МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Ръководител катедра: Проф. Д-р Юлия Петрова, д.м.н.

Д-Р АНТОНИЯ ГЕНАДИЕВА НИКОЛОВА-КОВАЧЕВА

КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

ДИСЕРТАЦИЯ

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА НАУЧНА И ОБРАЗОВАТЕЛНА СТЕПЕН

„ДОКТОР“

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Акад. Проф. Д-р Иван Миланов, д.м.н.

София 2024

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения

ВПМС – вторично прогресивна множествена

ЕМГ - електромиография

ЗЕП – зрителни евокирани потенциали

КМБ – кръвно-мозъчна бариера

КИС – клинично изолиран синдром

КН – краниален нерв

МС – множествена склероза

ППМС – първично прогресивна множествена склероза

ПРМС – пристъпно ремитентна множествена склероза

РЗИ – регионална здравна инспекция

РИС – радиологично изолиран синдром

ТЕЛК – териториална експертна лекарска комисия

ЦНС – централна нервна система

ФС – функционална система

AAR – annualized atrophy rate (степен на годишна атрофия)

ACE – angiotensin-converting enzyme (ангиотензин-конвертиращ ензим)

ADEM – acute disseminated encephalomyelitis (остър дисеминиран енцефаломиелит)

ALS – amyotrophic lateral sclerosis (амиотрофична латерална склероза)

AQP4-IgG – aquaporin 4 immunoglobulin G (аквапорин 4 имуноглобулин Г)

ARR – annualized relapse rate (годишна честота на пристъпите)

CADASIL – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (церебрална автозомно-доминантна артериопатия със субкортикални инфаркти и левкоенцефалопатия)

CIS – clinically isolated syndrome (клинично изолиран синдром)

CLIPPERS - chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (хронично лимфоцитно възпаление с понтинна периваскуларна активност, чувствително на кортикостероиди)

DIS – dissemination in space (дисеминация в пространството)

DIT – dissemination in time (дисеминация във времето)

DWI – diffusion-weighted imaging (дифузионно-натоварено изобразяване)

EBV – Epstein-Barr virus (вирус на Epstein-Barr)

EDSS – expanded disability status scale (разширена скала за оценка на функционалния дефицит)

FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery (потискащо течностите инверзионно възстановяване)

FS – functional system (функционална система)

HIV – human immunodeficiency virus (човешки вирус на имунния дефицит)

HTLV-1 – human T-lymphotropic virus 1 (човешки Т-лимфотропен вирус 1)

IFN-γ – interferon gamma (интерферон гама)

Ig – immunoglobulin (имуноглобулин)

JCV - John Cunningham virus (вирус на John Cunningham)

IL – interleukin (интерлевкин)

NEDA – no evidence of disease activity (липса на активност на заболяването)

NFL – neurofilament light chain (неврофиламентна лека верига)

NMO – neuromyelitis optica (оптичен невромиелит)

NMOSD – neuromyelitis optica spectrum disorder (заболяване от спектъра на оптичния невромиелит)

MAGNIMS – magnetic resonance imaging in multiple sclerosis (магнитно-резонансно изобразяване при множествена склероза)

MELAS – mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (митохондриална енцефаломиопатия, лактатна ацидоза и инсулто-подобни епизоди)

MOG-IgG – myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G (миелин олигодендроцитен гликопротеин имуноглобулин Г)

MRT – magnetic resonance tomography (магнитно резонансна томография)

MSFC – multiple sclerosis functional composite (съчетан функционален дефицит при множествена склероза)

NO – nitric oxide (азотен оксид)

OCT – optical coherence tomography (оптична кохерентна томография)

OR – odd ratio (отношение на шансовете)

PML – progressive multifocal leukoencephalopathy (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия)

PPMS – primary progressive multiple sclerosis (първично-прогресивна множествена склероза)

RIS – radiologically isolated syndrome (радиологично изолиран синдром)

RRMS – relapsing remitting multiple sclerosis (пристъпно-ремитентна множествена склероза)

SPMS – secondary progressive multiple sclerosis (вторично-прогресивна множествена склероза)

TGF-β – tumor growth factor beta (туморен растежен фактор бета)

Th – T-helper lymphocytes (Т-хелперни лимфоцити)

TNF-α – tumor necrosis factor alpha (туморен некрозен фактор алфа)

VDR – vitamin D receptor (рецептор за витамин Д)

Увод

Множествената склероза е едно социално-значимо, инвалидизиращо, хронично и прогресиращо неврологично заболяване, което засяга два до три пъти по-често женския пол, както повечето автоимунни заболявания.

Етиологията на заболяването не е напълно изяснена, но се предполага, че то се развива в генетично предразположени индивиди, под влияние на различни фактори от околната среда.

Социалната значимост се определя от факта, че страдат основно млади, социално активни и трудоспособни хора, които живеят достатъчно дълго, за да развият необратим неврологичен дефицит, което налага необходимостта от полагане на специфични грижи за тях. Това влече след себе си значителен здравен, социален и финансов ресурс, който се поема не само от болния, но и от обществото като цяло.

С внедряването в медицинската практика на т.н. модифицираща хода на болестта терапия се създават условия и предпоставки за промяна в естествения клиничен ход на заболяването с отлагане и забавяне на развитието на необратим неврологичен дефицит, което създава условия за по-дълъг и пълноценен семеен, социален и професионален живот на засегнатите индивиди.

Непрекъснато се анализират и ревизират разработените диагностични критерии, за да се осигури висока чувствителност и специфичност, необходими за ранното поставяне на диагноза на заболяването, тъй като съвременните терапевтични подходи упражняват своя максимален, положителен ефект, когато терапията се стартира възможно най-рано след поставяне на диагнозата, когато в патогенезата на заболяването преобладава възпалителната компонента.

Множествената склероза е едно от най-проучваните в епидемиологично отношение неврологични заболявания и с най-голямо развитие по отношение на проучването и внедряването в клиничната практика на нови и съвременни терапевтични подходи.

Заболяването се характеризира с неравномерно географско разпространение и обособяване на градиент в болестността и заболяемостта на заболяването, което е в основата на обособяване на три зони в зависимост от честотата – зона с висока, ниска и средна честота.

Най-новите проучвания установяват намаляване на споменатия географски градиент в северното полукълбо, при съхранение на същия в южното полукълбо, както и за наличие на тенденция за нарастване на болестността и заболяемостта в световен мащаб.

Интензивно се проучват и множество фактори от околната среда, които биха могли да се модифицират, с оглед евентуална превенция и потенциално намаляване на риска за развитие на заболяването.

За систематизиране и анализиране на епидемиологичните данни от различни държави по света, през 2008 година Международната Федерация по Множествена Склероза, съвместно със Световната Здравна Организация, публикуват първото издание на Атлас на множествената склероза. В последствие са публикувани още две издания – през 2013 и 2020г., като във всяко от тях се публикуват все по-високи стойнос-ти на болестността и заболяемостта от множествена склероза. Според последните данни, през 2023 година, броят на болните от множествена склероза е нараснал до 2,9 милиона души по света с обща болестност около 36/100 000 души.

Наблюдаваната тенденция се обяснява с подобрение на диагностичните критерии и по-ранното поставяне на диагнозата, чрез подобрение на достъпа до медицинска помощ, възможностите на съвременната модифицираща хода на болестта терапия, като и повишената преживяемост на болните с подобрено качество на живот.

Проучват се редица фактори от околната среда, които евентуално подлежат на модифициране, което би спомогнало за намаляване на риска за развитие на заболяването и неговото профилактиране.

В България, първите епидемиологични проучвания датират от 60-те години на миналия век. Проведени са две детайлни проучвания на разпространението на множествената склероза в страната. Едното обхваща периода 1970-1979 г., а второто – 1995-1998 година.

Не разполагаме с по-нови данни за разпространението на заболяването и неговата клинична характеристика в страната, което налага необходимостта от изготвянето на настоящия дисертационен труд.

I. Литературен обзор

1. Историческо развитие на познанието за заболяването множествената склероза

Страдание, протичащо с клинична картина, подобна на тази на заболяването, познато днес като множествена склероза, съпътства човечеството от векове. В литературата откриваме описани редица случаи на хронично, прогресиращо и нелечимо заболяване, от което страдат предимно млади хора.

Всички тези примери е редно да бъдат интерпретирани само като случаи на възможна или вероятна множествена склероза. Чрез тях, обаче, придобиваме представа какво влияние е оказвало заболяването върху засегнатите индивиди и какво е било отношението към него на обществото като цяло (143).

Според някои автори първият документиран случай на заболяване, което би могло да се обсъжда като случай на болестта множествена склероза, се свързва с името на Lidwina of Schiedam, живяла в Холандия в края на XIV в. При нея дебютът на болестта бил на 16 годишна възраст, когато след едно падане по време на пързаляне с кънки, последвало непълноценно възстановяване с промяна в походката – започнала да използва околните мебели за опора при придвижване. Причината за тези оплаквания може би е била пареза на долни крайници. Съобщава се и за поява на остра болка в областта на зъбите – вероятно тригеминална невралгия. В последващите години се споменават сериозни зрителни нарушения, пареза на дясната ръка, затруднения в гълтането и накрая невъзможност за самостоятелна походка. Имало е периоди на подобрение, наблюдавани на фона на прогресиращия ход на заболяването (143, 235).

Според други автори, първият документиран случай на болен от множествена склероза е този на Augustus d'Esté, внук на английския крал George III (272). Източник на информация е собственият му дневник, в който той подробно е описвал прогресивния ход на заболяването си. Дебютът на болестта бил на 28 годишна възраст със зрителни нарушения, за които се предполага, че могат да се приемат като клинична изява на ретробулбарен неврит. В последствие се появили слабост в крайниците, инконтиненция на урината, импотентност, скованост в крайниците и хронична умора. Augustus d'Esté починал на 54 годишна възраст (143, 246).

В различни литературни източници откриваме описани още много и разнообразни случаи на хора, за които се предполага, че са страдали от множествена склероза -

Margaret of Myddle в началото на XVIII в., William Brown през XIX в. (143), Bruce Frederick Cummings в началото на XX в. и др. (272).

Исторически, натрупването на научни знания за това страдание и обособяването му в отделна нозологична единица, търпи дълга еволюция и минава през различни етапи, за да достигне своя апогей през XIX в., когато започва нова ера в научното познание за природата на заболяването, факторите, които го обуславят, неговите клинични, патоанатомични и патофизиологични характеристики, както и различните терапевтични възможности и подходи (143, 246).

Дълго време заболяването било причислявано към групата на т.н. „параплегии“ – общ термин, използван за обозначаване на различни неврологични страдания, протичащи с прогресиращ двигателен дефицит (246).

Първото описание на дисеминирани плаки в централната нервна система се свързва с името на Robert Carswell, който публикува своят атлас през 1838 г. Той, обаче не могъл да направи съпоставка между наблюдаваната патология и клиниката на заболяването (146,246,272). Горе-долу по същото време, Jean Cruveilhier наблюдава и описва същата патология при аутопсията на четири души и дори описва клиничното протичане на заболяването при един от случаите – жена с прогресираща слабост в крайниците, затруднения в гълтането и зрителни нарушения (272).

Внимание заслужава и Friedrich Theodor von Frerichs, който прави описание на типични за заболяването характеристики като обичайната възраст при дебюта на болестта, честата асиметрия на клиничните симптоми, като и различията в клиничния ход на заболяването. Eduard Rindfleisch акцентира върху наличието на кръвоносни съдове в центъра на типичните за множествената склероза лезии (146).

Безспорно, основната заслуга за обособяването на множествената склероза като отделна нозологична единица принадлежи на Jean-Martin Charcot (146,200,246,272,361). Използвайки анатомо-клиничния метод, той прави корелация между клиничната изява на заболяването приживе и патологоанатомичните промени, наблюдавани постмортем (200). Детайлното описание на заболяването, както и прецизните скици и илюстрации на разпространението на типичните лезии от вентрикулите към мозъчните хемисфери, хвърлят светлина върху патологията на множествената склероза като заболяване, ангажиращо главния и гръбначния мозък. Charcot обособява отделни форми на заболяването, класифицирайки ги като церебрални, спинални и смесени – церебро-спинални и поставя диагноза множествена склероза на жив пациент. С неговото име се свързва и типичната за заболяването триада от нистагъм, интенционен тремор и скандиран говор (т.н. триада на Charcot) (146,200). В серия от няколко лекции през 1868 г. той полага основите на съвременното познание за множествената склероза, давайки й наименованието „la sclérose en plaques" (200,361).

Така заболяването става разпознаваемо от медицинските специалисти в различни части на света, които вече диагностицират свои пациенти, страдащи от неясно и необяснимо увреждане, като болни от множествена склероза (146). Учениците на Charcot, в лицето на Joseph Babinski, Pierre Marie и много други, продължават неговото дело чрез изследване на корелацията между клиничната симптоматика и локализацията на лезиите в централната нервна система, установена при аутопсия постмортем (200).

Започват да се изучават и епидемиологичните аспекти на множествената склероза. Byron Bramwell установява типичното географско разпространение на заболяването и увеличаването на честотата му с нарастване на географската ширина.

Ernst Leyden забелязва по-честото засягане на жените в серия от 34 случая и за първи път прави предположение, че заболяването може да има наследствен характер (146,246).

Множество учени работят активно в опит да установят факторите, причиняващи заболяването. Предложени са различни хипотези, обясняващи етиологията на множествената склероза – тромбоза на кръвоносни съдове в центъра на типичните лезии, влияние на различни екзогенни и токсични вещества, стрес. Немалко поддръжници среща идеята за инфекциозен характер на болестта с причинител различни бактерии, вируси и спирохети (146).

Прилагани са най-различни терапевтични подходи без ефект – употреба на антибиотици, антикоагуланти, кръвопускане, лечение с живак, арсен, стрихнин, електро- и хидротерапия, но липсвал търсеният терапевтичен ефект (146).

Крайъгълен камък в разбирането за множествената склероза е откриването на имунния характер на заболяването и благоприятното повлияване на пристъпите от венозно приложение на кортикостероиди.

През 50-те и 60-те години на XX в. започва ерата на контролираните клинични проучвания и внедряването в клиничната практика на редица модифициращи хода на болестта медикаменти.

И в наши дни продължава проучването на множество терапевтични възможности, които имат за цел да забавят и да намалят акумулирането на необратим неврологичен дефицит при пациентите страдащи от това тежко, имунно, прогресиращо заболяване (146,200).

През последните десетилетия, научното търсене и познание изминава дълъг път и с откриването на имунната генеза на множествената склероза и внедряването в клиничната практика на модифицираща хода на болестта терапия, обликът на заболяването се променя от непознато и нелечимо страдание в такова, при което съществуват множество терапевтични подходи и още много предстои да бъдат проучени и внедрени в клиничната практика (37).

2. Същност на заболяването множествена склероза

2.1. Множествена склероза – определение и основни характеристики

Множествената склероза е автоимунно, хронично, възпалително, демиелинизиращо и невродегенеративно заболяване, което засяга главния, гръбначния мозък и зрителните пътища (4).

При него в централната нервна система протичат патологични процеси, водещи до развитие на мултифокално възпаление, демиелинизация, загуба на олигодендроцити, реактивна глиоза и аксонна дегенерация (37).

Засегнати са предимно млади хора с пик на заболяемостта във възрастовата група между 20 и 40 години, преобладава сред женския пол и е водеща и втора по честота, след травматичното увреждане, причина за развитие на необратим неврологичен дефицит сред младото население в трудоспособна възраст (106,176,335).

Диагнозата множествена склероза се поставя чрез точно дефинирани диагностични критерии – критерии на McDonald, чрез които се доказват дисеминация на патологичния процес във времето и пространството (318).

Характерно за епидемиологията на заболяването е неравномерното географско разпространение с наличието на географски градиент, при който се обособяват три зони на разпространение – зона с висока, средна и ниска честота (236).

Честотата на заболяването множествена склероза нараства с отдалечаването от екватора, преобладава сред бялото население, територии с преобладаващо умерен климат и държави с висок жизнен стандарт и добро социално-икономическо развитие (191).

В последните години се наблюдава нарастваща тенденция в разпространението на заболяването и увеличаване на заболяемостта сред жените (72,224). Причини за това се търсят в подобрените диагностични възможности, внедряването в клиничната практика на множество модифициращи хода на болестта медикаменти, подобрената преживяемост на болните с множествена склероза и нарастване на броя на населението в световен мащаб (316,317).

Средната възраст при поява на първите симптоми е около 30 години, като заболяването е прогресиращо и 25 години след началото му около 50% от пациентите се нуждаят от инвалиден стол, за да се придвижват (100).

Смъртността сред болните от множествена склероза е малко по-висока в сравнение със смъртността сред общата популация, особено при пациентите с наличие на придружаващи заболявания. Средната продължителност на живота е скъсена средно с около 7-14 години (296).

Множествената склероза е комплексно заболяване с ненапълно изяснена етиология. Развива се при хора с генетична предиспозиция под влияние на фактори от околната среда и такива свързани с начина на живот на индивида (59,355).

Научната литература изобилства от проучвания на множество рискови и протективни фактори, всеки от тях с различна тежест по отношение на възможността за развитие или влошаване на заболяването - тютюнопушене (86,98,280), инфекция с Epstein-Barr вирус (209,266,326), нива на витамин Д (22,267,311), UV-радиация (204,223), затлъстяване (156,288), консумация на кафе и алкохол (153,155,232), социално - икономически статус (52,61,69), начин на хранене (36,60,136) и още много други.

Множествената склероза е социално-значимо заболяване, което с напредване на неврологичния дефицит значително влошава качеството на живот на засегнатия индивид и натоварва финансово, както болния и неговите близки, така и обществото и здравната система като цяло (59,319,354).

2.2. Патоанатомия, патогенеза и патофизиология на множествената склероза

Множествената склероза е комплексно заболяване със сложна, автоимунна патогенеза, водещо до необратим неврологичен дефицит (33). Може да засегне всяка част на централната нервна система – бяло мозъчно вещество, сиво мозъчно вещество, мозъчен ствол, гръбначен мозък или зрителни пътища, с развитие на имунно-медиирано възпаление, демиелинизация, загуба на олигодендроцити, реактивна глиоза и аксонна дегенерация (37,363). Процесите на демиелинизация и дегенерация се развиват паралелно, като дегенерация на аксоните е налице още при първите симптоми на заболяването.

Увреждането на невроните и техните аксони, съпроводено с мозъчна атрофия, е основният механизъм, водещ до развитие на необратим неврологичен дефицит (211).

Възпаление и демиелинизация се развиват както в бялото мозъчно вещество, така също и в сивото мозъчно вещество, ядрата в мозъчния ствол, гръбначния мозък и зрителните пътища.

Възпалителният процес е най-изразен в ранните стадии от развитието на множествената склероза, намалява с увеличаване възрастта на пациентите и продължителността на заболяването, но продължава да персистира и в по-късните стадии, макар и не така изразено (207).

Възпалителният процес има различна характеристика в зависимост от стадия на болестта (167).

В ранните стадии на заболяването типичните възпалителни лезии (т.н. плаки), в които е налице загуба на миелин и олигодендроцити, се състоят от инфилтрати, в които преобладават макрофаги, следвани от $CD8^{+}$-Т клетки, $CD4^{+}$-Т клетки, В-клетки и плазмоцити.

Плаките при множествена склероза се намират в различен стадий на развитие.

В острата възпалителна фаза плаките са инфилтрирани от CD4+-Т клетки в ранните стадии и CD8+-Т клетки в по-късните фази. Демиелинизацията не е ясно отграничена и обхваща околната тъкан.

При подострите плаки броят на клетките намалява в центъра и е налице глиоза, а в периферията има оток, повишен брой астроцити и олигодендроцити, инфилтрация с мононуклеарни клетки.

Хроничните плаки представляват добре очертани зони на пълна демиелинизация и се характеризират с липса на възпаление, малък брой клетки, загуба на миелин и разрастване на астроцити, генериращи глиална тъкан (4).

В този период увреждането на главния и гръбначния мозък в зоните извън типичните лезии (т.н. нормално-изглеждащо бяло и сиво мозъчно вещество) е малко, но може да се наблюдава обща мозъчна атрофия.

С напредване на заболяването се наблюдават дифузни инфилтрати от Т- и В-клетки, микроглиална активация, дифузна загуба на миелин и увреждане на аксоните, което способства за атрофията на мозъчната тъкан.

Впоследствие възпалението се ограничава в ЦНС, с възможно образуване на фоликуло-подобни структури в менингите, съставени от плазмоцити, В-клетки, Т-клетки и фоликуларни дендритни клетки, като се допуска, че тези структури допринасят за коровата демиелинизация и тъканното увреждане в по-късните стадии на болестта (100).

Точният патогенетичен механизъм, по който се развива заболяването множествена склероза не е напълно изяснен.

Съществуват две основни хипотези, обясняващи инициацията на имунния възпалителен процес, типичен за заболяването.

При едната хипотеза патологичният процес започва в самата ЦНС, при което се освобождават антигени в периферията (чрез разпространение по лимфните пътища или чрез активен транспорт от антиген-представящи клетки), в резултат на което възниква имунно-медиирано възпаление.

При втората хипотеза патологичният процес започва извън централната нервна система, като чрез различни механизми се провокира аберантен имунен отговор, насочен към антигени на ЦНС (102,319).

Втората хипотеза се приема от повечето автори (319).

При нея е налице активиране на автореактивни лимфоцити в периферията (предимно $CD4^+$ Т-клетки) под действието на секвестирани антигени на ЦНС, молекулна мимикрия или случайно (286). Активираните имунни клетки преминават в централната нервна система през нарушена кръвно-мозъчна бариера (сложен комплекс, включващ в състава си церебралните ендотелни клетки, перицитите с тяхната базална мембрана и заобикалящите ги астроцити и периваскуларни макрофаги). Отделянето на про-инфламаторни цитокини от Т-лимфоцитите, експресията на адхезионни молекули върху ендотелните клетки и действието на различни матриксни металопротеинази, нарушават интегритета на плътните връзки между ендотелните клетки и способстват миграцията на активираните Т-клетки в ЦНС. В централната нервна система настъпва реактивация на автореактивните лимфоцити под действието на антиген-представящи клетки (41). Активират се микроглията и макрофагите, отделят се свободни кислородни радикали, азотен оксид (NO), глутамат и други цитотоксични субстанции, които допринасят за увреждането на олигодендроцитите и миелиновите обвивки на аксоните (41,286).

Традиционно е схващането, че множествената склероза е $CD4^+$ Т-клетъчно медиирано заболяване, но в последните години се натрупват все повече данни, които свидетелстват за активното участие в патогенетичния процес и на много други клетки, както на придобития, така и на вродения имунитет - $CD8^+$ Т-клетки, В-клетки, плазматични клетки, микроглия, както и множество регулаторни молекули (37,82,353).

Т-хелперните клетки (CD4+ Т-клетки) се различават по цитокиновата си продукция и разположения на повърхността им CD4 рецептор. Активираните CD4+Th лимфоцити се разделят на различни субтипове в зависимост от профила на тяхната цитокинова секреция (11). CD4 Th1 и CD4 Th17 лимфоцитите имат водеща роля като проинфламаторни клетки в патогенезата на множествената склероза (82). CD4 Th1 клетките секретират IFN-γ, IL-2 и TNF-α, а CD4 Th17 секретират IL-17, IL-21 и IL-22 (102,179). При наличие на пристъп на заболяването в кръвта и ликвора се установява Th1 цитокинов профил.

Th2 лимфоцитите имат противовъзпалителни и регулаторни функции. Те, заедно с астроцитите и микроглията, секретират антиинфламаторни цитокини като IL-4, IL-10 и TGF-β (4). Първоначално активирането на Th2 клетките е слабо, но в последствие те започват да превалират, с което възпалението намалява и интегритетът на кръвно-мозъчната бариера се възстановява (4,11).

CD8+-T клетките имат цитотоксични и регулаторни функции. Те разпознават клас I епитопите върху аксоналната повърхност, унищожават глиалните клетки, олигодендроцитите и аксоните, а също така могат да променят съдовия пермеабилитет (4).

Сложна и комплексна е ролята на B-лимфоцитите в патогенезата на множествената склероза. В ЦНС те се диференцират в плазматични клетки, секретиращи имуноглобулини срещу специфични миелинови антигени. Могат да функционират като антиген представящи и имунорегулаторни клетки. От една страна активират Т лимфоцитите чрез представянето на различни специфични антигени в централната нервна система, а от друга страна произвеждат цитокини и активират Th регулаторните клетки. B-лимфоцитите намаляват инфламаторните реакции чрез продукция на антиинфламаторния IL-10, който потиска активираните CD4+ T-клетки (11,332,349).

Регулаторните Т-клетки играят ключова роля в медиирането на процеса на имунен толеранс към собствените антигени, балансът на периферните имунни механизми и в поддържане на имунната привилегированост на ЦНС (102). Тези клетки потискат Т-клетъчната пролиферация чрез продукция на антиинфламаторни цитокини като IL-10 и TGF-β, директно лизиране на ефекторни клетки и супресиране функцията на антиген представящите клетки. Нарушенията в регулаторната им функция имат важно значения в патогенезата на множествената склероза (11).

По-доброто разбиране на имунните механизми в патогенезата на множествената склероза би допринесло за развитието и внедряването в клиничната практика на иновативни терапевтичните възможности при заболяването (353,363).

2.3. Клиничен ход и фенотипни форми на протичане на заболяването множествена склероза

През 1996 г., за първи път международната научна общност, изучаваща множествената склероза, предлага и приема ясно описание и дефиниране на различните форми на клинично протичане на заболяването. Това се обуславя от необходимостта от унифицирана терминология, с оглед подобряване на комуникацията, както между различните учени и клиницисти, така и между клинициста и отделния пациент.

Приети са следните 4 фенотипни форми на протичане: пристъпно ремитентна множествена склероза, първично прогресивна множествена склероза, вторично прогресивна множествена склероза и прогресиращо ремитентна множествена склероза (189).

По това време науката не разполага с биомаркери и магнитно-резонансни образни критерии за дефиниране на различните фенотипни форми (217).

С развитието на научното познанието за множествената склероза, през 2013 г. е приета ревизия на дефинираните през 1996 г. клинични форми на протичане на заболяването (189).

Приемат се следните ясно дефинирани фенотипни форми: пристъпно ремитентна, първично прогресивна и вторично прогресивна множествена склероза (181).

Премахната е прогресиращо ремитентната множествена склероза, тъй като терминът е объркващ и е налице припокриване между отделните клинични форми.

На таблицата по-долу са представени клиничните форми на протичане на множествената склероза, предложени през 1996 г. и ревизирани през 2013 г., както и разликите между тях (189).

Клинични форми (1996 г.)	Клинични форми (2013 г.)
	Добавяне на Клинично изолиран синдром (CIS) – първи епизод на възпалителна демиелинизация, при който не може да се докаже дисеминация във времето
Пристъпно ремитентна множествена склероза – епизоди на остро влошаване на неврологичната функция с пълно или частично възстановяване и без явна прогресия на заболяването	Пристъпно-ремитентна множествена склероза – епизоди на остро влошаване на неврологичната функция (поява на нов симптом или влошаване на съществуващ такъв) с пълно или частично

<table>
<tr><td rowspan="3"></td><td colspan="2">възстановяване и без явна прогресия на заболяването. Тази форма се разделя допълнително на:</td></tr>
<tr><td>Активна – наличие на нови пристъпи, нови контрастиращи се лезии/или нови или нарастващи Т2 лезии на МРТ за определен период от време</td><td>Влошаваща се – увеличаване на инвалидността за определен период от време след пристъп на заболяването</td></tr>
<tr><td>Неактивна – липса на активност на заболяването</td><td>Стабилна – липса на влошаване на инвалидността за определен период от време след пристъп на заболяването</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Първично прогресивна множествена склероза – постепенно влошаване на неврологичната функция от началото на заболяването без ясни пристъпи и ремисии</td><td colspan="2">Първично-прогресивна множествена склероза – постепенно влошаване на неврологичната функция от началото на заболяването, без ясни пристъпи и ремисии. Тази форма се разделя допълнително на:</td></tr>
<tr><td>Активна</td><td>С прогресия – обективно влошаване за определен период от време, със или без пристъпи</td></tr>
<tr><td>Неактивна</td><td>Без прогресия – липса на обективно</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td>влошаване за определен период от време</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Вторично прогресивна множествена склероза – прогресивна форма, със или без наслоени пристъпи</td><td colspan="2">Вторично прогресивна множествена склероза – следва след първоначално пристъпно ремитентен ход на протичане, когато заболяването постепенно става прогресиращо, със или без наслоени пристъпи. Разделя се допълнително на:</td></tr>
<tr><td>Активна</td><td>С прогресия</td></tr>
<tr><td>Неактивна</td><td>Без прогресия</td></tr>
<tr><td>Прогресиращо ремитентна множествена склероза – постепенно влошаване на неврологичната функция от началото, с епизодични пристъпи</td><td colspan="2">Тази форма на протичане е премахната – индивиди, които преди това са диагностицирани с прогресиращо ремитентна множествена склероза се приемат за страдащи от първично прогресивна множествена склероза, активна или неактивна.</td></tr>
</table>

Таблица 1. Клинични форми на протичане на множествената склероза, предложени през 1996г. и направените промени при ревизията от 2013г. Klineova, S., Lublin, F.D. Clinical course of multiple sclerosis. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2018, 8, a028928.

Въвежда се нова клинична категория – клинично изолиран синдром (CIS). С този термин се обозначава първият епизод на възпалителна демиелинизация, суспектен за множествена склероза, при който не може да се докаже дисеминация на процеса във времето (217,218). Симптомите често са монофокални, развиват се остро или подостро в продължение на дни до седмици и най-често ангажират оптичния нерв, мозъчния ствол или гръбначния мозък (189).

Естественият ход на заболяването и множество клинични проучвания сочат, че при клинично изолираният синдром, в съчетание с налични на МРТ мозъчни лезии, е налице повишен риск за преминаване в клинично сигурна множествена склероза и покриване на клиничните и образни диагностични критерии.

Чрез приложението на различни медикаменти, което цели забавяне на конверсията на клинично изолирания синдром в дефинитивна множествена склероза, се легитимира мястото на тази категория като елемент от фенотипния спектър на протичане на заболяването (218).

В ревизията от 2013 г. се въвежда и понятието радиологично изолиран синдром, който обаче не се включва към фенотипните клинични форми на протичане на множествената склероза (189,218).

Този термин се използва в ситуации, когато при провеждане на МРТ изследване по друг повод, се установява случайна находка, суспектна за множествена склероза, при липса на клинични симптоми. Налице е, обаче, повишен риск за развитие на клинично сигурна множествена склероза. Особено голям е този риск, когато са налице асимптомни спинални лезии, поемащи контраст лезии и позитивна находка от изследването на ликвор (210).

Пристъпно ремитентната форма на протичане е най-честа и се наблюдава при около 85% от пациентите с множествена склероза в началото на заболяването. Типично за тази форма е наличието на епизоди от остро или подостро влошаване (пристъпи на заболяването) с продължителност от няколко дни до няколко седмици и разнообразни клинични симптоми. След края на всеки пристъп настъпва пълно или частично възстановяване на оплакванията (ремисия) с различна продължителност. В периода на ремисия, заболяването се характеризира с относителна стабилност (4,136).

Пристъпът се характеризира с поява на нови неврологични оплаквания, поява отново на стар симптом или влошаване на съществуващ симптом с продължителност повече от 24-48 часа при липса на фебрилитет и интеркурентно заболяване.

Необходимо условие за диагностицирането на нов пристъп на заболяването е наличие на предхождащ период на стабилност или подобрение, най-малко 30 дни (5).

След различно дълъг период от време, около 10-15 години след началото на заболяването, нелекуваните болни с пристъпно ремитентна форма преминават във вторично прогресивна форма на протичане на заболяването (88).

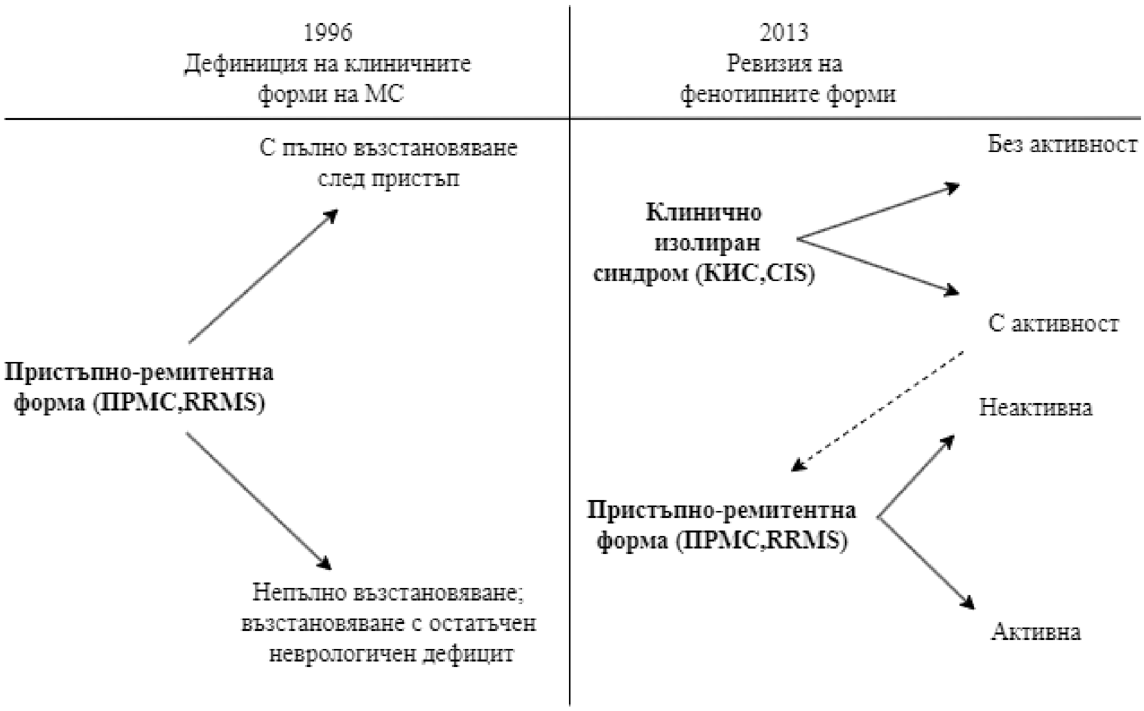
Тази форма се характеризира с постепенно акумулиране на необратим неврологичен дефицит, със или без наличие на епизодични отделни пристъпи, малки ремисии и плата (5,218).

Различни клинични проучвания сочат, че след 15 до 30 години от началото на заболяването около 50% от болните ще се нуждаят от помощно средство за да се придвижват (88).

Първично прогресивната фенотипна форма на протичане на множествената склероза се характеризира с бавно и постепенно акумулиране на необратим неврологичен дефицит още от началото на заболяването, без наличие на ясно отграничени пристъпи и ремисии, въпреки че е възможно да се наблюдават плата и временно минимално подобрение.

Клиничната картина е по-тежка, с непрекъснато нарастване на неврологичния дефицит, тъй като преобладават процесите на невродегенерация. Среща се при около 10% от пациентите (11,261).

Фиг.1 Описание на фенотипните форми при пристъпна МС, приети през 1996г. и ревизирани през 2013г.



Фиг.2 Описание на фенотипните форми при прогресивна МС, приети през 1996г. и ревизирани през 2013г.

Lublin, F.D. and al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology, 2014, 83, 278-286.

С ревизията от 2013 г. клиничните форми на множествената склероза допълнително се модифицират чрез въвеждане на категориите активност и прогресия на заболяването.

Активността, както и влошаването на неврологичния дефицит, стават допълнителни детерминанти както на пристъпните, така и на прогресивните форми на МС.

Активността се дефинира като наличие на клинични пристъпи и/или наличие на активност на МРТ (контрастиращи се лезии, нови или увеличени Т2 лезии) (218).

Въвеждат се и понятията доброкачествена и злокачествена множествена склероза, които служат като индикатори за тежестта на заболяването във времето. Могат да се приложат към всяка от клиничните форми на множествената склероза в зависимост от степента на активност или неврологичен дефицит за определен период от време.

Тези термини, обаче, особено терминът доброкачествена МС, следва да се прилагат ретроспективно и с повишено внимание, тъй като при едно хронично и продължително заболяване, каквото е множествената склероза, активността и тежестта на болестта могат да се променят значително и напълно непредвидимо (218).

Диагнозата на доброкачествената множествена склероза, и към настоящия момент, си остава ретроспективна (166).

2.4. Оценка на неврологичния дефицит при множествена склероза

Инвалидизацията при болните от множествена склероза се дължи не само на неврологичното физическо увреждане, но и на наличието на когнитивен дефицит, сексуални и тазово-резервоарни нарушения, хронична умора, дневна сънливост, депресия, тремор и др. (140).

Въпреки своите ограничения, за златен стандарт в оценката на неврологичният дефицит, обусловен от заболяването, се приема EDSS скалата (Expanded Disability Status Scale) (135,140). Скалата Disability Status Scale е предложена от J. F. Kurtzke още през 1955 г. и се е състои от 10 точки. През 1983 г. е създадена нова, разширена скала, в която са добавени половинки към всяка точка, оценяваща неврологичният дефицит (299).

Скалата оценява инвалидността/ограничението в активността чрез изследване на 8 функционални системи (приложение 1) и подвижността на пациента (приложение 2). Състои се от 19 стъпки през 0,5, като степен 0 се използва за означаване на липса на неврологичен дефицит, а степен 10 – смърт, дължаща се на заболяването множествена склероза (приложение 2) (141,228).

Оценката по EDSS скалата е изключително важна както за клиничната практика, така и в различните клинични проучвания за измерване на неврологичния дефицит с оглед оценка на прогресията на заболяването (140,141).

Изследват се следните функционални системи:

- Зрителни функции
- Функции на мозъчния ствол
- Пирамидни функции
- Малкомозъчни функции
- Сетивни функции
- Тазово-резервоарни функции
- Висши корови функции
- Подвижност.

Резултатът от изследването на зрителните и тазово-резервоарните функции подлежи на конвертиране преди да може да се използва за изчисляване крайната стойност на EDSS, като това става чрез точно дефинирани правила, отразени в таблица 2 (299).

Таблица 2. Конвертиране на стойностите за зрителни и тазово-резервоарни функции

Резултат от изследване на зрителните функции	1	2	3	4	5	6
След конвертиране	1	2	2	3	3	4

Резултат от изследване на тазово-резервоарните функции	1	2	3	4	5	6
След конвертиране	1	2	3	3	4	5

Sedat, Ş. Neurostatus and EDSS calculation with cases. Archives of Neuro-psychiatry, 2018, 55, supplement 1, S80-S83.

Оценена чрез EDSS скалата, прогресията на неврологичния дефицит не може да се използва като маркер и предиктор за тежестта на множествената склероза, особено в началото на заболяването, тъй като не се променя линейно. Резултатът от скалата не дава отговор на въпроса дали инвалидността и неврологичния дефицит се развиват бързо или в продължения на десетилетия (228).

При пациенти с неврологичен дефицит с оценка до 5 по EDSS скалата инвалидността се определя главно от изследване на различните функционални системи, но след тази степен инвалидността и нейната оценка се определят основно от степента на подвижност на болния (299).

The Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS), комбинира оценката на неврологичния дефицит по EDSS скалата с продължителността на заболяването и има за цел да стратифицира болните от множествена склероза пациенти въз основа на степента на прогресия при болни с приблизително еднаква продължителност на болестта (141).

Тежестта на когнитивните нарушения при множествена склероза е от изключително голямо значение за работоспособността и социалната реализация на пациентите. Най-често се засягат вниманието, скоростта на обработка на информацията, работната памет и екзекутивните функции. Разработени са редица тестове, които оценяват точно тези функции и способности. Такива са PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) и SDT (Symbol Digit Substitution Test) (140). Когнитивни нарушения са налице още в най-ранните стадии на заболяването (234,368).

EDSS скалата е най-често използваната за оценка на неврологичния дефицит в клиничните проучвания за множествена склероза, но във по-високите си степени зависи главно и основно от подвижността на пациента.

За избягване на тези недостатъци в клиничните проучвания намира приложение и MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) за изследване на функцията на три компонента - долни крайници, горни крайници и висши корови функции.

Тук се включват тестовете Timed 25-foot walk test за оценка на функциите на долните крайници, Nine-hole peg test – за оценка на функциите на горните крайници и PASAT – за оценка на когнитивните функции (228).

2.5. Диагноза и диференциална диагноза на множествената склероза

2.5.1. Диагноза на множествената склероза

Множествената склероза е хронично, имунно-медиирано, демиелинизиращо и невродегенеративно заболяване, което може да засегне всяка част на централната нервна система.

Началото на заболяването се характеризира с голямо разнообразие от симптоми в зависимост от локализацията на лезиите и клиничното протичане на заболяването (пристъпно или прогресиращо).

Понякога пациентите, в зависимост от характера на клиничната симптоматика, попадат първоначално при специалисти от различни специалности – общопрактикуващи лекари, офталмолози, ортопеди, което забавя поставянето на правилна диагноза (73).

