають обов'язковими в діагностиці форм невриту [17]. Зокрема, виявлення антитіл [18] та олігоклональних пластинок [19] є сучасним стандартом діагностики розсіяного склерозу, оскільки випереджає

Таблиця 2. Диференційна діагностика типового і атипичного невриту за новими даними

Ознаки	Типовий	Атипичний *
Гострота зору	Більше 0,1	Світлові відчуття та гірше
Біль	До 10 днів	Без болю або понад 14 днів
ДЗН	$\frac{2}{3}$ нормальний, $\frac{1}{3}$ помірний	Набряк = помірний + крововиливи, м'які ватоподібні ексудати
Вік	18-35 років	40 + років
Раса	Європеїдна	Негроїдна, монголоїдна, південноіндійська
Сторона	Однобічний	Двобічний
Рецидивуючий перебіг	Ні	Так
Залежність від стероїдів	Ні	Так
Відновлення	Хороше	Незначне
Прогресування	До 7 днів	Понад 10 днів

Примітки: * оптичний нейромієліт, MOG- і AQP-4 позитивний, хронічний рецидивуючий неврит

появу МРТ-вогниць на багато років [20]. Вірусологічні тести спинномозкової рідини дозволяють діагностувати рідкісні неврити [21, 22].

Розлади гемодинаміки при невриті вивчають шляхом визначення товщини перипапільної хоріоїдеї за допомогою оптико когерентної томографії (ОКТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ). Встановлено, що набряк, який спостерігається при папілітах призводить до мозкової гіперперфузії при розсіяному склерозі та при оптичному нейромієліті [23].

Деякі МРТ-дослідження вказують на зменшення перфузії та явища ішемії. При цьому саму ішемію класифікують як первинну, яка пов'язана із запаленням, та вторинну, яка виникає в результаті гіперперфузії після дегенерації аксонів [24].

З іншого боку, гіперперфузія потенціє енергетичну недостатність мітохондрій та окислювальний стрес, що також призводить до дегенерації аксонів [25].

Також описано порушення циркуляції крові у позачергових судинах при розсіяному склерозі, що призводить до збільшення концентрації в крові ендотеліну-1, який активує астроцити навколо головки диска при папіліті та порушує навколишню перфузію [26].

Вважається також, що гіперперфузія судинної оболонки позитивно корелює зі ступенем набряку шару нервових волокон та їх стисненням внаслідок набряку передньої частини зорового нерва [27].

Під впливом ішемії також відбувається активація еритропоєтину, що, своєю чергою, активує сигнальні каскади, які підвищують стійкість мозку до ішемічно-реперфузійного стресу шляхом стабілізації мітохондріальних мембран, таким чином обмежуючи утворення

