ОБЗОР / REVIEW

ПРОГРЕСИРАЩА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

РЕЗЮМЕ

ПРОГРЕСИРАЩА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

Ив. Миланов

Университетска многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия „Св. Наум”
Медицински университет, София

Патогенетичните механизми и патоанатомичните находки при пристъпно ремитентната (RRMS) и при прогресиращите форми на множествена склероза имат прилики и различия. Общите патологични характеристики са свързани с възпаление, демиелинизация и ремиелинизация, невродегенерация и формиране на глиални цикатрикси. Възпалението на централната нервна система е налице и при двете форми на заболяването, но намалява с възрастта и давността на заболяването. Бавното нарастване на съществуващите лезии в бялото мозъчно вещество е характерна патологична находка при SPMS. Периферните имунни отговори таргетиращи централната нервна система (ЦНС) преобладават при RRMS, а изолираните имунни реакции в ЦНС доминират при вторично прогресиращата форма (SPMS). Това ограничено възпаление в ЦНС води до невродегенерацията и натрупването на инвалидизация при SPMS и обяснява липсата на ефект от стандартните медикаменти модифициращи хода на заболяването. Ограниченият (компартментализиран) възпалителен отговор при прогресиращата форма е свързан с намалена пропускливост на кръвномозъчната бариера в сравнение с RRMS. Докато в началото на заболяването демиелинизиращите лезии засягат предимно бялото мозъчно вещество, по-късно, при SPMS те засягат предимно сивото мозъчно вещество. Коровите лезии при SPMS формите се установяват в главния и мал-

ABSTRACT

PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS

I. Milanov

University Multiprofile Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum”, Medical University Sofia

The pathogenic mechanisms and pathology in relapsing remitting (RRMS) and progressive multiple sclerosis have some similarities and differences. The common pathological characteristics are inflammation, demyelination and remyelination, neurodegeneration and glial cicatrices. Central nervous system inflammation is evident in both forms of the disease but decreases with age and disease duration. Slowly enlarging of existing white matter lesions are typical pathological finding in SPMS. The peripheral immune responses targeting central nervous system (CNS) predominate in RRMS, while isolated CNS immune reactions predominate in secondary progressive form (SPMS). This localized CNS inflammation causes neurodegeneration and progressive disability in SPMS patients and is able to explain the lack of efficacy by the standard disease modifying drugs. The restricted (compartmentalized) inflammatory response in SPMS is associated with decreased permeability of the bran blood barrier as compared to RRMS. While with onset of the disease the demyelinated lesions involve predominantly the white brain matter, later in SPMS predominantly the grey brain matter is involved. The cortical lesions in SPMS are found in the brain, cerebellum and hippocampus. The grey brain matter atrophy is an early marker for disease progression. It is difficult to assess the transition from RRMS to SPMS due to the gradual transition process, superimposed relapses and the lack of biological markers. The diagnosis of SPMS is made retrospectively when

кия мозък, както и в hippocampus. Атрофията на сивото мозъчно вещество е ранен маркер за прогресията на заболяването. Установяването на преминаване от RRMS към SPMS е трудно поради постепенното преминаване от едната в другата форма, насложените пристъпи и липсата на биологични маркери. Диагнозата на SPMS се поставя ретроспективно при наличие на влошаване на заболяването, без данни за пристъпи в продължение на 6 и повече месеца, след период на пристъпно ремитентно протичане. RRMS и SPMS формите представляват един континиум на заболяването, без ясна граница и с период на несигурност, който може да продължи до 3 години. След поставянето на диагнозата SPMS, пациентите имат нови терапевтични възможности, в зависимост от прогресията и активността на заболяването. Ocrelizumab е показал забавяне на прогресията на инвалидизацията при първично прогресиращата форма (PPMS). Siponimod забавя натрупването на инвалидизация при пациенти с активна SPMS форма на заболяването.

В заключение, наличието на възможност за повлияване на прогресията на симптомите при първично и вторично прогресиращата форма на множествена склероза налага навременно диагностициране на преминаването на заболяването в тази форма.