Първата клинична проява на заболяването се дефинира като клинично изолиран синдром, ако протича с типичните за заболяването първоначални симптоми, но все още не може да се постави клинично сигурна диагноза, тъй като не са покрити съвременните диагностични критерии.

Клиничната картина на типичния клинично изолиран синдром се характеризира най-често със симптоми като остър или подостър, едностранен оптичен неврит, симптоми от страна на гръбначния мозък под формата на миелит или симптоми от страна на мозъчния ствол.

За сравнение, прогресивната форма на заболяването се характеризира с бавна прогресия на симптомите – най-често асиметрична парапареза, развиваща се в продължение на месеци и години, по-рядко - прогресираща хемипареза, церебеларна атаксия изключително рядко – прогресиращи зрителни или когнитивни нарушения (73).

Дебют на заболяването в по-зряла възраст се свързва с по-лоша прогноза и по-бърза прогресия (144).

На таблицата по-долу за представени типични за множествената склероза симптоми и атипични такива, които са суспектни за наличие на друго заболяване, дефинирани като „червен флаг“.

Типични за дебют на МС симптоми	Атипични за дебют на МС симптоми
Остър или подостър едностранен оптичен неврит	Билатерален оптичен неврит или едностранен оптичен неврит с частично възстановяване

Двойно виждане, дължащо се на интернуклеарна офталмопареза или пареза на 6-ти КН	Пълна погледна парализа или флуктуираща офталмопареза
Загуба на лицева сетивност или тригеминална невралгия	Постоянно гадене, повръщане или хълцане
Малкомозъчна атаксия и нистагъм	Тотален трансверзален миелит с двустранни двигателни и сетивни нарушения
Частична миелопатия	Енцефалопатия
Сетивни симптоми от страна на ЦНС	Подостър когнитивен дефицит
Симптом на Lhermitte	Главоболие или менингизъм
Асиметрична слабост на крайниците	Изолирана умора или астения
Императивни позиви, инконтиненция или еректилна дисфункция	Конституционални симптоми

Таблица 3. Типични и атипични („червен флаг“) за началото на заболяването множествена склероза симптоми

Brownlee, W.J., Hardy, T.A., Fazekas, F., Miller, D.H. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. The Lancet, 2017, 389, 1336-1346.

Диагнозата на заболяването множествена склероза се поставя чрез доказване на дисеминация на патологичния процес във времето и пространството при липса на по-добро обяснение на наличната симптоматика, т.е. изключване на други възможни болести и състояния (306).

Разработването на диагностични критерии датира от 50-те години на XX в. (260), като за първи път през 2001 г., в т.н. критериите на McDonald, е инкорпорирано приложението на образите от МРТ за доказване на дисеминацията на процеса, както в пространството, така и във времето (346).

Понастоящем за поставяне на диагнозата множествена склероза се използват диагностичните критерии на McDonald, с последната им ревизия от 2017 г., отразени в приложение 4.

- Ако са покрити диагностичните критерии на McDonald, ревизия 2017 г., и няма по-добро обяснение на клиничната симптоматика, тогава диагнозата е множествена склероза.
- Ако има съмнение за множествена склероза, поради наличие на клинично изолиран синдром, но критериите на McDonald не са напълно покрити, тогава диагнозата е възможна множествена склероза. Ако по време на оценката на състоянието възникне друга диагноза, която по-добре обяснява клиничната симптоматика, тогава диагнозата не е множествена склероза.
- Въпреки че при първите две категории, за да се демонстрира разпространение на процеса във времето и пространството, не се налагат допълнителни изследвания, при всички пациенти, при които има съмнение за множествена склероза, трябва да се направи МРТ изследване, освен в случаите, когато това не е възможно.
- При пациенти с недостатъчни клинични доказателства за множествена склероза, както и при такива с клинични симптоми, различни от тези на типичния клинично изолиран синдром или с атипични за множествена склероза симптоми, трябва да се обмисли провеждането на МРТ на гръбначен мозък или изследване на ликвор, подкрепящи диагноза множествена склероза. Ако се проведе МРТ или се направят други тестове и те са отрицателни, тогава трябва да се внимава с поставянето на диагноза множествена склероза и да се обмисли алтернативна такава.
- Наличието на анамнестични доказателства за минал пристъп, при липса на обективни данни за остатъчна неврологична симптоматика, могат да се използват като доказателство за предходен пристъп, но поне един пристъп трябва да бъде подкрепен с обективна неврологична находка. При отсъствие на остатъчна неврологична симптоматика е необходима предпазливост при поставяне на диагнозата множествена склероза.
- Наличието в ликвора на специфични олигоклонални ивици само по себе си не демонстрира дисеминация на демиелинизиращия процес във времето, но може да замести това изискване (318).

В Приложение 5 са описани критериите, използвани за доказване на дисеминация на процеса във времето и пространството.

Дисеминация на процеса в пространството може да се докаже чрез наличие на една или повече типични за множествена склероза Т2-хиперинтензни лезии в две или повече от типичните за множествена склероза четири области на ЦНС – перивентрикулна, корова или юкстакортикална, инфратенториална, спинална.

Дисеминация на процеса във времето се доказва чрез демонстриране на едновременното наличие на контрастиращи се и неконтрастиращи се лезии по всяко време или чрез наличие на нова Т2-хиперинтензна или контрастираща се лезия при МРТ проследяване, сравнявайки с предходно, прието за базисно МРТ изследване, независимо от времето на базисното изследване.

За доказване на дисеминация на процеса във времето и пространството могат да се използват както асимптоматични, така и симптоматични лезии (318).

При лица над 50 годишна възраст или при пациенти със съдови рискови фактори е уместно да се търсят по-голям брой перивентрикулни лезии, а не да се разчита само на една лезия (124).

Безспорно най-важният метод, подпомагащ диагнозата на множествената склероза е МРТ, който е изключително важен за доказване на дисеминацията на патологичния процес във времето и пространството. Типични за заболяването са лезиите, разположени перивентрикуларно, юкстакортикално или корово, инфратенториално, както и тези, разположени в гръбначния мозък (124,345,346).

Перивентрикулните лезии представляват Т2-хиперинтензни лезии на бялото мозъчно вещество, докосващи латералните вентрикули, без наличие на бяло мозъчно вещество между лезията и вентрикула. Тук се включват и лезиите, разположени в corpus callosum. Типично лезиите са овоидни, поне 3мм в диаметър, разположени перпендикулярно на оста на вентрикулите (124).

Юкстакортикалните лезии се дефинират като Т2-хиперинтензни лезии, разположени в директен контакт с кортекса, без наличие на бяло мозъчно вещество между лезията и кортекса. При множествена склероза юкстакортикалните лезии типично обхващат и U-влакната, като могат да бъдат разположени във всички мозъчни дялове. Коровите лезии, от друга страна, са разположени изцяло в кортекса или обхващат кортекса и прилежащото бяло мозъчно вещество. Този тип лезии са характерни изключително за множествената склероза и подпомагат дефинирането на пациентите с клинично изолиран синдром, които са с повишен риск за развитие на клинично сигурна, покриваща диагностичните критерии множествена склероза (124).

Инфратенториалните лезии са разположени в мозъчния ствол, малкия мозък и малкомозъчните крачета. Инфратенториалните лезии в областта на моста са разположени в неговата периферия, за разлика от съдовите лезии, които са по-централно разположени. В областта на средния мозък лезиите често са разположени в мозъчните крачета и в близост с периакведуктното сиво мозъчно вещество, а в областта на продълговатия мозък обикновено имат уни- или билатерална парамедианна локализация (124).

Спиналните лезии са Т2-хиперинтензни и могат да ангажират всички отдели на гръбначния мозък, но най-често се откриват в цервикалния му сегмент. При множествена склероза тези лезии са малки, разположени на площ не повече от два вертебрални сегмента и обикновено обхващат по-малко от половината от напречника на гръбначния мозък. Повечето лезии са разположени периферно в гръбначния мозък, предимно в латералните и дорзалните колони, но е възможно и засягане на бялата субстанция в предната колона и централно разположеното сиво мозъчно вещество (124).

Диагностичните критерии за поставяне на диагноза първично-прогресивна множествена склероза не се променят в ревизията от 2017 г. (Приложение 6).

За поставяне на диагноза първично прогресивна множествена склероза е необходимо да е налице едногодишна прогресия на неврологичния дефицит, без значение наличието или липсата на пристъпни влошавания, както и поне две от следните характеристики - наличие на една или повече типични за множествена склероза Т2-хиперинтензни лезии в една или повече от следните области – перивентрикулно, юкстакортикално или корово, инфратенториално; две или повече Т2-хиперинтензни спинални лезии; наличие на специфични олигоклонални ивици в ликвора (318).

Освен в диагнозата на множествената склероза, МРТ намира приложение и като прогностичен маркер за преминаване на клинично изолирания синдром в дефинитивна множествена склероза, за мониториране на протичането, прогресията и активността на заболяването, за оценка на терапевтичния отговор при приложението на различни модифициращи хода на болестта медикаменти и установяването на поява на странични реакции (216,345).

Проучват се и различни биомаркери, освен тези в церебро-спиналната течност и МРТ (216,318), в опит за по-ранно установяване на преминаването на радиологичния изолиран синдром в клинично изолиран синдром и клинично изолирания синдром в дефинитивна множествена склероза (123,231,338), както и за прогнозиране на клиничното протичане и активността на болестта, преминаването ѝ в прогресивна форма и отговора към приложението на различни терапевтични похвати (320).

Предвид честото засягане на зрителните пътища от патологичния процес при множествена склероза, в последната ревизия на диагностичните критерии на McDonald е обсъждано и включването на лезиите на зрителния нерв като пета област за доказване на дисеминиране на процеса в пространството (74,318). Проведено от MAGNIMS мултицентрово проучване на предложената пета област за дисеминация в пространството установява сходна сензитивност, но намалена специфичност в сравнение с диагностичните критерии на McDonald от 2010 г. Приема се, че липсват убедителни доказателства в подкрепа на включването на зрителния нерв като пета област за дисеминация на процеса в пространството и са необходими допълнителни проучвания (74). Заключението, обаче, е направено чрез изследване на засягането на зрителния нерв чрез използването само на МРТ и зрителни евокирани потенциали (ЗЕП). В проучването не е включено приложението на оптичната кохерентна томография (ОСТ) за установяване и проследяване на лезиите на зрителния нерв (318).

Оптичната кохерентна томография е нов, модерен метод за изобразяване на анатомичните ретинални структури, използвайки светлина от инфрачервения спектър. Образът, получен чрез тази методика, е с висока резолюция, еквивалентен на хистологичен срез на изследваната тъкан (27). Смята се, че измерените чрез ОСТ стойности на неврофибрилерния слой и ганглийноклетъчния комплекс, корелират с когнитивните и физически нарушения в ранните стадии на множествената склероза (84,109). Методът демонстрира наличето на транс-синаптична невродегенерация в нервната система при множествена склероза (16,283). Чрез ОСТ може да се проследи клиничния ход на заболяването и терапевтичният отговор към различни медикаменти (68). Установява се засягането на зрителния нерв, както при пациентите с оптичен неврит, така и при тези без анамнеза за такъв (1,17,139,254). Методът намира приложение и в диференциалната диагноза на множествената склероза и заболяванията от спектъра на оптичния миелит (50,225,264).

2.5.2. Диференциална диагноза на множествената склероза

С нарастването на болестността и заболяемостта от множествена склероза през последните десетилетия, се увеличават и грешното поставяне или пропускане на диагнозата на заболяването, като основна причина за това е недоброто познаване и неправилно приложение на диагностичните критерии. Диагностичните критерии следва да се прилагат за поставяне на диагнозата при типични за заболяването симптоми, но не бива да се използват за диференциална диагноза при атипични симптоми, тъй като много други състояния и заболявания наподобяват множествена склероза. Диференциалната диагноза на множествената склероза е много широка, но изключително важна предвид наличието на множество терапевтични възможности и стремежът за стартиране на терапията възможно най-рано, още с поставяне на диагнозата (306).

Когато първите симптоми не са типични за заболяването, както и при най-малкото съмнение, е уместно да се използват допълнителни тестове и изследвания – параклинични кръвни изследвания, изследване на ликвор, евокирани потенциали (40,76,91,212), оптична кохерентна томография (44,70,78,351), серология за невроинфекции, тестове за ревматологични заболявания и много други (260).

Диференциална диагноза трябва да се прави със следните заболявания:

1. Други възпалителни демиелинизиращи заболявания – остър дисеминиран енцефаломиелит (ADEM), трансверзален миелит, оптичен неврит и невромиелит, концентрична склероза на Balo, дифузна склероза на Schilder.
2. Автоимунни ревматологични заболявания – болест на Behcet, саркоидоза, синдром на Sjogren, системен lupus erythematosus.
3. Съдови имунни заболявания – антифосфолипиден синдром, васкулити, синдром на Sneddon, синдром на Susac, венозна оклузивна и кардиоемболична болест.
4. Инфекциозни заболявания – прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML), лаймска болест, HTLV-1 (тропическа спастична парапареза), невролуес, HIV-асоцииран енцефаломиелит, невролуес.
5. Дегенеративни заболявания – адренолевкодистрофия, митохондриална енцефалопатия с лактатна ацидоза и инсултоподобни ициденти (MELAS), наследствена оптична невропатия на Leber, CADASIL, спино-церебеларни атаксии, амиотрофична латерална склероза, хередитарна спастична парапареза.
6. Метаболитни заболявания – централна понтонна миелинолиза, фуникуларна миелоза (субакутна комбинирана дегенерация на гръбначния мозък).
7. Онкологични заболявания – мозъчни тумори и метастази, спинални тумори, първични лимфоми на ЦНС, паранеоплстични синдроми.
8. Гръбначномозъчни заболявания – спондилоза, малформация на Arnold-Chiari, спинални съдови малформации (4,5,11).

Заболяванията, с които се прави диференциална диагноза, могат да се разделят на три групи в зависимост от сходството си с множествената склероза по отношение на клиничната, МРТ и ликворологичната находка:

1. Заболявания, които наподобяват клинично множествената склероза, но се различават по МРТ находката:
    - Грануломатоза на Wegener
    - Изолирани спинални синдроми
    - Компресивни лезии
    - Дефицит на витамин B12
    - Интракраниални тумори
    - Малформация на Arnold-Chiari
2. Заболявания, които наподобяват множествена склероза клинично и на МРТ:
    - СПИН
    - Малкомозъчни дегенерации
    - Митохондриална енцефалопатия
    - Цереброваскуларни заболявания
    - CADSIL
3. Заболявания, които наподобяват множествена склероза клинично, на МРТ и ликворологично:
    - Васкулити
    - Лаймска болест
    - Саркоидоза
    - Адренолевкодистрофия
    - HTLV-1
    - Наследствена оптична невропатия на Leber
    - Остър дисеминиран енцефаломиелит

На таблица 4 и 5 е представена част от диференциалната диагноза на пристъпната и прогресивната множествена склероза.

Таблица 4. Диференциална диагноза на множествената склероза с пристъпно-ремитентен ход на протичане

Диференциална диагноза на пристъпно ремитентната	**Клинична характеристика**	**Находка от МРТ**	**Находка от ликворологичното изследване**	**Други тестове**

множествена склероза				
Заболявания от спектъра на оптичния невромиелит (NMOSD)	Оптичен неврит, (особено двустранен или с непълно възстановяване); трансверзален миелит; упорито гадене и повръщане; пароксизмални тонични спазми	Лонгитудинални миелинизиращи лезии на зрителния нерв (ангажиращи > 50% от оптичния нерв) със или без разпространение в оптичната хиазма; лезии в диенцефалона, дорзалния среден мозък или периепендимните региони; облакообразно контрастиране; лонгитудинални лезии, разпростиращи се на три или	Лека плеоцитоза, понякога с неутрофили или еозинофили; олигоклонални ивици са налице при 20% от пациентите	AQP4-IgG; MOG – IgG; понякога оптична кохерентна томография (OCT)

		повече сегмента		
Невросаркоидоза	Оптична невропатия или миелопатия; лицева пареза; бърза поява на пристъп след спирането на кортикостероиди; със или без системно засягане	Контрастиране на менингите; контрастиране на обвивките на зрителния нерв; нодуларно контрастиране на лезиите; уголемени слъзни жлези	Понякога са налице олигклонални ивици; повишени нива на ACE (без да са чувствителни и специфични за невросаркоидоза)	Концентрация на ангиотезин-конвертиращ ензим; рентгенография на гръден кош, белодробна функция; CT/PET scan; биомикроскопия; тъканна биопсия
Васкулит на централната нервна система (ЦНС) (първичен или вторичен)	Главоболие; остро настъпващи синдроми от страна на ЦНС, включващи хемипареза и атаксия; ранно нарушение на когнитивните функции; със или без системно засягане	Точковидни или по-големи лезии на сивото или бяло мозъчно вещество, често контрастиращи се , понякога с рестрикция на дифузията и наличие на микрохеморагии	Понякога наличие на олигоклонални ивици при ликворологично изследване	Серумни нива на ANCA (системен васкулит); тъканна или мозъчна биопсия, ако е възможно
Синдром на Susac	Енцефалопатия; загуба на зрение;	Лезии тип „снежна	Обикновено липсват	Флуоресцеинова

	глухота	топка“ в corpus callosum с ограничение на дифузията в острата фаза и T1-хипоинтензни; наличие на кръгли или спицовидни лезии	олигоклонални ивици в ликвора	ангиография в търсене на клонова, артериална, съдова оклузия; OCT; аудиометрия
CADASIL	Мигрена, особено с комплексна или пролонгирана аура; рецидивираща остра хемипареза или други съдови синдроми; нервнопсихиатрични нарушения; деменция	Разпространени лезии на бялото мозъчно вещество; изразено ангажиране на темпоралните полюси и външната капсула	Липсва олигоклоналност	Генетични тестове за мутация на NOTCH3 гена; кожна биопсия
Заболявания на съединителната тъкан (системен лупус, синдром на Sjögren, антифосфолипиден синдром	Оптичен неврит; лонгитудинален, изразен трансверзален миелит; системно засягане; рецидивиращи аборти, тромбози (антифосфолипиден синдром)	Разнообразни	Обикновено липсва олигоклоналност	Серологично изследване за ANA, ENA, антифосфолипидни антитела; AQP4-IgG

Болест на Behçet	Синдром от страна на мозъчния ствол; миелопатия (рядко); орални или генитални язви; вътреочно възпаление	Контрастиращи се, подобни на пространство-заемащи лезии, с предилекция към средния мозък, таламуса и вътрешната капсула	Изразена плеоцитоза (брой на белите кръвни клетки > 50 клетки на cm^3), могат да преобладават неутрофилите; обикновено липсват олигоклонални ивици в ликвора	HLA типизиране; патергичен тест
CLIPPERS	Подостра атаксия, двойно виждане, размазана реч; бързо влошаване след спиране на кортикостероидното лечение	Точковидни контрастиращи се лезии в мозъчния ствол и малкия мозък; със или без лезии в базалните ганглии, супратенториални лезии в бялото мозъчно вещество или в гръбначния мозък	Понякога са налице олигоклонални ивици в ликвора	Мозъчна биопсия
Наследствена оптична	Билатерална последователна оптична невропатия	Нормално бяло мозъчно	Липсват олигклонални ивици	Генетично тестване

невропатия на Leber	със слабо възстановяване на зрителната функция; среща се по-често сред мъжете	вещество или лезии в същото (болест на Harding		

Brownlee, W.J., Hardy, T.A., Fazekas, F., Miller, D.H. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. The Lancet, 2017, 389, 1336-1346.

Таблица 5. Диференциална диагноза на прогресивната множествена склероза

Диференциална диагноза на прогресивната множествена склероза	**Клинична характеристика**	**Находка от МРТ**	**Находка от ликворологичното изследване**	**Други изследвания**
HTLV1-свързана миелопатия	Прогресивна миелопатия; местоживеене или пътуване до ендемична територия	Атрофия на гръбначния мозък (по-често торакална, вместо цервикална; наличие на Т2-хиперинтензни лезии при някои пациенти	Понякога наличие на олигоклонални ивици	Тестове за HTLV1 антитела в ликвора
Дурална артерио-венозна фистула	Подостра миелопатия	Екстензивна Т2-хиперинтензивност, често разпространяваща се до медуларния конус, със или без контрастиране; разширени		Гръбначномозъчна ангиография

		вени върху дорзалната повърхност на гръбначния мозък; нормална MRT находка на главния мозък		
Нутриционална миелопатия (витамин B12 или недостатъчност на мед)	Подостра прогресираща миелопатия или миелоневропатия; оптична атрофия; анемия или панцитопения	T2-хиперинтензивност в цервикалния миелон, най-често засягаща задните стълбци; нормална MRT находка на главния мозък		
Първична латерална склероза (или преобладаваща в горния двигателен неврон ALS)	Спастични квадрипареза или хемипареза; със или без булбарно засягане; със или без симптоми от страна на периферния двигателен неврон	Нормална MRT находка или такава, демонстрираща T2-хиперинтензивност в кортикоспиналните пътища	Липсва олигоклоналност	Електромиография (ЕМГ), в търсене на увреждане на периферния двигателен неврон
Левкодистрофии; адреномиелоневропатия; болест на	Прогресивна миелопатия (адреномиелоневропатия,	Изключително разнообразна; дифузна T2-	Липсва олигоклоналност	Дълговерижни мастни киселини

Krabbe, болест на Alexander; наследствена дифузна левкоенцефалопатия с аксонални сфероидни включвания	болест на Krabbe); булбарни симптоми, атаксия (болест на Alexander); ранни когнитивни нарушения (херbegin дитарна дифузна левкоенцефалопатия с аксонални, сфероидни включвания)	хиперинтензивност, без засягане на субкоровите U-влакана; с преобладаване на задната хемисфера (адреномиелоневропатия); нормална спинална находка от МРТ или такава, демонстрираща атрофия		(адреномиелоневропатия); генетични тестове, налични за някои левкодистрофии
Наследствена спастична параплегия	Бавно прогресираща миелопатия (с преобладаване на спастичността пред слабостта) със или без други неврологични симптоми или фамилна анамнеза	Атрофия на гръбначния мозък; супратенториални и инфратенториални лезии на бялото мозъчно вещество; атрофия на corpus callosum	Липсва олигоклоналност	Генетични тестове
Спиноцеребеларни атаксии	Прогресивна церебеларна атаксия, със или без други неврологични	Ранна, изразена церебеларна атрофия, със или без	Липсва олигоклоналност	Генетични тестове

	симптоми и фамилна анамнеза	атрофия на гръбначния мозък		

Brownlee, W.J., Hardy, T.A., Fazekas, F., Miller, D.H. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. The Lancet, 2017, 389, 1336-1346.

2.6. Лечение на множествената склероза

Множествената склероза е глобален проблем, предвид увеличаващата се болестност в световен мащаб, както и фактът, че заболяването е водеща причина за нетравматичен, необратим неврологичен дефицит сред млади хора в трудоспособна възраст (151).

Клинична картина е изключително разнообразна, тъй като могат да се засегнат всички отдели на ЦНС с поразяване на различни неврологични функции – зрителни, когнитивни, двигателни, координационни, тазово-резервоарни и сексуални (366).

С напредване на познанията по отношение на патогенетичните механизми в развитието на заболяването, в последните десетилетия в клиничната медицинската практика активно се разработват и внедряват разнообразни терапевтични възможности, с което се излиза от ерата на терапевтичния нихилизъм и се преминава към ерата на модифициращата хода на болестта терапия (4).

Чрез редуциране на честотата и тежестта на пристъпите и отлагането на необратимия неврологичен дефицит във времето, значително се подобряват качеството на живот и се намалява финансовия товар при грижата за болните от множествена склероза (122).

Достъпът до новите модифициращи хода на болестта медикаменти, обаче, не е равномерно разпределен сред различните държави. Добре развито е лечението на множествената склероза в държавите с висок стандарт на живот, за разлика от държавите със слабо социално-икономическо развитие, където достъпът може да бъде ограничен само до определени медикаменти от първа линия (51,291,316).

Терапевтичният подход при лечението на множествената склероза се разделя на следните три категории:

1. Лечение на пристъпите.
2. Модифицираща хода на болестта терапия.
3. Симптоматично лечение (108).

Лечението следва да бъде строго индивидуално и да се осъществява в тясна колаборация между пациента и клинициста в зависимост от индивидуалните особености

– наличие на придружаващи заболявания, репродуктивни планове, предпочитания на пациента, цена, безопасност, начин на приложение на медикамента и наличието или липсата на резултат от лечението (294).

Крайната цел на лечението е да се забави и намали, по-възможност да се спре, инвалидизацията на пациента в дългосрочен план, т.е. да се постигне липса на активност на заболяването, което се дефинира в критериите за NEDA (307).

Таблица 6. Еволюция на NEDA критериите

CNEDA	Критерии за NEDA
NEDA-3	1. Отсъствие на нови пристъпи на заболяването (ARR) 2. Липса на прогресия в инвалидизацията (EDSS) 3. Отсъствие на МРТ активност: нови Т2 лезии и контрастиращи се Т1 лезии
NEDA-4	+4. Липса на мозъчна атрофия и загуба на мозъчен обем (AAR)
NEDA-5	+5. Нормални нива на неврофиламентна лека верига (NfL)
NEDA-6	+6. Отсъствие на когнитивни увреждания в хода на терапията

Шотеков, П. Мултиплена склероза. Медик принт ЕООД, София, 2020.

За постигането на тази цел съществуват два терапевтични подхода – ескалационен и индукционен.

При ескалационния подход лечението се започва с медикаменти с добра поносимост и малко странични явления, но с ниска до умерена ефективност.

При липса на търсения терапевтичен отговор се преминава на лечение с по-потентен и потенциално по-токсичен медикамент. Това продължава до постигане на адекватен терапевтичен отговор или поява на изразени, нежелани реакции (307).

Критиките към така описания подход се състоят в това, че при него се изпуска терапевтичния прозорец, който е налице в началото на заболяването и при който е най-подходящото време за приложение на високо потентни медикаменти за ограничаване на активността и прогресията на заболяването (307,366).

При втория терапевтичен подход лечението се стартира с високо активен медикамент с цел супресия и контрол върху заболяването още в самото начало, след което може да се предприеме деескалация или лечението да продължи със съответния медикамент, в зависимост от неговите характеристики. При този подход е налице опасност от поява на сериозни, дори животозастрашаващи, странични реакции.

Има и редица медицински центрове, в които се прилага т.н. хибриден терапевтичен подход.

При него при пациентите с наличие на рискови фактори за агресивност на заболяването (множество контрастиращи се лезии, патологична находка в мозъчния ствол и гръбначния мозък, чести и тежки пристъпи с непълноценно възстановяване) лечението се започва с високо потентни медикаменти.

При липсата на такива фактори се прилага по-традиционния и по-безопасен подход на ескалиращата терапия, за да се намали риска от сериозни, нежелани странични реакции (307).

В процес на проучване са редица средства за промотиране на ремиелинизацията, генната терапия, трансплантация на стволови клетки, но предстои да бъде изминат дълъг път до рутинното им приложение в клиничната практика (4,130,214).

2.6.1. Лечение на пристъпите при множествената склероза

Пристъпът на заболяването се дефинира като остро или подостро влошаване с поява на нов неврологичен симптом или влошаване на стар симптом, с продължителност повече от 24 часа, при отсъствие на фебрилитет или интеркурентно заболяване, с предхождащ период на стабилност или подобрение, най-малко 30 дни (5).

Лечението на пристъпите се осъществява с кортикостероиди и цели да ускори възстановяването на клиничните симптоми, тъй като кортикостероидите нямат ефект върху продължителността, хода и дългосрочната прогресия на заболяването (4,11,319).

Медикамент на първи избор е methylprednisolone, тъй като има дълъг полуживот (18-39 часа), добър противовъзпалителен ефект, слабо минералкортикоидно действие и добро проникване през кръвно-мозъчната бариера (4).

Прилага се в доза 500-1000 mg интравенозно дневно, в зависимост от тежестта на пристъпа, за период от 3 до 5 дни.

При деца медикаментът се прилага в доза 20 до 30 mg/kg дневно, в единична доза 0,2 до 0,5 g (максимална доза 1 g), бавно интравенозно в продължение на 2 часа, като лечението продължава 4 до 6 дни. При пълно обратно развитие на симптомите лечението се преустановява, но при непълно обратно развитие дозата се намалява постепенно с перорален прием през 2-3 дни (5).

Има и проучвания, според които пероралният прием на methylprednisolone в доза 500 mg за 5 дни има ефект, сходен с този на венозното приложение на медикамента (319).

Обичайно, лечението на пристъп от множествена склероза с кортикостероиди се последва от т.н. „опашка“ с постепенно редуциране на дозата с по 10-20 mg (перорално или инжекционно) за период от 10-12 дни.

Прилагането на „опашка“ има за цел да предотврати ново отваряне на КМБ (4,5).

При резистентен на кортикостероидно лечение пристъп, може да се приложи плазмафереза (319).

Това е процедура, при която от цялата кръв на пациента се отделя кръвната плазма. Същата се замества с разтвор в съотношение 1:1. Прилагат се 7 процедури през ден, като при всяка процедура 54 ml/kg кръвна плазма се заместват със смес от физиологичен разтвор и 5% албумин (5).

2.6.2. Модифицираща хода на болестта терапия

Настоящите терапевтични средства адресират предимно възпалителната компонента в патогенезата на множествената склероза и имат слаб или никакъв ефект върху дегенеративната компонента на процеса, която е водеща за развитието на необратим неврологичен дефицит (4,319,370).

Приложението на модифициращи хода на болестта медикаменти има най-добър ефект върху дългосрочната прогноза на заболяването при ранното им стартиране, по възможност още с поставянето на диагноза множествена склероза (129,182).

В България се прилага ескалационния метод, като лечението на пристъпно-ремитентната форма на множествена склероза се започва с медикаменти от първа линия. Това са интерферон β-1a и β-1b, glatiramer acetate, dimethyl fumarate, diroximel fumarate и teriflunomide (5).

Медикаментите от групата на интерфероните и glatiramer acetate се прилагат инжекционно, докато другите медикаменти от първа линия се приемат перорално (5,108,130,319).

При пациенти с клинично изолиран синдром и данни за активна находка от МРТ се препоръчва стартиране на модифицираща хода на болестта терапия с медикамент от първа линия, за да се забави преминаването в дефинитивна множествена склероза. При пациенти с по-бедна находка на МРТ може да се изчака до появата на нов пристъп, когато ще се постави клинично сигурна диагнозата множествена склероза, позволяваща стартиране на модифицираща хода на болестта терапия (5).

Когато са налице противопоказания за лечение с медикаменти от първа линия или когато не се постига желаният терапевтичен ефект, се преминава към лечение с медикаменти от втора линия. Те се прилагат при пациенти с високоактивна пристъпно-ремитентна множествена склероза, въпреки приложението на медикаменти от първа линия в продължение на поне една година.

Медикаменти от втора линия са S1P рецепторните модулатори fingolimod и ponesimod, селективният имуносупресор cladribine или моноклоналните антитела natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab и ofatumumab (5).

Приложението на S1P рецепторните модулатори fingolimod и ponesimod, както на cladribine е перорално. Моноклоналните антитела ocrelizumab, alemtuzumab и natalizumab се прилагат венозно (319). Ofatumumab се прилага веднъж месечно, инжекционно подкожно (5).

Единственият, регистриран за лечение на активна вторично-прогресивна множествена склероза медикамент, е siponomod, който представлява S1P рецепторен модулатор (151).

Лечението на вторично-прогресиращата форма на множествена склероза с насложени чести пристъпи може да се провежда и с интерферон β-1b, въпреки че тази терапия към настоящия момент не намира широко приложение в практиката (5).

Лечението на първично-прогресиращата множествена склероза се провежда с моноклоналното антитяло ocrelizumab, който е единственият регистриран за момента медикамент (151).

Медикаментът се прилага при пациенти с ранна първично-прогресираща форма на множествена склероза по отношение на продължителността и степента на инвалидност и с образни характеристики на възпалителна активност (5).

2.6.3. Симптоматично лечение

С развитие на заболяването се добавят редица нови симптоми, старите се влошават и всичко това влошава качеството на живот на пациентите.

Леките симптоми не пречат на ежедневните дейности на болните и не се налагат да бъдат лекувани.

Умерените симптоми смущават ежедневните дейности, пречат на социалната активност на пациентите и им създават дискомфорт. При тях е необходимо да се приложи медикаментозно лечение.

Тежките симптоми значимо инвалидизират болните и сериозно ограничават ежедневната им активност. Те, обаче, трудно се повлияват от медикаментозно лечение и при тях е необходимо да се прилагат специални грижи (4).

Подходът при лечението на отделните, влошаващи качеството на живот на болните от множествена склероза симптоми, следва да бъде мултидисциплинарен, с приложение на медикаментозни и немедикаментозни средства.

От изключително важно значение е да се адресират подлежащите фактори и придружаващи заболявания, които влошават съответните симптоми, като медикаментозното лечението се провежда с титриране на дозите до получаване на желания ефект (108).

Най-честите симптоми, влошаващи качеството на живот на пациентите, са хроничната умора, тазово-резервоарните и сексуални нарушения, болковите синдроми, когнитивните нарушения, смутената походка, спастицитета и много други (319).

Хроничната умора е симптом с мултифакторна генеза. При нея се препоръчват програми за умерено физическо натоварване с упражнения за поддържане на мускулната сила и тонус, адаптирани към нуждите на пациента, провеждане на физиотерапия и рехабилитация, подобрение на съня, избягване на кофеинови напитки. Медикаментозното лечение се провежда най-често с amantadine в доза до 200 mg и modafinil в максимална дневна доза до 400 mg (90).

При наличие на тазово-резервоарни нарушения е важно да се проведе лечение на подлежаща уроинфекция, ако има такава. При свръхактивен пикочен мехур се прилагат антихолинергични медикаменти - galantamine hydrochloride в максимална доза 30 mg, антимускаринови медикаменти - Tolterodine в максимална доза 4 mg, oxybutynin в доза до 20 mg дневно, приложение на ботулинов токсин. При ретенция на урината се прилагат baclofen в доза до 40 mg, tizanidine в доза 6-12 mg и diazepam в доза до 20 mg (11).

Сексуалните нарушения се повлияват от приложение на фосфодиестеразни инхибитори – sildenafil, vardenafil и tadalafil.

При когнитивни нарушения е необходимо да се адресират подлежащите умора, депресия, нарушения на съня. Медикаментозното лечение е с незадоволителна ефективност. Прилагат се donepezil 10 mg и memantine 20 mg дневно (4).

Спастично повишеният мускулен тонус се повлиява от приложение на baclofen, който е агонист на гама-аминомаслената киселина в доза до 100 mg и tizanidine, който е алфа 2- адренергичен агонист в доза до 32 mg дневно.

При нарушение на походка се прилага fampridine в доза 20 mg дневно. Медикаментът е блокер на калиевите канали, който увеличава реполяризацията, подобрява формирането на акционен потенциал и подобрява нервната проводимостта в увредените аксони (4).

Препоръчва се режим с умерена физическа активност, с избягване на прегряване, дехидратация и преумора, както и диета, богата на полиненаситени мастни киселини и витамин D, бедна на животински мазнини и спиране на тютюнопушенето. Важно е провеждането на физиотерапия и рехабилитация (5).

Използваните медикаменти за симптоматично лечение, заложени в Националния консенсус за диагностика и лечение на множествената склероза, са представени в таблицата по-долу.

Таблица 7. Симптоматично медикаментозно лечение на множествена склероза

<table>
<tr><th colspan="2">Симптом</th><th>Медикамент</th><th>Дневна доза</th></tr>
<tr><td colspan="2">Спастично повишен мускулен тонус</td><td>Tizanidine tabl.
Baclofen tabl.</td><td>2-32 mg
50-100 mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">Интенционен тремор</td><td>Isoniazid tabl.
β-блокери tabl.
Primidone tabl.
Glutethimide tabl.</td><td>800-1200 mg
50-120 mg
125-750 mg
1000-4000 mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">Нарушена походка</td><td>Fampridine tabl.</td><td>20 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Тазово-резервоарни нарушения</td><td>Императивни позиви и инконтиненция</td><td>Galanthamin tabl.
Tolterodine tabl.
Oxybutynin tabl.
Desmopressin fl.
Mirabegron tabl.</td><td>10-30 mg
2-4 mg
10-20 mg
1-4к. в носа 2-3/дневно
25-50 mg</td></tr>
<tr><td>Ретенция</td><td>Baclofen tabl.
Diazepam tabl.</td><td>20-40 mg
10-15 mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">Нистагъм</td><td>Baclofen tabl.
Clonazepam tabl.
Gabapentin tabl.</td><td>50-100 mg
0,5-4,0 mg
2-3 g</td></tr>
</table>

Болки, парестезии и пароксизмални пристъпи	Amitriptyline dr. Gabapentin tabl. Pregabalin caps. Carbamazepine tabl. Clonazepam tabl. Phenytoin tabl. Lamotrigine tabl. Topiramate tabl.	25-75 mg 2-3 g 300-600 mg 200-1200 mg 0,5-4,0 mg 300-400 mg 100-300 mg 100-200 mg
Умора	Amantadine sulfat tabl. Modafinil tabl.	200-300 mg 100-400 mg
Депресия и невропатна болка	Amitriptyline dr. Venlafaxine tabl. Mirtazapine tabl. Duloxetine caps.	25-75 mg 75-300 mg 30-60 mg 30-60 mg
Когнитивен дефицит	Galanthamin tabl. Donepezil tabl.	10-30 mg 5-10 mg
Световъртеж	Dimenhydrinat tabl. Betahistine tabl. Cinnarizine/Dimenhydrinat	75-150 mg 48 mg 60 mg/120 mg

Национален консенсус за диагностика и лечение на Множествена склероза. Двигателни нарушения, 2023, 20, допълнение 1.

3. Същност на епидемиологията

3.1. Епидемиология – определение, цел, задачи и методи

Епидемиологията е науката, която изучава разпространението и детерминантите на свързаните със здравето събития и състояния, в точно определени популации, както и използването на придобитите познания за превенция и контрол на здравните проблеми и състояния (46,65,178,348).

Епидемиологията обединява елементи на клиничните, биологични, социални и екологични науки (57).

Обхватът на епидемиологията е изключително широк и включва изучаването на болестността и заболяемостта на различните здравни състояния и заболявания, техните детерминанти, проучвайки различни рискови и протективни фактори и участие в разработването на потенциални стратегии за превенция и контрол на заболяванията (46).

Следователно, това е науката, която измерва здравето, изучава причините, водещи до неговото влошаване и предлага средства и методи за подобрението му. Това познание се постига чрез изучаването на приликите и разликите между отделните заболявания в различните популации (57,348).

Епидемиолозите се интересуват от здравето, но го изучават индиректно чрез болестта, поради наличието на трудности в директното измерване на здравето (57).

Епидемиологията е фундаментална за общественото здравеопазване наука. Познанието, получено чрез нейните средствата и методи, е изключително полезно в следните направления:

- Разбиране на причините, които обуславят и поддържат заболяванията в различни популации;
- Измерване на тежестта на заболяванията в различни популации;
- Оценка на ефективността на различни интервенции;
- Превенция и контрол на болестите в различни популации;
- Планиране на здравната политика;
- Подпомагане в лечението на заболяванията на индивидуално ниво (57,65,79,178).

Фокус на епидемиологичните проучвания са различни популации, а не отделният индивид. Често използвани популации са тези от конкретен регион или държава, в точно определен период от време. Те са базата, която позволява разпределение в отделни суб-групи – например по възраст и по пол (65).

Основна цел на епидемиологията е идентифицирането на субгрупите в популацията, които са с повишен риск за развитие на заболяването.

С идентифицирането на рисковите групи става възможно приложението на различни превантивни или скринингови методи, насочени към индивиди, които биха имали най-голяма полза от тях. Става възможно да се установят факторите, които повишават риска за развитие на заболяването.

Тези фактори се разделят на две групи.

В първата са фактори, които не могат да бъдат модифицирани – пол, възраст, раса.

Другата група са фактори от околната среда, които могат да се модифицират и така да се намали рискът за развитие на заболяването чрез различни превантивни методи. Такива фактори са затлъстяване, тютюнопушене, начин на хранене и други (79).

Превенцията се разделя на първична, вторична и третична.

Първичната превенция има за цел да предотврати възникването на заболяване и е крайна цел на всички интервенции в епидемиологията.

Вторичната профилактика цели идентифицирането на индивидите, при които болестният процес вече е започнал, но все още липсват ясни клинични симптоми на заболяването, т.е. заболяването е в предклиничната си фаза. Тогава лечението би било най-лесно и ефективно.

Третичната профилактика цели предотвратяване на компликациите при вече развито и диагностицирано заболяване (79).

Приложението на епидемиологичните принципи и методи в клиничната практика води до развитие на нова научна дисциплина – Клинична епидемиология.