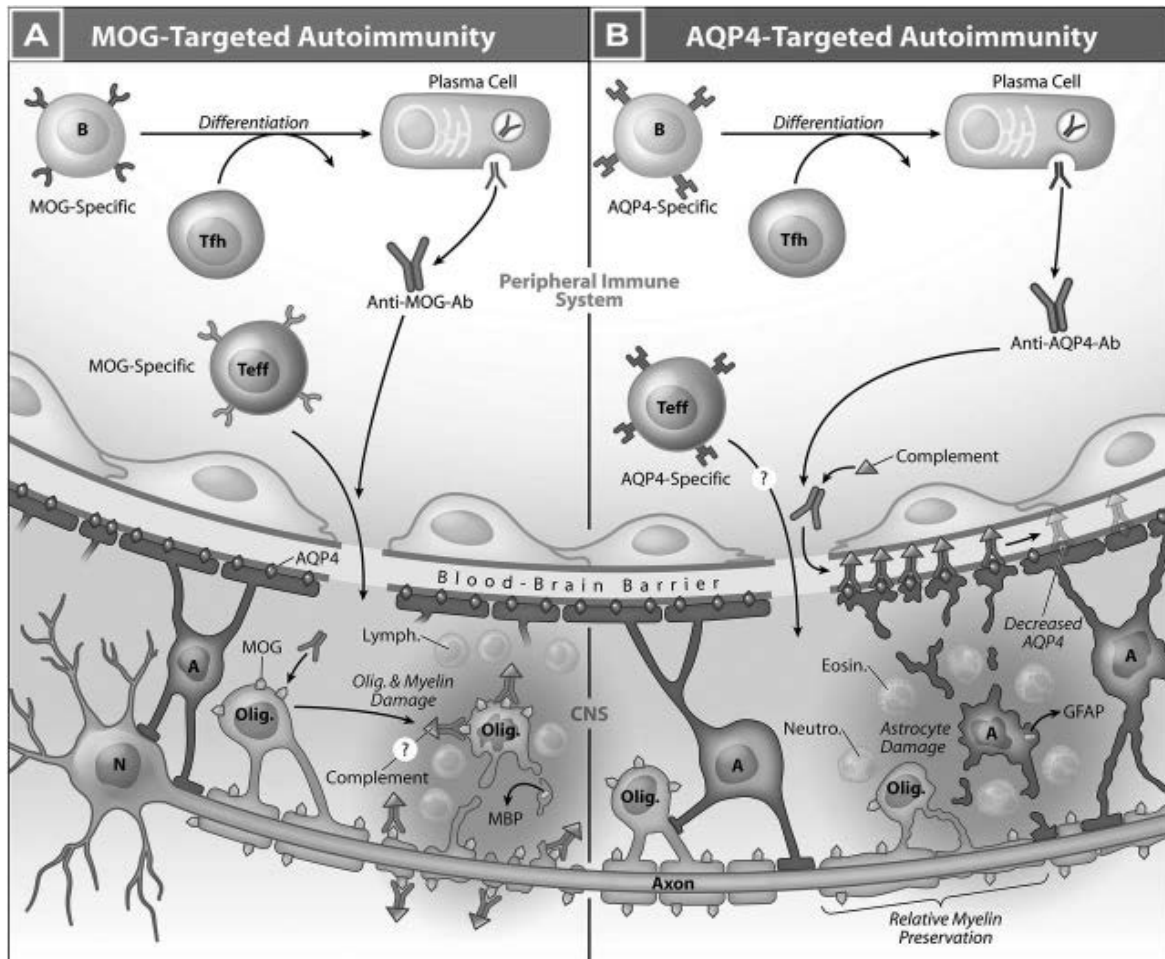


Рис. 2. Модель потенційної ролі антитіл до мієлін олігодендроцитного глікопротеїну та аквапорину-4 (AQP4) на розвиток невриту зорового нерва (Söderström M. et al., 1993 [11]).

Примітки: MOG - мієлін олігодендроцитний глікопротеїн, AQP4 - аквапорин-4, B – В-лімфоцити, Plasma cell – плазматичні клітини, Tfh - Т-ефекторні лімфоцити специфічні до мієлін олігодендроцитного глікопротеїну (MOG-Specific) і до аквапорину-4 (AQP4-Specific), Anti-MOG-Ab і Anti-AQP4-Ab антитіла проти мієлін олігодендроцитного глікопротеїну та аквапорину-4, відповідно, Peripheral Immune System – периферична імунна система, Complement – комплімент, Blood-Brain Barrier – гематоенцефалічний бар'єр, CNS – центральна нервова система, N – нейрон, A – астроцит, Olig. – олігодендроцит, Lymph. – лімфоцит, Eosin. – еозиноцит, MBP – базовий мієліновий білок, GFAP – гліальний фібрилярний кислий білок, Olig.&Myelin Damage – пошкодження олігодендроцитів та мієлінової оболонки, Astrocyte Damage – пошкодження астроцитів, Relative Myelin Represervation – відносне відновлення мієліну.

активних проміжних сполук кисню та азоту. Пригнічується продукція прозапальних цитокінів та інфільтрація нейтрофілів. Отже, якщо судинна гіперперфузія є частиною патофізіології гострого невриту зорового нерва, тоді еритропоєтин може забезпечувати нейропротекцію [28].

ОКТ при запальній нейропатії. Цим питанням задаються у випадку хронічних запальних процесів, таких як оптичний нейромієліт чи розсіяний склероз. Зазначається, що при рецидивних невритах відмічається збільшення товщини шару нервових волокон і зменшення товщини шару гангліонарних клітин [29].

При MOG-асоційованому гострому невриті шар нервових волокон тонший порівняно з гострим невритом на фоні розсіяного склерозу [30, 31].

При гострому невриті спостерігається також збільшення товщини зовнішнього та внутрішнього ядерного шарів сітківки. Хоча деякі автори при гострому невриті відмічають також зменшення товщини шару гангліонарних клітин [32].