Ключови думи: множествена склероза, пристъпно ремитентна, прогресираща, патогенеза, лечение

there are data for disease deterioration, without relapses for at least 6 months, after a relapsing remitting period. RRMS and SPMS are part of a disease continuum, without clear limits and with a period of uncertainty that may be as long as 3 years. After the diagnosis of SPMS is made the patients have new therapeutic options, depending on the progression and activity of the disease. Ocrelizumab is able to delay the disability progression in primary progressive form (PPMS). Siponimod delays the disability progression in patients with active SPMS.

In conclusion the possibility for delay of symptoms progression in patients with PPMS and SPMS is a reason for early diagnosis of this form of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, relapse remittent, progressive, pathogenesis, treatment

Множествената склероза е хронично, възпалително, демиелинизиращо заболяване, засягащо централната нервна система. В повечето случаи заболяването започва като пристъпно-ремитентна форма (RRMS), която по-късно най-често преминава във вторично прогресираща (SPMS). Времето от началото на заболяването до преминаването във вторично прогресираща форма е средно 20 години (7). От своя страна SPMS се подразделя на активна (с пристъпи или данни за нова МРТ активност) и неактивна – с прогресия (натрупване на инвалидност с времето, без пристъпи) и без прогресия, оценена чрез Expanded Disability Status Scale (EDSS) (22).

Първично-прогресиращата форма се установява при 10% от пациентите и се характеризира с бавна прогресия на симптомите от началото на заболяването. На този фон са възможни малки пристъпи и ремисии или задържане на определено ниво (плато). Тази форма се характеризира с предимно дегенеративни промени (загуба на аксони и олигодендроцити), в сравнение с предимно възпалителните промени при типичната пристъпно-ремитентна форма на заболя-

ването.

Патогенетичните механизми и патоанатомичните находки при пристъпно ремитентната и при прогресиращите форми на множествена склероза имат някои прилики и различия. Общите патологични характеристики на RRMS, първично и вторично прогресиращите форми са свързани с възпаление, демиелинизация и ремиелинизация, невродегенерация и формиране на глиални цикатрикси (28). В ранните стадии на заболяването Т и В лимфоцитите и миелоидните клетки преминават от периферната кръв през нарушената кръвномозъчна бариера към централната нервна система, където активират микроглията и увреждат невроглиалните клетки, с формиране на активни демиелинизиращи лезии (20).

Възпалението на централната нервна система е налице и при двете форми на заболяването, но намалява с възрастта и давността на заболяването (6). Периферните имунни отговори таргетиращи централната нервна система (ЦНС) преобладават при RRMS, а изолираните имунни реакции в ЦНС доминират при SPMS. При SPMS се установява и дифузно възпаление, което донякъде е свързано с активиране на микроглията. Засяга в по-голяма степен дълбокото сиво мозъчно вещество отколкото при RRMS (33).

Множествената склероза засяга предимно бялото мозъчно вещество (7). Засяга се също и сивото мозъчно вещество, с корова демиелинизация включваща субпиални, интракортикални и левкокортикални лезии в мозъчната и малкомозъчната кора (38). Докато в началото на заболяването демиелинизиращите лезии засягат предимно бялото мозъчно вещество, по-късно, при SPMS те засягат предимно сивото мозъчно вещество или са еднакво изразени в сивото и бялото мозъчно вещество (4). Коровите лезии при SPMS формите се установяват в главния и малкия мозък, както и в hippocampus (20). Характеризират се с липса на макрофаги и левкоцитни възпалителни инфилтрати и преобладаваща активирана микроглия. Тези лезии се предизвикват от лептоменингеалното възпаление, което е важна черта на SPMS (7). Възможно е коровите лезии да предизвикват менингеалното възпаление. Прогресиращата множествена склероза е свързана с образуване на лимфоидоподобни менингеални фоликули в централната нервна система, в съседство с активните субпиални корови лезии в пространствата на Virchow Robin на перивентрикулните вени и в менингите. Менингеалните лимфоцитни възпалителни агрегати съдържат Т, В, плазматични и дендритни клетки (20). По-изразените са с черти на третични лимфоидни структури, което предполага патогенетичната роля на разтворимите фактори, отделяни от тези структури (20). Третичните лимфоидни структури при множествена склероза се свързват с широка демиелинизация в ЦНС. Намират се също при хронично възпаление, тумори, инфекции и някои автоимунни заболявания, но механизмите на тяхното възникване не са ясни (30). Предполага се, че те възникват по време на пристъпната фаза на заболяването и корелират с нейната тежест и продължителност (7) и са по-слабо изразени при първично прогресиращата форма (6). Тежестта на менингеалното възпаление корелира със субпиалната корова демиелинизация и невродегенерация (20). Менингеалното възпаление води до образуване на субпиални демиелинизиращи лезии в мозъчната и малкомозъчната кора и бавно нарастване на съществуващите лезии в бялото мозъчно вещество (20). Коровата демиелинизация се придружава от изразена аксонна и невронна дегенерация (40). Невронната загуба в кората е най-силно изразена в демиелинизиращите лезии, но се установява и в нормално изглеждащата мозъчна кора. Други области от сиво мозъчно вещество, които се засягат, са дълбоките сиви ядра, включително thalamus, hypothalamus и базалните ганглии, както и спиналното сиво мозъчно ве-