Основните цели на клиничната епидемиология са дефиниране и разграничаване на нормалното от анормалното, оценка на точността на диагностичните и скринингови тестове, изучаване на естествения ход и прогнозата на отделните заболявания, както и оценка на ефективността на различни терапевтични и превантивни методи (65,178).

Епидемиологията на хроничните, неинфекциозни заболявания е сравнително нова научна дисциплина, която обединява елементи на клиничната медицина, социалната медицина и епидемиологията на инфекциозните заболявания. Тя разполага със своя собствена философия и изследователски инструментариум за изучаване на причинно-следствената връзка в етиологията на социално – значимите, както и за оценка на риска за възникването им.

Тази наука цели прилагането на методи и концепции за изучаване на различните детерминанти на здравето в популациите, с цел създаване на стратегии и методи за превенция на масовите хронични заболявания.

Епидемиологията на неинфекциозните заболявания цели създаването на теория и обезпечаването на базата за развитие на обществена здравна политика, свързана с профилактика на хроничните, неинфекциозни заболявания (10).

Все по-голямо значение придобива и невроепидемиологията – науката, която изучава разпространението и детерминантите на социално-значимите неврологични заболявания.

Чрез изучаване на заболяемостта, болестността, смъртността и тежестта на отделните неврологични заболявания, невроепидемиологията намира все по-широко приложение в практиката на клиничната неврология, публичното здравеопазване и здравната политика (121).

3.2. Епидемиологични показатели

Според дефиницията на СЗО от 1948 г. здравето се дефинира като „състояние на физическо, ментално и социално благополучие, а не просто отсъствие на заболяване или недъг“ (65,348).

Тази дефиниция, обаче, търпи критики поради затрудненията в определянето и измерването на т.н. „благополучие“. В тази дефиниция здравето представлява абстрактно понятие. По-лесно е да се дефинира заболяването и точно това всъщност измерва епидемиологията, изучавайки здравето (348).

Епидемиологията като наука се нуждае от ясни и практични дефиниции на здравето и болестта, които позволяват лесното измерване на здравните аспекти и възможността за приложението на различни средства за подобрението им (65).

Използват се различни методи и средства за измерване на популационното здраве. За да сме сигурни, че измерваме точно това, което искаме да измерим, е необходимо приложението на ясно и точно дефинирани критерии, които следва да са ясни, недвусмислени и лесни за приложение в различни ситуации и обстоятелства. Различната дефиниция и диагноза на случаите могат да доведат до съвсем различни резултати от търсените (348).

Важен фактор при изчисляването на епидемиологичните показатели, характеризиращи честотата и разпространението на заболяванията, е коректното определяне на участниците в проучването. В идеалния случай това са хората, при които е налице вероятност да развият проучваното заболяване. Тези хора се наричат популация в риск и могат да бъдат разпределени в различни групи по отношение на различни фактори – демографски, географски, фактори на околната среда (65).

Най-често използваните епидемиологични показатели за измерване на честотата на проучваните заболявания са болестност, заболяемост и смъртност (57,65,178,258,292,348).

3.2.1. Болестност

Болестността се определя от общия брой на случаите (болните) от проучваното заболяване, в рисковата популация, в точно определено време (65,178).

Изразява се най-често като пропорция, получена от разделянето на броя на случаите (болните) – номинатор, на общия брой на лицата в популацията в риск - деноминатор. Представя се като брой случаи на 10^n лица (65).

Могат да се изчислят моментна, за определен период от време или доживотна болестност (57).

Моментната болестност дава информация за всички случай на изследвания фактор (заболяване) в точно определен момент, като деноминаторът представлява популацията в риск:

$$\text{Моментна болестност} = \frac{\text{Всички случаи на изследвания фактор (заболяване) в точно определен момент}}{\text{Популация в риск в точно определен момент}}$$

Не винаги е възможно да се определи с точност популацията в риск и в такива случаи се използва броят на лицата в цялата популация (65).

Показателят предоставя информация за това, каква част от популацията е засегната от заболяването на конкретна дата. Оприличава се на моментна снимка, на която става ясно кой страда от заболяването и кой не. Липсва информация за това, кога точно е настъпило събитието (разболяването) (79).

Болестността, изчислена за определен период от време, обединява моментната болестност и заболяемостта (57):

$$\text{Болестност за определен период от време} = \frac{\text{Всички случаи (стари и нови) в определен период от време}}{\text{Осреднена стойност на популацията в риск в определен период от време}}$$

Доживотната болестност дава информация за тази част от популацията, която някога е страдала от проучваното заболяване и представлява крайното продължение на болестността, изчислена за определен период от време (57):

$$\text{Доживотна болестност} = \frac{\text{Всички случаи на хора,които някога в живота си са страдали от проучваното заболяване}}{\text{Популация в риск (в началото на периода)}}$$

Болестността зависи и се определя от няколко фактора, като следното води до нейното повишаване:

- Дълга продължителност на заболяването, в случаи когато се удължава преживяемостта на заболелите, без да е възможно пълното им излекуване;
- Повишаване на броя на новите случаи (повишаване на заболяемостта);
- Имиграция на случаи на заболяването;
- Емиграция на здрави хора;
- Имиграция на лица с повишена вероятност за развитие на заболяването;

- Подобрена диагноза и откриване на заболяването (65,178).

Следните фактори, от своя страна, водят до намаляване на болестността:

- Кратка продължителност на заболяването;
- Висока смъртност от проучваното заболяване;
- Намаляване на броя на новите случаи (намаляване на заболяемостта);
- Имиграция на здрави хора;
- Емиграция на случаи на заболяването;
- Подобрени терапевтични възможности (65,178).

Намаляването на болестността чрез настъпването на смърт или излекуване е от илючително важно значение за клиничната медицина и публичното здравеопазване. Показателят предоставя ценна информация за тежестта на проучваното заболяване и подпомага планирането и вземането на решения от компетентните здравни органи (79).

Болестността не предоставя информация за причините за заболяването, но е изключителна ценна за оценка на необходимостта от превенция и правилно планиране на здравните ресурси (65).

3.2.2. Заболяемост

Изследването на заболяемостта е особено полезно, когато се търси причината за възникване на заболяването. Най-често се представя като годишна заболяемост (178).

Заболяемостта се определя от броя на новите случаи на заболяването, които възникват през точно определен период от време, в една рискова за развитието на заболяването популация (65,79):

$$\text{Заболяемост} = \frac{\begin{array}{c}\text{Брой нови случаи на заболяването,възникващи}\\ \text{за определен период от време}\end{array}}{\begin{array}{c}\text{Брой на индивидите в рисковата популация}\\ \text{за изследвания период}\end{array}}$$

Резултатите се представят като процент (на 100 души), на 1000, 10 000, 100 000 души и т.н.

Заболяемостта измерва събития (преминаване от състояние на липса на заболяване в състояние на поява на заболяването) и следователно измерва и рискът за възникване на заболяването (65). Деноминаторът представя броя на хората, при които е налице риск да развият заболяването и изчисляването на заболяемостта има смисъл, само ако включените в деноминатора индивиди притежават потенциала да станат част от броя на тези в номинатора (79).

Често, не всеки индивид от деноминатора може да бъде проследен за целия период на изследване, защото е отпаднал от проучването поради някаква причина, настъпила е смърт от друго заболяване или друга причина. В такъв случай деноминаторът се представя като сума от времето през което всеки от участниците е бил в риск да развие заболяването и е бил наблюдаван (79).

$$\text{Заболяемост} = \frac{\begin{array}{c}\text{Брой нови случаи на заболяванвто в популацията}\\ \text{за определен период от време}\end{array}}{\begin{array}{c}\text{Сумата от времевите периоди,през които всеки от}\\ \text{участниците е наблюдаван}-\text{за част или целия}\\ \text{период от време}\end{array}}$$

Най-често интервалът от време, през което индивидът е наблюдаван се измерва в човеко-месеци или човеко-години (65,79).

Всеки индивид от проучваната популация в риск допринася към деноминатора една човеко-година (или ден, седмица, месец) за всяка година, през която е бил наблюдаван преди настъпване на заболяването или е отпаднал от проучването поради някаква друга причина. Деноминаторът често се изчислява с приблизителност чрез умножението на средната стойност на популацията в риск и дължината на периода на наблюдение (65).

По-лесен начин за представяне на възникването на заболяванията е кумулативната заболяемост, при която деноминаторът е представен от популацията в риск в началото на проучването (65):

$$\text{Кумулативна заболяемост} = \frac{\begin{array}{c}\text{Брой на новите случаи на заболяването}\\ \text{за определен период от време}\end{array}}{\begin{array}{c}\text{Популация в риск в началото на}\\ \text{проучвания период}\end{array}} (x10^{n})$$

Кумулативната заболяемост най-често се представя като случаи на 1000 души и е полезна за представяне на здравна информация на обществото (65).

Съществува тясна взаимовръзка между болестността и заболяемостта (57,65,178,348).

В една стабилна ситуация връзката между болестността, заболяемостта и продължителността на заболяването се представя от следната формула (178):

$$P/(1-P) = I.D,$$

където P е болестността, 1-P е тази част от популацията, при която заболяването липсва, I е заболяемостта, а D е продължителността на заболяването.

При редки заболявания, при които болестността е ниска, може да се използва следната формула (65,178):

$$P= I.D$$

В определен период от време, когато заболяемостта нараства и изпреварва излекуването или смъртта от съответното заболяване, то тогава болестността също нараства. Освен при увеличаване на заболяемостта, болестността нараства и с нарастване продължителността на заболяването при наличие на подобрени терапевтични възможности и увеличена продължителност на живота при пациентите (258).

3.2.3. Смъртност

Често за изучаване на общественото здраве, епидемиологията използва общодостъпни средства за информация, каквото е смъртният акт. Причината за смъртта се кодира съгласно Международната класификация на болестите, която периодично се ревизира въз основа на получаване на нови знания за нови заболявания или промяна в дефиницията на познатите заболявания. Освен причината за смъртта, в смъртния акт се съдържа и информация за възраст, пол и местоживеене (65).

Заболяемостта и смъртността се представят в една и съща форма, но в първият случай се придобива информация за новите случаи от проучваното заболяване, а във втория – за смъртни случаи (348).

Средногодишната смъртност от всички причини се изразява чрез общия брой на всички починали от всички причини за една година, разделен на средногодишната стойност на цялата популацията (79):

$$\text{Средногодишна смъртност} = \frac{\text{Общ брой на всички смъртни случаи от всички причини за 1 година}}{\text{Средногодишен брой на цялата популация}} \times 100\,000$$

Смъртността може да бъде изчислена и за различни възрастови групи, по пол, етнос, различни нозологични единици и др.

Смъртността от определено заболяване се представя в проценти (%) и представлява броят на смъртните случаи при болните от конкретното заболяване, разделен на броя на болните, страдащи от конкретното заболяване (79,348):

$$\text{Смъртност от определено заболяване} = \frac{\text{Брой на починалите,болни от проучваното заболяване}}{\text{Брой болни,страдащи от проучваното заболяване}} \times 100$$

При изчисляване на смъртността деноминаторът е представен от цялата популация в риск, включваща като болните от конкретното заболяване, така и тази, които не са болни, но са в риск да се разболеят. Деноминаторът при изчисляване на смъртността от конкретно заболяване е представен само от случаи на заболяването. Този показател характеризира тежестта на заболяването (79).

Както стана ясно по-горе, основната информация се съдържа в издадените смъртни актове. Използваемостта на тази информация зависи от множество фактори, включително и точността, с която се определя и вписва причината за смъртта – особено сред възрастните индивиди, при които рядко се извършват аутопсии. Акуратността на информацията, съдържаща се в смъртните актове, зависи и от компетентността на съответните медицински специалисти.

Не всички държави по света разполагат с пълни регистри на смъртните случаи, а не рядко точната причина за смъртта не се оповестява поради най-различни съображения – културни, религиозни и други. Получаването на екзактна информация за причините за смърт е приоритет на здравните власти (65).

3.3. Видове епидемиологични проучвания

Епидемиологията, като основна и комплексна наука на публичното здравеопазване, има за цел да проучи, опише и анализира тежестта на различните заболявания и причините и рисковите фактори за тяхното развитие сред популацията.

Получената информация намира приложение в клиничната и в практиката на публичното здравеопазване за ранно идентифициране на случаите на заболяването (например чрез скринингови програми) и адекватно разпределение на финансовите ресурси в сферата на общественото здравеопазване.

За постигане на тези цели се разработват и прилагат епидемиологични проучвания с различен дизайн и различна доказателствена стойност, като всяко от тези проучвания има своите предимства и недостатъци.

Различните епидемиологични проучвания позволяват да се прави сравнение в натрупания опит за дадено заболяване или здравно състояние по отношение на времето, мястото и засегнатите индивиди.

Резултатите от дадено проучване, при необходимост, могат да бъдат използвани за преминаване в проучване с друг дизайн и съвсем малки модификации са необходими за промяна в дизайна на проучването (57).

Различните видове епидемиологични проучвания се разделят на:

1. Дескриптивни и аналитични проучвания;
2. Ретроспективни и проспективни проучвания;
3. Наблюдателни (обсервационни) и експериментални проучвания (57).

Наблюдателните (обсервационни) проучвания изследват естественият ход на заболяванията (65). При тях изследователят само наблюдава и анализира, но не оказва никакво влияние в естествения ход на събитията (178). Този тип проучвания могат да бъдат дескриптивни или аналитични.

Дескриптивното проучване е първата стъпка в едно епидемиологично изследване и се ограничава в описание на разпространението на проучваното заболяване в популацията.

Аналитичните проучвания анализират взаимовръзката между здравните събития и явления и различни променливи обстоятелства, които оказват влияние върху тях.

С изключение на чисто описателните проучвания, повечето епидемиологични проучвания са аналитични по своя характер.

Наличната дескриптивна информация в различните здравни статистики, обаче, често служи като първоизточник на различни идеи и предположения за бъдещи епидемиологични проучвания (65).

При наблюдателните проучвания изследователят не интервенира върху изследвания фактор, а само наблюдава и описва какво се случва точно сега (срезови проучвания), какво ще се случи в бъдеще (проспективни проучвания) и какво се е случило в миналото (ретроспективни проучвания) (178).

Наблюдателните проучвания са изключително подходящи за изследване на неврологични заболявания с дълъг индукционен и латентен период (19).

3.3.1. Срезови проучвания

При срезовите проучваната информацията се събира в точно определен, ясно дефиниран момент. Могат да се оприличат на моментна снимка на изследваната популация по отношение на здравното състояние и връзката му с различни експозиции.

Намират приложение за определяне на болестността от дадено заболяване и изследване на взаимовръзката на установената болестност с редица променливи експозиции (292).

Този тип проучвания са лесни за изпълнение и са икономически изгодни, тъй като събирането на информацията се случва едномоментно и едновременно (178).

След определяне на популацията, която ще се проучва, се преминава към изследване на наличието или липсата на съответно заболяване и наличието или липсата на съответна експозиция (348). Информацията се набавя с помощта на различни въпросници, интервюта, клиничен преглед и различни параклинични тестове (57).

Срезовите проучвания не са подходящи за изследване на заболявания с кратка продължителност на протичане (309).

Предоставяйки данни за болестността на проучваните заболявания и здравни състояния, този тип проучвания позволяват да се направи оценка на здравното състояние на изследваната популация (65,178).

При възникване на внезапна епидемия от дадено заболяване, срезовите проучвания чрез изследването на заболяването и описание на връзката му с различни експозиционни фактори, е изключително важен първи етап в епидемиологичното проучване на заболяването (65).

Смята се, че срезовите епидемиологични проучвания са сред тези с най-слаб дизайн по отношение на доказателствената стойност за наличие на причинно-следствена връзка между съответното заболяване и експозицията.

Основен недостатък на срезовите проучвания е фактът, че събирането на информация за съответното заболяване и различни експозиции се случва едномоментно, по едно и също време и няма възможност за определяне заболяемостта на заболяванията и различни здравни състояния. Не става ясно дали експозицията предхожда резултата (заболяването) или заболяването обуславя експозицията (обратна причинност) и не могат да се изведат причинно-следствени връзки между експозицията и заболяването (178).

Въпреки това, резултатите от срезовите проучвания по отношение на връзката на проучваното заболяване и различни рискови фактори способстват за предлагане на хипотези, които да бъдат проверени, потвърдени или отхвърлени чрез провеждане на епидемиологични проучвания с по-силен дизайн – проучвания тип случай-контрола или кохортни проучвания (65).

Серийното провеждане на срезови проучвания позволява установяването на налични тенденции в здравния профил на популацията и подпомага здравните власти в планирането и организирането на финансови и други необходими ресурси (79).

На фигура 3 е представен примерен дизайн на срезово проучване (348):

Webb, P., Bain, C. Essential epidemiology. 2nd edition. Cambridge University Press, 2011.

3.3.2. Кохортни проучвания

Смята се че, сред епидемиологичните, наблюдателни проучвания, кохортните проучвания са с най-силен дизайн по отношение доказателствената достоверност при установяване на причинно-следствената връзка между експозицията (изследвания рисков фактор) и крайния резултат (възникване на заболяването) (178).

Основната идея в този тип проучвания е установяването и сравнението на появата на заболяването (заболяемостта) сред две или повече изследвани кохорти (65,178).

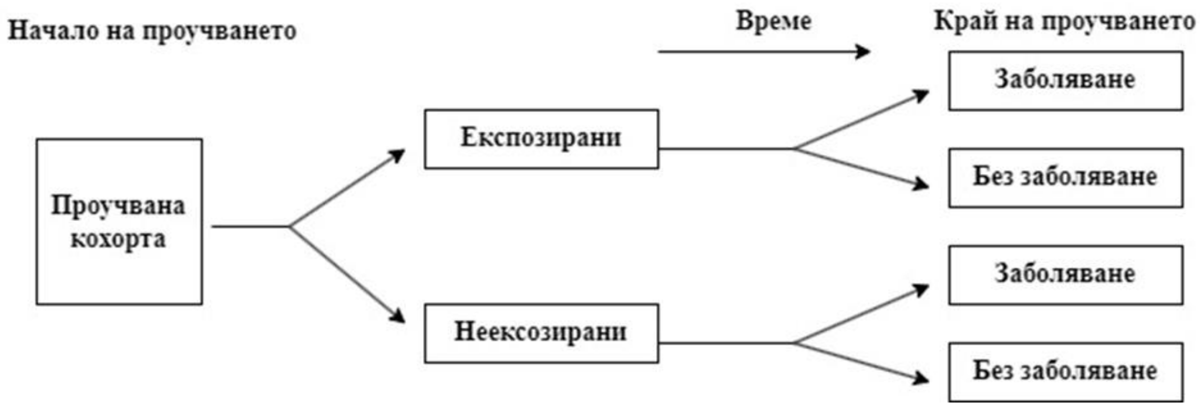
В епидемиологията, кохортата се дефинират като група от хора, които споделят някакъв общ опит, състояние или характеристика. В началото на проучването при всички индивиди в кохортата липсва проучваното заболяване. В последствие се определят две групи (кохорти) - една, при която е налице експозиция на участниците и друга, при която липсва влияние на рисковия фактор (178,292).

При този тип проучвания се проследяват и сравняват група от индивиди (кохорти), при които е налице експозиция на изследвания рисков фактор и друга кохорта, при която липсва такава експозиция. Двете групи – на експонираните и неекспонираните се подбират така, че да бъдат изключително сходни по своите характеристики (пол, възраст, етнос, и др.), различавайки се единствено по наличието или липсата на изследвания рисков фактор (експозиция) (57,65,79,178,292,309,330,348).

В началото кохортата се състои от група здрави индивиди, при които лисва съответното заболяване, които се проследяват и наблюдават за поява на заболяването или група от пациенти, които се проследяват за установяване на изхода от заболяването, т.е. изследва се прогнозата на заболяването. Сравнява се честотата на поява на заболяването в групата индивиди, подложени на влиянието на съответния рисков фактор и групата индивиди, при които такава експозиция липсва.

В началото на проучването и проследяването, при всички участници заболяването трябва да липсва, за да може със сигурност да се докаже, че експозицията предхожда появата на заболяването и така да се установи причинно-следствена връзка между действието на рисковия фактор и появата на крайния резултат (възникване на заболяването) (348).

На фигура 4 е представен дизайн на проспективно кохортно проучване (309):



Stewart, A. Basic statistics and epidemiology: a practical guide. 3rd edition. CRC Press, Taylor & Francis Group, New York, 2016.

Най-често кохортните проучвания намират своето приложение в генерирането и проверката на различни хипотези по отношение на влиянието на различни рискови фактори (експозиции) върху възникването на заболяването (57).

Този тип епидемиологични проучвания са лонгитудинални, проследяващи и проспективни по своята същност, въпреки, че е възможно и дизайнът на едно кохортно проучване да бъде ретроспективен (исторически кохортни проучвания) (57,65,348).

Въпреки, че по своята същност кохортните проучвани са лесни за изпълнение, понякога е налице дълъг латентен период между влиянието на съответния рисков фактор и появата на заболяването, което налага дълго проследяване на участниците в проучването. Този дълъг период на проследяване отнема много време и финансови ресурси (65).

Скъсяване срокът на проучването и намаляване на финансовата тежест се постига чрез прилагане на дизайна на ретроспективните (исторически) проучвания. При тях данните за експозицията и резултата (заболяването) са събрани преди да започне самото проучване. За целта се използват данните от различни налични регистри, които периодично и системно се обновяват – военни, професионални и др. (57,65).

Кохортните проучвания са аналитични по своята същност, използват се за генериране и проверка на хипотези, но получената от тях информация способства и за изследване и проучване на заболяемостта от съответното заболяване и неговият естествен ход на развитие (57).

Кохортните проучвания имат своите предимства и недостатъци (309).

Предимства:

1. Позволяват проследяване на резултата във времето;

2. Позволяват установяване на заболяемостта от заболяването в групата под влияние на рисковия фактор (експозицията) и в групата без експозиция;
3. Подходящи за редки експозиции;
4. Могат да бъдат изследвани ефектите от повече от една експозиция;
5. Репрезентативни по отношение на популацията.

Недостатъци:

1. Могат да отнемат много дълго време при редки заболявания;
2. Заболяванията с дълъг латентен период между експозицията и възникването на заболяването се нуждаят от дълъг период на проследяване за набиране на достатъчен брой случаи на заболяването;
3. Не са подходящи за редки заболявания;
4. Скъпи са;
5. Необходимо е стриктно проследяване на всички участници в проучването, а при дългата му продължителност е възможно част от тях да отпаднат.

3.3.3. Проучвания тип случай – контрола

За разлика от кохортните проучвания, при които участниците се подбират на базата на техния експозиционен статус, след което се проследяват в очакване да развият заболяването, при епидемиологичните проучванията тип случай-контрола се сравняват индивиди, които страдат от изследваното заболяване (случаи) с група от хора, при които заболяването липсва (контроли) по отношение наличието на дадена експозиция в миналото.

Изследва се връзката между заболяването и потенциалните рискови фактори (най-често чрез изчисляване на съотношение на шансовете – OR) и на базата на наличните прилики и разлики се генерират и тестват различни хипотези (57).

В идеалния случай в такъв тип участват само нововъзникнали случаи на заболяването.

Когато, обаче, заболяването е рядко се използват и стари (превалентни) случаи на заболяването. В сравнение с кохортните проучвания, проучванията тип случай-контрола се реализират по-бързо и са икономически по-изгодни.

Подходящи са за едновременното изследване на няколко експозиции (348).

За набиране на случаите на заболяването в проучването могат да се използват различни източници – серии от клинични случаи, различни регистри, както и идентифицираните при проведени кохортни и срезови проучвания случаи (57).

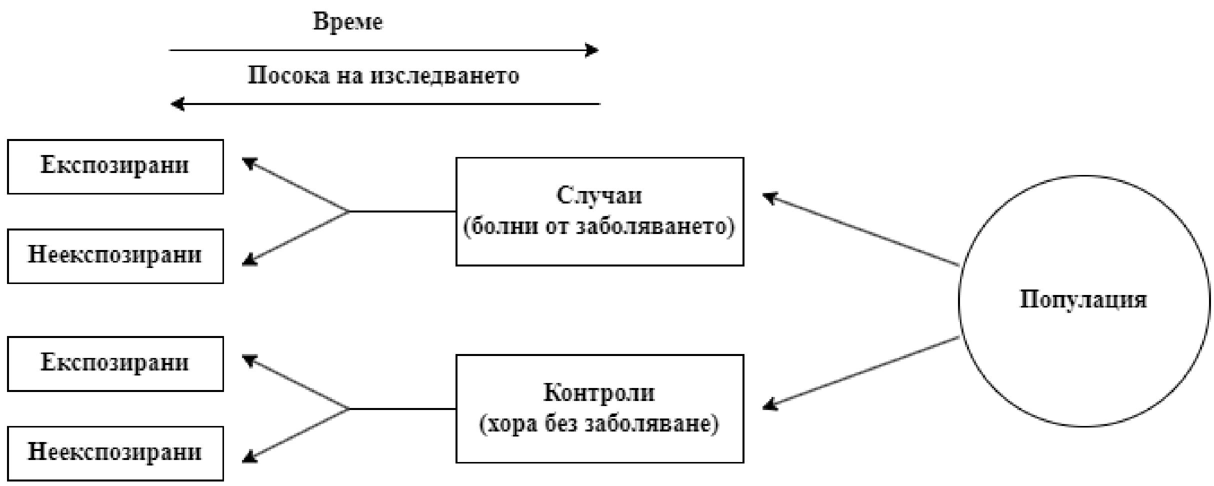
Основен проблем при епидемиологичните проучвания тип случай-контрола е набирането на участниците в контролната група. Контролите следва да бъдат представителна извадка на популацията, от която произхождат случаите и тяхната експозиция на изследвания рисков фактор трябва да бъде същата, като на цялата популация. На практика това означава, че правилно подбраните контроли биха били идентифицирани като случаи, ако заболяването бе налице при тях (270,348).

Проучването тип случай-контрола е ретроспективно по своя характер, защото информацията за крайния резултат (наличие на заболяването) е налице преди събирането на информация за влиянието на проучваната експозиция (рисков фактор).

Намират приложение за установяване на асоциация между рисковия фактор и заболяването, но са с по-слаб дизайн в сравнение с кохортните проучвания по отношение доказването на причинно-следствената връзка между тях. Поради своята икономическа ефективност са широко разпространени в практиката (270).

Често се използват, когато заболяването е много рядко или е налице дълъг латентен период между експозицията и заболяването. Подходящи са за едновременното изследване на няколко рискови фактора при малък брой участници (270).

На фигура 5 е представен дизайнът на едно примерно проучване тип случай-контрола (65):



Bonita, R., Beaglehole, R., Kjellström, T. Basic epidemiology. World Health Organization, 2006

И проучванията тип случай-контрола, както кохортните проучвания, имат своите предимства и недостатъци (309).

Предимства:

1. По-бързи и икономически по-изгодни за провеждане в сравнение с кохортните проучване;

2. Позволяват проучването и изследването на повече от един рисков фактор;

3. Изключително подходящи за редки заболявания;

4. Намират приложение при заболявания с дълъг латентен период между експозицията и заболяването.

Недостатъци:

1. Събирането на информацията се случва ретроспективно, при което е налице възможност за предубеденост по отношение селекцията на участниците и събирането на необходима информация;

2. Трудности при установяване на причинно-следствена връзка между действието на експозицията (рисковия фактор) и крайния резултат (заболяването);

3. Случаите на заболяването обикновено не са представителни за цялата популация, което не позволява изчисляване на заболяемостта на заболяването;

4. Не са подходящи за изследване на взаимовръзката между един рисков фактор и няколко възможни заболявания като краен резултат.

3.3.4. Екологични проучвания. Сравнение между доказателствената достоверност на различните епидемиологични проучвания

Екологичните проучвания, наричани още корелационни, са вид епидемиологични проучвания със слаб дизайн.

При тях обект на проучване са цели популации, а не отделни индивиди. Този тип проучвания са подходящи за генериране на хипотези, но информацията получена от тях не е достатъчна за извеждане на причинно-следствени връзки между различни рискови фактори и заболявания.

Установената при едно екологично проучване взаимовръзка може да се окаже грешна, поради наличие на множество допълнителни и объркващи фактори и обстоятелства (65,178).

На таблица 8 е представено сравнение между различните видове епидемиологични наблюдателни проучвания (65):

	Екологични	Срезови	Тип случай-контрола	Кохортни

Изследване на редки заболявания	+ + + +	_	+ + + + +	_
Изследване на редки експозиции	+ +	_	_	+ + + + +
Тестване на няколко заболявания едновременно	+	+ +	_	+ + + + +
Проучване на няколко експозиции и детерминанти	+ +	+ +	+ + + +	+ + +
Изследване на взаимовръзка във времето	+ +	_	+	+ + + + +
Директно изчисляване на заболяемост	_	_	+	+ + + + +
Изследване на заболявания с дълги латентни периоди	_	_	+ + +	_

Bonita, R., Beaglehole, R., Kjellström, T. Basic epidemiology. World Health Organization, 2006.

3.3.5. Експериментални епидемиологични проучвания. Рандомизирани клинични проучвания

Най-добрият начин за доказване на причинно-следствена връзка в появата на дадено заболяване под влияние на някакъв фактор са експерименталните (интервенционални) епидемиологични проучвания (348).

Експерименталните (интервенционални) проучвания се разделят на рандомизирани клинични проучвания, полеви проучвания и обществени проучвания. Най-често приложение в практиката намират рандомизираните клинични проучвания (65).

Експерименталните проучвания, обикновено са запазени за оценка на вече утвърдени хипотези и проучване на различни медикаменти преди внедряването им в клиничната практика (258).

За разлика от кохортните проучвания и проучванията тип случай-контрола, които целят да установят причинността на заболяванията, то експерименталните проучвания, и в частност рандомизираните клинични проучвания, намират приложение за оценка на ефективността от дадена интервенция (309).

Рандомизираните клинични проучвания са златен стандарт, когато се оценява и анализира ефективността на дадена интервенция (270).

На практика, рандомизираните клинични проучвания могат да се оприличат на едно проспективно кохортно проучване, при което участниците в него се разпределят в групата на експонираните и в групата на неекспонираните на случаен принцип, чрез процес, наречен рандомизация (348).

Рандомизацията на пациентите преследва две основни цели:

1. Разпределение на участниците в две групи (на плацебо групата и на получаващата съответния медикамент група), което се случва непредубедено, тъй като е изключено участието на изследващия екип;

2. Рандомизацията цели равномерно разпределение на допълнителните, объркващи и замъгляващи фактори между двете групи (178).

Включването на участниците в едно такова проучване се случва въз основа на ясно дефинирани включващи и изключващи критерии и след получаване на информирано съгласие от страна на пациентите. След това следва рандомизация на случаен принцип на пациентите или в групата, получаваща съответния медикамент или в групата, получаваща плацебо (178).

Рандомизираните клинични проучвания се планират като двойно слепи, единично заслепени или открити проучвания, за да се избегне предубедеността сред участниците и изследователите.

При двойно-сляпото проучване нито изследователите, нито участниците знаят кой е рандомизиран в плацебо групата и кой в групата, получаваща изследвания медикамент.

При единично-заслепеното проучване изследователят е запознат с това кой получава медикамента за разлика от участниците.

При откритите проучвания и изследователите и участниците са запознати с всички детайли на проучването и знаят кой е в третираната група и кой в плацебо групата (270).

Рандомизираните клинични проучвания също имат своите предимства и недостатъци (309).

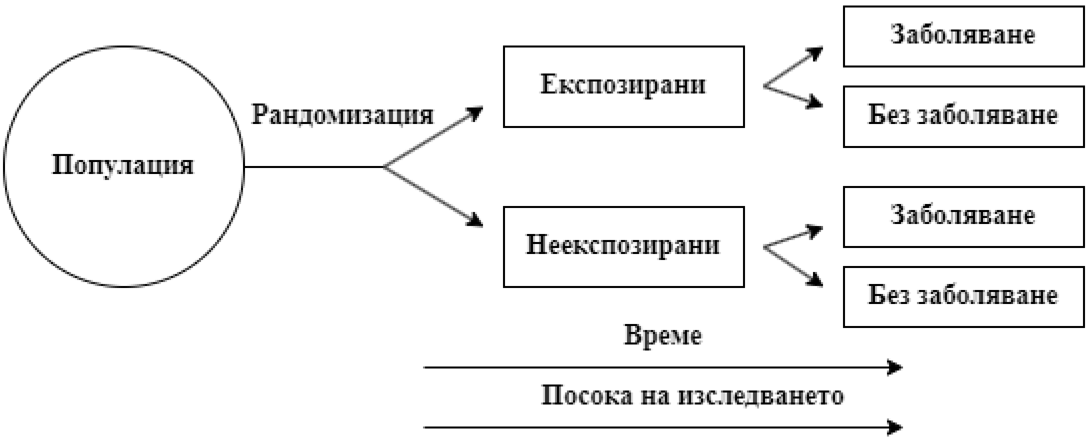
Предимства:

1. Позволяват оценка на нови терапевтични подходи.
2. Имат силна доказателствена достоверност по отношение на ефективността на даден терапевтичен подход.
3. По-слабо влияние на допълнителни, объркващи и замъгляващи фактори.

Недостатъци:

1. Скъпи и сложни за реализация;
2. Участниците (пациентите) имат право да откажат лечение, а къмплайнсът от страна на пациентите може да повлияе резултатите от проучването.
3. Необходимо е съобразяване с множество етични принципи.
4. Необходимо е информирано съгласие от страна на пациента.

На фигура 6 е представен примерен дизайна на едно рандомизирано клинично проучване (348).



Webb, P., Bain, C. Essential epidemiology. 2nd edition. Cambridge University Press, 2011.

4. Основни характеристики на епидемиологията на множествена склероза

Епидемиологичните показатели болестност и заболяемост, свързани с разпространението и честотата на множествената склероза, се изучават изключително интензивно през последните години (344).

Това е едно от най-добре проучените в епидемиологично отношение неврологични заболявания (191).

Множествената склероза е хронично автоимунно възпалително заболяване, което засяга предимно млади хора в трудоспособна възраст и е водеща причина за развитие на нетравматичен, необратим неврологичен дефицит сред младото население. Заболяването е комплексно, развива се при генетично предразположени индивиди, а миграционните проучвания демонстрират водеща роля на факторите от околната среда, които взаимодействайки с генетичните фактори причиняват заболяването (106,287).

Дебютът на заболяването е най-често във възрастовата група между 20 и 40 годишна възраст, като пикът на заболяемостта е около 30 годишна възраст. Женският пол е засегнат два до три пъти по-често в сравнение с мъжкия пол (355).

Болестността е най-висока във възрастовата група около 50 годишна възраст и зависи от продължителността на заболяването (256).

Всичко това демонстрира зависимостта между показателите, измерващи честотата на заболяването – болестност и заболяемост и възрастовата структура на населението на съответната държава (122,192).

Стандартизирането на показателите болестност и заболяемост по възраст и пол прави сравними резултатите от епидемиологичните проучвания, проведени в различни държави (368).

С въвеждане на съвременната модифицираща болестта терапия се променя профилът на пациента, като се увеличава преживяемостта, подобрява се качеството на живот и се забавя значително прогресията на неврологичния дефицит (265).

Въпреки увеличената преживяемост на пациентите с множествена склероза, продължителността на живота при тях е скъсена с около 7-14 години в сравнение с общата популация (220,296,343).

Налице са разлики в смъртността в зависимост от расата/етноса, възрастта и пола, като стойностите са по-високи сред бялото население и сред жените, което най-вероятно се дължи на по-честото засягане на тези групи (32,149,247).

По-кратката преживяемост на пациентите се дължи не само на подлежащия автоимунен процес, но и на влиянието на много други фактори, част от които биха могли да бъдат модифицирани – тютюнопушене, злоупотреба с алкохол, пневмония, инфекции на уринарния тракт, сърдечно-съдови заболявания, неоплазми (172).

Смъртта настъпва на по-късна възраст в резултат на подобрените терапевтични възможности, но въпреки това продължава да е налице по-кратка продължителност на живота в сравнение с общата популация (343).

Множествената склероза се характеризира с неравномерно географско разпределение в световен мащаб. Честотата е по-висока в развитите държави с висок жизнен стандарт, разположени в територии с умерен климат и преобладава сред бялото население. Обратно, заболяването се среща по-рядко в развиващите се държави с нисък стандарт на живот, разположени в територии с тропичен климат и с преобладаващо население от етноси и раси, различни от кавказката (106,191).

Kurtzke описва три зони, в зависимост от честотата на заболяването – ниска, средна и висока. Зоната с висока честота се характеризира с болестност 30 и повече на 100 000 души и в нея той включва държавите от Северозападна Европа, Южна Канада и Северните Американски Щати. В зоната със средна честота и болестност 5-29 души на 100 000 население попадат Южна Европа, Южните Американски Щати и Австралия, а в зоната с ниска честота и болестност под 5 на 100 000 души население попада останалата част на света (202).

По-късно, към зоната с висока честота попадат по-голямата част от Европа, Южна Австралия и Нова Зеландия, в зоната със средна честота попадат Южна Европа, Северна Австралия и част от Латинска Америка. Към зоната с ниска честота на разпространение на множествената склероза спадат държавите от Азия, Африка и Южна Америка (236).

Редица миграционни проучвания показват, че когато даден индивид мигрира от територия с ниска честота на заболяването в територия с висока честота след навършването на 15 години, то той запазва риска на територията от която емигрира. Когато миграцията се случва преди 15 годишна възраст, то индивидът придобива високия риск на новата територия, което се обяснява с влиянието на факторите от околната среда (370).

Типично за епидемиологията на множествената склероза е наличието на географски градиент в северно-южна посока, който се обуславя от нарастването на честотата на заболяването с отдалечаване от екватора.

Тази нехомогенност се обуславя от взаимодействието на три различни фактора – генетичният фонд на различните популации, фактори на околната среда, свързани с географското местоположение и социално-икономическата структура на населението на дадена територия, включително достъпността на медицинските грижи и услуги.

В последните десетилетия редица автори оспорват наличието на такъв географски градиент в северното полукълбо и съхранението му в южното полукълбо, което се обяснява с все по-често прилаганата възрастова стандартизация на показателите болестност и заболяемост към възрастта на дадена референтна популация, както и въвеждането на ясно дефинирани диагностични критерии с висока чувствителност и специфичност (191,192,213).

Не по-малко значение имат подобрената преживяемост на болните с множествена склероза и достъпността до качествени медицински услуги с възможност за провеждане на модифицираща хода на болестта терапия (265).

Kurtzke допуска, че множествената склероза започва своето разпространение по света от т.н. Феноскандинавски фокус на висока честота в Швеция, на изток към Финландия, на юг към континентална Европа и на запад към Норвегия и после Дания. Посоката на това разпространение е причината за наличието на така описания географски градиент (201).

Точните причини за различията в географското разпространение на множествената склероза не са ясни. Важна роля играе и взаимодействието между генетичният фонд на индивидите и факторите от околната среда, като неравномерното разпространение на заболяването предопределя водеща роля на факторите, обусловени от околната среда, което се подкрепя и от миграционните проучвания (201,370).

В началото на XX в. господства вярването, че множествената склероза е заболяване, което преобладава сред мъжкия пол, което най-вероятно е свързано с ролята на мъжа като осигуряващ прехраната на семейството и по-голямата вероятност да бъде диагностициран с множествена склероза при поява на заболяването (191).

След това, през 40-те години на миналия век, започва да се наблюдава трайна тенденция за промяна на съотношението между мъжете и жените и по-късно редица проучвания от много държави (Канада, Германия, Франция, Норвегия) документират ясно увеличаване на честотата на множествената склероза сред жените чрез установяване на все по-високи стойности на заболяемостта сред женския пол (192).

В заключение могат да се изведат следните основни характеристики, типични за епидемиологията на множествената склероза (344):

1. Множествената склероза е заболяване, което се характеризира с неравномерно географско разпространение в световен мащаб, като честотата на заболяването се увеличава с отдалечаването от екватора.
2. Заболяването преобладава сред женския пол.

3. Дебютът на множествената склероза е най-често около 30 годишна възраст.
4. Заболяването преобладава сред бялото население и е значително по-рядко срещано сред другите раси.

Използването на методиката на мета анализа подобрява методиката на невроепидемиологията, осигурява стабилна основа за разбирането на обширна и разнообразна научна литература и позволява извеждането на връзки и зависимости, които не могат да бъдат доловени в изолирано епидемиологично проучване (121).

5. Съвременни тенденции в епидемиологията на множествената склероза

Множествената склероза е едно от най-добре проучените в епидемиологично отношение неврологични заболявания. В последните десетилетия всички епидемиологични проучвания демонстрират нарастване на честотата на заболяването в световен мащаб чрез публикуване на все по-високи стойности на изследваните показателите - болестност и заболяемост (236, 291).

Наблюдава се тенденция за нарастване на болестността и заболяемостта на заболяването в Южна Канада; северните части на САЩ; Северна, Южна и Югоизточна Европа; увеличава се честотата на заболяването сред женския пол и афроамериканците; персистира географският градиент в южното полукълбо. Въз основа на тези данни, редица географски области, които преди са спадали към зоните с ниска и средна честота на заболяването, сега попадат в зоната с висока честота. Нещо повече, болестността и заболяемостта в някои територии с висока честота продължава да нараства (127,236).