Зауважується, що товщина комплексу із гангліонарних клітин і внутрішнього ретикулярного шару досягає свого максимуму через 4 місяці після гострого невриту, та надалі знижується; однак він залишається потовщеним протягом 12 місяців порівняно з вихідним рівнем [33].

Таким чином, за даними літератури зустрічаються два рівнозначних терміни – «неврит зорового нерва» і «запальна оптична нейропатія». Класифікація, патогенез і клінічні прояви неоднозначні. Проте, посилен-

ний інтерес до проблем демієлінізуючих захворювань сприяє деталізації даних про механізми окремих форм запалення зорового нерва.

Сучасні методики діагностики, такі як ОКТ, МРТ, імунологічні та вірусологічні тести дозволяють вивчити роль окремих факторів, а також їх комбінацію при розвитку невриту, динаміку зорових функцій, пошкодження окремих структурних елементів зорової системи та відновність отриманих ушкоджень.

Висновок

Аналіз літературних даних щодо невриту зорового нерва та/чи запальної оптичної нейропатії показав високий актуальний інтерес наукової громадськості. Подальші поглиблені дослідження, імовірно, дозволять удосконалити чинні класифікації запалень зорового нерва та розробити диференційований підхід щодо їх лікування.

Література

1. **Günay Ç, Yardım E, Yaşar E, Hız-Kurul AS et al.** Optic neuritis in CD59 deficiency: an extremely rare presentation. *Turk J Pediatr.* 2022; 64(4): 787-794.
2. **Eslami M, Lichtman-Mikol S, Razmjou, S, Bernitsas E.** Optical Coherence Tomography in Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy, Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis: A Comparative Study. *Brain Sci.* 2022; 12: 1140.
3. Протокол надання медичної допомоги хворим з невритом зорового нерва (папілітом, ретробульбарним невритом). Додаток до наказу МОЗ №117 від 15-03-2007.
4. **Abel A, McClelland C, Lee MS.** Critical review: Typical and atypical optic neuritis. *Survophthal.* 2019. 64 (6). P. 1-10.
5. **Liang, J., et al.** Comparing involvement of visual field defect in neuromyelitis optica spectrum disorder-optic neuritis and idiopathic optic neuritis: a prospective study. *BMC Ophthalmol* 22, 338 (2022)
6. **Kitchens N., Nichols L., Hope T.** Educational Case: Neuromyelitis optica. *Acad Pathol.* 2022 Aug 16;9(1):100041.
7. **Kahloun R, Abroug N, Ksiaa I, Mahmoud A, Zeghidi H. et al.** Infectious optic neuropathies: a clinical update. *Eye Brain.* 2015 Sep 28; 7: 59-81.
8. **Trebst C., Jarius S., Berthele A, et al.** Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol.* 2014; 261(1): 1e16.
9. **Vanda A. Lennon. et al.** A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet.* 2004; 364 (9451): 2106-2112.
10. **Roed H, Frederiksen J, Langkilde A, Sørensen TL, Lauritzen M, Sellebjerg F.** Systemic T-cell activation in acute clinically isolated optic neuritis. *J. Neuroimmunol.* 2005; 162(1-2): 165.
11. **Söderström M, Link H, Xu Z, Fredriksson S.** Optic neuritis and multiple sclerosis: anti-MBP and anti-MBP peptide antibody-secreting cells are accumulated in CSF. *Neurology.* 1993; 43(6): 1215.
12. **Crotty S.** Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu Rev. Immunol.* 2011; 29: 621-663.
13. **Shetty A. et al.** Immunodominant T-cell epitopes of MOG reside in its transmembrane and cytoplasmic domains in EAE. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2014; 1: e22.
14. **Francis PJ, Jackson H, Stanford MR, Graham EM.** Inflammatory optic neuropathy as the presenting feature of herpes simplex acute retinal necrosis. *Br J Ophthalmol.* 2003 Apr; 87(4): 512-4.
15. **Melancia D, Fernandes A, Manita M, Cordeiro IM.** Cytomegalovirus optic neuropathy in a young immunocompetent patient. *J. Neurovirol.* 2021 Apr; 27(2): 364-366.
16. **Sarkar P, Mehtani A, Gandhi HC, Dubey V, Tembhurde PM, Gupta MK.** Atypical optic neuritis: An overview. *Indian J. Ophthalmol.* 2021; 69(1): 27-35.