ство. Тези структури също имат фокални демиелинизиращи плаки, но активните лезии са свързани с периваскуларно възпаление и активиране на микроглията (12).

Бавното нарастване (в продължение на години) на съществуващите лезии в бялото мозъчно вещество е характерна патологична находка при SPMS (10, 24). Възниква дифузна невродегенерация в нормално изглеждащото бяло и сиво мозъчно вещество на мозъка и гръбначния мозък (28). Установяват се и неактивни плаки, които нарастват с възрастта (10). Ремиелинизацията е редуцирана при SPMS (11).

Механизмите за преминаване от RRMS към SPMS формата все още не са напълно изяснени. Значение имат коровата демиелинизация и дифузното увреждане на бялото мозъчно вещество, които нарастват в хода на заболяването (4). Още от началото на заболяването прогресията на инвалидизацията се развива по два механизма – увреждане свързано с пристъпите и хронично прогресиращо увреждане на ЦНС (42). Множествената склероза започва като възпалително заболяване по време на пристъпно ремитентната форма и по-късно възниква невродегенерация, независимо от възпалението, като по време на SPMS формата, тя се превръща в основен механизъм на прогресията (6). Невродегенерацията е свързана с дегенерация на аксоните, намаляване на синапсите, загуба на неврони и олигодендроцити (9). Води до прогресия на заболяването при пациенти с увреждане на мозъка, надхвърлящо функционалния резервен капацитет (6).

Увреждането и пропускливостта на кръвномозъчната бариера (КМБ) са по-слабо изразени при прогресиращата форма, в сравнение с повишената пропускливост на КМБ около пристъпите при RRMS (6). Умерено повишената пропускливост на КМБ е свързана с периваскуларно натрупване на фибрин, независимо от възпалителните инфилтрати в мозъка и лезиите в гръбначния мозък (19). Изтичането на фибриноген през нарушената КМБ допринася за аксонната увреда и невродегенерацията. За смъртта на невронните клетки допринасят също активирането на микроглията (19), натрупването на желязо (12), дисфункцията на митохондриите (43) и оксидативния стрес (1), които са свързани с в общ патогенетичен път (25). Това ограничено възпаление в ЦНС води до невродегенерацията и натрупването на инвалидизация при SPMS. Ограниченият (компартментализиран) възпалителен отговор при прогресиращата форма е свързан с намалена пропускливост на кръвномозъчната бариера в сравнение с RRMS. Наличието на локализирано възпаление в ЦНС обяснява липсата на ефект от стандартните медикаменти модифициращи хода на заболяването (18).

Налице е изразена аксонна загуба в лезиите на бялото мозъчно вещество, в нормално изглеждащото бяло мозъчно вещество, в коровото и дълбокото сиво вещество (5). Аксонната загуба е основната причина за когнитивния и физически дефицит, възникващ през вторичната прогресираща фаза на заболяването. Мозъчната атрофия се дължи на невроаксонната и миелинна загуба. Атрофията на сивото мозъчно вещество възниква рано в хода на заболяването, през RRMS фазата и с времето обхваща нови области и гръбначния мозък (3). При някои пациенти коровата атрофия е изразена рано в хода на заболяването, независимо от лезиите в бялото мозъчно вещество. Атрофията на thalamus възниква вследствие на аксонната увреда в бялото мозъчно вещество и е показател за увредата причинена от заболяването (1). Атрофията на сивото мозъчно вещество е ранен маркер за прогресията на заболяването (36).