През 2008 г. е публикуван първият Атлас на множествената склероза като съвместен проект на Международната федерация по множествена склероза и Световната здравна организация. Целта е да се обедини и анализира епидемиологичната информация от целия свят.

През 2013г. е публикувано второто издание на Атласа и сравнението му с изданието от 2008 г. показва следните резултати (72,316):

1. Общият брой на хората с множествена склероза по света е нараснал от 2,1 милиона души през 2008 г. на 2,3 милиона през 2013 г.
2. Подобрени са здравните грижи и услуги в сравнение с 2008 г. – повишен е броят на неврolозите и наличните МРТ машини.

3. Персистира неравномерният достъп до здравни грижи и услуги, като се задълбочава разликата между добре развитите държави и ниско развитите държави.
4. Броят на различните МС групи и организации е нараснал в световен мащаб в сравнение с 2008 г.

Смята се, че увеличената честота на заболяването за периода 2008-2013 г. може да се обясни с увеличаване на средната продължителност на живота както на болните от множествена склероза, така и на хората в общата популация, нарастващата честота на заболяването в някои държави и на подобрените диагностични възможности (72).

През 2016 г. болните от множествена склероза по света са 2 221 188 (2 033 866 – 2 436 858), което съответства на болестност от 30,1 на 100 000 души. За периода 1990 – 2016 г. стойностите на възрастово-стандартизирана болестност са нараснали с 10,4% (9,1 – 11,8). За същия период най-високи стойности на 100 000 души от населението са установени в Северна Америка – 164,6/100 000 (153,2 – 177,1), в Западна Европа – 127,0/100 000 (115,4 – 139,6) и Австралия – 91,1/100 000 (81,5 – 101,7). Най-ниските стойности са установени в Източна Африка – 3,3/100 000 (2,9 – 3,8), Централна Африка – 2,8/100 000 (2,4 – 3,1) и Океания – 2,0/100 000 (1,71 – 2,29).

Наблюдаван е географски градиент в честотата на множествената склероза, като болестността намалява от север на юг в Северна Америка и Западна Европа и обратно – увеличаване в посока от север на юг в Австралия. Макар да е налице тенденция за намаляване на този градиент той все още е наличен и предложеното от Kurtzke разделение на географските области в такива с ниска-, средна- и висока честота на заболяването все още е валидно, макар и с различни стойности (127).

Има, обаче и автори, които отричат наличието на такъв градиент в северното полукълбо, при наличието му в южното полукълбо (192).

Последното издание на Атлас на множествената склероза 2020 г. показва нарастване на болните с множествена склероза по света от 2,3 милиона на 2,8 милиона през 2020 г. и 2,9 милиона души през 2023 г.

На всеки 3000 души от световното население 1 страда от множествена склероза, а в държавите с висока честота на разпространение на заболяването това число е 1 на всеки 300 души.

На всеки 5 минути някъде по света някой получава диагноза множествена склероза.

Множествената склероза засяга не само възрастните, но и децата, като най-малко 30 000 души с множествена склероза по света са на възраст под 18 години.

Болестността на множествената склероза в световен мащаб се изчислява на 36 на 100 000 от цялото население (317).

Последното издание на Атлас на множествената склероза включва информация от 115 държави, което обхваща около 87% от световното население. Значително по-оскъдни са данните по отношение заболяемостта от множествена склероза, като само 75 държави са предоставили такава информация.

Резултатите и изводите от третото издание на Атласа, сравнени с 2013 г. са следните (341):

1. Болните от множествена склероза в света през 2020 г. са нараснали до 2,8 милиона души. Използвайки същата методология изчисленията са с около 30% по-високи в сравнение с 2013 г. Глобалната болестност от множествена склероза през 2020 г. е 35,9 (95% CI 35,87 – 35,95) на 100 000 души население.
2. Във всяка една част на света се наблюдава нарастване на болестността в сравнение с 2013 г., като само 14% от участващите в двете издания държави са съобщили същите или по-ниски стойности на болестността.
3. Само 75 държави от всички дават информация за заболяемост, което води до стойности от 2,1 (2,09 – 2,12) на 100 000 души годишно. Изчисленията показват, че на всеки 5 минути един пациент се диагностицира със заболяването множествена склероза.
4. Разпознаването на множествената склероза в детска възраст нараства значително като повече от 30 000 деца са диагностицирани със заболяването според данни от 47 държави. През 2013 г. това число е 7000 от 34 държави.
5. В световен мащаб жените са два пъти по-склонни да развият заболяването в сравнение с мъжете, като тази тенденция се наблюдава и в двете издания на Атлас на множествената склероза – това от 2013 и от 2020 г. Въпреки това съотношението жени:мъже достига до 4:1 в някои държави, а в други държави е налице удвояване на съотношението в сравнение с 2013 г.

И в последното издание на Атласа стойностите на болестността варират значително в различните световни региони, като за Европа най-високи стойности са установени в Сан Марино – 337/100 000 души население; в Германия – 303/100 000 и Дания – 282/100 000. Сан Марино и Германия имат най-високата болестност, следвани от Съединените Американски Щати със стойност 288/100 000. За сравнение няколко държави в Европейския регион обявяват стойности под 40/100 000 души население.

Болестността се е удвоила и дори утроила в следните държави – Аржентина, Китай, Египет, Германия, Ирак, Израел, Либия, Палестина, Сърбия, Шри-Ланка, Тайланд и Съединените Американски Щати (317).

В последното издание на Атлас на множествената склероза нарастване на болестноста е установено за района на Средния Изток и Северна Африка, Руската Федерация, Канада, Австралия и редица европейски държави – Дания, Германия, Полша и Обединеното Кралство.

Наблюдаваната тенденция се дължи на по-ранната диагноза на базата на ясни диагностични критерии и подобрената преживяемост на болните, подобрения достъпът до здравни грижи и наличието на модифицираща хода на болестта терапия и по-доброто определяне на случаите на заболяването (341).

6. Рискови фактори за развитие на множествената склероза

В опитите да бъдат проучени и анализирани етиологичните фактори за развитие на заболяването множествена склероза и детерминантите, определящи клиничният ход на протичане на заболяването, ключова роля има науката епидемиология.

На упоритият труд на няколко поколения епидемиолози дължим познанието за взаимодействието между различни генетични фактори, фактори от околната среда и фактори, свързани с поведението и начина на живот на индивида и тяхното влияние върху риска за развитие на заболяването (305,362).

В литературата отриваме множество проучвания, изследващи различни фактори като потенциално рискови за развитие на множествена склероза – различни инфекции и ваксинации, коморбидност, операции, травми и инциденти, експозиция на разнообразни токсични субстанции (12,45,313).

Най-интензивно в това отношение се проучва ролята на Epstein-Barr (EBV) вируса, околната ултравиолетова радиация и нивата на витамин Д, тютюнопушенето и свързания с Главния комплекс на тъканната съвместимост (MHC) локус HLA DRB1*1501. Въпреки множеството проучвания в областта, все още факторите, водещи до възникване на заболяването и определящи клиничния ход на протичане на болестта остават не напълно изяснени (305).

Някои от факторите на околната среда биха могли да бъдат модифицирани и подобреното научно познание за тях би способствало за един нов и по-ефективен клиничен подход в работата с пациенти с множествена склероза, с оглед евентуална превенцията и дефинитивно лечение на заболяването (31).

6.1. Роля на генетичните фактори в развитието и протичането на множествената склероза

Връзката между множествената склероза и генетичните особености на индивидите е добре позната на научната общност от десетилетия (41,89,137).

Генетиката на множествената склероза е комплексна. Заболяването е полигенно и мултифакторно, а унаследяването не следва обикновенния Менделеев модел на моногенните заболявания (4).

Доказателство за генетичната компонента в етиопатогенезата на заболяването може да бъде открито в по-високата честота сред роднини на пациенти с множествена склероза, високата конкордантност при монозиготни близнаци и в разликите в честотата сред различните етнически групи (161).

В редица проучвания сред монозиготните или още идентичните близнаци е налице значително по-висока конкордантност (25-30%) в сравнение с дизиготните близнаци (3-7%). С тази разлика може да се обясни ниската пенетрантност на заболяването.

Анамнеза за фамилна обремененост е налице в около 15-20% от пациентите с множествена склероза, като тази стойност е значително по-висока в сравнение с общата популация.

Доживотният риск за развитие на заболяването при роднини от първа линия на пациент с множествена склероза е изчислен на около 3%, което е 3 пъти по-висок възрастово-стандартизиран риск в сравнение с роднини от втора и трета линия и 10 до 30 пъти по-висок риск в сравнение с общата популация.

Рискът за възникване на заболяването е значимо по-висок, ако и двамата родители са болни, както и при братя и сестри споделящи общи родители в сравнение с полу-братя и полу-сестри. При доведените братя и сестри, както и при осиновени деца в семейството, рискът е сходен с този на общата популация (271).

Фамилност сред пациентите с множествена склероза в световен мащаб е налице при около 12,6% от тях (150).

Национално проучване, проведено в Швеция, изследва наличието на фамилност при пациенти с ранно и късно начало на заболяването, като не намира статистически значима разлика между двете групи (308).

Множествената склероза се развива сред индивиди с наличие на генетична предиспозиция, а тази предиспозиция в кавказката раса се определя от наличието на HLA DRB1 ген в локуса на Главния комплекс на тъканната съвместимост (MHC) и по-конкретно на алела HLA DRB1*1501 в клас II на същия локус, разположен върху късото рамо на 6-та хромозома (6p21) (161, 271).

Сред населението на Сардиния е установена асоциация между възприемчивостта към заболяването и хаплотип HLA-DR4, а сред северноевропейската популация – с HLA-DR2 (259).

Вторият по важност ген в патогенезата на множествената склероза е HLA A*02 в клас I и е свързан с протективен ефект (259,347).

HLA-DRB1*100110 и HLA-DRB1*010111 алелите също имат протективен ефект сред иранската и испанската популация респективно (252).

HLA гените кодират полиморфни повърхностни клетъчни гликопротеини, които участват в имунната регулация чрез разпознаването на чужди интрацелуларни (клас I) или екстрацелуларни (клас II) протеини (271).

Първото проучване, изследващо целия геном в търсене на асоциации със заболяването, е проведено през 2007 г. от Международния консорциум за изследване генетиката на множествената склероза. Това проучване установява първата геномна асоциация със заболяването извън MHC локуса – rs12722489 в първия интрон на IL2RA. Този ген кодира α веригата от рецептора на интерлевкин-2 (271).

В последствие се установяват над 200 такива генни локуси, извън MHC, които са отговорни са наличие на генетична предиспозиция, но обуславят едва около 20% от генетичния риск за развитие на заболяването множествена склероза (31,347).

6.2. Тютюнопушенето, консумацията на кафе и алкохол като рискови фактори за развитие на множествена склероза

Евентуална връзка между тютюнопушенето и рискът за развитие на множествена склероза се обсъжда в научната литература от десетилетия (239,252,255,358).

Редица автори проучват влиянието на тютюнопушенето и установяват, че ефектът е дозо-зависим - с увеличаване интензивността на пушенето се увеличава и рискът за развитие на заболяването, като рискът е по-голям сред мъжете пушачи, в сравнение с жените пушачи (35,280).

Тютюнопушенето оказва негативен ефект не само при възникване на заболяването, но и върху протичането и прогресията му, като рискът за преминаване на пристъпно-ремитентната форма на множествена склероза в стадий на вторична прогресия, както и преминаването на клинично изолираният синдром в дефинитивна множествена склероза е по-висок при пушачите в сравнение с непушачите (86,331).

Интерсено наблюдение е, че заедно с повишаване на риска за възникване на заболяването, тютюнопушенето предизвиква и продукция на неутрализиращи антитела срещу различни медикаменти, използвани в лечението на множествената склероза като natalizumab и интерферони (21).

Механизмите, по които пушенето оказва своето влияние могат да бъдат най-различни, като се обсъждат съдови ефекти, влияние върху имунната система, повишена продукция на азотен оксид, повишена честота на респираторните инфекции, невротоксичен ефект на цианидите и други субстанции в тютюневия дим (35,86).

Възможно е тютюнопушенето да оказва своя ефект чрез модифициране на белодробните протеини и стартиране на автоимунни механизми, насочени срещу антигените на централната нервна система при генетично предразположени индивиди.

Експериментални проучвания показват данни, че тютюнопушенето оказва влияние върху и засилва генетичната предиспозиция при наличие на определени генетични компоненти (DRB1 и HLA-A) (280).

Рискът е по-висок не само при активните пушачи, но и при пасивното тютюнопушене, експозицията на тютюнев дим пренатално, както и при бившите пушачи (98).

Критичният период, в който тютюнопушенето оказва своите ефекти, не е напълно изяснен. Някои автори не установяват връзка между възрастта и тютюнопушенето, докато според други най-голямо е влиянието на този фактор при подрастващите (31,146).

Интересно е обстоятелството, че никотинът всъщност има протективен ефект върху риска за развитие на множествена склероза, което показва, че повишеният риск се дължи на тютюневия дим (154).

Консумацията на кафе и алкохол също се проучва като фактор, играещ роля в развитието на заболяването (13,31,134,171).

Умерената алкохолна консумация се характеризира с противовъзпалителен ефект, което се дължи на повишените нива на интерлевкин-10 и потискане на моноцитния проинфламаторен отговор. Налице е обратно-пропорционална зависимост между умерената алкохолна консумация и маркерите за възпаление. За разлика от ниската до умерена консумация, алкохолната злоупотреба се характеризира с имуносупресия и повишен риск за инфекции (342).

Резултатите в литературата са противоречиви (365). Hedström и колектив установяват наличие на обратно-пропорционална връзка между алкохолната консумация и риска за множествена склероза (153). За сравнение, Massa и колектив не установяват наличие на статистически значима връзка между двата фактора (232).

Консумацията на кафе понижава риска за развитие на заболяването, което най-вероятно се дължи на нервнопротективния ефект на кофеина (155).

Това може да се обясни с биологичния ефект на кофеина върху аденозиновите рецептори на невроните, глиалните клетки и макрофагите и измествена на имунните отговори в посока противовъзпалително действие (171).

6.3. Вирусът на Epstein-Barr в етиологията и патогенезата на множествената склероза

Според хигиенната хипотеза експозицията на множество различни инфекциозни причинители редуцира риска за развитие на множествена склероза чрез модулиране на имунните механизми и изместването им в посока към Th2 и Т-регулаторните клетки, намалявайки по този начин проинфламаторното действие на Th1-клетките и тяхното участие в клетъчния имунитет.

Чрез тази хипотеза се прави опит да се обясни географското разпространение на заболяването. Инфектирането с често срещани вируси е типично за малките деца в териториите с тропичен и субтропичен климат, където честотата на заболяването е ниска, а в териториите с умерен климат, спадащи към зоната с висока честота на заболяването, инфектирането става в по-късна детска възраст и при подрастващите (35,158).

Следователно, според хигиенната хипотеза, честотата на разпространение на множествената склероза е ниска в развиващите се държави, увеличава се с подобрение на социално-икономическия статус и е най-висока при анамнеза за прекарана инфекциозна мононуклеоза (34,205).

Идеята, че множествената склероза има инфекциозна генеза датира от началото на XIX в. и за първи път е предложена от Rierre Marie, студент на Charcot.

Проведените са множество проучвания, които подкрепят или отхвърлят един или друг инфекциозен причинител, но като най-вероятен кандидат остава вирусът на Epstein-Barr (266,326).

Много научни данни подкрепят инфекцията с EBV като силен рисков фактор за развитие на множествена склероза, докато при индивидите, които са серонегативни по отношение на вируса, честотата на заболяването е изключително ниска.

Предполага се, че имунната дисрегулация, причинена от инфектирането с вируса при предразположени индивиди участва в патогенезата на заболяването (45,87).

Вирусът на Epstein-Barr (EBV) е двойно верижен ДНК вирус от семейството на херпесните вируси, който инфектира около 90% от общата популация в първата декада от живота и персистира латентно и доживотно в В-паметовите клетки. Възможно е реактивиране на вируса при определени условия.

Първичната инфекция обикновено се случва в ранна детска възраст и протича асимптомно. Когато инфектирането се случва в по-късна възраст, при подрастващи и при възрастни, заболяването протича като остра инфекция с фебрилитет и се нарича инфекциозна мононуклеоза (6,45).

Хората с повишени титри на anti-EBV антитела имат повишен риск за рзвитие на множествена склероза, като нарастването на титъра обикновено предхожда с няколко години клиничната изява на заболяването (239). Мета-анализ демонстрира силна връзка между рискът за развитие на множествената склероза и инфекцията с вируса на Epstein-Barr, което се обуслява от наличието на анти-VCA IgG, анти-комплекс EBNA IgG, и анти-EBNA-1 IgG антитела (87).

Епидемиологията на причиненото от EBV заболяване инфекциозна мононуклеоза съвпада с епидемиологията на множествената склероза (6,301). Пациентите с анамнеза за прекарана инфекциозна мононуклеоза са с 2 до 3 пъти по-висок риск за развитие на множествена склероза (34).

Механизмите, обуславящи връзката между инфекцията с EBV и заболяването множествената склероза, могат да се обяснят с молекулна мимикрия, увреждане на ЦНС от EBV специфични Т-клетки, индуциране на имунен отговор от EBNA-1 антиген, хронична инфекция на В-клетките и индиректно чрез активиране на ендогенни човешки ретровируси (31).

Открити са и редица серонегативни пациенти с множествена склероза, което отхвърля EBV като причинител на заболяването, но същият продължава да се обсъжда като остава рисков фактор за развитие на заболяването (209,326).

6.4. Роля на витамин Д, околната слънчева УВ-радиация и сезон на раждане в протичането на множествена склероза

В редица епидемиологични проучвания се обсъжда евентуална връзка между множествената склероза, нивата на витамин Д и УВ-радиацията от околното слънчево греене, изхождайки от неравномерността в разпространението на заболяването с наличие на географски градиент (31,34).

Основен източник на витамин Д за човешкия организъм е околната слънчева светлина (по-конкретно УВ-В радиацията). Други източници с по-малко значение са пълномаслените млечни продукти, зърнените храни, консумацията на риба и приемът на витаминни добавки (352).

Продължителността на слънчевото греене се определя от географската ширина. Хипотезата, че дефицитът на витамин Д обуславя повишен риск за развитие на множествена склероза, се използва за обяснение на наблюдавания географски градиент в разпространението на заболяването (35).

Слънчевата светлина, с нейния ефект върху кожата, е необходима за синтезирането и конвертирането на витамин Д в активен метаболит, което създава затруднения в интерпретацията и разграничаването между техния ефект, тъй като и за двата фактора се предполага протективен ефект по отношение развитието на множествената склероза (21).

Възможно е слънчевата радиация и витамин Д да реализират своите действия по различни и независими един от друг механизми (277,303).

Това се подкрепя от наблюдението, че честотата на заболяването е ниска сред хората с тъмен цвят на кожата, населяващи тропичните райони, където слънчевата радиация е в изобилие, но серумните нива на витамин Д са традиционно по-ниски в сравнение с бялото население. Тези факти обуславят водеща протективна роля за слънчевата светлина, в сравнение с нивата на витамин Д (204).

Друго проучване, проведено на територията на държави с висока честота на заболяването (Норвегия, Канада и Сардиния), изследващо зависимостта между слънчевата радиация и риска за развитие на множествена склероза, установява, че хората, които до 15 годишна възраст са прекарвали най-малко време на открито и са използвали слънцезащитни средства, имат най-висок риск да развият множествена склероза (223).

Витамин Д притежава изразена имуномодулаторна активност (134,352).

Предполага се, че ролята му във вторичните лимфоидни тъкани и ЦНС е противовъзпалителна, както и, че притежава невро- и миелин протективни и миелин регенеративни ефекти в централната нервна система (31).

Ефектите на витамин Д в човешкия организъм се реализират чрез взаимодействие с вътреклетъчен рецептор (VDR). Този рецептор е разположен в различни тъкани и органи в организма, включително в клетки на имунната система – моноцити, дендритни клетки и В-клетки.

Активната форма на витамин Д оказва влияние върху имунната система чрез няколко различни механизми – инхибиране на пролиферацията на CD4+ клетките, увеличаване броя на клетките, секретиращи противовъзпалителни цитокини като интерлевки-10 (IL-10), инхибиране на клетките, секретиращи проинфламаторните цитокини IL-6 и IL-17, както и индуциране действието на Т-регулаторните клетки (87).

Типично за пациентите с множествена склероза е наличието на ниски серумни нива на витамин Д, но това може да бъде свързано и с промяна в начина на живот с напредване на инвалидизацията (303).

При болни с клинично изолиран синдром, рискът за преминаване на заболяването в клинично сигурна множествена склероза е повишен при ниски серумни нива на витамин Д. Ниски са нивата и при наличие на пристъп на заболяването, като се повишават в периода на ремисия (22).

В редица проучвания се съобщава за наличие на връзка между сезона и месеца на раждане и риска за развитие на множествена склероза.

Има наблюдения, че родените през пролетните месеци са с по-висок риск за развитие на множествена склероза, а при родените през есента рискът е по-нисък, като тези наблюдения са валидни както за северното, така и за южното полукълбо (43,105,107,243,268,310).

Този ефект с обяснява с връзката на множествената склероза със слънчевото греене, наличния географския градиент, серумните нива на витамин Д в детска и тинейджърска възраст, както и майчините нивата на витамин Д по време на бременността (43,107,323).

Други автори не установяват връзка между месеца на раждане и множествената склероза (110,339), а трети намират наличие на такава връзка само в държави, за които е характерна висока честота на разпространение на заболяването (323).

6.5. Роля на затлъстяването и начина на храненето за развитие на множествена склероза

Установена е връзка между затлъстяването, изразено чрез BMI, и риска за развитие на заболяването множествена склероза (21,152,358). Наднорменото тегло в ранните етапи от живота (от детството до млада възраст) се обсъжда като евентуално подлежащ на модифициране рисков фактор и интензивно се проучва (35,47).

Hedström и колектив установяват, че наднорменото тегло около 20 годишна възраст обуслява повишен риск за развитие на множествена склероза в сравнение с хората с нормално тегло и BMI между 18,5 и 21 kg/m^2. BMI над 27 kg/m^2 повишава двукратно съответния риск. Не е установена статистически значима разлика между двата пола (157).

По-късно същият колектив публикува данни, че основният рисков фактор е наднорменото тегло сред подрастващите и тинейджърите, а не толкова наднорменото тегло в малката детска възраст (156).

Точният механизъм, по който наднорменото тегло повишава риска за развитие на заболяването не е напълно изяснен.

Пълните хора имат ниски серумни нива на витамин Д, като между мастната тъкан и концентрацията на витамина се намират в обратна пропорционална зависимост (35,288).

В резултат на наднорменото тегло в организма настъпва хронично възпалително състояние, което е особено типично за женския пол (288).

Настъпва дисрегулация в имунните механизми с изместване на имунния отговор в проинфламаторна посока и потискане функцията на антиинфламаторните механизми. Променя се и пропускливостта на кръвно-мозъчната бариера (171).

По-нови проучвания демонстрират и наличие на взаимодействие между затлъстяването и различни гени от Главния комплекс на тъканната съвместимост (MHC), като наличието на наднормено тегло в асоциация с HLA-DRB1*15:01 повишава осем пъти рискът за развитие на заболяването (239). Когато е налице наличие на HLA-DRB1*15:01 и отсъствието на HLA-A*02, рискът се повишава 16 пъти (31).

Диетата също е обсъждана като фактор, играещ роля във възникването на множествената склероза. Обсъжда се връзка между консумацията на месо и колбаси с животински произход и рискът за развитие на заболяването (208).

В проучване, проведено от Bäärnhielm и колектив, се установява намален риск за развитие на заболяването при повишена консумация на по-мазни риби. Предполага се, че протективният ефект се дължи на състава на тези риби, като за най-вероятен кандидат е обсъждан витамин Д (36).

Друго проучване показва резултати, че консумацията на полиненаситени мастни киселини е в обратно пропорционална връзка с развитието на заболяването. Следователно начинът на хранене и диетата също биха могли да бъдат потенциални фактори, които ако се модифицират би се променил рискът за множествена склероза (60).

6.6. Други, по-рядко обсъждани, рискови фактори за развитие на множествена склероза

В литературата откриваме множество проучвания, изследващи влиянието на социално-икономическия статус върху риска за развитие на множествена склероза, повечето от тях с противоречиви резултати (52).

Високият социално-икономически статус се свързва с по-добър достъп до здравни грижи и услуги и по-голяма вероятност за поставяне на диагнозата. Авторите на някои проучвания го свързват с повишен риск за множествена склероза (138).

Други автори, обратно, намират връзка между повишения риск с нисък социално-икономически статус и ниска степен на образованост, което обясняват с наличието на хроничен стрес сред тези пациенти, което води до дисрегулация на имунните отговори в организма (61,69).

Повишен риск се установява и сред работещите на смени, който се обяснява с нарушения в циркадния ритъм и наличие на сънна депривация (21,158).

Като рисков фактор се проучва и чревната микробиота, с нейния състав и разпределение, като потенциален индуктор на автоимунен отговор, насочен към централната нервна система. Категоричност в резултатите за момента липсва (134,245,300).

Като етиологичен фактор за възникването и развитието на множествена склероза в близкото минало е обсъждано наличието на хронична церебро-спинална венозна недостатъчност, за лечението на която се прилага лечение чрез перкутанна транслуминална ангиопластика. Днес тази концепция се отхвърля от научната общност (199,206).

Някои заболявания се срещат по-често сред пациентите, страдащи от множествена склероза, и се асоциират с по-висока инвалидност (171).

Tettey и колектив установяват по-висока честота на артериална хипертония, дислипидемия, псориазис, екзема, астма и анемия в сравнение с общата популация (315).

Най-често се проучват автоимунните заболявания и карциномите (227).

Автоимунните заболявания се срещат често сред пациентите, като псориазисът и автоимунния тиреоидит се характеризират с най-висока честота (230). Повишена е честотата и на тревожно-депресивния синдром (62).

Безспорно доказан рисков фактор за множествена склероза, който обаче не подлежи на модификация, е полът. Заболяването се среща 2 до 3 пъти по-често сред женския пол, а в последните години се съобщават и данни за увеличаване на заболяемостта сред жените (224).

Използването на обща методология за изследване на рискови фактори сред различни държави от целия свят би позволило сравнимост на резултатите при редуциране на необходимия финансов ресурс (133,222).

7. Разпространение на множествената склероза по света

От последното издание на Атлас на множествената склероза става ясно, че през 2023 година в света живеят около 2,9 милиона души, страдащи от множествена склероза.

Средната болестност е 37/100 000 и е изчислена по данни, предоставени от 115 държави. Заболяемостта по данни предоставени от 75 държави е 2,1/100 000 (317).

7.1. Епидемиология на множествената склероза в Северна и Южна Америка

Честотата на множествената склероза в Северна Америка е сред най-високите в света. Общата болестност за Американския континент се изчислява на 111/100 000, а общата заболяемост – 4.8/100 000 (317).

Последните епидемиологични проучвания в Канада показват болестност 290/100 000 и заболяемост 14/100 000 (131,317).

Болестността в отделните райони на страната варира от 56,4/100 000 в Newfounland през 1985 г. до 298/100 000 в Saskatoon през 2005 г. Най-високи стойности за заболяемостта се съобщават за района на Alberta – 20,6/100 000 през 2002 г. до 23,9/100 000 през 2004 г. (118, 165).

Kingwell et al. описват нарастване на болестностността в British Columbia за периода 1991-2010 г. от 78,8/100 000 до 179,9/100 000 при относително стабилни стойности на заболяемостта от 7,8/100 000 (188). Rotstein et al. също установява увеличаване на болестността при относително стабилни стойности на заболяемостта (293).

Болестността и заболяемостта са по-ниски сред коренните жители в сравнение с останалото население (229).

Болестността сред иранските имигранти живеещи в Канада е по-висока в сравнение с живущите в Иран – 79/100 000 (145). Amankwah et al. прогнозират, че болестността в Канада ще продължава да нараства, достигайки стойности 430/100 000 през 2031 г. (30).

Последните данни за Съединените американски Щати показват болестност 288/100 000 и заболяемост 7,9/100 000.

В различните райони, при предходни проучвания, болестността варира от 39,9/100 000 в Lubbock, Texas до 191,2/100 000 в Olmstead County, Minnesota, като стойности на заболяемостта се съобщават само за Olmstead County – 7,3/100 000 (118,165,250).

Най-високи стойности за болестността в страната се съобщават през 2010 г. - 309,2/100 000. За сравнение през 2012 г. се съобщава болестност – 149,2/100 000, като изследването се провежда сред различни популации от населението в зависимост от техния застраховател (104).

За Мексико се съобщават следните стойности: болестност – 15/100 000 и заболяемост 0,1/100 000 (317). Най-висока болестност в страната е установена в град San Pedro Garza Garsia в щата Nuevo Leon, който е разположен в близост с границата на САЩ – 30/100 000 души (237).

В района на Централна Америка и Карибския басейн най-висока болестност се установява в Куба – 15/100 000, а най-ниска в Никарагуа – 1/100 000. Заболяемостта е най-висока в Панама – 0,6/100 000, а най-ниска в Хондурас и Никарагуа – 0,1/100 000. Липсват данни за заболяемостта в Коста Рика, Куба и Доминиканската република (317).

Cristiano et al., изследвайки епидемиологията на множествената склероза в Латинска Америка, установяват, че болестността се движи между 0,75/100 000 и 38,2/100 000, заболяемостта варира между 0,15/100 000 и 3/100 000 (94,95).

Бразилия е държава с голяма територия и се характеризира с разнообразно и географско и демографско разпределение на населението (333).

За страната се съобщават стойности на болестността, вариращи от 1,36/100 000 в Recife до 27,2/100 000 в Santa Maria (96). Най-високи стойности се установяват в Rio De Janeiro – 30,7/100 000 (75).

В Аржентина се наблюдава нарастване на заболяемостта сред жените от 1/100 000 до 4,9/100 000 за периода 1992-2013 г. (93).

Болестността в Buenos Aires през 2014 г. е 38,2/100 000 (92,249), а в Salta City - 23,8/100 000 (238).

Ниски стойности за болестността се съобщават за Колумбия – 4,41/100 000, Панама – 5,24/100 000, Еквадор – 5,05/100 000 (324) и Чили – 5,69/100 000 (103). Наблюдава се нарастване на заболяемостта сред жените в Пуерто Рико (83).

Според последните публикувани данни най-висока е болестността в Пуерто Рико – 95/100 000, а най-ниска в Еквадор – 4/100 000. Заболяемостта също е най-висока в Пуерто Рико – 6,3/100 000, а най-ниска в Колумбия – 0,5/100 000 (317).

7.2. Епидемиология на множествената склероза в Азия и Африка

По-голяма част от територията на Азия и Африка, според класификацията предложена от Kurtzke, попада в зоната с ниска честота на множествена склероза, но в последните години се съобщават стойности, типични за зоните със средна и дори висока честота на заболяването (203).

Срезово проучване, проведено в периода 2010-2013 г. в Кувейт, установява болестност 85,05/100 000 и заболяемост 6,88/100 000 (28). През 2018 г. същият колектив съобщава болестност 104,88/100 000 при относително стабилизиране на заболяемостта – 6,4/100 000 (29).

За Дубай се съобщават стойности на болестност от 54,77/100 000 и заболяемост – 6,8/100 000 (63,169). В Абу Даби Schiess et al. установяват болестност 57,09/100 000, която след възрастова стандартизация нараства на 64,44/100 000 при възрастово-стандартизирана заболяемост – 6/100 000 (297).

Болестността в Катар през 2010 г. е 64,57/100 000 (99,203).

По-ниски стойности се съобщават за Саудитска Арабия – 25/100 000, Йордания – 42/100 000, Оман – 4/100 000 (159).

Най-много епидемиологични проучвания изследват разпространението на множествената склероза в Иран, където са установени и най-високите стойности на болестност и заболяемост (356).

В системен обзор Etemadifar et al. установяват болестност в страната, варираща между 5,3/100 000 и 74,28/100 000 (117).

През 2013 г. се съобщава болестност 54,51/100 000 със заболяемост 5,87/100 000 (115).

За периода 1982-2016 г. Moghaddam et al. съобщават болестност 30,48/100 000 и заболяемост 1,4/100 000 (244).

През 2015 г. в Техеран болестността е 115,94/100 000, като сред жените болестността е 197,21/100 000, а сред мъжете 63,23/100 000 (113).

През 2018 г. болестността в Техеран нараства до 137,6/100 000 (26).

В литературата откриваме и доста публикации, посветени на болестността сред ирански емигранти в други държави. Установени са стойности, вариращи от 21/100 000 в Индия до 433/100 000 в Канада (248).

Системен обзор и мета анализ, обхващащи периода 1985-2018 г., установяват обща болестност за района на целия Персийски залив от 39,31/100 000 при заболяемост в размер 5,03/100 000 (116).

През 2018 г. Cheong et al. правят системен обзор на оскъдните епидемиологични проучвания, посветени на множествената склероза в Тихоокеанския регион на Азия и установяват стойности за болестността вариращи между 5 и 20 на 100 000 (81).

В Япония, провинция Tokachi, през 2001 г. болестността е 8,6/100 000, през 2006 г. – 13,1/100 000, а през 2011 г. – 16,2/100 000. В същия регион се наблюдава и нарастване на заболяемостта – от 0,17/100 000 за периода 1980-1989 г. до 0,77/100 000 през 2000 - 2009 г.

Наблюдава се вариабилност в болестността в различните региони на страната – 1,3/100 000 в Kumamoto до 10,2/100 000 в Asahikawa (164). Според данните от проведено през 2004 г. болестността в Япония е 7,7/100 000 (81). През 2016 г. болестността нараства до 18,6/100 000 (163).

През 2004 г. в Китай, град Шанхай, е изчислена болестност 1,39/100 000 (114).

В провинция Shandong през 2013 г. болестността е 5,2/100 000. Заболяемостта в същата провинция е 0,12/100 000 за мъжете и 0,2/100 000 сред жените (81).

През 2018 г. Tian et al. изчисляват възрастово- и полово-стандартизирана заболяемост 0,2/100 000 (321).

В последното издание на Атлас на множествената склероза Китай фигурира с болестност 3/100 000 и заболяемост 0,2/100 000 (317).

Болестността в Хонконг варира от 0,77/100 000 до 4,8/100 000 (114).

В Южна Корея болестността през 2005 г е 3,6/100 000 (184).

Проучвайки клиничните характеристики и протичането на множествената склероза в Корея не се установяват фундаментални разлики с протичането на заболяването сред западните нации (185).

През 2016 г., проучвайки болестността на множествената склероза и оптичния невромиелит, Kim et al. установяват болестност от множествена склероза 3,23/100 000 (183).

Болестността в Индия за 30 годишен период е нараснала от 1,33/100 000 до 8,3/100 000 през 2013 г. (114,359,360). Последните епидемиологични данни съобщават болестност 11/100 000 и заболяемост 0,5/100 000 (317).

Турция е държава, разположена на границата между Европа и Азия, но в по-голямата си част се намира на територията на азиатския континент и до неотдавна е причислявана към зоната с ниска честота на множествена склероза.

Нови данни поставят страната в зоната с висока честота, съобщавайки болестност, варираща между 41,1/100 000 и 101,4/100 000 (327).

Още по-висока болестност се установява в провинция Sivas – 288/100 000 (132).

Болестността в Одрин е 36,5/100 000 през 2010 г., а в район Maltepe на Истанбул – 101,4/100 000 през 2006 г. (80).

Високи стойности се съобщават и за други градове: Karabük – 95,9/100 000 и Ereğli – 96,1 (64). За района около Черно море се съобщава болестност от 43,2/100 000 (18).

Данните за разпространението на заболяването в Африка също са оскъдни.

За Египет се съобщават стойности за болестността от 13,74/100 000, а в Либия – 4/100 000, като тази стойност след възрастова стандартизация се променя и става 5,9/100 000 (159).

Средната болестност за района на Африка е 5/100 000, а средната стойност за заболяемостта е 0,2/100 000.

Последните епидемиологични данни показват най-висока болестност в Египет – 59/100 000, а най-ниска в Нигер и Танзания – 0,01/100 000. Най-висока е заболяемостта също в Египет – 10/100 000 (317).

Hamdy et al. изследват клиничната характеристика на болните от множествена склероза в Египет и забелязват, че най-честият първи симптом е мускулната слабост, който е най-превалентен и по време на протичане на заболяването. Фамилност е налице при около 2,28% от пациентите (147).

Sidhom et al. проучват прогресията на неврологичния дефицит сред пациентите със северно-африкански произход, живеещи във Франция и в Тунис, сравнявайки ги с бялото население, родено и живеещо във Франция.

Установяват по-бърза прогресия на заболяването сред емигрантите със северно-африкански произход в сравнение с бялото население. По-тежко е протичането на заболяването и сред емигрантите в сравнение с населението, живеещо в Африка. Авторите обясняват получените резултати с влиянието и взаимодействието на генетични фактори и фактори от околната среда (302).

Ventura et al. установяват същото протичане на множествената склероза сред афро-американци при еднаква възраст на дебют на заболяването (334).

7.3. Епидемиология на множествената склероза в Австралия и Нова Зеландия

Австралия и Нова Зеландия са разположени в зоната с висока честота на разпространение на множествената склероза (236,251).

За периода 1968-2006 г. Alla et al. установяват нарастване на болестността от 1,5 до 3 пъти.

В по-стари публикации болестността в различни региони на страната варира между 23,6/100 000 до 68,5/100 000, докато през 2006 г. стойностите се движат между 47,6/100 000 и 134,2/100 000 в същите региони (24).

През 2006 г. е проведено национално проучване, което установява болестност 73,1/100 000 (314).

Заболяемостта в северните региони на страната се движи между 1,2/100 000 и 1,8/100 000, докато в южните региони заболяемостта е 4,8/100 000. Наблюдава се ясно изразен географски градиент в северно-южна посока (23).

Същият авторски колектив установява и лека обратно-пропорционална зависимост между тежестта на заболяването и географската ширина (25).

Възрастово-стандартизираната болестността сред местното население Māori е около 3 пъти по-ниска в сравнение с общата нация – 20,6/100 000, което авторите обясняват с наличието и влиянието на генетични фактори (273).

През 2011 г. Ribbons et al. установяват болестност 124,2/100 000 в района на Newcastle, Австралия. Сравнявайки тези стойности с публикуваните през 1961 г., 1981 г. и 1996 г. авторите установяват, че за този период възрастово-стандартизираната болестност е нараснала 6,7 пъти.

Заболяемостта в периода 2001-2011 г. е 6,7/100 000, а съотношението жени:мъже през 2011 г. достига 3,1:1 (290).

През 2009 г. болестността е 95,2/100 000 и за периода 1951-2009 г. в Тазмания болестността е нараснала трикратно – от 32,5/100 000 на 99,6/100 000, а заболяемостта почти се е удвоила – от 2,2/100 000 до 3,7/100 000 (236).

Географски градиент в северно-южна посока се наблюдава и на територията на Австралия (162).

7.4. Епидемиология на множествената склероза в Европа

В последното издание на Атлас на множествената склероза Европа е представена с болестност 137/100 000 и заболяемост 6,7/100 000 (317).

За континента са характерни високи стойности на тези показатели, особено в скандинавските държави (165,281,282).

Първото национално проучване в Норвегия е публикувано през 1952 г. и съобщава ниски стойности за болестността в страната. Последващи проучвания установяват неравномерно разпространение на множествената склероза, както и трайна тенденция за нарастване на болестността и заболяемостта през последните десетилетия (142).

В столицата Осло през 1995 г. се съобщава болестност от 120,4/100 000, която нараства до 148/100 000 през 2005 г. (240).

През 2010 г. болестността е 18,4/100 000, а заболяемостта – 10,1/100 000 (49), като през 2012 г. болестността нараства до 203/100 000 (53).

Национално проучване в Швеция през 2008 г. съобщава болестност 188,9/100 000.

Регионални проучвания установяват болестност от 96/100 000 в Gothenburg; 154/100 000 във Västerbotten County и 170,1/100 000 във Värmland County (14).

Общата заболяемост за периода 2001-2008 г. е 10,2/100 000 (15).

Проучване, проведено на територията на Västerbotten County в периода 1998-2010 г. установява обща заболяемост от 6/100 000. През 2005 г. болестността е 188/100 000, като нараства до 215/100 000 през 2010 г. (312).

В страната се наблюдава и тенденция за нарастване на съотношението между половете, като през 80-те години на миналия век то достига до 2,67/100 000 (350).

За Исландия през 2007 г. се съобщава възрастово-стандартизирана болестност 166,5/100 000 (111) и заболяемост 7,6/100 000 (112). Последните данни показват болестност в страната от 212/100 000 (317).