17. **Rolak LA, Beck RW, Paty DW, Tourtellotte WW, Whitaker JN, Rudick RA.** Cerebrospinal fluid in acute optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology.* 1996 Feb; 46(2): 368-72.
18. **Skov AG, Skov T, Frederiksen JL.** Oligoclonal bands predict multiple sclerosis after optic neuritis: a literature survey. *Mult Scler.* 2011 Apr; 17(4): 404-10.
19. **Olesen MN, Soelberg K, Debrabant B, Nilsson AC, Lillevang ST, Grauslund J et al.** Cerebrospinal fluid biomarkers for predicting development of multiple sclerosis in acute optic neuritis: a population-based prospective cohort study. *J Neuroinflammation.* 2019 Mar 11; 16(1): 59.
20. **Rodríguez-Rodríguez MS, Romero-Castro RM, Alvarado-de la Barrera C, González-Cannata MG, García-Morales AK, Ávila-Ríos S.** Optic neuritis following SARS-CoV-2 infection. *J. Neurovirol.* 2021; 27(2): 359-363.
21. **Kahloun R, Abroug N, Ksiaa I, Mahmoud A, Zeghidi H, Zaouali S. et al.** Infectious optic neuropathies: a clinical update. *Eye Brain.* 2015; 7: 59-81.
22. **Varrin-Doyer M. et al.** MOG transmembrane and cytoplasmic domains contain highly stimulatory T-cell epitopes in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2014; 1: e20.
23. **Zamvil SS, Slavin AJ.** Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* Feb 2015; 2(1): e62.
24. **D'Haeseleer M, Cambron M, Vanopdenbosch L, De Keyser J.** Vascular aspects of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2011; 10(7): 657-666.
25. **Saindane AM, Law M, Ge Y, Johnson G, Babb JS, Grossman RI.** Correlation of diffusion tensor and dynamic perfusion MR imaging metrics in normal-appearing corpus callosum: support for primary hypoperfusion in multiple sclerosis. *AJNR Am Journal of Neuroradiology.* 2007; 28(4): 767-772.
26. **Cambron M, D'Haeseleer M, Laureys G, Clinckers R, Debruyne J, De Keyser J.** White-matter astrocytes, axonal energy metabolism, and axonal degeneration in multiple sclerosis. *Journal of cerebral blood flow and metabolism.* 2012; 32(3): 413-424.
27. **Pache M. et al.** Extraocular blood flow and endothelin-1 plasma levels in patients with multiple sclerosis. *European neurology.* 2003; 49(3): 164-168.
28. **Chen T-C. et al.** Vascular hypoperfusion in acute optic neuritis is a potentially new neurovascular model for demyelinating diseases. *PLoS ONE.* 2017; 12(9): e0184927.
29. **Nguyen AQ, Cherry BH, Scott GF, Ryou MG, Mallet RT.** Erythropoietin: powerful protection of ischemic and post-ischemic brain. *Experimental biology and medicine (Maywood, NJ).* 2014; 239(11):1461-1475.

30. Eslami M, Lichtman-Mikol S, Razmjou S, Bernitsas E. Optical Coherence Tomography in Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy, Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis: A Comparative Study. Brain Sci. 2022; 12: 1140.
31. Chen JJ, Sotirchos ES, Henderson AD, Vasileiou ES, Flanagan EP, Bhatti MT. et al. OCT retinal nerve fiber layer thickness differentiates acute optic neuritis from MOG antibody-associated disease and Multiple Sclerosis: RNFL thickening in acute optic neuritis from MOGAD vs. MS. Mult. Scler. Relat. Disord. 2022; 58: 103525.
32. Kaushik M, Wang CY, Barnett MH, Garrick R, Parratt J, Graham SL. et al. Inner nuclear layer thickening is inversely proportional to retinal ganglion cell loss in optic neuritis. PLoS ONE. 2013; 8: e78341.
33. Al-Louzi OA et al. Outer retinal changes following acute optic neuritis. Mult. Scler. 2016; 22: 362–372.
- Відомості про авторів та розкриття інформації**
Джерела підтримки: відсутні.
Конфлікт інтересів: Автор засвідчує про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на її думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних в даному рукопису.
- Надійшла 26.09.2022