Клинично SPMS се характеризира с прогресиращо натрупване на неврологичен дефицит, но на този фон могат да се наблюдават и пристъпи (22). Разграничаването на RRMS и SPMS се базира на на-

личието или липсата на МРТ лезии усилващи се от gadolinium и на клинични данни за прогресия на заболяването през предходната година (23). Първично прогресиращата множествена склероза (PPMS) се характеризира с натрупване на неврологичен дефицит от началото на заболяването, като на този фон може да има пристъпи, които се визуализират с усилващи се с контраст и нови T_2 лезии при МРТ (7, 42). Спори се дали тази форма е различна от RRMS и SPMS. Предполага се че тя се характеризира с липса на възпаление (21), но са установени изразено менингеално, периваскуларно и паренхимно възпаление (20). Разликите между SPMS и PPMS са малки, с изключение на по-малкото лезии на бялото мозъчно вещество и особено лезии усилващи се от gadolinium при PPMS (20). При 10% от пациентите PPMS започва като радиологично изолиран синдром (RIS) без клинични симптоми и се проявява клинично като PPMS, без фаза с клинични пристъпи. Тези пациенти преминават през пристъпно ремитентната форма субклинично и се диагностицират направо като PPMS (13, 29, 31). Независимо от някои различия SPMS и PPMS нямат патофизиологични разлики (23).

Рисковите фактори предполагащи преминаване от RRMS към SPMS са начало на заболяването в по-късна възраст, мъжки пол, висока честота на пристъпите и EDSS в началото на заболяването, голяма продължителност на заболяването, повече T_2 лезии, намален мозъчен обем и засягане на гръбначния мозък (15, 35, 39, 44).

Установяването на преминаване от RRMS към SPMS е трудно поради постепенното преминаване от едната в другата форма, насложените пристъпи и липсата на биологични маркери (28). Диагнозата на SPMS се поставя ретроспективно при наличие на влошаване на заболяването, без данни за пристъпи в продължение на 6 и повече месеца, след период на пристъпно ремитентно протичане (16). Няма формално изискване за достигане на определено ниво на инвалидизация за да се постави диагнозата (22), но в повечето случаи се приема изискването за EDSS над 4,0 (22). В много случаи навлизането в SPMS се проявява при необичайно физическо натоварване. При някои пациенти се развива „тиха прогресия" с постепенно и незабележимо влошаване независимо от пристъпите по време на RRMS фазата на заболяването и това затруднява диагностицирането на SPMS (8, 41). При тези пациенти е налице изразена корова атрофия (41). Когнитивните нарушения са белег на прогресията на заболяването, но те обикновено не се изследват рутинно (34). Те могат да бъдат засегнати по-рано в хода на заболяването, при по-ниска двигателна инвалидизация и това може да забави поставянето на диагнозата SPMS (37). EDSS не може да оцени прогресиращите когнитивни нарушения и за това са необходими специализирани тестове, прилагани от невропсихолог. Установен са редица биомаркери за невродегенерация в ликвора (неврофиламенти, chitinase и други маркери за астроцитна активация), които могат да разграничат RRMS от SPMS, но те не са специфични и все още не намират клинично приложение (2, 20). Правят се опити за нова клинична дефиниция на SPMS, която да ускори поставянето на диагнозата (7). Тя включва нарастване на EDSS с 1 точка (при EDSS до 5,5) или с 0,5 точки (при EDSS над 6,0) при липса на пристъп и оценка по EDSS поне 4,0, оценка на функциите на пирамидните функционални системи (FS) поне 2 и потвърдена прогресия през поне последните 3 месеца. Трябва да има потвърждение на влошаването в основните FS (22). Тази дефиниция не обхваща пациентите с по-ниско EDSS и по-бавна прогресия (7).