Във Финландия се установяват регионални различия в епидемиологията на заболяването, като най-високи стойности се съобщават в западните и югозападните региони. Болестността там е 280/100 000, а заболяемостта – 12,1/100 000 (278).

Последните епидемиологични данни съобщават болестност в Дания от 301/100 000 и заболяемост 11,8/100 000 (317).

През последните десетилетия в страната се наблюдава тенденция за нарастване на заболяемостта сред жените и на заболяването с дебют в по-късна възраст (193).

Фаройските острови са разположени между Норвегия и Исландия, част от кралство Дания (195). Според Kurtzke заболяването е пренесено на островите от британски войници по време на втората световна война и се причинява от неизвестен инфекциозен причинител. Joensen et al. установява заболяемост сходна с тази в останалите скандинавски държави и отхвърлят предложената от Kurtzke хипотеза за инфекциозен причинител на заболяването (173).

Заболяемостта в Нидерландия е значителни по-ниска – 150/100 000 (317), а заболяемостта – 9/100 000 (197,317).

На територията на Обединеното кралство най-високи стойности на болестността се установяват в Шотландия. За Orkney се съобщава болестност от 402/100 000, като това е и най-високата стойност в света (337). В Шотландия е установен и градиент в заболяемостта като тя нараства с 1,31/100 000 за всеки градус увеличение на географската ширина (233).

През 2010 г. болестността в Обединеното кралство е 203,4/100 000. Заболяемостта е 11,52/100 000 сред жените и 4,84/100 000 сред мъжете (221).

Болестността в Лондон е 111/100 000, като се установяват разлики между различните етноси. Най-висока е стойността сред бялото население – 180/100 000, с африкански произход – 74/100 000 и 29/100 000 с азиатски произход. Стойностите на заболяемостта са съответно 8,6/100 000, 6,2/100 000 и 3,7/100 000 (20).

През 2007 г. болестността в Donegel (Северозападна Ирландия) е 290,3/100 000 и е значително по-висока от тази установена в Wexford (Югоизточна Ирландия) – 144,8/100 000 и Южен Дъблин – 127,8/100 000 (215). Заболяемостта е 6/100 000 (8,7/100 000 при жените и 3,3/100 000 при мъжете (253).

The Isle of Man се разполага в Ирландско море между Англия, Шотландия и северна Ирландия. Характеризира се с висока болестност – 179,89/100 000 (една от най-високите в Обединеното кралство) и заболяемост – 6,86/100 000 (304).

Във Франция се наблюдават регионални различия в стойностите на болестността и заболяемостта като най-високи стойности се установяват в Североизточна Франция, а най-ниски в Южна Франция и Атлантическото крайбрежие. В различните региони болестността варира между 68,1/100 000 до 296,5/100 000 (279).

В района на Brittany през 2000 г. заболяемостта е 4,28/100 000 (357), а в периода 2000-2004 г. – 5,8/100 000 (148).

В интервала 2001-2007 г. националната заболяемост варира между 7,6/100 000 и 8,8/100 000 (126).

През 2012 г. възрастово-стандартизираната болестност във Франция е 155,6/100 000 (125).

Болестността в Германия, провинция Бавария, е сред най-високите в света (54,186).

За периода 2006-2015 г. болестността в провинцията е нараснала от 171/100 000 до 277/100 000. Заболяемостта е относително стабилна – 17,3/100 000. Очакванията са през 2040 г. болестността да нарасне до 374/100 000 (97).

Общият брой на болните от множествена склероза се изчислява в интервала 100 000-200 000 души (160,298).

В Австрия стойностите на болестност и заболяемост са съответно 158,9/100 000 и 19,5/100 000 с трайна тенденция за повишаване (295).

Нарастваща честота на множествената склероза се съобщава и за Унгария и Полша (58,71,168,177,369).

В периода 2004-2016 г. в Унгария се съобщава нарастване на възрастово-стандартизираната болестност от 105,2/100 000 през 2010 г. до 127,2/100 000 през 2015 г. Заболяемостта е съответно 4,4/100 000 (168).

За Полша се съобщава стойност на болестността от 115,7/100 000, а за заболяемостта - 4,2/100 000 (71).

За държавите от южна и югоизточна Европа, до скоро класифицирани в зоните с ниска и средна честота на множествена склероза, в последните десетилетия се съобщават все по-високи стойности на болестност и заболяемост, което ги нарежда в зоната с висока честота (236,262).

Най-новите публикации съобщават болестност за Португалия и Испания съответно 64,4/100 000 (67) и 123/100 000 (317). Стойностите на заболяемостта са съответно 3,1/100 000 (101) и 4,2/100 000 (317).

В Испания за различните региони се съобщават стойности от 73,8/100 000 до 125/100 000 (120,170,263,276).

Италия е държава с висок риск за развитие на множествена склероза с регионални различия в разпространението на заболяването. Battaglia et al. изчисляват, че през 2015 г. в страната живеят около 109 000 болни (42,54).

Най-високи стойности на болестността се съобщават за островите Сардиния и Сицилия – съответно 330/100 000 (328) и 176/100 000.

В столицата Рим през 2015 г. болестността е 146,2/100 000.

В останалата част на страната болестността се движи около 110/100 000 (119).

За районите на Венето и Лацио се съобщава болестност съответно 139,5/100 000 (284) и 130,5/100 000 (39).

Струпване на болни се установява в Тускана, където болестността през 2015 г. е 195,4/100 000, а заболяемостта 6,58/100 000 (55,56).

Висок риск за множествена склероза е налице и в Сан Марино, съседна на Италия държава, където се установява болестност 204,3/100 000 и заболяемост 7,7/100 000 (77).

Епидемиологичните проучвания върху множествената склероза в Гърция са оскъдни. И тук е налице трайна тенденция за увеличаване честотата на заболяването като се съобщава болестност от 10,1/100 000 през 1984 г. до 119,6/100 000 през 2006 г. (196,269).

През 2019 г. се съобщава болестност 188,9/100 000 (38). Заболяемостта е 5,7/100 000 (317).

Протичането на заболяването в гръцката популация не се различава съществено от това в Западна Европа (194).

Установяват се обаче някои разлики между спорадичната и фамилната форма на заболяването (180).

Изключително оскъдни са данните за прибалтийските държави и държавите от източна Европа.

Проучвания от 80-те години на миналия век установяват следните стойности на болестността в прибалтийските държави: Естония – 51/100 000, Литва – 35/100 000 и в Латвия – 55/100 000.

През същия период болестността в Беларус варира между 20 и 55/100 000, а за Украйна през 2001 г. се съобщава болестност 41/100 000 (282).

В Литва се наблюдава трайна тенденция за нарастване на заболяемостта (329).

В Молдова се съобщава болестност от 20,9/100 000 (226).

В Атлас на множествената склероза от 2020 г. се съобщават значително по-високи стойности на показателите в прибалтийските държави като най-висока е болестността в Естония – 113/100 000, а най-висока заболяемостта в Литва – 12,4/100 000 (317).

Стойностите на болестността в Русия варират между 10 и 70/100 000 като най-висока честота е установена в западните, източните и централните части на страната, а най-ниска в Северна Русия и Далечния изток (66,251).

Сред държавите от Балканския полуостров също се съобщават все по-високи стойности на болестността и заболяемостта от множествена склероза, което извежда региона от зоната с ниска честота на заболяването и го позиционира в зоната с висока честота.

Данните за Румъния датират от 90-те години на миналия век и съобщават стойности на болестността вариращи от 22,1/100 000 в Трансилвания до 46,4/100 000 в Букурещ с обща болестност за страната около 35/100 000 (85).

В Албания се установяват сравнително висока честота на различни неврологични заболявания, но липсват актуални данни за разпространението на множествената склероза. Съобщава се болестност от 32/100 000 (198,317).

По-високи стойности се съобщават за Косово – 53/100 000 със заболяемост 1/100 000 (317,364).

Високи стойности и трайна тенденция за нарастване на епидемиологичните показатели се съобщават за Босна и Херцеговина с болестност 91/100 000 (190,317,336), Сърбия с болестност 136/100 000 и заболяемост 3,4/100 000 (274,275,322,317), и Хърватска – 143,8/100 000 (48).

8. Клинико-епидемиологични проучвания при пациенти с множествена склероза в България

Първите проучвания на разпространението на множествената склероза в България датират от 60-те години на миналия век и обхващат периода 1952-1956 година (174).

Установена е болестност от 5,9/100 000 души население. Епидемиологичните данни, получени за периода 1959-1969 г. показват болестност 15,9/100 000.

Следващо проучване в периода 1967-1976 година установява болестност 17/100 000.

В периода 1970-1979 година честотата на заболяването е 21,3/100 000, като в страната се наблюдава трайна тенденция за нарастване на болестността на множествената склероза (241).

Първото детайлно проучване на епидемиологията на множествената склероза в България е извършено от Калафатова и обхваща периода 1970-1979 година. Крайната дата за изчисляване на болестността (prevalence day) в това проучване е 31.12.1979 г. Обхванато е население от 2 382 982 души, от които мъжете са 1 178 625, а жените – 1 204 357.

Използвана е информация от болнични регистри, лични амбулаторни карти, амбулаторни журнали и протоколни журнали на ТЕЛК. След установяване на случаите са проведени неврологични прегледи и пациентите са категоризирани според диагнозата – сигурна, вероятна и възможна множествена склероза.

Изследвани са следните региони: два региона в Северна България – Михайловград и Велико Търново, два региона в Южна България – Сливен и Бургас, както и столицата на страната – София.

Установени са следните стойности на болестността: София – 29,81/100 000, Бургас – 11,63/100 000, Велико Търново – 17,73/100 000, Михайловград – 16,96/100 000 и Сливен – 20,95/100 000. След възрастова стандартизация стойностите се променят съответно: София – 33,17/100 000, Бургас – 13,49/100 000, Велико Търново – 21,2/100 000, Михайловград – 20,0/100 000 и Сливен – 25,2/100 000.

Заболяемостта в изследваните региони е следната: София – 1,31/100 000, Бургас – 0,55/100 000, Велико Търново – 0,65/100 000, Михайловград – 0,72/100 000 и Сливен – 0,51/100 000. Установени са следните стойности за смъртността: София – 0,65/100 000, Бургас – 0,19/100 000, Велико Търново – 0,70/100 000, Михайловград – 0,3/100 000 и Сливен – 0,3/100 000.

Не са установени статистически значими разлики в болестността между северните и южните региони на страната. Проучването не установява и огнища на струпване на случаи на множествена склероза (3).

Изследването на климатичните фактори в проучваните региони показва наличие на корелация със стойностите на болестността, като връзката е негативна по отношение на средната годишна температура и часовете слънчеви греене през годината и позитивна по отношение на средното количество валежи през годината (175).

По-високата болестност в София е обяснена с индустриализацията на района, по-пълната регистрация на заболяването, по-добрата здравна култура на населението и по-добрата квалификация на здравните специалисти (3).

Йорданов, в своята монография, публикувана през 1989 г. посочва следните стойности на болестността от множествена склероза в България: Видин – 37,3/100 000, Шумен – 34,7/100 000, Плевен – 32,6/100 000, Толбухин – 31,3/100 000, Смолян – 32,6/100 000. Най-ниски стойности са установени в Хасково – 4,7/100 000 и Кърджали – 7,7/100 000. В София болестността е 30/100 000.

Авторът установява слаба зависимост между болестността и географската ширина поради малката площ на страната. Средногодишната температура, съставът на почвата и религиозната принадлежност на пациентите също не оказват съществено влияние. Установява се обаче нарастване на болестността в страната, което се обяснява с подобрена регистрация на заболяването и удължената продължителност на живот при болните от множествена склероза (2).

Болестността от множествена склероза в София през 1992 г. е 30,2/100 000 и е значително по-висока от общата болестност за страната – 21,3/100 000. Не са отчетени съществени разлики в стойността на болестността в столицата в интервал от 20 години.

В периода 1970-1979 г. стойността е 29,8/100 000, а през 1983 г. – 30/100 000. Изказано е предположение, че генетичният фонд на населението вероятно има значение за по-високата болестност сред населението на столицата (128).

В периода 1993-1995 г. Миланов и колектив провеждат епидемиологично проучване на множествената склероза на територията на две малки общини в България – Своге и Троян. И двата града се намират близо до планини и се характеризират с хомогенно и стабилно население.

Установената болестност в Своге през 1995 г. е 39,3/100 000, със средна възраст на болните 43,0±11,6 години и средна възраст при дебюта на заболяването – 29,3±12,7 години. Изчислена е средна продължителност на заболяването 13,8±9,3 години и време от началото на заболяването до поставяне на диагнозата – 1,7±1,1 години.

Болестността в Троян през 1995 г. е 39,1/100 000 със средна възраст на болните 43,7±16,7 години и средна възраст при дебют на заболяването – 30,6±6,9 години. Средната продължителност на заболяването е 14,5±8,7 години и време от първите симптоми до поставяне на диагнозата – 1,9±1,3 години (241).

Следващото детайлно проучване на епидемиологията на множествената склероза в България провежда Топалов в периода 1992-1997 г. Изследвани са градовете Самоков, Павликени, Велико Търново, Стамболийски, Своге, както и два района в столицата София – район „Искър“ и район „Младост“. За ден на болестността (prevalence day) е избран 04.12.1992 г.

Установена е следната обща болестност на 100 000 души от населението в изследваните райони: Велико Търново – 32,1/100 000, Павликени – 66,5/100 000, Самоков – 47,9/100 000, Стамболийски – 97,6/100 000, Своге – 37,8/100 000, район „Искър“ в София – 48,2/100 000 и район „Младост“ в София – 34,2/100 000.

В район „Искър“ най-висока болестност е установена сред жените във възрастовата група 30-39 години (163,6/100 000), а сред мъжете най-висока е болестността във възрастовата група 40-49 години (118,9/100 000). Общо за двата пола най-висока болестност е установена във възрастовата група 50-59 години (115,1/100 000).

В район „Младост“ болестността е най-висока сред жените във възрастовата група 50-59 години (99,4/100 000). При мъжете болестността е най-висока в същата възрастова група (83,1/100 000). Общо за двата пола в същата възрастова група болестността е 91,3/100 000.

В Павликени заболяването превалира сред жените на възраст 50-59 години – 257,1/100 000. Сред мъжете болестността е най-висока в същата възрастова група – 137,2/100 000, а общо за двата пола болестността е 199,1/100 000.

В Стамболийски най-висока е болестността сред мъжете на възраст 30-39 години – 332,2/100 000, а сред жените най-висока е болестността във възрастовата група 40-49 години – 231,5/100 000. Общо за двата пола най-висока болестност е установена за възрастовата група 30-39 години – 224,3/100 000.

Във Велико Търново болестността сред жените и мъжете е най-висока във възрастовата група 40-49 години и е съответно 116/100 000 и 35,6/100 000. Общо за двата пола болестността е 77,3/100 000.

В Самоков болестността е най-висока сред жените на възраст 40-49 години – 277,9/100 000, а сред мъжете във възрастовата група 30-39 години – 93,6/100 000. Общо за двата пола болестността е най-висока във възрастта 40-49 години – 139,2/100 000.

В Своге болестността сред жените е най-висока във възрастовата група 50-59 години – 171,5/100 000, а сред мъжете във възрастта 30-39 години – 149,9/100 000. Общо за двата пола най-висока е болестността между 50-59 години – 87/100 000.

След стандартизация към 04.12.1992 г. според възрастовото разпределение на населението, стойностите на болестността са следните: район „Искър“ – 44,11/100 000, район „Младост“ – 27,96/100 000, Павликени – 57,22/100 000, Стамболийски – 76,29/100 000, Самоков – 40,94/100 000, Велико Търново – 30,71/100 000 и Своге – 21,34/100 000.

Заболяемостта в изследваните популации за периода 1993-1997 г. има следните стойности: Самоков – 0,71/100 000, Велико Търново – 0,3/100 000, Своге – 2,46/100 000, Стамболийски – 3,6/100 000, Павликени – 1,46/100 000, район „Младост“ – 1,17/100 000 и район „Искър“ – 1,22/100 000.

В град Стамболийски е установено струпване на болни с множествена склероза – болестност 97,6/100 000 и заболяемост – 3,6/100 000. Сред ромското население е установена значителни по-ниска болестност – 18,4/100 000 (7,8,9).

През 1997 година болестността в България 44,5/100 000 от населението, а заболяемостта – 1,03/100 000 (7).

Според тези данни в страната боледуват около 3600 души, а всяка година нови 80 души се разболяват. Не разполагаме с нови данни, но ако се приеме удвояване на показателите, тогава броят на болните би бил около 7000 и всяка година се разболяват около 160 души (5).

II. Изводи от литературния обзор

Множествената склероза е заболяване, познато на човечеството от векове, като се смята, че първият документиран в литературата случай принадлежи на Lidwina of Schiedam, живяла в Холандия в края на XIV в.

Исторически, натрупването на научни знания за това страдание и обособяването му в отделна нозологична единица, търпи дълга еволюция и минава през различни етапи, за да достигне своя апогей през XIX в., когато започва нова ера в научното познание за природата на заболяването, факторите, които го обуславят, неговите клинични, патоанатомични и патофизиологични характеристики, както и различните терапевтични възможности и подходи.

Безспорно, основната заслуга за обособяването на множествената склероза като отделна нозологична единица принадлежи на Jean-Martin Charcot. В серия от няколко лекции през 1868 г. той полага основите на съвременното познание за множествената склероза, давайки й наименованието „la sclérose en plaques”, като така заболяването става разпознаваемо за медицинските специалисти в различни части на света. Charcot обособява и отделни клинични форми, класифицирайки ги като церебрални, спинални и смесени – церебро-спинални. С неговото име се свързва и типичната за заболяването триада от нистагъм, интенционен тремор и скандиран говор (т.н. триада на Charcot).

Започват да се изучават и епидемиологичните аспекти на множествената склероза. Byron Bramwell установява типичното географско разпространение на заболяването и увеличаването на честотата му с нарастване на географската ширина. Ernst Leyden забелязва по-честото засягане на жените и за първи път изказва предположението, че заболяването може да има наследствен характер.

Днес се знае, че множествената склероза представлява едно комплексно, хронично, автоимунно, демиелинизиращо и невродегенеративно заболяване, което засяга централната нервна система. Етиологията е сложна, многофакторна и не напълно изяснена, а патогенезата се свързва с дисрегулация на имунната система със загуба на толеранс към собствените антигени и увреждане на централната нервна система.

Болестта се развива в индивиди, при които е налице генетична предиспозиция под влияние на фактори от околната среда. Като повечето автоимунни заболявания преобладава сред женския пол, като в последните години тази тенденция се засилва.

Хроничният характер на заболяването и дългата преживяемост на болните определят социалната му значимост, тъй като боледуват предимно млади хора в трудоспособна възраст, при които множествената склероза води до развитие на необратим неврологичен дефицит.

С напредване на инвалидизацията качеството на живот на засегнатите се влошава, възможността за професионална реализация страда с нарастване на неработоспособността, настъпва разрив в семейните взаимоотношения. Всичко това води до значителни медицински, социални и финансови разходи, които се поемат като от самия засегнат индивид, така и от обществото като цяло. Необходимият финансов ресурс за адекватното обгрижване на такива болни нараства правопропорционално с нарастване инвалидизацията и натрупването на необратим неврологичен дефицит.

С въвеждането в практиката на първите медикаменти за модифициране хода на болестта, настъпва ново начало в развитието на научното познанието за заболяването.

Приключва ерата на диагностичен нихилизъм, дължащ се невъзможността да се предостави терапевтична алтернатива на пациентите.

Започва активното разработване на ясно дефинирани диагностични критерии и периодичното им ревизиране с натрупването на нови научни данни, които повишават чувствителността и специфичността с оглед възможно най-ранното поставяне на диагноза и стартиране на модифицираща хода на болестта терапия.

Подобряват се клиничното протичане и прогнозата на болестта, забавя се натрупването на необратим неврологичен дефицит, съхранява се възможността за професионална и социална реализация на индивида.

Всичко това е причина множествената склероза да бъде едно от най-проучваните в епидемиологично отношение неврологични заболявания. Интензивно се работи в посока изясняване честотата на разпространение на болестта с оглед правилно планиране и разпределение на необходимите здравни, социални и финансови ресурси. Изследват се редица фактори от околната среда в търсене на такива, които могат да бъдат модифицирани, с което да се профилактира заболяването и да се създаде възможност за дефинитивното му лечение.

Проучването на епидемиологията на заболяването в България води началото си от 60-те години на миналия век. Проведени са две детайлни проучвания – в периода 1970-1979 г. и 1992-1997 г. Резултатите от тези проучвания показват трайна тенденция за повишаване на честотата на заболяването в страната.

Навсякъде по света, включително и в съседните ни държави, се наблюдава повишаване на честотата на множествената склероза, което се обяснява с рутинното въвеждане на магнитни-резонансната томография в клиничната практика и увеличената преживяемост на болните.

Данните от проведените в България епидемиологични проучвания не са актуални, тъй като са проведени преди повече от 20 години.

III. Цел и задачи

Целта на настоящото проучване е да се изследва и опише разпространението на множествената склероза в България, да се установи клиничната характеристика на българския пациент, както й да се формулират и проверят хипотези за влиянието на различни рискови и протективни фактори върху развитието на заболяването.

За постигането на целта е необходимо изпълнението на следните задачи:

1. Да се проучат и изчислят болестността и заболяемостта от множествена склероза в България, използвайки данните от последното преброяване на населението.
2. Да се изчисли болестността и заболяемостта в проучвани в предходни изследвания региони на страната.
3. Да се изготви клинична характеристика и да се определи фенотипната форма на протичане на заболяването при обхванатите от проучването пациенти.
4. Да се докаже или отхвърли наличието на статистически значима връзка между възрастта, пола и формата на протичане на заболяването сред българския пациент.
5. Да се проучи и провери въздействието на различни рискови и протективни фактори върху развитието и разпространението на заболяването.
6. Да се извърши статистическа обработка на проучваните и анализирани данни чрез методите на съвременна медицинска статистика, дескриптивна и аналитична епидемиология.

IV. Клиничен контингент

1. Срезово епидемиологично проучване на разпространението на заболяването

В хода на настоящия дисертационен труд бе проведено срезово, епидемиологично проучване за изследване на разпространението на множествената склероза в България чрез изчисляване на епидемиологичните показатели болестност и заболяемост, използвайки данните от последното преброяване на населението (07.09.2021г.), както и описание на клиничната характеристика на заболяването сред българския пациент, използвайки методи на дескриптивната епидемиология.

Проучването бе проведено на територията на следните общините - Благоевград, Монтана, Перник, Своге, Смолян, Троян, Хасково и Шумен. Обхванати бяха 532 пациента, от които 182 мъже и 350 – жени.

Пациентите бяха разпределени в различни групи в зависимост от симптомите при дебют на заболяването, времето до поставяне на диагнозата, наличието на наследственост, формата на протичане на заболяването, провеждането на модифицираща хода на болестта терапия.

При всички участници в проучването бе оценен неврологичния статус и неврологичния дефицит според скалата за EDSS, в зависимост от симптомите и засягането по функционални системи с поставяне на съответната оценка.

Получените резултати бяха използвани за оценка на моментното състояние на пациентите с множествена склероза в страната към датата на последното преброяване на населението – 07.09.2021 г.

Изчислени бяха показателите болестност от множествена склероза към дата 07.09.2021 г. и заболяемост от множествена склероза за период, обхващащ 7 години – 2015-2021 г.

Средната възраст на пациентите бе изчислена в диапазона 43,8 ± 12,1, като най-висока средна възраст бе установена на територията на общините Своге и Троян. Средната възраст при дебют на заболяването бе 32,1 ± 10,3 години.

На двете таблици и на фигурата по-долу е показано разпределението на болните в различните общини по общ брой на случаите, средна възраст на участниците, както и разпределение по пол

Таблица 9. Разпределение на общия брой болни от множествена склероза по общини

Общи-на	Благоев-град	Монта-на	Пер-ник	Сво-ге	Смо-лян	Тро-ян	Хаско-во	Шумен	Общо
Брой	83	55	105	24	41	33	95	96	532

Фигура 7. Разпределение на болните от множествена склероза по пол и общини

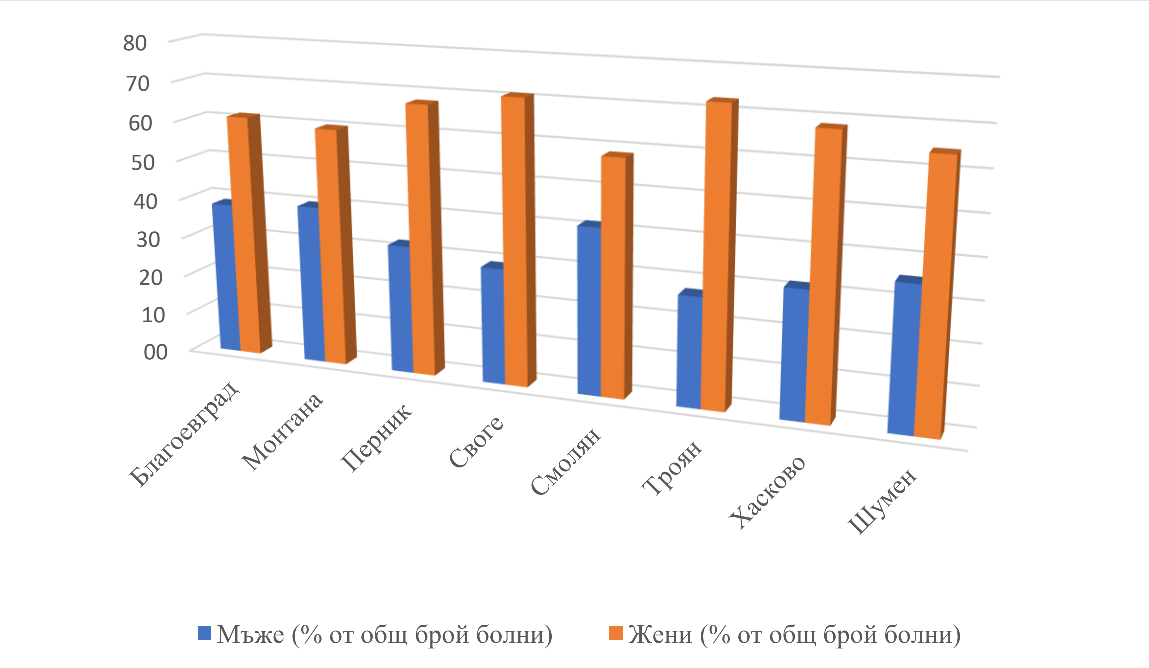


Таблица 10. Разпределение на болните по средна възраст в отделните общини

Общи-на	Бла-гоев-град	Мон-тана	Пер-ник	Своге	Смо-лян	Троян	Хас-ково	Шу-мен	Общо
Средна въз-раст	43,3	42,0	43,8	46,5	43,0 .	45,8	44,9	43,1	43,8
SD	11,9	11,1	12,0	13,7	13,0	12,3	11,6	12,8	12,1

2. Епидемиологично проучване тип случай-контрола

Проведено бе и епидемиологично проучване тип случай-контрола за определяне на въздействието на различни рискови и протективни фактори върху развитието и разпространението на заболяването.

Проучването бе проведено сред болните от множествена склероза на територията на община Своге и община Троян и сред пациентите, преминали през МБАЛНП „Свети Наум“ за периода 2019-2022г.

В проучването бяха включени 500 души, разпределени в две групи. От тях 250 души в групата на случаите на заболяването - 79 мъже и 171 жени и 250 души в групата на здравите контролите - 85 мъже и 165 жени, съответстващи им по възраст и пол.

Средната възраст на случаите бе 40,5 години със SD ± 10,8 при минимум 18 години и максимум 71 години. Средната възраст на здравите контроли бе 40,1 години, със SD ± 10,1 при минимум 19 години и максимум 69 години.

Здравите контроли бяха подбрани така, че да съответстват по възраст и пол на случаите на заболяването за максимална обективност на провежданото проучване. В тази група бяха включени близки и приятели на пациентите с множествена склероза, както и болни, преминали през МБАЛ „Свети Наум“ за същия период, но с диагноза, различна от множествена склероза.

Участниците в двете групи бяха разпределени и по възрастови групи, пол, семейно положение, образователен ценз, физическа активност, професионални вредности, начин на хранене, придружаващи заболявания (автоимунни и други хронични), наследственост, консумация на кафе и алкохол, тютюнопушене и др.

На таблицата по-долу е представено разпределението според средната възраст на участниците в групата на здравите контроли и в групата на случаите на заболяването.

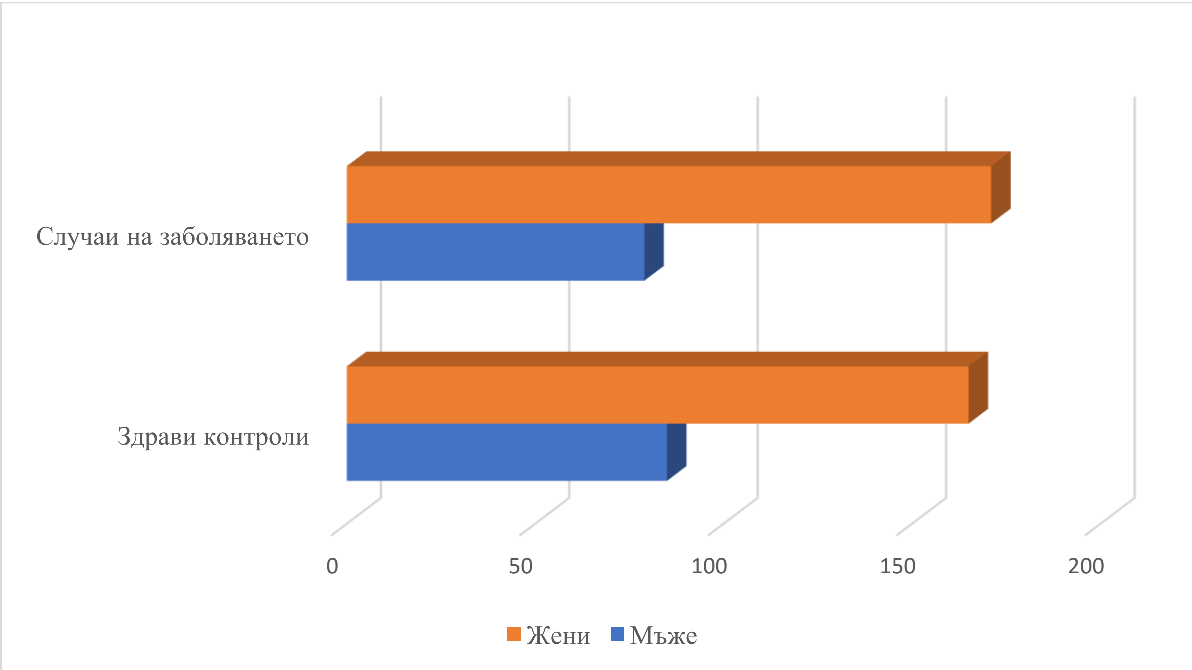
Таблица 11. Разпределение по средна възраст в групата на здравите контроли и в групата на случаите на заболяването

Разпределение по възраст	Средна Възраст	Минимум	Максимум	SD

Група на контролите	40,1 г.	19 г.	69 г.	10,1
Група на случаите на заболяването	40,5 г.	18 г.	71 г.	10,8

На фигурата по-долу е представено разпределението по пол сред двете групи – тази на здравите контроли и тази на случаите на заболяването.

Фигура 8. Разпределение по пол сред групите на здравите контроли и случаите на заболяването



V. Методи

1. Срезово епидемиологично проучване

Проучването бе проведено на територията на общините Благоевград, Монтана, Перник, Своге, Смолян, Троян, Хасково и Шумен. Изчислиха се епидемиологичните показатели болестност и заболяемост като за крайна дата (prevalence day) на проучването бе избрана датата на последното преброяване в България – 07.09.2021 г.

2. Документален метод

За целите на настоящия дисертационен труд бе използвана документация, предоставена от НЗОК, РЗОК, РЗИ, НСИ, болнични заведения, амбулаторни практики.

3. Анкетен метод

За целите на проведеното от нас епидемиологично проучване тип случай-контрола и за анализиране на клиничната характеристика на пациентите, участващи в срезовото проучване, бе разработена индивидуална анкетна карта.

4. Клиничен метод

При пациентите, участващи в проучването, бе снета детайлна анамнеза и бе извършен обстоен соматичен и неврологичен преглед.

5. Параклиничен метод

Анализирана бе информация, предоставена под формата на образни изследвания (МРТ), неврофизиологични изследвания (евокирани потенциали) и ликворологично изследване след лумбална пункция

6. Проучване тип случай-контрола за определяне въздействието на различни рискови и протективни фактори

В проучването бяха включени 250 случая на пациенти с множествена склероза и 250 здрави контроли, които попълниха предоставени от екипа анкетни карти за анализиране на рискови и протективни фактори.

7. Статистически методи

За целите на настоящия дисертационен труд бяха използвани следните статистически методи:

1. Дескриптивна статистика:

1.1. Количествените променливи са представени чрез обобщаващи статистически характеристики – средна аритметична (Mean) и стандартно отклонение (SD).

1.2. Категорийните променливи са представени чрез абсолютни честоти (n) и относителни честоти (%).

2. Тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov test) за проверка на формата на честотните разпределения при количествените променливи.

2. Хи-квадрат тест (Chi-square test) за изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.
3. Т-тест (Independent-Samples t-test) за сравнение на две групи с нормално разпределение на изследваната променлива
4. Дисперсионен анализ (ANOVA test) за сравнение на повече от две групи с нормално разпределение на изследваната променлива.
5. Бинарна логистична регресия (Binary Logistic Regression) за количествена оценка на факторната зависимост на една бинарна променлива и различни факторни променливи (категорийни или количествени).
6. Отношение на шансовете (Odds Ratio – OR), показващо степента и посоката на въздействие на изследвания фактор върху бинарната зависима променлива

За обработка на данните от проучването е използван специализиран статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0

VI. Резултати от собствени проучвания

1. Резултат от проведено срезово проучване.

1.1. Стойност на епидемиологичните показатели болестност и заболяемост

На територията на общините Благоевград, Монтана, Перник, Своге, Смолян, Троян, Хасково и Шумен бе проведено срезово проучване за определяне на епидемиологичните показатели болестност и заболяемост в отделните общини и тяхното разпределение по възраст и по пол.

Получените от проучването резултати бяха използвани и за определяне на клиничната характеристика и особеностите на българския пациент, като и за анализиране на определени връзки и зависимости в протичането на заболяването сред българската популация.

За определяне на случаите бе използвана документация, предоставена от болничната система на МБАЛНП „Свети Наум", НЗОК, РЗОК по общини, РЗИ с информация за издадените ТЕЛК решения, болнични регистри, частни и държавни медицински центрове, амбулаторно практикуващи невролози и пациентски организации.

Проведеното от нас срезово проучване обхваща 7 годишен период - от 2015 до 2021 г. За крайна дата (prevalence day) на проучването бе избрана датата на последното проучване на населението в България – 07.09.2021 г., за да могат да бъдат изчислени възрастово- и полово-свързани стойности на болестността и заболяемостта в страната.

Цялата събрана информация бе сумирана и анализирана, дублиращите се и починалите болни бяха елиминирани и се състави списък на пациентите във всички общини.

Установени бяха общо 532 болни от множествена склероза за всички общини, като на територията на община Благоевград техният брой бе 83, Монтана – 55, Перник – 105, Своге – 24, Смолян – 41, Троян – 33, Хасково – 95 и Шумен – 96.

На таблица 12 е представен броят на населението в отделните общини – общо и по възрастови групи по данни на НСИ от последното преброяване.

Община	Благоевград	Монтана	Перник	Своге	Смолян	Троян	Хасково	Шумен

0-19 г.	13 498	8 151	15 141	2 630	5 490	3 961	15 887	14 249
20-29 г.	6 382	3 697	6 782	1 723	2 326	2 054	6 375	6 436
30-39 г.	9 608	5 706	11 007	2 250	4 108	2 729	9 360	9 778
40-49 г.	10 447	6 956	13 226	2 949	4 935	3 894	12 866	12 212
50-59 г.	9 890	7 224	12 165	3 176	5 121	4 260	11 779	11 845
60-69 г.	10 107	7 110	12 412	2 912	5 769	4 125	12 156	11 670
70-79 г.	6 419	5 312	9 215	2 564	4 125	3 848	8 839	9 013
Общо	69 078	46 271	84347	19 427	33688	26 884	81 342	79 167

Използвайки тази информация изчислихме стойността на болестността за всяка община – обща, по възраст и по пол, като получените резултати са представени в отделни таблици:

Таблица 13. Обща болестност в изследваните общини

Община	Благоевград	Монтана	Перник	Своге	Смолян	Троян	Хасково	Шумен
Болестност	120,2	118,9	124,5	123,5	121,7	122,7	116,8	121,3
95% CI	94-146	87-150	101-148	74-173	84-159	81-165	93-140	97-146

Таблица 14. Болестност при жените в изследваните общини

Община	Благоевград	Монтана	Перник	Своге	Смолян	Троян	Хасково	Шумен
Болестност	142,1	138,7	161	172,6	136,4	172,8	151,6	150,3
95% CI	103-181	91-186	124-198	91-255	82-191	104-242	115-188	113-188

Таблица 15. Болестност при мъжете в изследваните общини

Община	Благоевград	Монтана	Перник	Своге	Смолян	Троян	Хасково	Шумен
Болестност	96,4	97,9	84,5	73,1	105,7	69,3	78	89,7
95% CI	63-130	57-139	56-113	19-127	55-156	24-115	50-106	60-120

В табличен вид представяме и разпределението на общата и полово-специфичната болестността по възрастови групи и по общини:

Таблица 16. Разпределение на общата болестност по възрастови групи и по общини

Община	0-19 г.	20-29 г.	30-39 г.	40-49 г.	50-59 г.	60-69 г.	70-79 г.
Благоевград	7,4	94	187,3	287,2	182	89	15,6

Монтана	0	108,2	262,9	330,6	96,9	70,3	18,8
Перник	0	206,4	236,2	219,3	213,7	72,5	1,1
Своге	38	116,1	222,2	33,9	409,3	34,3	39
Смолян	18,2	343,9	170,4	222,9	195,3	52	24,2
Троян	0	146	219,9	308,2	140,8	121,2	26
Хасково	0	125,5	277,8	225,4	161,3	98,7	11,3
Шумен	21,1	186,5	235,2	213	202,6	51,4	22,2

Таблица 17. Разпределение на полово-специфичната болестност по възрастови групи в Благоевград

Показател	Мъже		Жени	
	Болестност	95% CI	Болестност	95% CI
0-19 г.	14,6	0-43	0	0
20-29 г.	96,4	0-205	91,8	0-196
30-39 г.	144,3	37-251	231,2	95-368
40-49 г.	188,5	72-305	388,9	219-559
50-59 г.	188,4	65-311	176	61-291
60-69 г.	44,1	0-105	125,7	33-219
70-79 г.	0	0	27,2	0-81

Таблица 18. Разпределение на полово-специфичната болестност по възрастови групи в Монтана

	Мъже		Жени	
	Болестност	95% CI	Болестност	95% CI
0-19 г.	0	0	0	0
20-29 г.	104,5	0-249	112,2	0-268
30-39 г.	232,9	61-405	296,3	91-501
40-49 г.	305,6	125-486	357,6	156-560
50-59 г.	0	0	191,7	50-334
60-69 г.	61,1	0-146	78,1	0-167
70-79 г.	0	0	31,8	0-94

Таблица 19. Разпределение на полово-специфичната болестност по възрастови групи в Перник

	Мъже		Жени	
	Болестност	95% CI	Болестност	95% CI
0-19 г.	0	0	0	0
20-29 г.	174,3	35-314	239,5	74-405
30-39 г.	160,1	56-265	315,7	166-466
40-49 г.	103,3	27-180	341,1	199-483
50-59 г.	118,3	31-206	304,1	168-441

60-69 г.	72,9	1-144	72,2	9-135
70-79 г.	27,3	0-81	0	0

Таблица 20. Разпределение на полово-специфичната болестност по възрастови групи в Своге

	Мъже		Жени	
	Болестност	95% CI	Болестност	95% CI
0-19 г.	0	0	77,9	0-231
20-29 г.	0	0	261,1	0-622
30-39 г.	0	0	494,1	62-926
40-49 г.	65,8	0-195	0	0
50-59 г.	305,6	38-573	519,5	160-879
60-69 г.	71,5	0-212	0	0
70-79 г.	0	0	66	0-195

Таблица 21. Разпределение на полово-специфичната болестност по възрастови групи в Смолян

	Мъже		Жени	
	Болестност	95% CI	Болестност	95% CI
0-19 г.	0	0	36,7	0-109
20-29 г.	319,7	7-633	372,1	8-736

30-39 г.	182	4-360	157,1	0-335
40-49 г.	77,3	0-184	383,5	133-634
50-59 г.	200,6	25-376	190,3	24-357
60-69 г.	39,2	0-116	62,2	0-148
70-79 г.	61,1	0-181	0	0

Таблица 22. Разпределение на полово-специфичната болестност по възрастови групи в Троян

	Мъже		Жени	
	Болестност	95% CI	Болестност	95% CI
0-19 г.	0	0	0	0
20-29 г.	90,1	0-267	211,9	0-505
30-39 г.	135,3	0-323	319,7	7-633
40-49 г.	147,9	0-315	482,3	168-797
50-59 г.	45,7	0-135	241,3	30-453
60-69 г.	105,7	0-252	134,4	0-286
70-79 г.	0	0	42,6	0-126

Таблица 23. Разпределение на полово-специфичната болестност по възрастови групи в Хасково

	Мъже		Жени	
	Болестност	95% CI	Болестност	95% CI

0-19 г.	0	0	0	0
20-29 г.	31,5	0-93	218,5	57-380
30-39 г.	147,1	38-256	412,9	228-598
40-49 г.	155,3	59-251	295,7	163-428
50-59 г.	123,2	32-214	196,9	86-308
60-69 г.	72,6	1-144	120,3	37-204
70-79 г.	28,9	0-85	0	0

Таблица 24. Разпределение на полово-специфичната болестност по възрастови групи в Шумен

	Мъже		Жени	
	Болестност	95% CI	Болестност	95% CI
0-19 г.	13,7	0-40	28,8	0-69
20-29 г.	151,5	19-284	223,2	58-388
30-39 г.	215,2	88-342	257,2	112-403
40-49 г.	80,8	10-152	348,5	200-497
50-59 г.	167,1	64-271	238,9	114-364
60-69 г.	19	0-56	77,9	10-146
70-79 г.	28,4	0-84	18,2	0-54

Най-висока обща болестност установихме в Перник – 124,5/100 000, а най-ниска в Хасково – 116,8/100 000 като във всички общини болестността е по-висока сред женския пол. Най-високата болестност е сред жените в Троян – 172,8/100 000, а най-висока болестност имат мъжете в Смолян – 105,7/100 000.

Най-много жени боледуват във възрастовата група 40-49 г. на територията на Благоевград, Монтана, Перник, Смолян, Троян и Шумен. В Своге броят на жените, страдащи от заболяването е най-голям във възрастта 50-59 г., а в Хасково – 30-39 г.

Малко по-различно разпределение установяваме при мъжкия пол. В Благоевград, Монтана, Троян и Хасково броят на болните мъже е най-голям във възрастовата група 40-49 г. В Шумен заболяването е най-често при мъжете на възраст 30-39 г. В Перник и Смолян установяваме най-много болни мъже във възрастта 20-29 г., докато в Своге възрастта с най-много болни мъже е между 50 и 59 години.

Особено внимание бе отделено и за определяне на новите случаи на заболяването в проучваните общини за обхванатия от проучването период. За дебют на заболяването приехме появата на първите симптоми, а не годината на поставяне на диагнозата, тъй като при някои пациенти установихме дълъг интервал от време между двете събития.

В таблица 25 представяме броя на новите случаи на заболяването по общини – общо и по пол:

Община	Благоевград	Монтана	Перник	Своге	Смолян	Троян	Хасково	Шумен
Мъже	5	5	8	1	5	2	7	9
Жени	12	9	16	4	8	7	15	11
Общо	17	14	24	5	13	9	22	20

Получената информация, заедно с данните, предоставени от НСИ, бе използвана за изчисляване на годишната заболяемост.

В таблица 26. е отразена годишната заболяемост в различните общини – обща и по пол на 100 000 души население:

Об- щина	Благо- евград	Мон- тана	Перник	Своге	Смо- лян	Троян	Хас- ково	Шумен
Мъже	2,2	3,2	2,8	1,5	4,4	2,2	2,6	3,4
Жени	4,8	5,4	5,1	5,8	6,5	7,2	5	3,8
Общо	3,5	4,3	4,1	3,7	5,5	4,8	3,9	3,6

Общата и полово-специфична заболяемост бе изчислена и за отделните възрастови групи в различните общини, представено на таблиците по-долу.

Таблица 27. Разпределение на общата заболяемост по възрастови групи в различните общини

Показа- тел	0-19 г.	20-29 г.	30-39 г.	40-49 г.	50-59 г.	60-69 г.	70-79 г.
Благоев- град	1,1	20,1	8,9	1,4	0	0	0
Монтана	1,8	27	15	0	0	0	0
Перник	0,9	16,9	11,7	3,2	3,5	0	0
Своге	5,4	24,9	0	4,8	0	0	0
Смолян	2,6	49,1	7	2,9	2,8	0	0
Троян	3,6	13,9	20,9	3,7	3,4	0	0
Хасково	0,9	9	12,2	5,6	4,9	0	0
Шумен	4	11,1	5,8	4,7	3,6	0	0

Таблица 28. Разпределение на полово-специфичната заболяемост по възрастови групи в Благоевград

Показател	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Мъже	2,1	0	8,8	2,7	0	0	0
Жени	0	39,3	9	0	0	0	0

Таблица 29. Разпределение на полово-специфичната заболяемост по възрастови групи в Монтана

Показател	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Мъже	3,4	22,4	4,8	0	0	0	0
Жени	0	32	26,5	0	0	0	0

Таблица 30. Разпределение на полово-специфичната заболяемост по възрастови групи в Перник

Показател	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Мъже	1,8	16,6	2,5	0	4,8	0	0
Жени	0	17,1	21,2	6,6	2,3	0	0

Таблица 31. Разпределение на полово-специфичната заболяемост по възрастови групи в Своге

Показател	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Мъже	0	0	0	9,4	0	0	0

Жени	11,1	55,9	0	0	0	0	0

Таблица 32. Разпределение на полово-специфичната заболяемост по възрастови групи в Смолян

Показа-тел	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Мъже	0	45,7	0	5,5	0	0	0
Жени	5,2	53,2	15	0	5,4	0	0

Таблица 33. Разпределение на полово-специфичната заболяемост по възрастови групи в Троян

Показа-тел	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Мъже	0	12,9	9,7	0	0	0	0
Жени	12,8	15,1	34,3	7,7	6,9	0	0

Таблица 34. Разпределение на полово-специфичната заболяемост по възрастови групи в Хасково

Показа-тел	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Мъже	0	4,5	9	2,2	5	0	0
Жени	1,8	13,4	15,5	8,9	4,7	0	0

Таблица 35. Разпределение на полово-специфичната заболяемост по възрастови групи в Шумен

Показа-тел	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Мъже	3,9	13	5,6	4,6	0	0	0
Жени	4,1	9,1	6,1	4,7	7,3	0	0

Най-голяма е заболяемостта в Смолян – 5,5/100 000. Тук е и най-голямата заболяемост сред мъжете – 4,4/100 000, докато заболяемостта при жените е най-голяма в Троян – 7,2/100 000. Във всички проучвани общини заболяемостта е най-голяма във възрастовата група 20-29 г., с изключение на Хасково, където заболяемостта е най-висока във възрастта 30-39 г. При полово-специфичната заболяемост, в зависимост от възрастовото разпределение, най-голямата стойност при жените се установява в Своге във възрастовата група – 20-29 г. - 55,9/100 000, докато при мъжете заболяемостта е най-голяма в Монтана във възрастовата група 20-29 г. - 22,4/100 000.

Средните стойностите на двата епидемиологични показатели за страната са следните: болестност – 121,2/100 000, който след възрастова стандартизация към световното население почти не се променя – 121,4/100 000 и заболяемост – 4,2/100 000.

1.2. Клинична характеристика на пациентите с множествена склероза

Сумарният брой на пациентите с множествена склероза във всички проучвани общини е 532, от които 350 – жени и 182 – мъже с общо съотношение между двата пола от 1,9:1, като на таблицата по-долу са представени стойностите на това съотношение в различните общини.

Таблица 36. Показва съотношението между мъжете и жените в различните общини

Благоев-град	Монтана	Перник	Своге	Смолян	Троян	Хасково	Шумен
1,8:1	1,3:1	2,1:1	2,4:1	1,4:1	2,6:1	2,4:1	1,9:1

Средната възраст на всички участниците в проучването е 43,78 ± 12,12 години с минимална стойност 13 години и максимална 75 години. При мъжете средната възраст е 42,80 ± 11,87, а при жените – 44,30 ±12,24 години.

Средната възраст на пациентите в различните общини, както и разпределението по пол са представени при описанието на клиничния контингент на проучването.

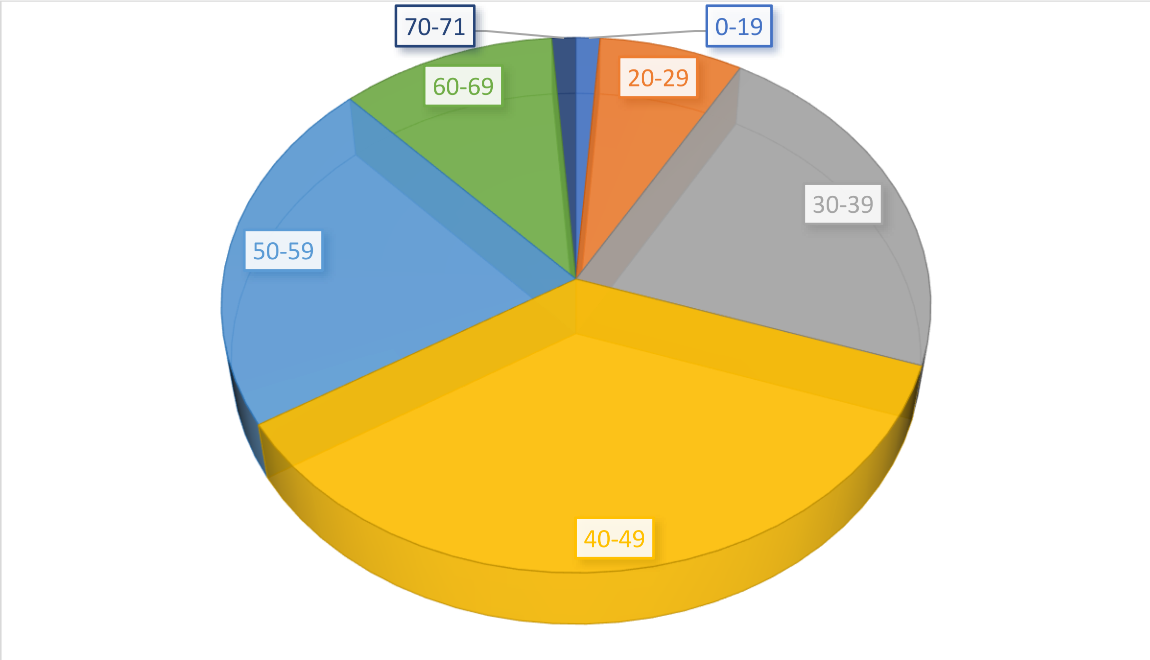
Средната продължителност на заболяването е 11,59 ± 8,66 години. За жените средната продължителност е 11,99 ± 8,96 години, а за мъжете – 10,82 ± 8,01 години.

Таблица 37. Средна продължителност на заболяването по общини

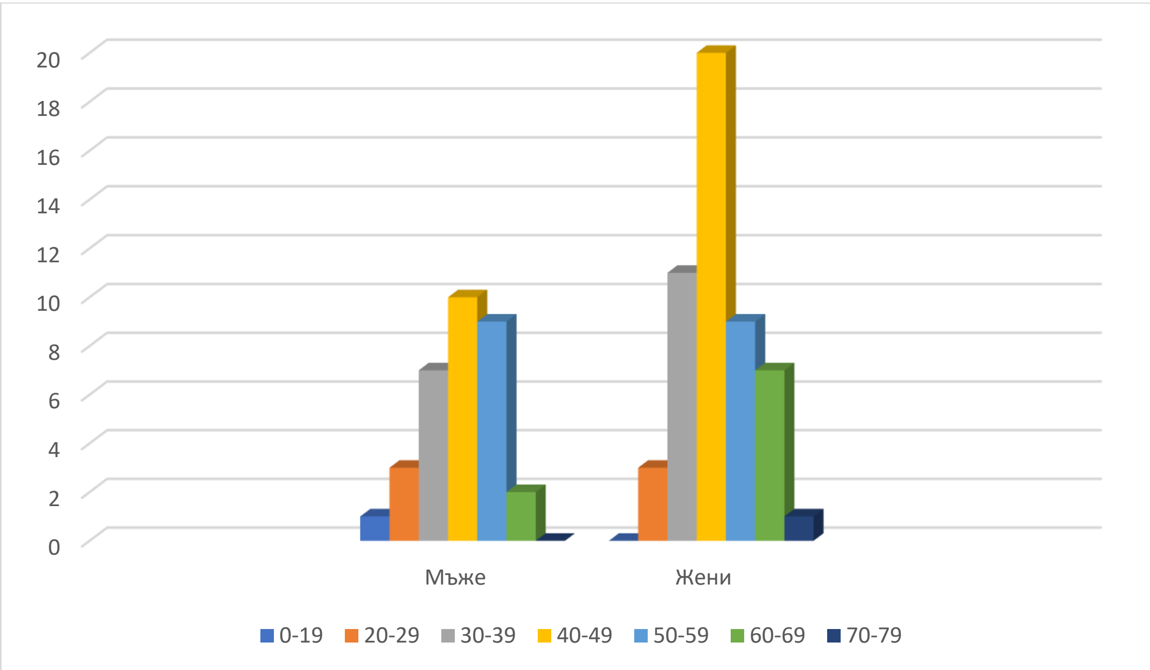
Община	Средна продължителност на заболяването	SD
Благоевград	11,21	8,71
Монтана	11,72	9,39
Перник	11,28	7,77
Своге	14,29	9,32
Смолян	11,65	9,85
Троян	12,51	10,56
Хасково	10,75	7,22
Шумен	11,96	8,70
Общо	11,59	8,64

На следващите фигури е представено разпределението на болните по възрастови групи, пол и общини.

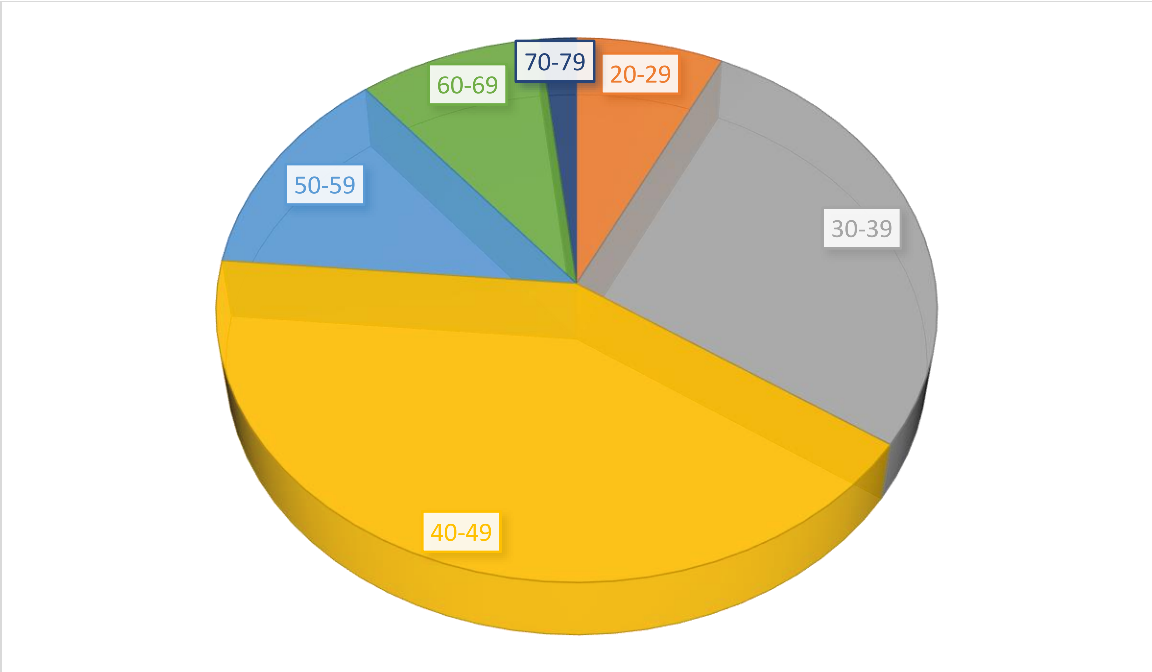
Фигура 9. Разпределение на пациентите по възрастови групи в Благоевград



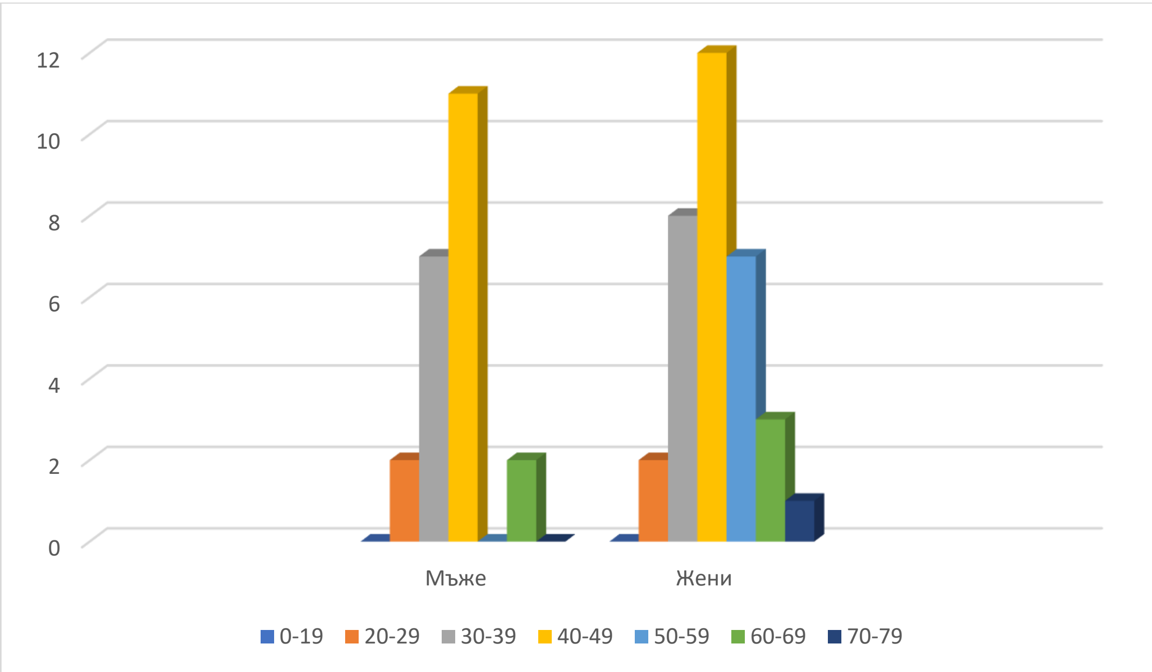
Фигура 10. Разпределение по възрастови групи и пол в Благоевград



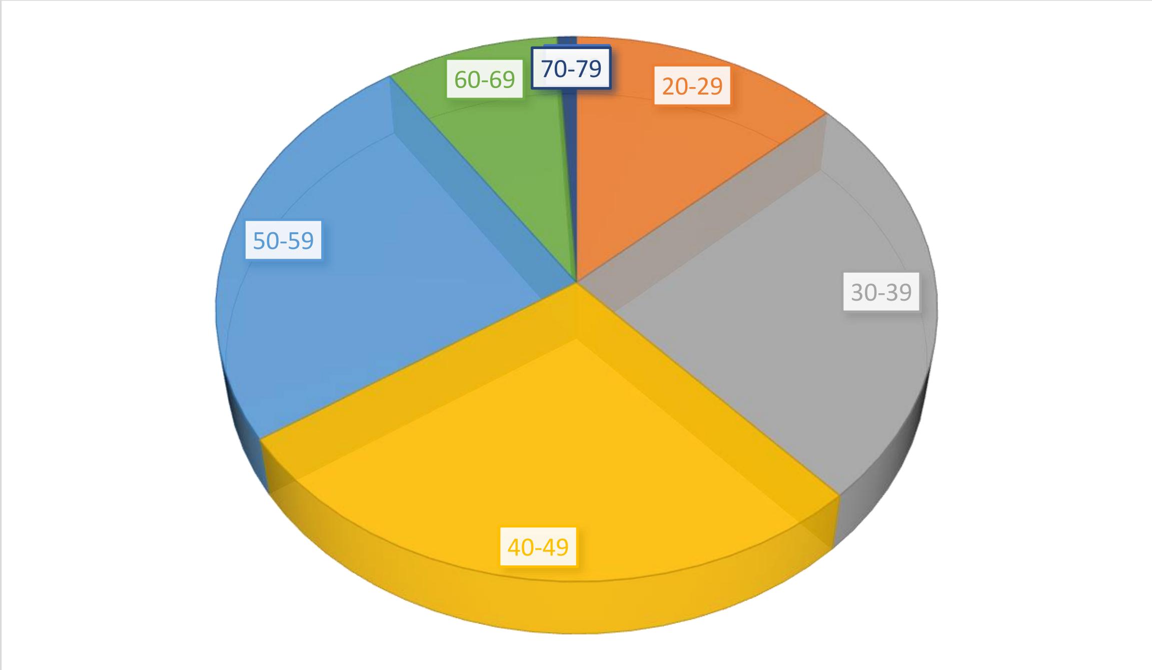
Фигура 11. Разпределение на пациентите по възрастови групи в Монтана



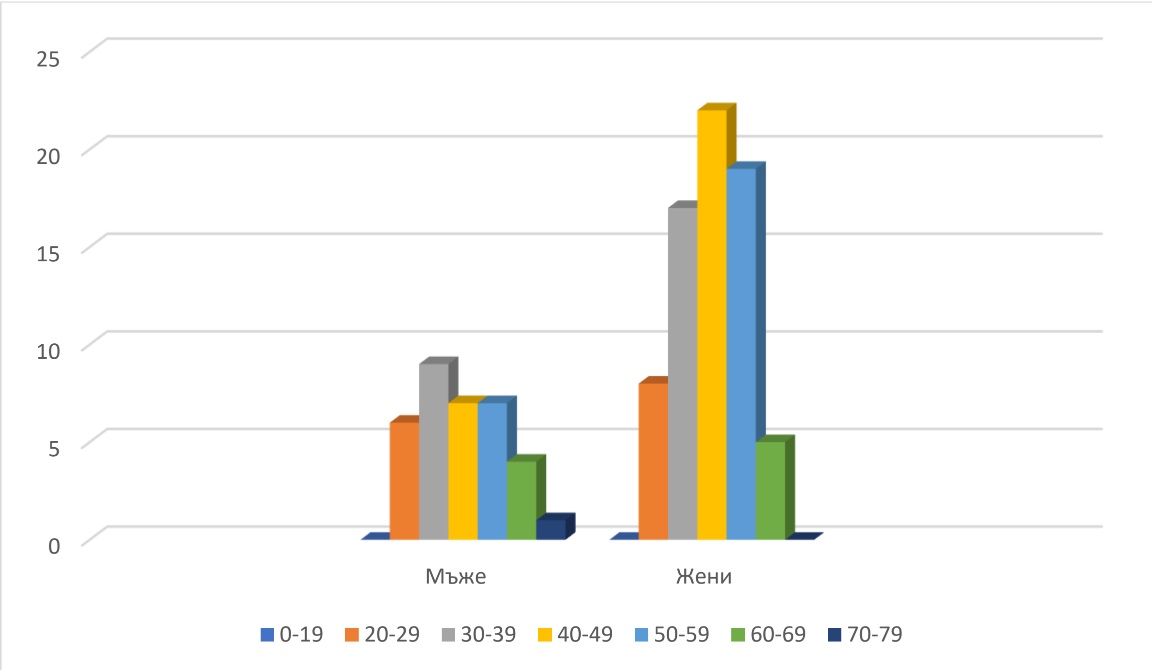
Фигура 12. Разпределение по възрастови групи и пол в Монтана



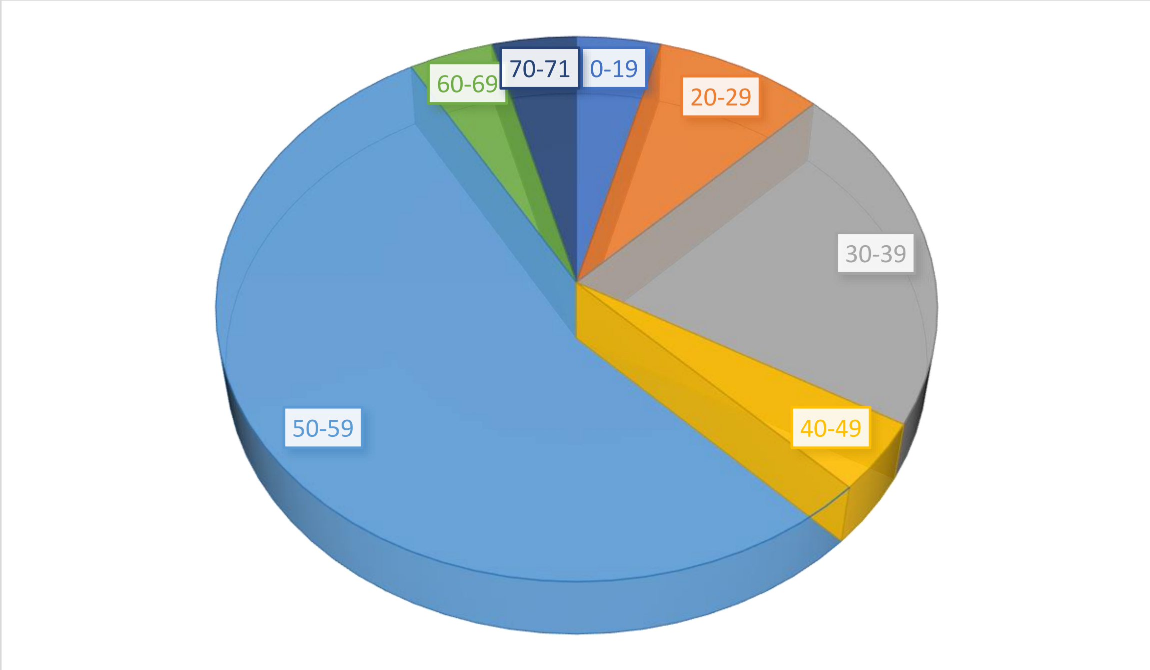
Фигура 13. Разпределение на пациентите по възрастови групи в Перник



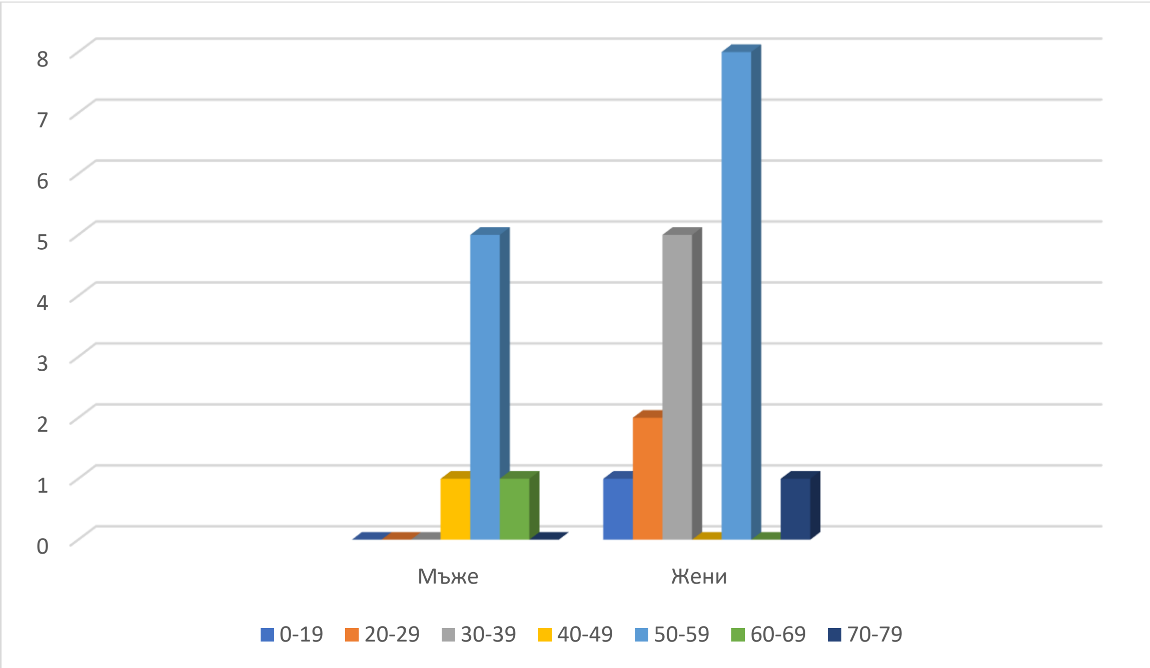
Фигура 14. Разпределение по възрастови групи и пол в Перник



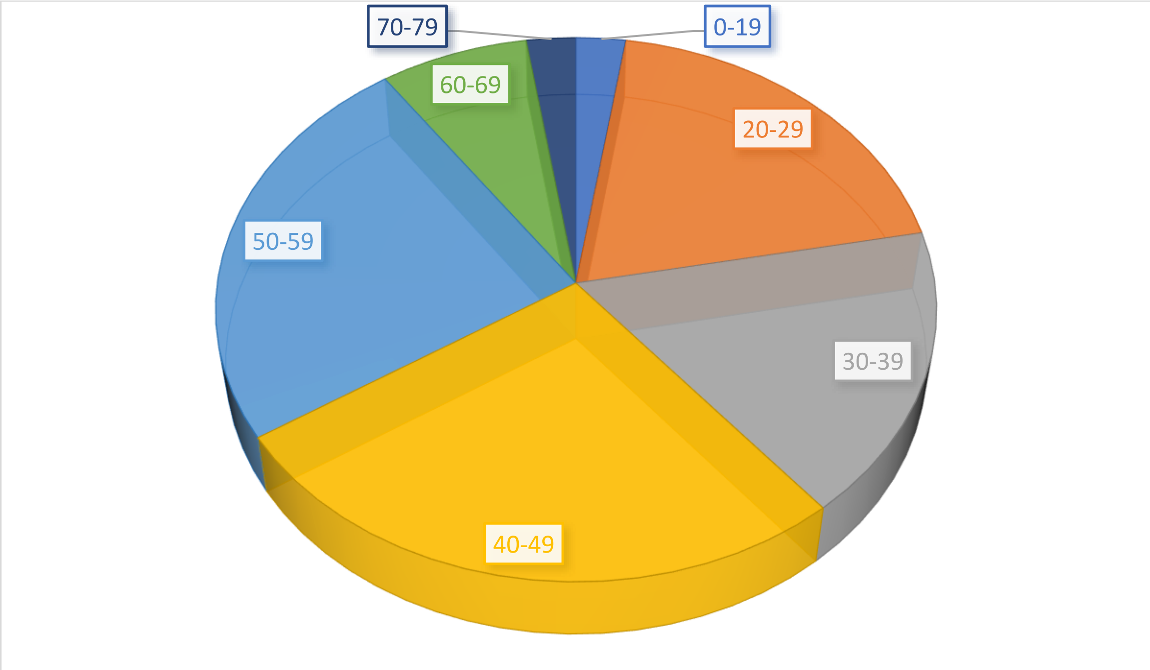
Фигура 15. Разпределение на пациентите по възрастови групи в Своге



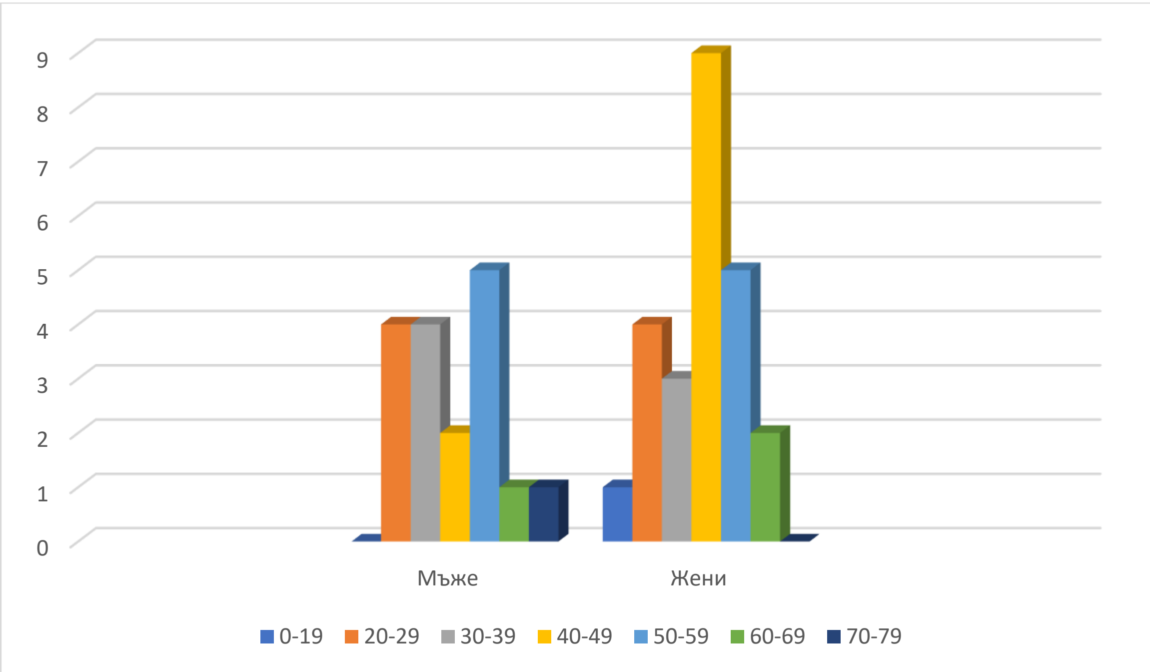
Фигура 16. Разпределение по възрастови групи и пол в Своге



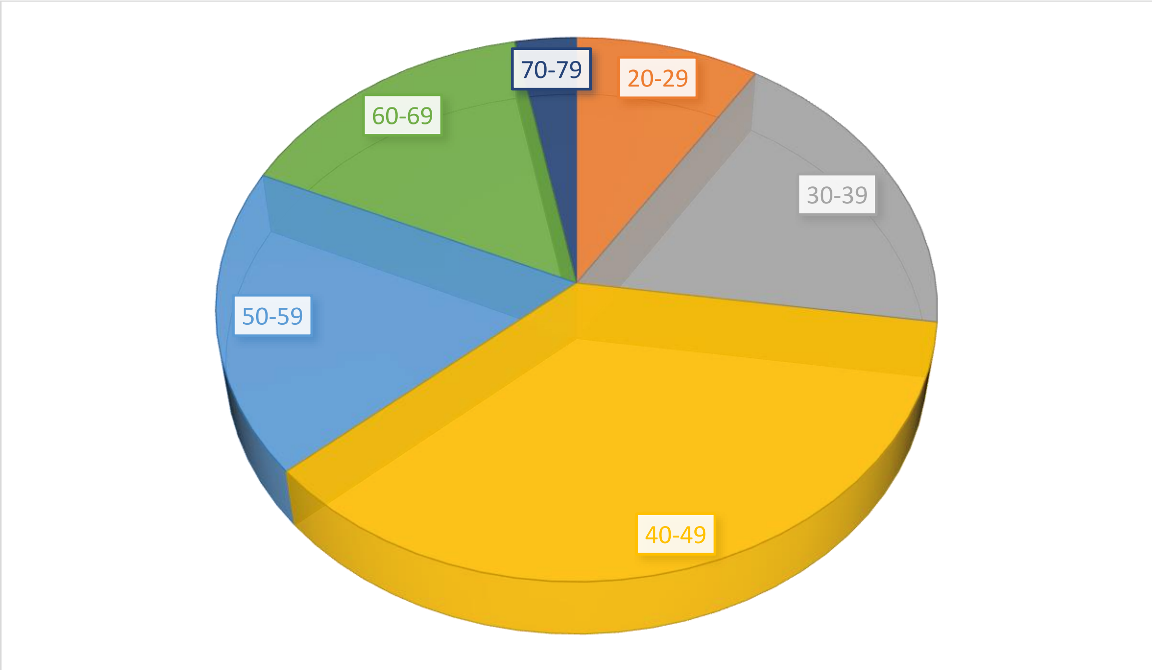
Фигура 17. Разпределение на пациентите по възрастови групи в Смолян



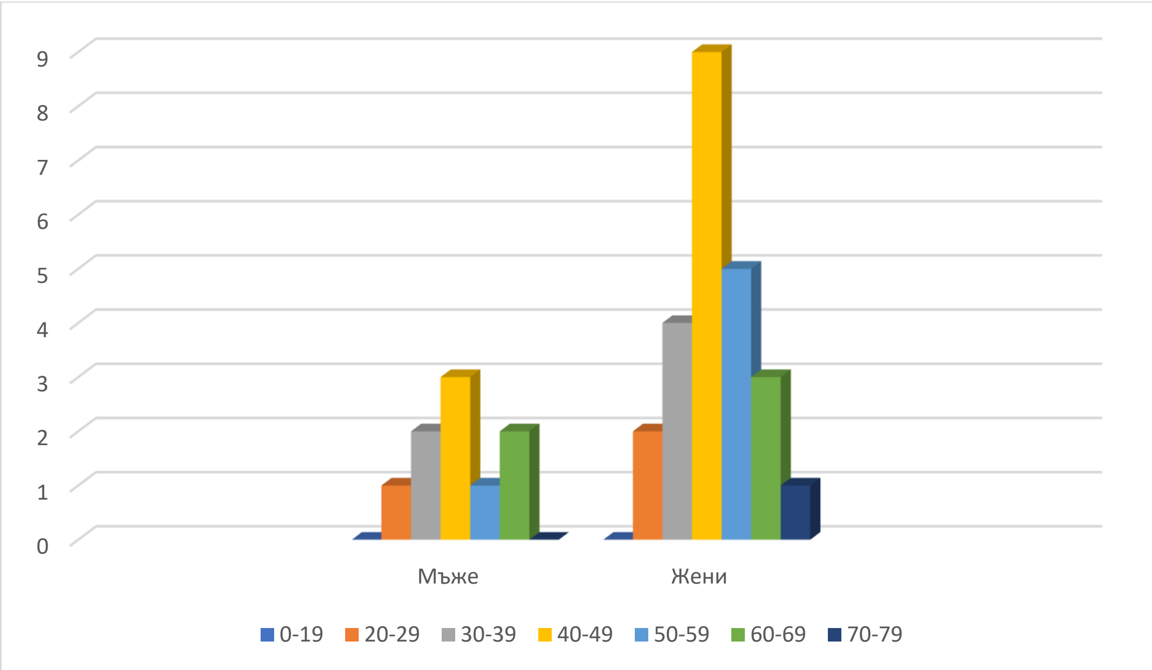
Фигура 18. Разпределение по възрастови групи и пол в Смолян



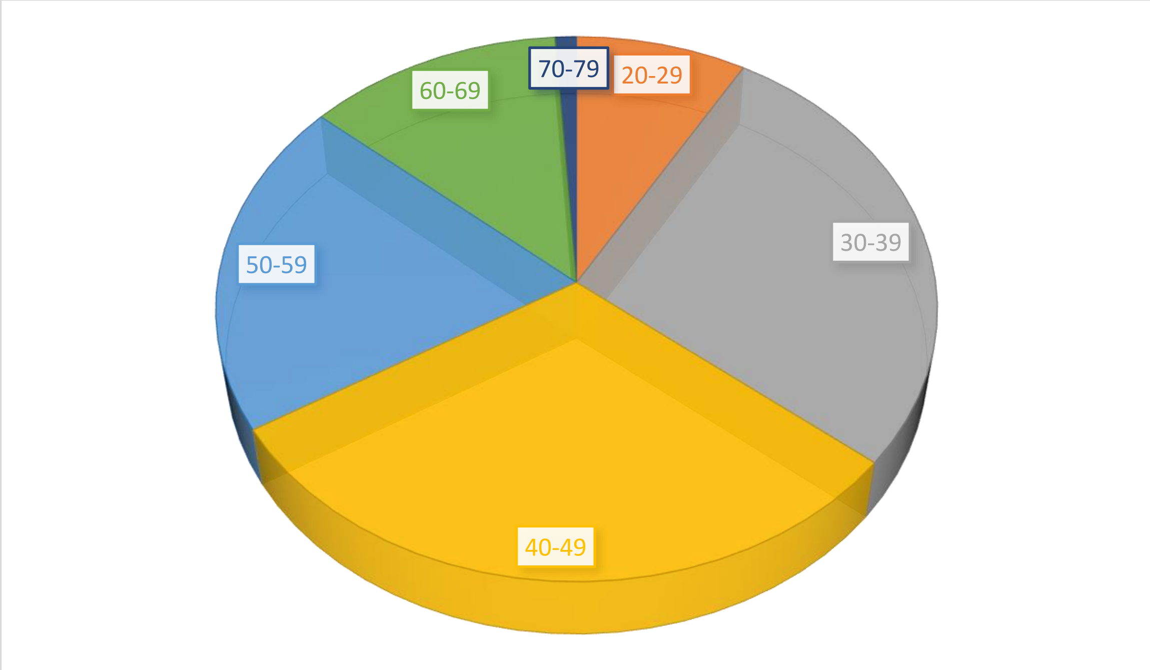
Фигура 19. Разпределение на пациентите по възрастови групи в Троян