По този начин RRMS и SPMS формите представляват един континиум на заболяването, без ясна граница и с период на несигурност, който може да продължи до 3 години (6,16). През този период па-

циентите продължават да се лекуват с медикаменти за RRMS, които не са ефективни за тях (16). След поставянето на диагнозата SPMS, пациентите имат нови терапевтични възможности, в зависимост от прогресията и активността на заболяването (7). Активността на заболяването се определя от клиничната поява на пристъпи или наличието на МРТ T_1 хиперинтензни лезии, засилващи се от контраст или нови или нарастващи T_2 хиперинтензни лезии. Наличието на прогресия се определя от нарастващ неврологичен дефицит, без възстановяване и независимо от наличието на пристъпи (7, 23). Активната SPMS форма се характеризира с прогресия на инвалидността при липса на пристъпи и независимо от лечението с медикаменти, модифициращи хода на заболяването. Причината за това е продължаващото дифузно възпаление, което не се проявява с пристъпи и с фокални МРТ лезии (7). Дифузното възпаление води до аксонна увреда и може да се повлияе с медикаменти които преминават кръвно мозъчната бариера.

Лечението на RRMS, PPMS и SPMS формите на заболяването се различава. За RRMS съществуват множество ефективни медикаменти, таргетиращи имунният отговор в периферната имунна система, извън ЦНС (9). Възможностите при PPMS и SPMS формите, свързани с ограничено възпаление в ЦНС и невродегенерация са ограничени (7, 9). Все още няма достатъчно възможности за забавяне на прогресията на заболяването и възстановяване на функциите (32). Не са налични и медикаменти за невропротекция и ремиелинизация (42).

За лечение на PPMS единственият медикамент, който е показал забавяне на прогресията на инвалидизацията е ocrelizumab, моноклонално антитяло, което селективно изчерпва CD20+ и В клетките (27). Медикаментът е утвърден от FDA и EMA през 2017 г. за лечение на ранна PPMS с МРТ данни за възпалителна активност (7). Ефективността на медикамента донякъде е свързана с възможността за потискане на периферно медиираното възпаление, с намаляване на броя на МРТ лезиите усилващи се с контраст и забавено нарастване на съществуващите T_2 лезии (7). Предполага е обаче, че периферно медиираното възпаление има по-малка роля в патогенезата на PPMS, отколкото имунните реакции в ЦНС, които водят до аксонна увреда и невродегенерация (26). Усилващите се с контраст МРТ лезии не са основен механизъм за прогресията на инвалидизацията (26).

До скоро лечението на SPMS формите беше ограничено до прилагане на интерферон-бета 1b при пациенти с пристъпи на фона на прогресията (7). По-късни проучвания обаче не потвърждават тяхната ефективност по отношение на забавяне на прогресията на инвалидизацията (17).

Siponimod представлява селективен модулатор на sphingosine-1-phosphate рецепторите субтип 1 и 5 (28). Медикаментът има двоен механизъм на действие, като повлиява периферно медиираното възпаление и изолираното възпаление в ЦНС (7). Той е първият одобрен медикамент, който забавя натрупването на инвалидизация при пациенти с активна SPMS форма на заболяването и забавя намаляването на мозъчния обем (14). Активността на заболяването се установява чрез наличие на пристъпи или МРТ активност.

В заключение, наличието на възможност за повлияване на прогресията на симптомите при първично и вторично прогресиращата форма на множествена склероза налага навременно диагностициране на преминаването на заболяването в тази форма.

Литература

1. Azevedo, C.J., Cen, S.Y., Khadka, S., Liu, S., Kornak, J., Shi, Y., Zheng, L., Hauser, S.L., Pelletier, D. Thalamic atrophy in multiple sclerosis: A magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. Ann. Neurol., 2018, 83, 2, 223-234.