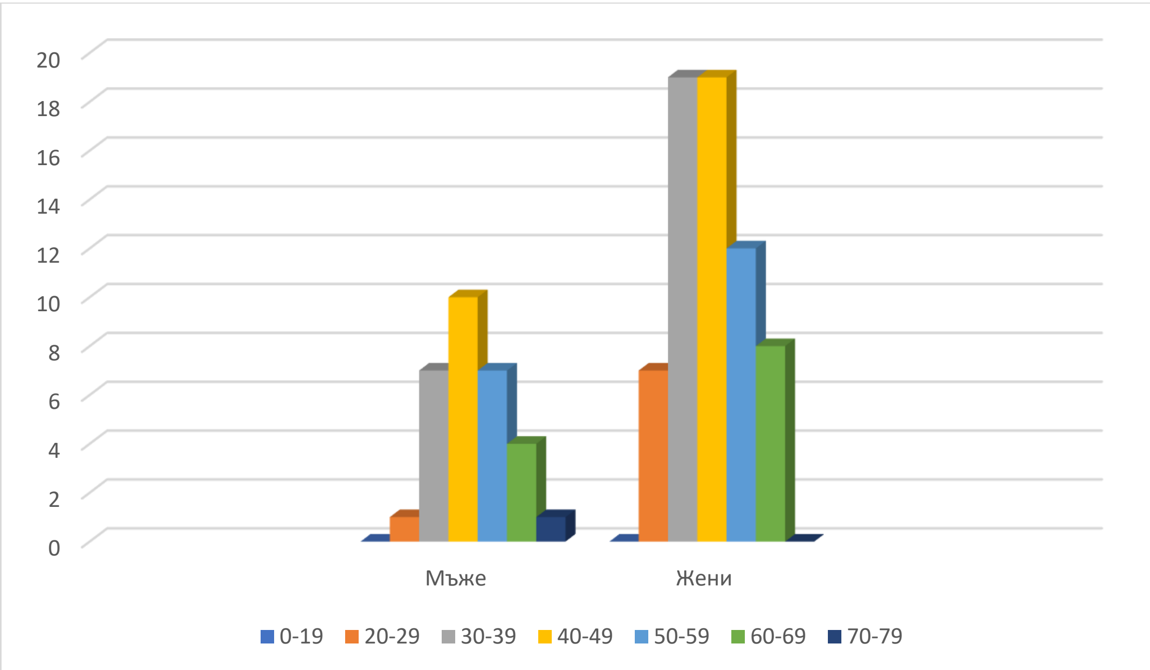
Фигура 20. Разпределение по възрастови групи и пол в Троян



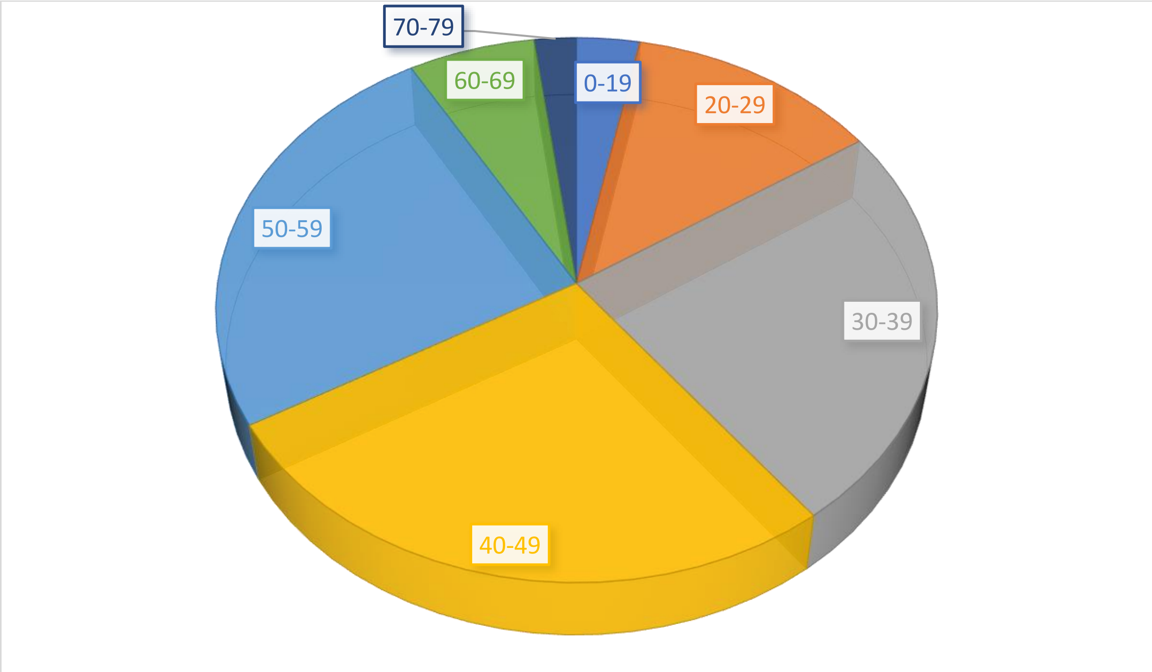
Фигура 21. Разпределение на пациентите по възрастови групи в Хасково



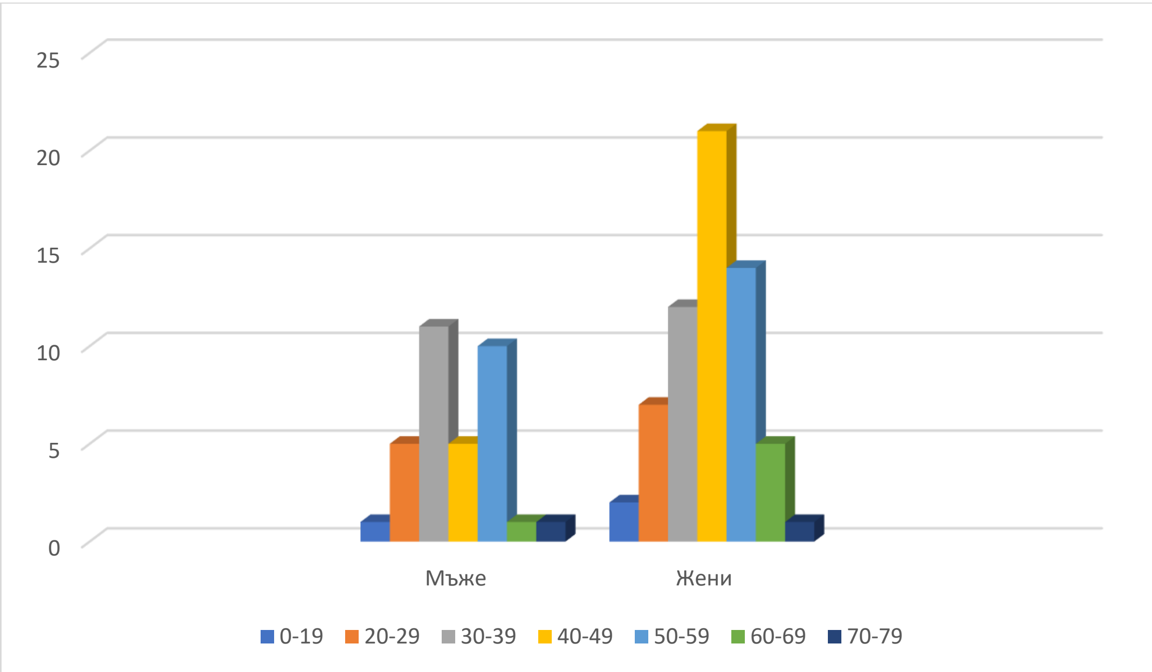
Фигура 22. Разпределение по възрастови групи и пол в Хасково



Фигура 23. Разпределение на пациентите по възрастови групи в Шумен

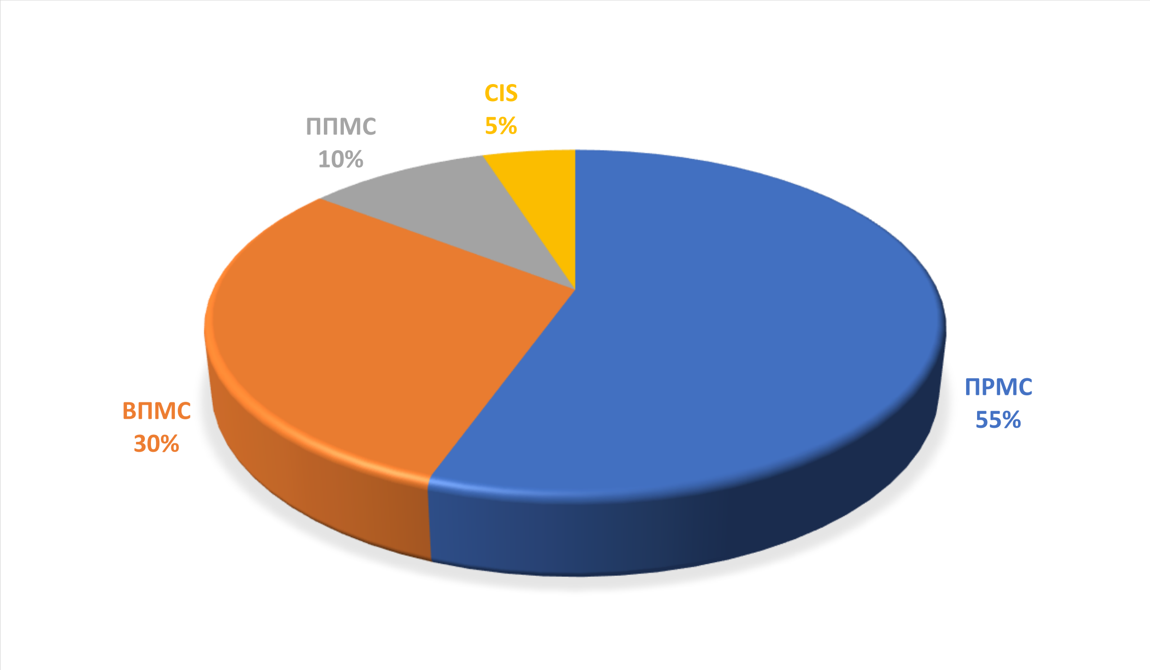


Фигура 24. Разпределение по възрастови групи и пол в Шумен

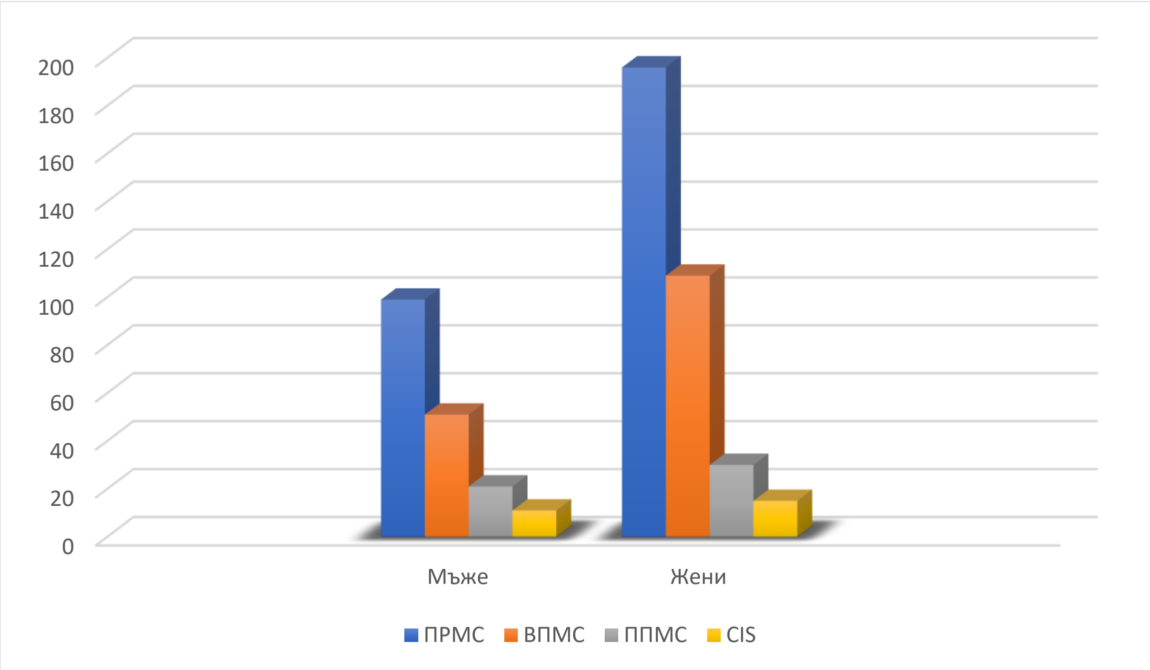


Пациентите бяха групирани според клиничния ход на протичане на множествената склероза – пристъпно-ремитентна (ПРМС), вторично-прогресивна (ВПМС), първично-прогресивна (ППМС) и клинично изолиран синдром (CIS).

На фигура 25. е представено общото разпределение на болните в групи според клиничния ход на заболяването.

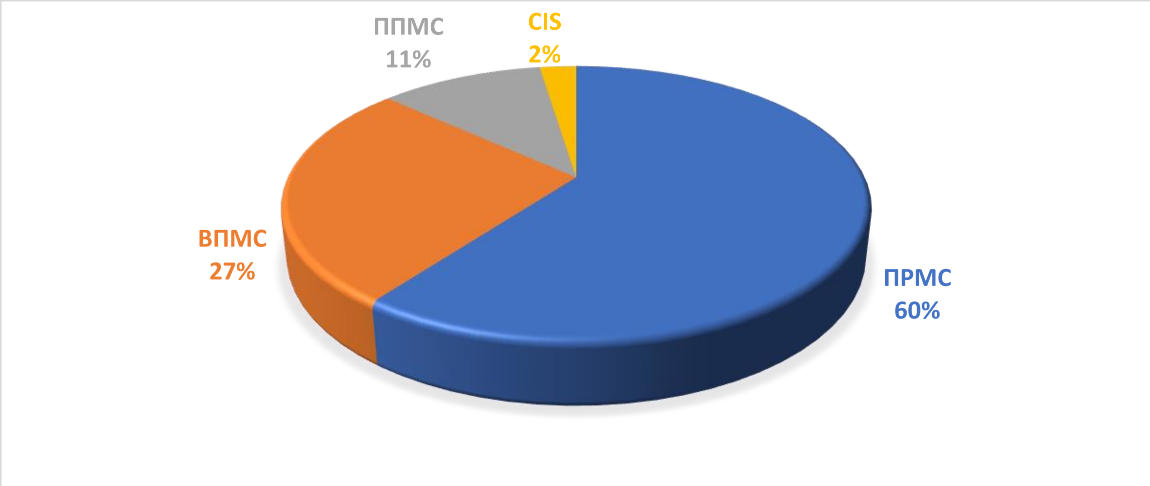


На фигура 26 е представено разпределение на болните в групи според клиничния ход на заболяването в двата пола.

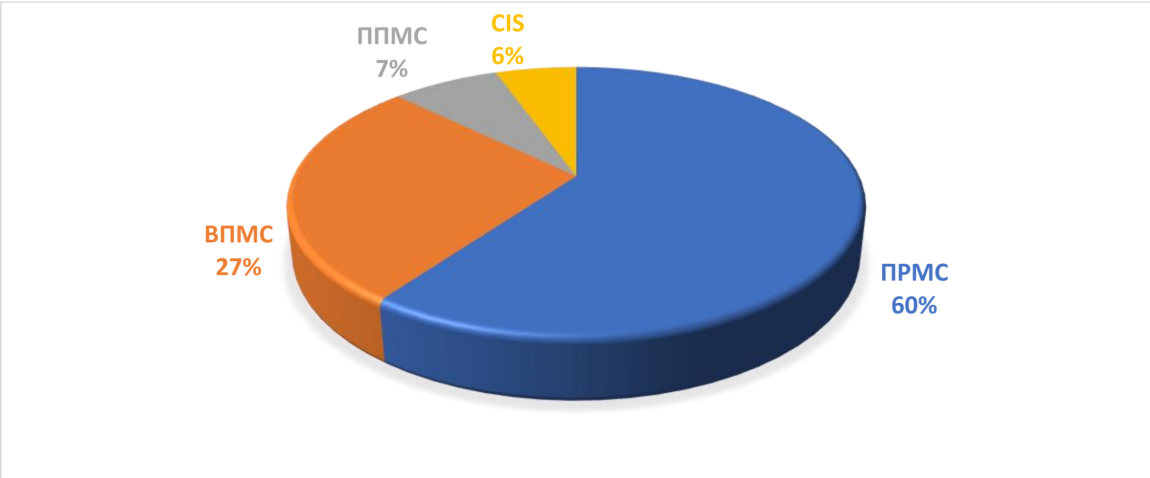


На фигурите по-долу е представено разпределението на болните според клиничното протичане на заболяването в различните общини

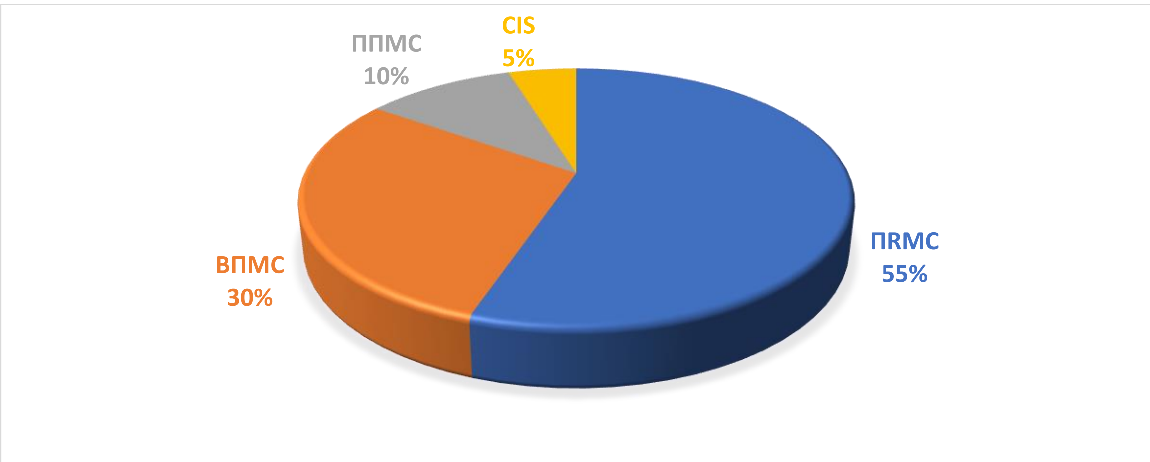
Фигура 27. Разпределение на пациентите според клиничното протичане на заболяването в Благоевград



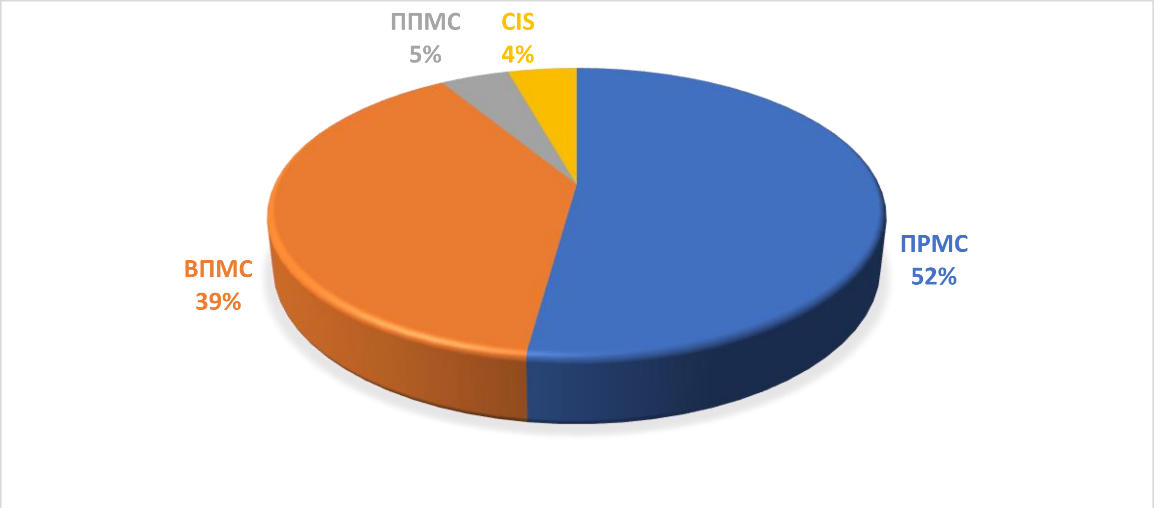
Фигура 28. Разпределение на пациентите според клиничното протичане на заболяването в Монтана



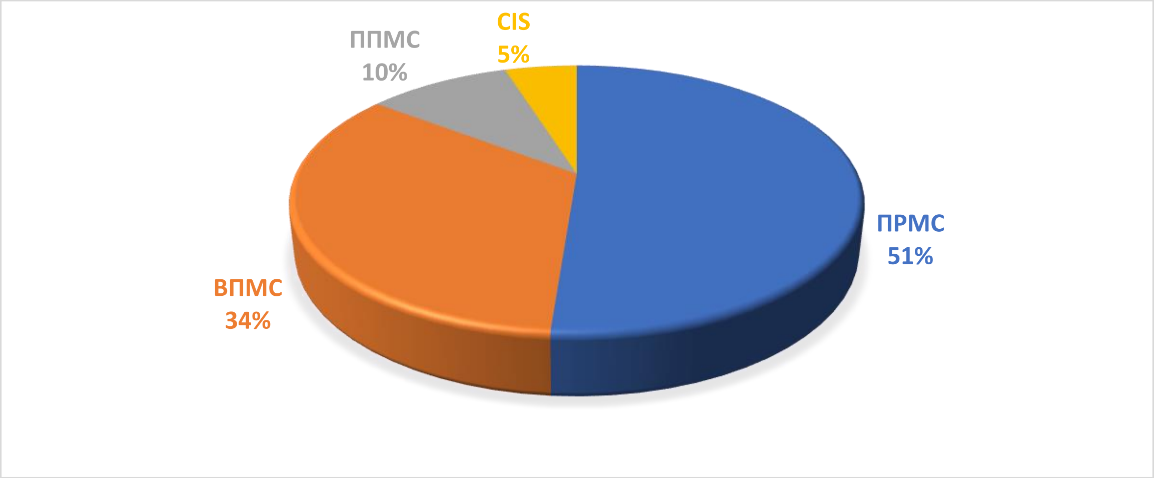
Фигура 29. Разпределение на пациентите според клиничното протичане на заболяването в Перник



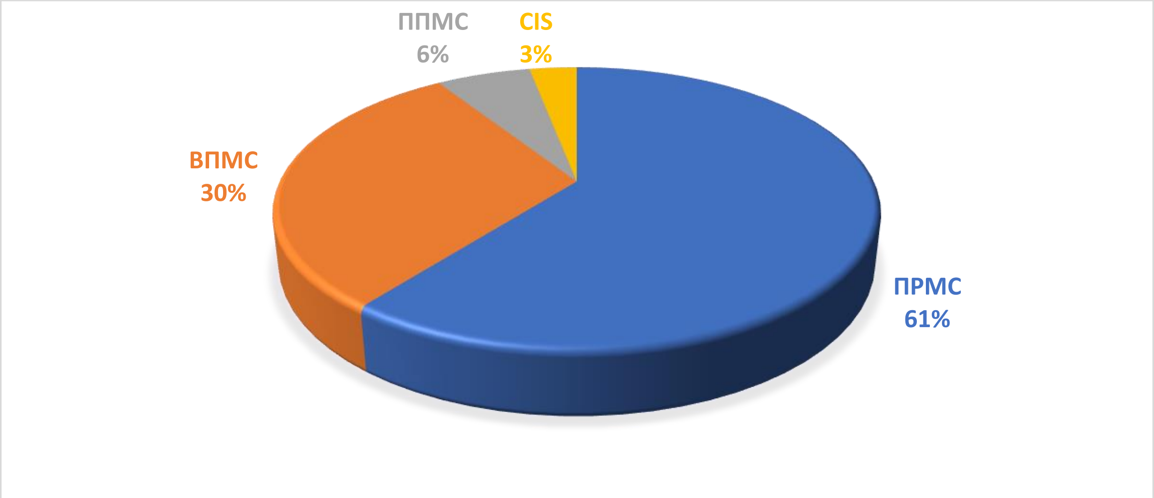
Фигура 30. Разпределение на пациентите според клиничното протичане на заболяването в Своге



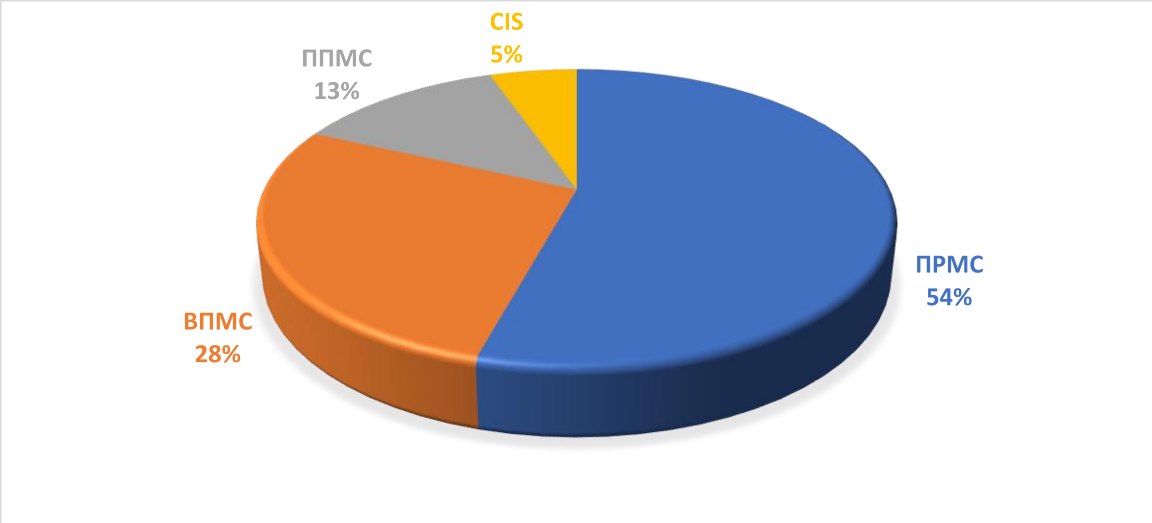
Фигура 31. Разпределение на пациентите според клиничното протичане на заболяването в Смолян



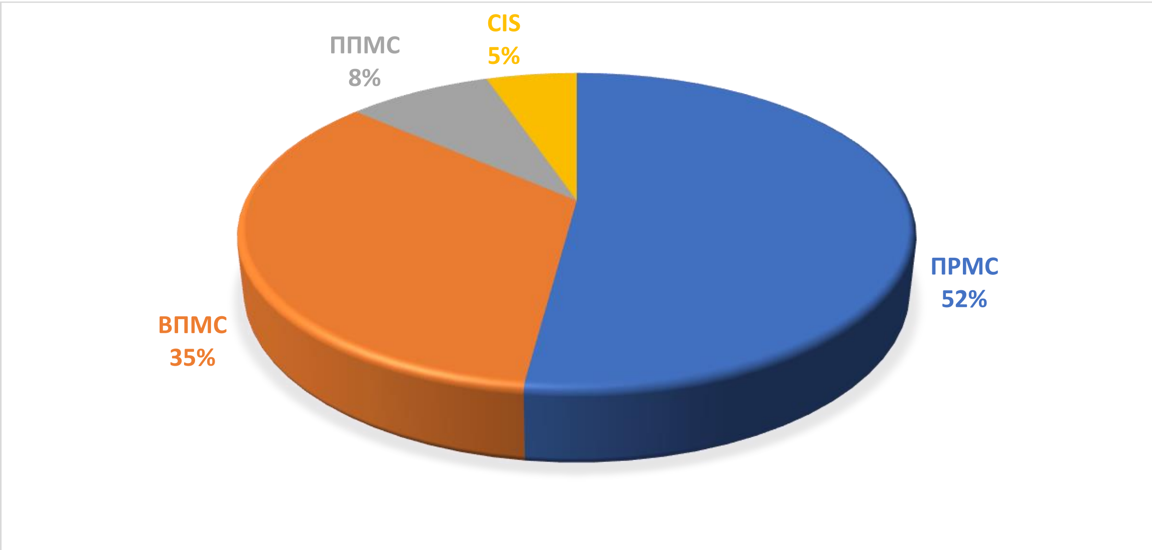
Фигура 32. Разпределение на пациентите според клиничното протичане на заболяването в Троян



Фигура 33. Разпределение на пациентите според клиничното протичане на заболяването в Хасково



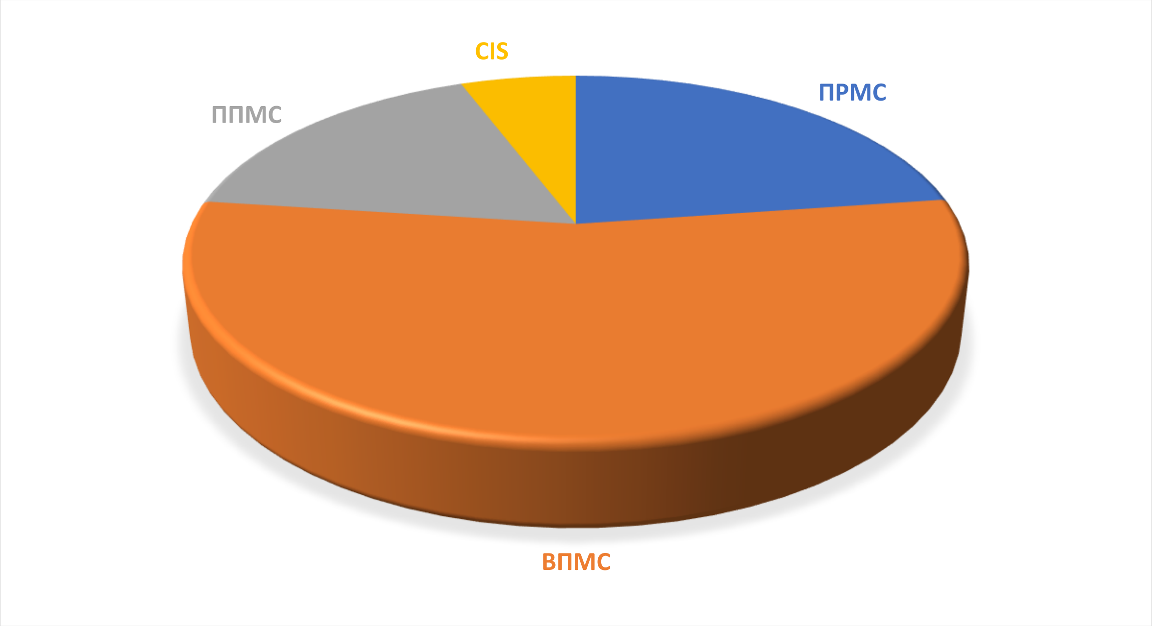
Фигура 34. Разпределение на пациентите според клиничното протичане на заболяването в Шумен



При най-високият процент от случаите, повече от 50%, заболяването има пристъпно-ремитентен ход на протичане. В нашето проучване най-висок процент на пристъпно-ремитентната множествена склероза наблюдаваме в Благоевград, Монтана и Троян – около 60%. Следва вторично-прогресивният ход на протичане с най-високи стойности в Своге – 39%. Най-ниският процент наблюдаваме при болните с първично-прогресивен ход на протичане и болните с клинично изолиран синдром. Най-много болни с първично-прогресивен ход на протичане на заболяването установяваме в Благоевград – около 11%, а най-много болни с клинично изолиран синдром установихме на територията на община Монтана – 6%.

Изследвайки и анализирайки формата на протичане и средната продължителност на заболяването установихме статистически значими разлики, като получените резултати са представени на фигурата по-долу:

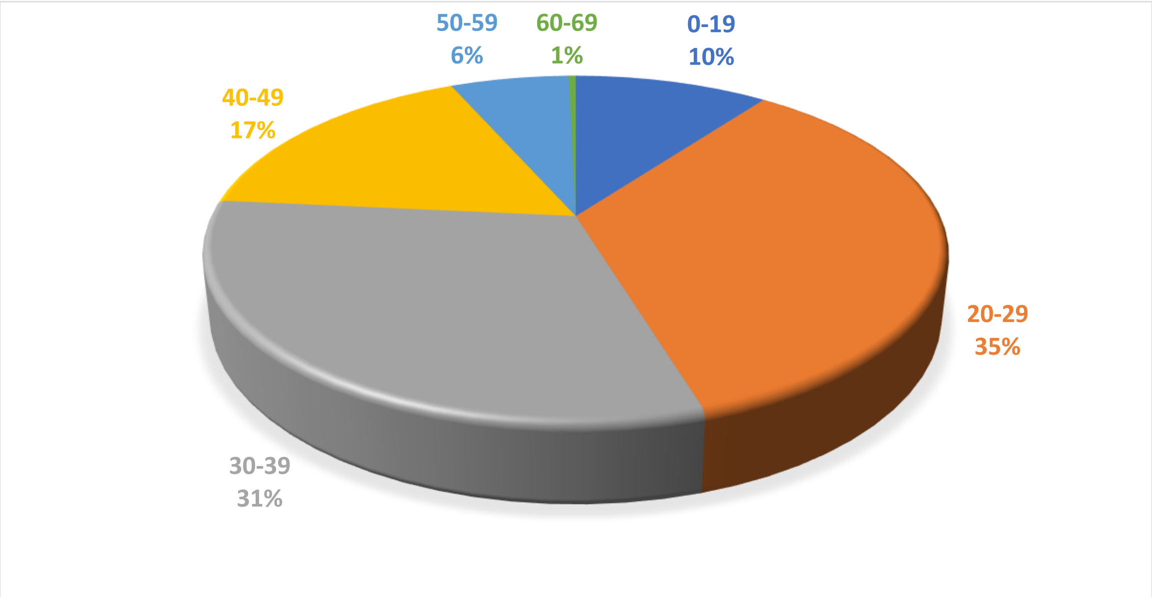
Фигура 35 . Средна продължителност на заболяването според формата на протичане



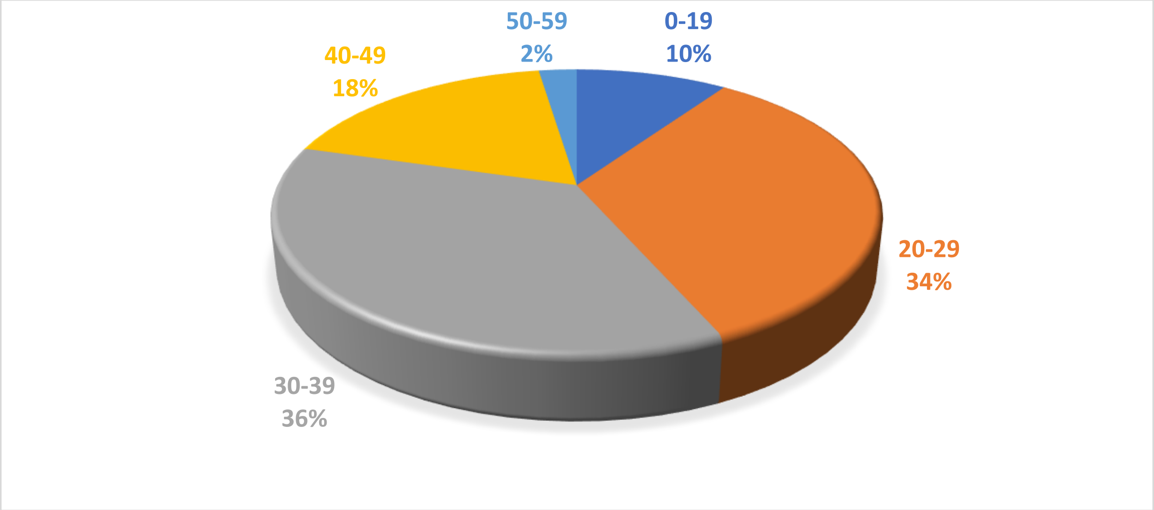
Най-дълга средна продължителност на заболяването установихме при вторично-прогресивната множествена склероза – 20,4 ± 8,73 години, а най-къса при първично-прогресивната множествена склероза – 6,45 ± 4,30 години.