2. Barbour, C., Kosa, P., Komori, M., Tanigawa, M., Masvekar, R., Wu, T., Johnson, K., Douvaras, P., Fossati, V., Herbst, R., Wang, Y., Tan, K., Greenwood, M., Bielekova, B. Molecular-based diagnosis of multiple sclerosis and its progressive stage. Ann. Neurol., 2017, 82, 5, 795-812.
3. Bergsland, N., Horakova, D., Dwyer, M.G. Uher, T., Vaneckova, M., Tyblova, M., Seidl, Z., Krasensky, J., Havrdova, E., Zivadinov, R. Gray matter atrophy patterns in multiple sclerosis: A 10-year source-based morphometry study. Neuroimage Clin., 2018, 17, 444-451.
4. Bevan, R.J., Evans, R., Griffiths, L., et al. Meningeal inflammation and cortical demyelination in acute multiple sclerosis. Ann. Neurol., 2018, 84, 6, 829-842.
5. Chard, D.T., Miller, D.H. What lies beneath grey matter atrophy in multiple sclerosis? Brain, 2016, 139 (Pt 1), 7-10.
6. Correale, J., Gaitan, M.I., Yssraelit, M.C., Fiol, M.P. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. Brain, 2017, 140, 3, 527-546.
7. Cree, B.A.C., Arnold, D.L., Chataway, J., Chitnis, T., Fox, R.J., Ramajo, A.P., Murphy, N., Lassmann, H. Secondary progressive multiple sclerosis. New insights. Neurology, 2021, 97, 378-388.
8. Cree, B.A.C., Mares, J., Hartung, H.P. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. Curr. Opin. Neurol., 2019, 32, 5, 365-377.
9. Faissner, S., Plemel, J.R., Gold, R., Yong, V.W. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. Nat. Rev. Drug Discov., 2019, 18, 12, 905-922.
10. Frischer, J.M., Weigand, S.D., Guo, Y, Frischer, J.M., Weigand, S.D., Guo, Y., Kale, N., Parisi, J.E., Pirko, I., Mandrekar, J., Bra, S. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. Ann. Neurol., 2015, 78, 5, 710-721.
11. Goldschmidt, T., Antel, J., Konig, F.B., Bruck, W., Kuhlmann, T. Remyelination capacity of the MS brain decreases with disease chronicity. Neurology, 2009, 72, 1914-1921.
12. Haider, L., Simeonidou, C., Steinberger, G., Hametner, S., Grigoriadis, N., Deretzi, G., Kovacs, G.G., Kutzelnigg, A., Lassmann, H., Frischer, J.M. Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2014, 85, 12, 1386-1395.
13. Kantarci, O.H., Lebrun, C., Siva, A., et al. Primary progressive multiple sclerosis evolving from radiologically isolated syndrome. Ann. Neurol., 2016, 79, 2, 288-294.
14. Kappos, L., Bar-Or, A., Cree, B.A.C., et. al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet, 2018, 391 (10127), 1263-1273.
15. Kappos, L., Kuhle, J., Multanen, J., et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2015, 86, 11, 1202-1207.
16. Katz Sand, I., Krieger, S., Farrell, C., Miller, A.E. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. Mult. Scler., 2014, 20, 12, 1654-1657.
17. La Mantia, L., Vacchi, L., Di Pietrantonj, C., Ebers, G., Rovaris, M., Fredrikson, S., Filippini, G. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. Cochrane. Database. Syst. Rev., 2012, 1, CD005181.
18. Larochelle, C., Uphaus, T., Prat, A., Zipp, F. Secondary progression in multiple sclerosis: neuronal exhaustion or distinct pathology? Trends Neurosci., 2016, 39, 5, 325-339.
19. Lassmann, H. Multiple sclerosis: lessons from molecular neuropathology. Exp. Neurol., 2014, 262 (pt A), 2-7.
20. Lassmann, H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. Front. Immunol., 2018, 9, 3116.
21. Lassmann, H., van Horssen, J., Mahad, D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. Nat. Rev. Neurol., 2012, 8, 11, 647-656.
22. Lorscheider, J., Buzzard, K., Jokubaitis, V., et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. Brain, 2016, 139 (pt 9), 2395-2405.
23. Lublin, F.D., Reingold, S.C., Cohen, J.A., et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology, 2014, 83, 3, 278-286.
24. Luchetti, S., Fransen, N.I., van Eden, C.G., Ramaglia, V., Mason, M., Huitinga, I. Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. Acta Neuropathol., 2018, 155, 4, 511-528.
25. Mahad, D.H., Trapp, B.D., Lassmann, H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol., 2015, 14, 2, 183-193.
26. Miller, D.H., Lublin, F.D., Sormani, M.P., et al. Brain atrophy and disability worsening in primary progressive multiple sclerosis: insights from the INFORMS study. Ann. Clin. Transl. Neurol., 2018, 5, 3, 346-356.
27. Mulero, P., Midaglia, L., Montalban, X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. Ther. Adv. Neurol. Disord., 2018, 11, 1756286418773025.
28. Oh, J., Alikhani, K., Bruno, T., Devonshire, V., Giacomini, P.S.,

Giuliani, F., Nakhaipour, H.R., Schecter, R., Larochelle, C. Diagnosis and management of secondary-progressive multiple sclerosis: time for change. Neurodegener. Dis. Manag., 2019, 9, 6, 301-317.

29. Okuda, D.T., Siva, A., Kantarci, O., et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. PLoS One, 2014, 9, 3, e90509.
30. Pipi, E., Nayar, S., Gardner, D.H., Colafrancesco, S., Smith, C., Barone, F. Tertiary Lymphoid Structures: Autoimmunity Goes Local. Frontiers in Immunology, 2018, 9, 8, 1952.
31. Ransohoff, R.M., Hafler, D.A., Lucchinetti, C.F. Multiple sclerosis – a quiet revolution. Nat. Rev. Neurol., 2015, 11, 3, 134-142.
32. Reich, D.S., Lucchinetti, C.F., Calabresi, P.A. Multiple Sclerosis. N. Engl. J. Med., 2018, 378, 2, 169-180.
33. Rissanen, E., Tuisku, J., Rokka, J., Paavilainen, T., Parkkola, R., Rinne, J.O., Airas, L. In vivo detection of diffuse inflammation in secondary progressive multiple sclerosis using PET imaging and the radioligand 11C-PK11195. J. Nucl. Med., 2014, 55, 6, 939-944.
34. Romero, K., Shammi, P., Feinstein, A. Neurologists accuracy in predicting cognitive impairment in multiple sclerosis. Mult. Scler. Relat. Disord., 2015, 4, 4, 291-295.
35. Scalfari, A., Neuhaus, A., Daumer, M., Muraro, P.A., Ebers, G.C. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2014, 85, 1, 67-75.
36. Scalfari, A., Romualdi, C., Nicholas, R.S. Mattoscio, M., Magliozzi, R., Morra, A., Monaco, S., Muraro, P.A., Calabrese, M. The cortical damage, early relapses, and onset of the progressive phase in multiple sclerosis. Neurology, 2018, 90, 24, e2107-e2118.
37. Sumowski, J.F., Benedict, R., Enzinger, C., Filippi, M., Geurts, J.J., Hamalainen, P., Hulst, H., Inglese, M., Leavitt, V.M., Rocca, M.A., Rosti-Otajarvi, E.M., Rao, S. Cognition in multiple sclerosis. Neurology, 2018, 90, 6, 278-288.
38. Tavazzi, E., Zavadinov, R., Dwyer, M.G., Jakimovski, D., Singhal, T., Weinstock-Guttman, B., Bergsland, N. MRI biomarkers of disease progression and conversion to secondary-progressive multiple sclerosis. Expert. Rev. Neurother., 2020, 20, 8, 821-834.
39. Traboulsee, A.L., Cornelisse, P., Sandberg-Wollheim, M., et al. Prognostic factors for long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin., 2016, 2, 2055217316666406.
40. Trapp, D.B., Vignos, M., Dudman, J., Chang, A., Fisher, E., Staugaitis, S.M., Battapady, H., Mork, S., Ontaneda, D., Jones, S.E., Fox, R.J., Chen, J., Nakamura, K., Rudick, R.A. Cortical neuronal densities and cerebral white matter demyelination in multiple sclerosis: a retrospective study. Lancet Neurol., 2018, 17, 10, 870-884.
41. University of California San Francisco EPIC Study, Cree, B.A.C., Hollenbach, J.A., Bove, R., et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. Ann. Neurol., 2019, 85, 5, 653-666.
42. Villoslada, P., Steinman, L. New targets and therapeutics for neuroprotection, remyelination and repair in multiple sclerosis, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2020, 29, 5, 443-459.
43. Witte, M.E., Mahad, D.J., Lassmann, H., van Horssen, J. Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis. Trends Mol. Med., 2014, 20, 3, 179-187.
44. Zeydan, B., Gu, X., Atkinson, E.J., et al. Cervical spinal cord atrophy: an early marker of progressive MS onset. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm., 2018, 5, 2, e435.

Адрес за кореспонденция:
Акад. Иван Миланов
УМБАЛНП „Св. Наум“
Ул. Любен Русев 1
София 1113

Address for correspondence:
Acad. Ivan Milanov
UMBALNP “St. Naum”
1, Louben Roussev str.
Sofia 1113