Проучихме и възрастовата група при дебют на заболяването – общо и по общини, като получените резултати са представени на фигурите по-долу:

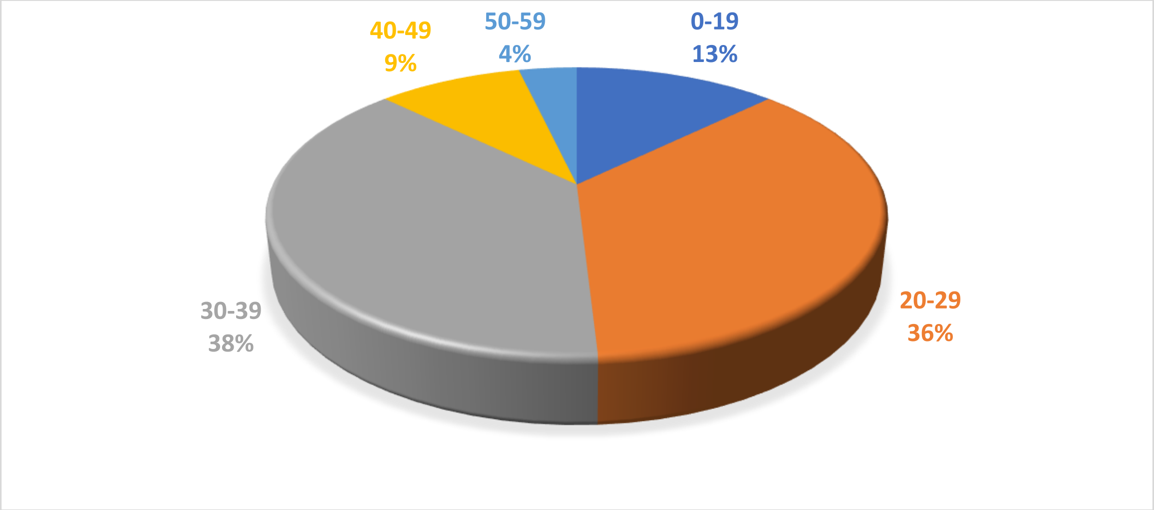
Фигура 36. Възрастова група при дебют на заболяването



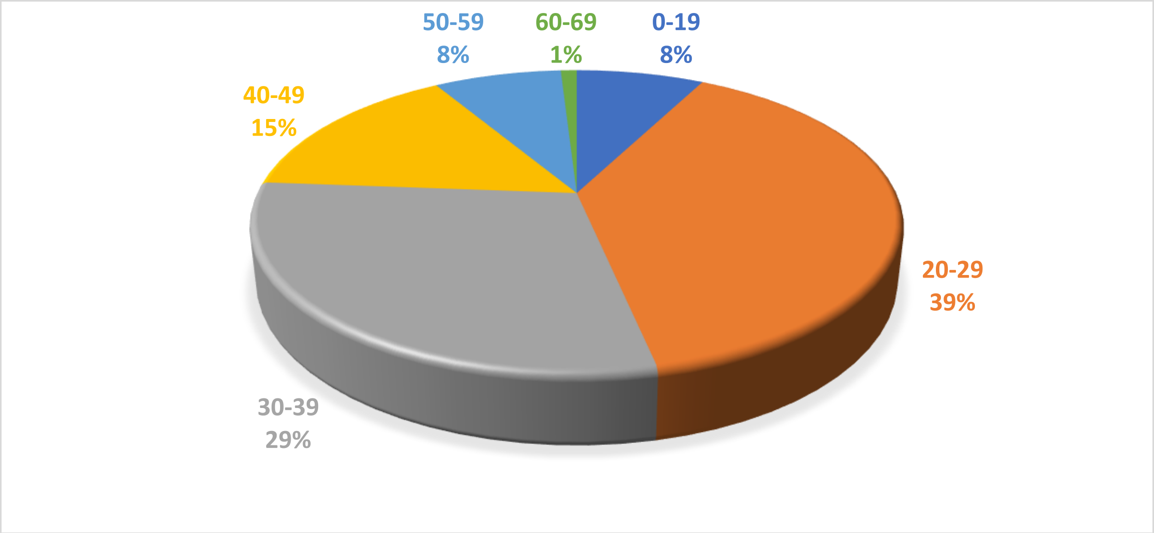
Фигура 37. Възраст при дебют на заболяването в Благоевград



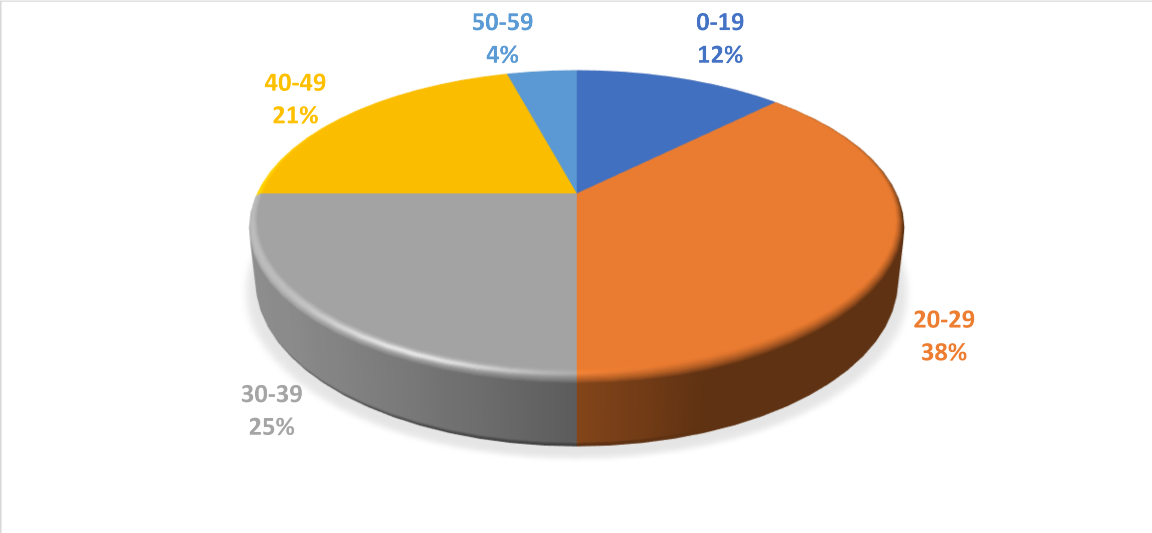
Фигура 38. Възраст при дебют на заболяването в Монтана



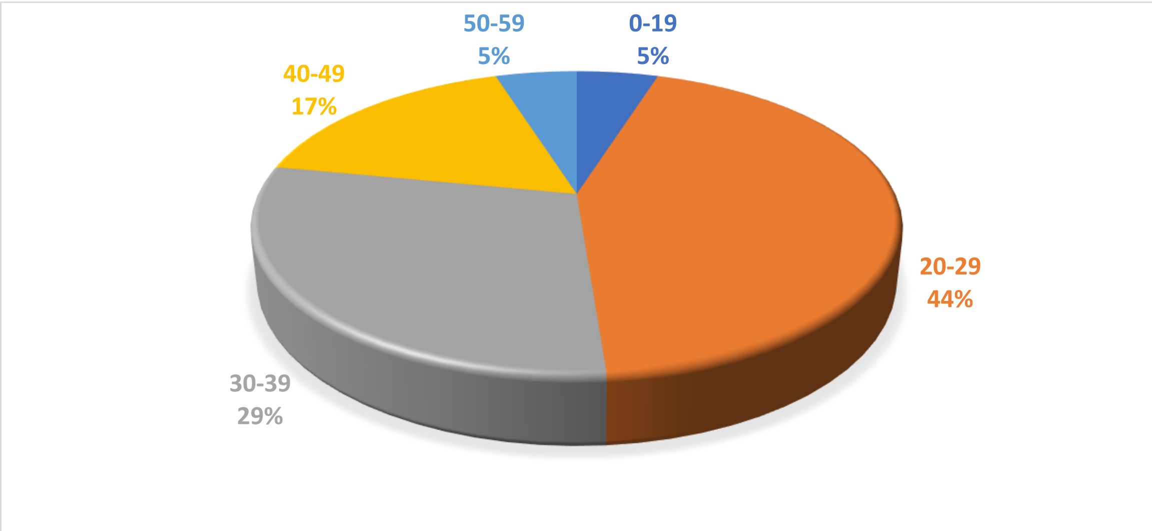
Фигура 39. Възраст при дебют на заболяването в Перник



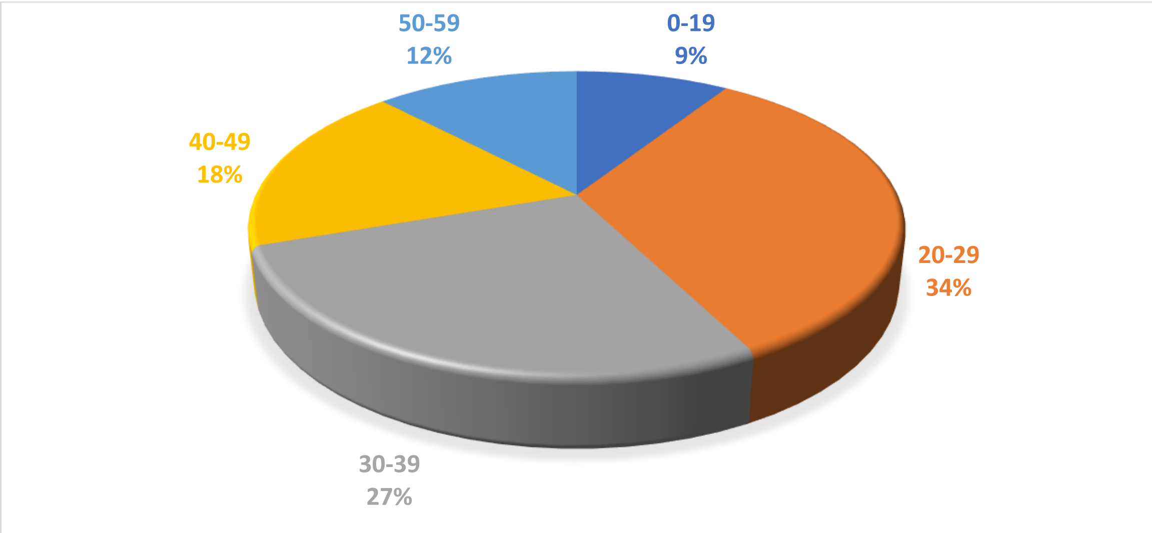
Фигура 40. Възраст при дебют на заболяването в Своге



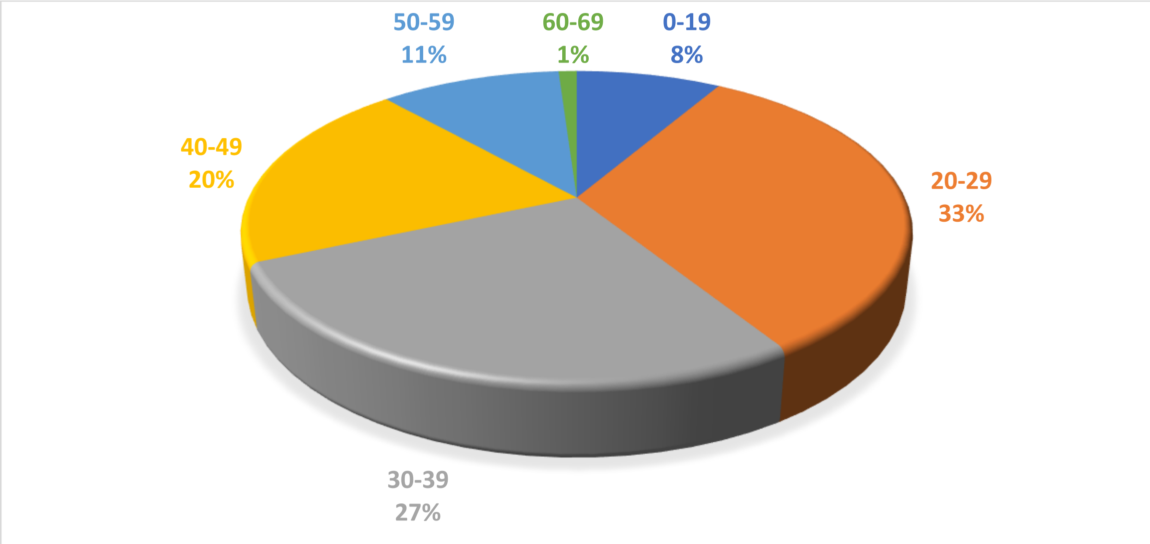
Фигура 41. Възраст при дебют на заболяването в Смолян



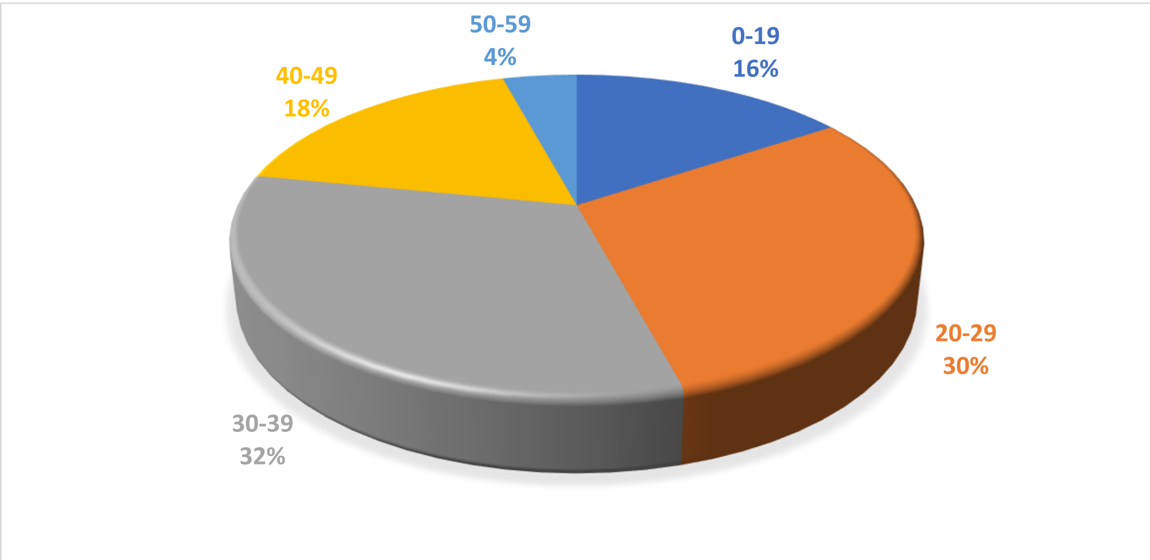
Фигура 42. Възраст при дебют на заболяването в Троян



Фигура 43. Възраст при дебют на заболяването в Хасково



Фигура 44. Възраст при дебют на заболяването в Шумен



Най-много болни с дебют на заболяването в детска възраст установихме в община Шумен – 16%, както и Монтана и Своге – 15%. При най-голям процент от болните заболяването е с дебют във възрастовите групи 20-29 г. и 30-39 г. Най-голям брой болни с дебют във възрастовата група 20-29 г. установихме в Смолян – 44%, а най-големият процент от болни с дебют на множествената склероза във възрастта 30-39 г. наблюдавахме в Монтана – 38%. При двама от болните дебютът е във възрастта 60-69 г. – един в община Перник и един в община Хасково.

Не установихме статистически значима разлика между двата пола по отношение възрастта при дебют и формата на протичане на заболяването, като резултатите са представени в таблица 38 и таблица 39:

Таблица 38. Разпределение на пациентите по пол и възраст при дебют

Показател	Пол	N	Mean	SD	Min	Max	p
Възраст при дебют	Мъже	182	31,97	10,08	11,00	62,00	0,722
	Жени	350	32,31	10,45	10,00	65,00	
	Общо	532	32,19	10,32	10,00	65,00	

Таблица 39. Разпределение на пациентите по пол и форма на протичане

Форма на протичане	Мъже	Жени	Общо	p
CIS	11	15	26	0,512
	6,0%	4,3%	4,9%	
ПРМС	99	196	295	
	54,4%	56,0%	55,5%	
ВПМС	51	109	160	
	28,0%	31,1%	30,1%	
ППМС	21	30	51	
	11,5%	8,6%	9,6%	

Установихме статистически значима разлика между формата на протичане на заболяването и възрастта при дебют на множествената склероза, като най-голям процент болни с първично-прогресивна форма на заболяването се наблюдава във възрастовата група 50-59 г.

Таблица 40. Разпределение на пациентите според формата на протичане на заболяването и възрастовата група при дебют на първите симптоми.

Възрастова група при дебют	Форма на протичане					Общо	p
		CIS	ПРМС	ВПМС	ППМС		
	N	5	38	11	0	54	

0-19	%	19,2%	12,9%	6,9%	0,0%	10,2%	<0,001
20-29	N	12	124	48	3	187	
	%	46,2%	42,0%	30,0%	5,9%	35,2%	
30-39	N	7	90	61	8	166	
	%	26,9%	30,5%	38,1%	15,7%	31,2%	
40-49	N	1	38	37	14	90	
	%	3,8%	12,9%	23,1%	27,5%	16,9%	
50-59	N	0	5	3	25	33	
	%	0,0%	1,7%	1,9%	49,0%	6,2%	
60-69	N	1	0	0	1	2	
	%	3,8%	0,0%	0,0%	2,0%	0,4%	
Общо	N	26	295	160	51	532	
	%	100%	100%	100%	100%	100%	

При 4,9% от участниците в проучването има фамилна анамнеза за болен роднина, страдащ от множествена склероза.

Разпределението на пациентите в зависимост от наличието или липсата на наследственост в различните общини е представено на таблица 41.

Не установихме статистически значима разлика между двата пола по отношение на фактора наследственост.

Получените резултати са представена в таблица 42.

Изследвахме и връзката между наличието на наследственост и възраст при дебют на заболяването, както и връзката между фактора наследственост и формата на протичане на заболяването. Не установихме наличие на статистическа значимост между пациентите с наследственост и тези, при които липсва такава.

Таблица 41. Разпределение на пациентите в различните общини в зависимост липсата или наличието на наследственост

	Благоевград	Монтана	Перник	Своге	Смолян	Троян	Хасково	Шумен
Да	4	2	4	2	2	0	6	6
	4,8%	3,6%	3,8%	8,3%	4,9%	0	6,3%	6,3%
Не	79	53	101	22	39	33	89	90
	95,2%	96,4%	96,2%	91,7	95,1%	100%	93,7	93,7

Общо	83	55	105	24	41	33	95	96
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Таблица 42. Разпределение на пациентите по пол и наследственост

Пол		Наследственост		Общо	p
		Да	Не		
Мъже	N	13	169	182	0,082
	%	50,0%	33,4%	34,2%	
Жени	N	13	337	350	
	%	50,0%	66,6%	65,8%	
Общо	N	26	506	532	
	%	100%	100%	100%	

Таблица 43. Разпределение на болните според факторите възраст при дебют и наследственост

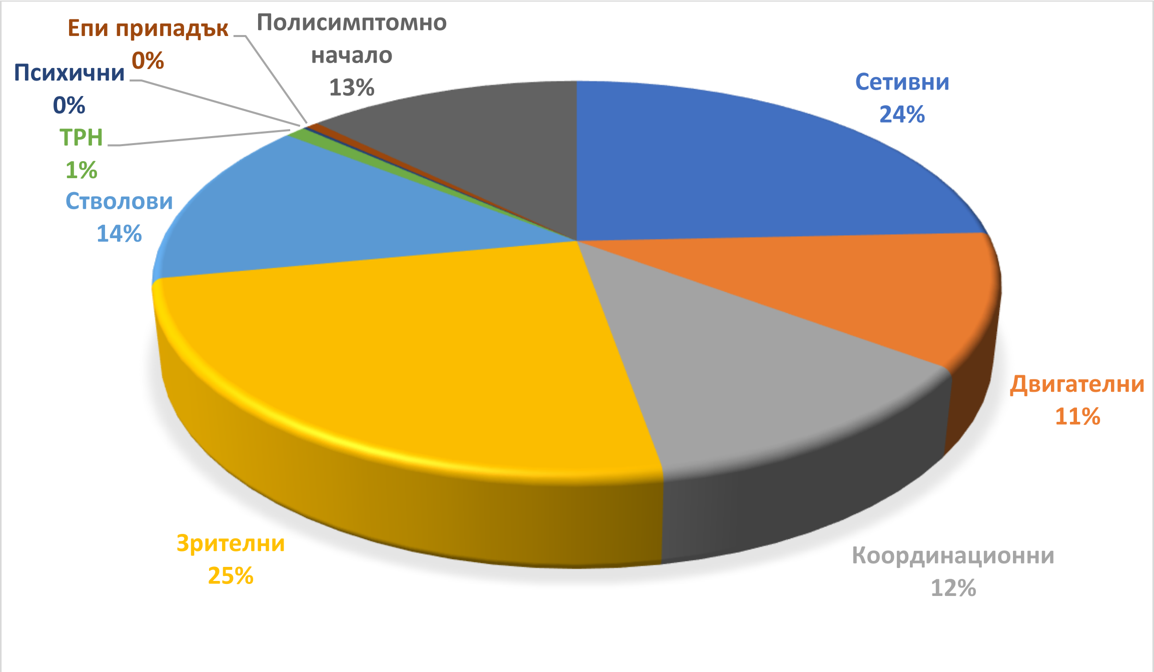
Възрастова група при дебют		Наследственост		p
		Да	Не	
0-19	N	2	52	0,895
	%	7,7%	10,3%	
20-29	N	12	175	
	%	46,2%	34,6%	
30-39	N	7	159	
	%	26,9%	31,4%	
40-49	N	4	86	
	%	15,4%	17,0%	
50-59	N	1	32	
	%	3,8%	6,3%	
60-69	N	0	2	
	%	0,0%	0,4%	
Общо	N	26	506	
	%	100,0%	100,0%	

Таблица 44. Разпределение на болните според факторите пол и форма на протичане

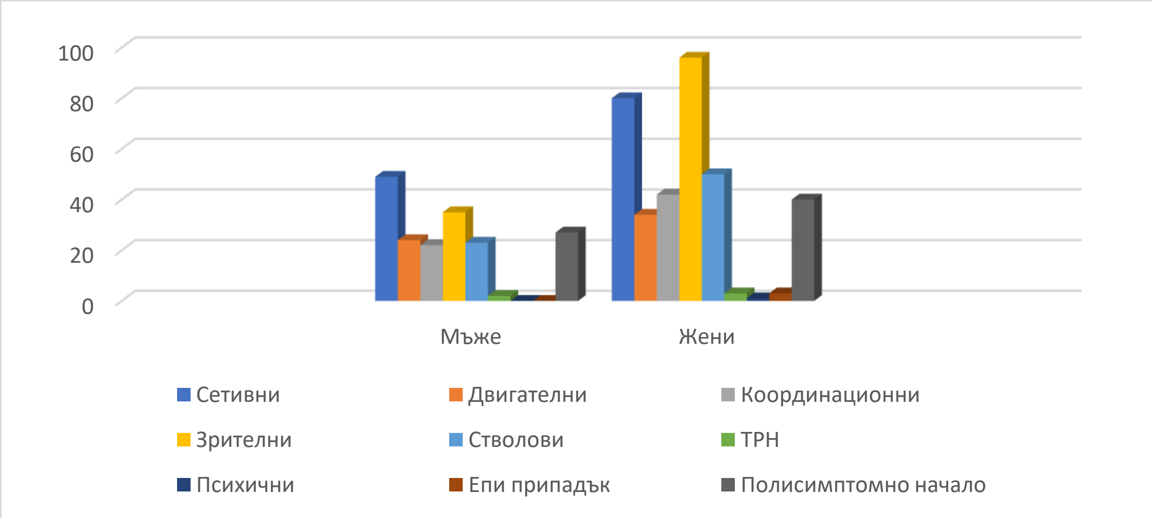
Форма на протичане		Мъже	Жени	p
CIS	N	11	15	0,512
	%	6,0%	4,3%	
ПРМС	N	99	196	
	%	54,4%	56,0%	
ВПМС	N	51	109	
	%	28,0%	31,1%	
ППМС	N	21	30	
	%	11,5%	8,6%	
Общо	N	182	350	
	%	100%	100%	

Всички болни в различните общини, установени в проучването, бяха групирани според първите симптоми при дебюта на заболяването, както общо, така и по пол, като получените резултати са представени на фигурите по-долу.

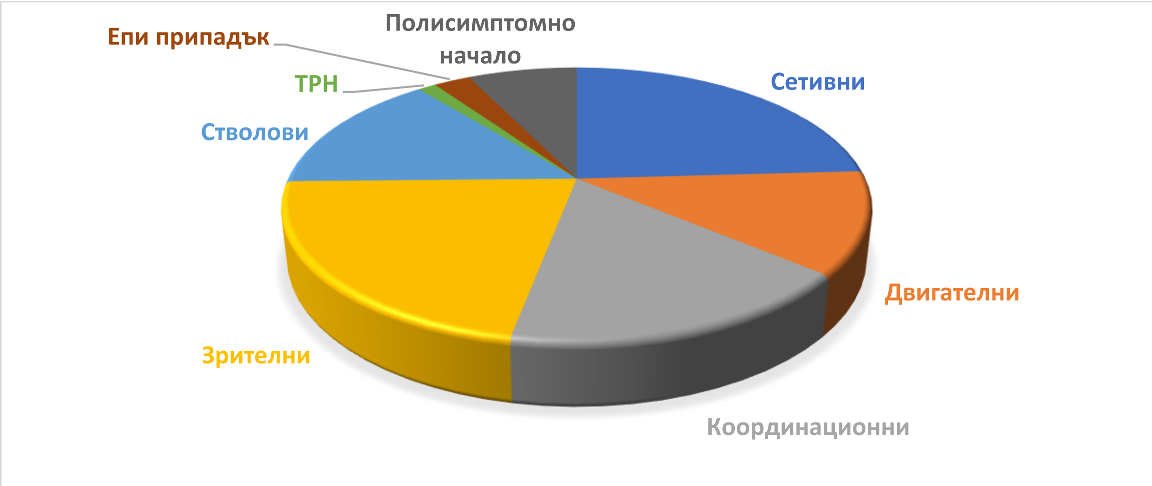
Фигура 45. Разпределение на болните според първите симптоми при дебют



Фигура 46. Разпределение на болните според първите симптоми при дебют по пол



Фигура 47. Разпределение на болните според първите симптоми при дебюта на заболяването в Благоевград

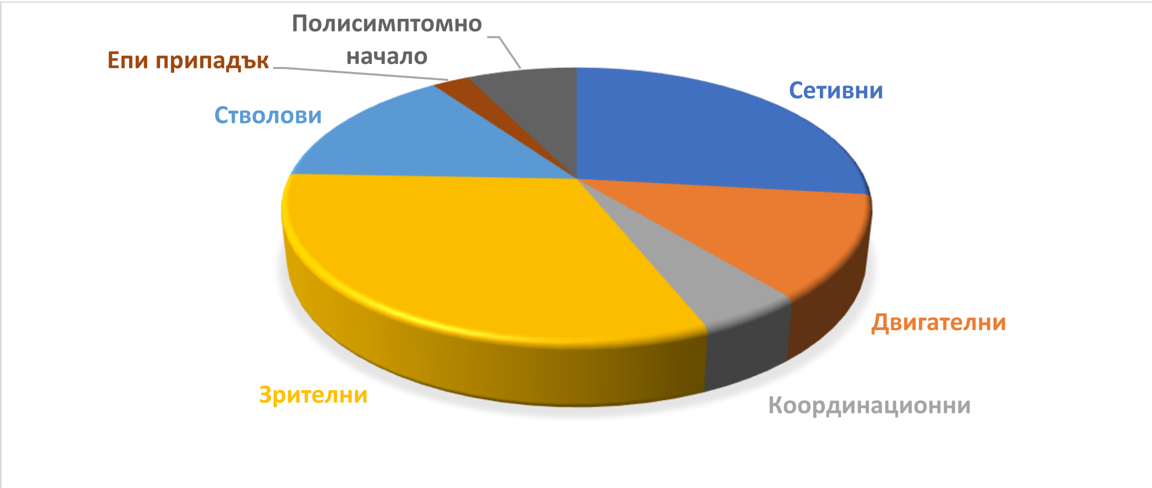


Фигура 48. Разпределение на болните според първите симптоми при дебюта на заболяването в Монтана

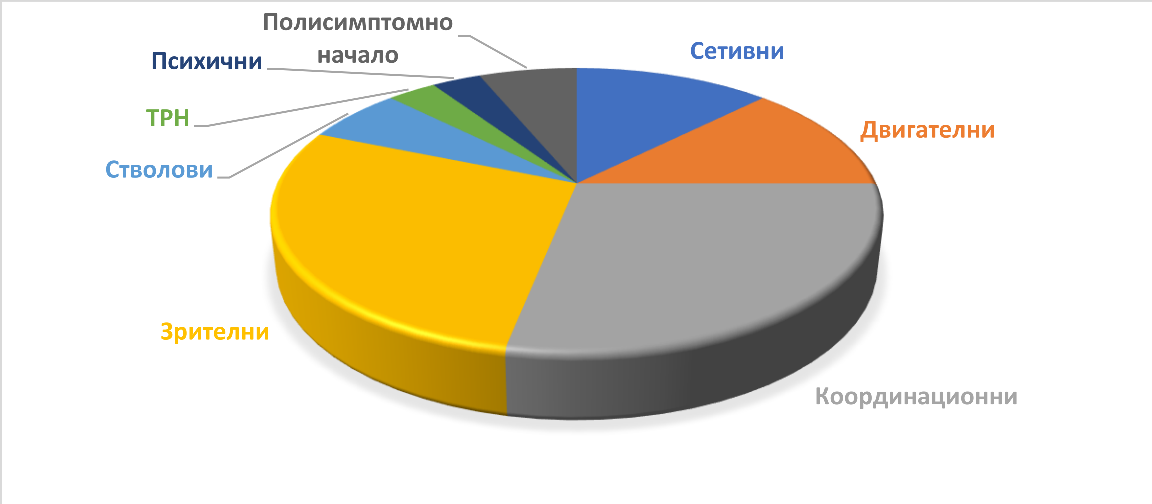
Фигура 49. Разпределение на болните според първите симптоми при дебюта на заболяването в Перник

Фигура 50. Разпределение на болните според първите симптоми при дебюта на заболяването в Своге

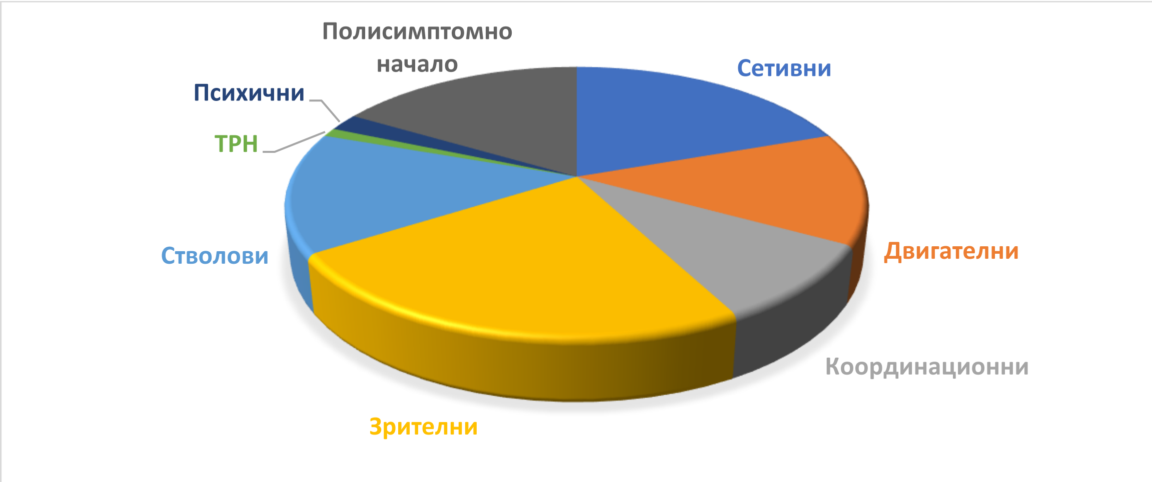
Фигура 51. Разпределение на болните според първите симптоми при дебюта на заболяването в Смолян



Фигура 52. Разпределение на болните според първите симптоми при дебюта на заболяването в Троян



Фигура 53. Разпределение на болните според първите симптоми при дебюта на заболяването в Хасково



Фигура 54. Разпределение на болните според първите симптоми при дебюта на заболяването в Шумен

Най-честият първи симптом при дебют на заболяването са зрителните и сетивните нарушения, съответно – 24,7% и 24,3% от случаите. Следват стволовите нарушения – 13,7%, полисимптомното начало – 12,6%, координационните нарушения – 12,1% и двигателните нарушения – 10,9%. Най-рядко заболяването дебютира с когнитивни и психични нарушения – 0,2%.

При мъжете, най-често, първи симптом на заболяването са сетивните нарушения – 26,9%, следвани от зрителните нарушения – 19,2%, полисимптомното начало – 14,8%, двигателни нарушения – 13,2%, стволови – 12,6% и координационни нарушения – 12,1%.

Най-често първи симптом на заболяването при жените са зрителните нарушения – 27,5%, следват сетивните нарушения – 22,9%, стволовите нарушения – 14,3%, координационните – 12%, полисимптомното начало – 11,5% и двигателните нарушения – 9,7%.

Получените резултатите са представени в таблица 45.

Установихме наличие на статистически значима разлика между различните форми на протичане на заболяването и първите симптоми на дебют, като резултатите са представени в таблица 46.

Таблица 45. Разпределение на първите симптоми по пол

Първи симптоми		Мъже	Жени	Общо	p
Сетивни	N	49	80	129	
	%	26,9%	22,9%	24,3%	
Двигателни	N	24	34	58	
	%	13,2%	9,7%	10,9%	
Координационни	N	22	42	64	
	%	12,1%	12,0%	12,1%	
Зрителни	N	35	96	131	
	%	19,2%	27,5%	24,7%	
Стволови	N	23	50	73	
	%	12,6%	14,3%	13,7%	0,351
ТРН	N	2	3	5	
	%	1,1%	0,9%	0,9%	
Психични	N	0	1	1	
	%	0,0%	0,3%	0,2%	
	N	0	3	3	

Епи припадък	%	0,0%	0,9%	0,6%	
Полисимптомно начало	N	27	40	67	
	%	14,8%	11,5%	12,6%	

Таблица 46. Връзка между първите симптоми на заболяването и клиничната форма на протичане

Първи симптоми		Форма на протичане				Общо	p
		CIS	ПРМС	ВПМС	ППМС		
Сетивни	N	6	87	30	6	129	<0,001
	%	23,1%	29,6%	18,8%	11,8%	24,3%	
Двигателни	N	0	16	11	31	58	
	%	0,0%	5,4%	6,9%	60,8%	10,9%	
Координационни	N	2	35	22	5	64	
	%	7,7%	11,9%	13,8%	9,8%	12,1%	
Зрителни	N	13	74	43	1	131	
	%	50,0%	25,2%	26,9%	2,0%	24,7%	
Стволови	N	4	45	21	3	73	
	%	15,4%	15,3%	13,1%	5,9%	13,7%	
ТРН	N	0	3	1	1	5	
	%	0,0%	1,0%	0,6%	2,0%	0,9%	
Психични	N	0	1	0	0	1	
	%	0,0%	0,3%	0,0%	0,0%	0,2%	
Епи припадък	N	0	1	2	0	3	
	%	0,0%	0,3%	1,3%	0,0%	0,6%	
Полисимптомно начало	N	1	32	30	4	67	
	%	3,8%	10,9%	18,8%	7,8%	12,6%	

При клинично изолирания синдром най-често първи симптом са зрителните нарушения – в 50% от случаите, а при първично-прогресивната форма най-чест първи симптом са двигателните нарушения – 60,8% от случаите. Най-често пристъпно-ремитентната форма дебютира със сетивни нарушения.

Статистически значими разлики установихме и при клиничната форма на протичане и възрастовата група при дебют на заболяването:

Таблица 47. Връзка между клиничната форма на заболяването и възрастта при дебют

Възраст при дебют		Форма на протичане				Общо	p
		CIS	ПРМС	ВПМС	ППМС		
0-19	N	5	38	11	0	54	<0,001
	%	19,2%	12,9%	6,9%	0,0%	10,2%	
20-29	N	12	124	48	3	187	
	%	46,2%	42,0%	30,0%	5,9%	35,2%	
30-39	N	7	90	61	8	166	
	%	26,9%	30,5%	38,1%	15,7%	31,2%	
40-49	N	1	38	37	14	90	
	%	3,8%	12,9%	23,1%	27,5%	16,9%	
50-59	N	0	5	3	25	33	
	%	0,0%	1,7%	1,9%	49,0%	6,2%	
60-69	N	1	0	0	1	2	
	%	3,8%	0,0%	0,0%	2,0%	0,4%	

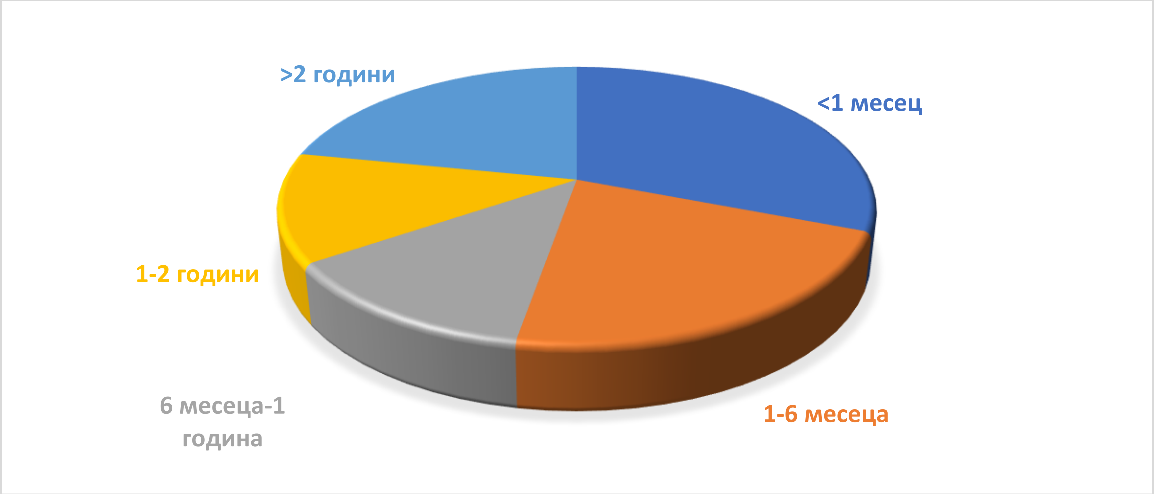
Най-често дебютът на първично-прогресивната множествена склероза е във възрастовата група 50-59 г., а клинично изолираният синдром и пристъпно-ремитентната форма на заболяването дебютират във възрастта 20-29 г.

Анализирахме и времето от първите симптоми на заболяването до окончателната диагноза множествена склероза, като получените резултати са представени на фигурите по-долу – общо и по общини:

Фигура 55. Разпределение на пациентите в зависимост от времето, необходимо за поставяне на диагноза

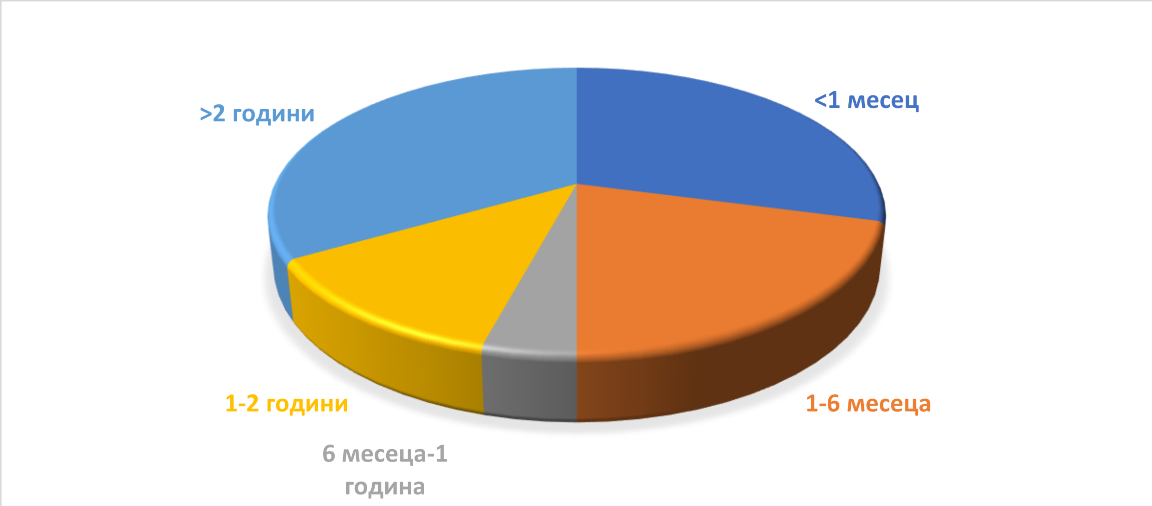
Фигура 56. Разпределение на пациентите в зависимост от времето, необходимо за поставяне на диагноза в Благоевград

Фигура 57. Разпределение на пациентите в зависимост от времето, необходимо за поставяне на диагноза в Монтана

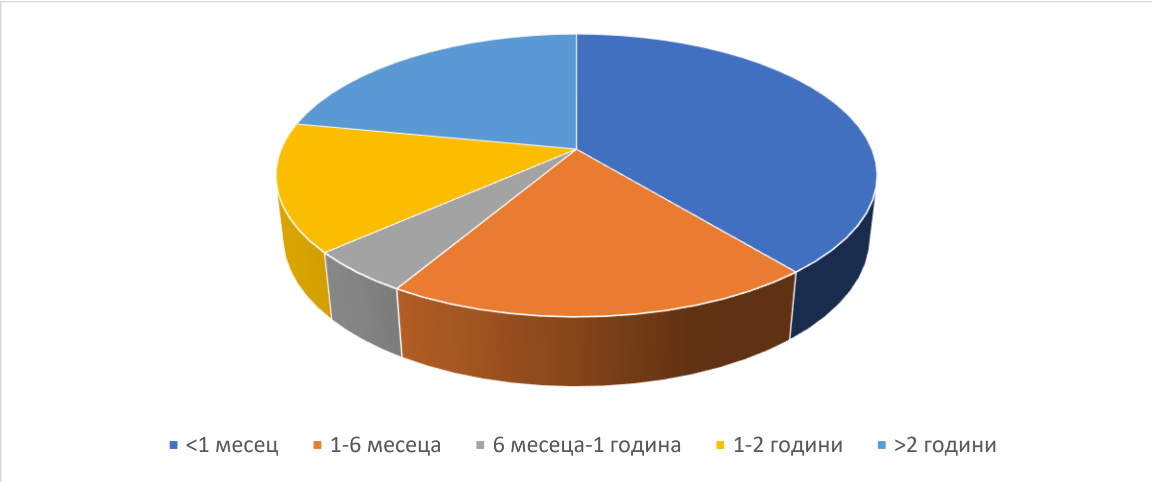


Фигура 58. Разпределение на пациентите в зависимост от времето, необходимо за поставяне на диагноза в Перник

Фигура 59. Разпределение на пациентите в зависимост от времето, необходимо за поставяне на диагноза в Своге



Фигура 60. Разпределение на пациентите в зависимост от времето, необходимо за поставяне на диагноза в Смолян



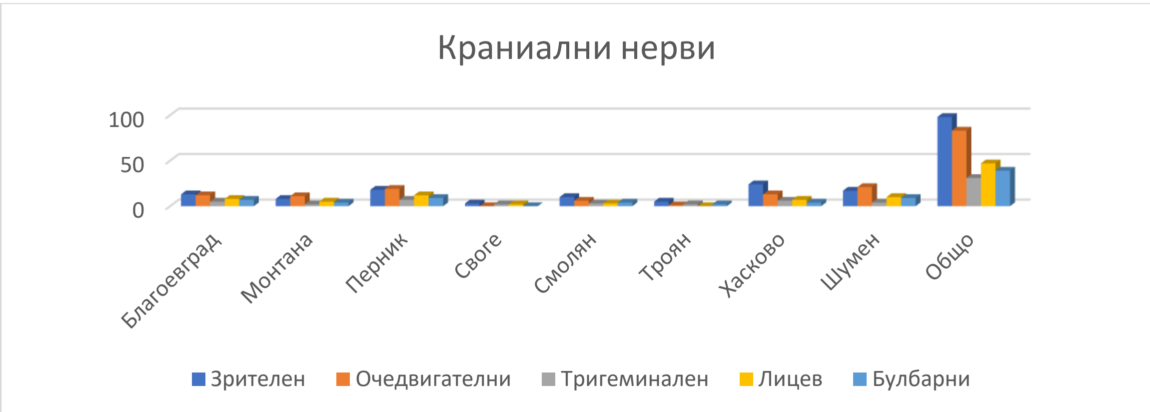
Фигура 61. Разпределение на пациентите в зависимост от времето, необходимо за поставяне на диагноза в Троян

Фигура 62. Разпределение на пациентите в зависимост от времето, необходимо за поставяне на диагноза в Хасково

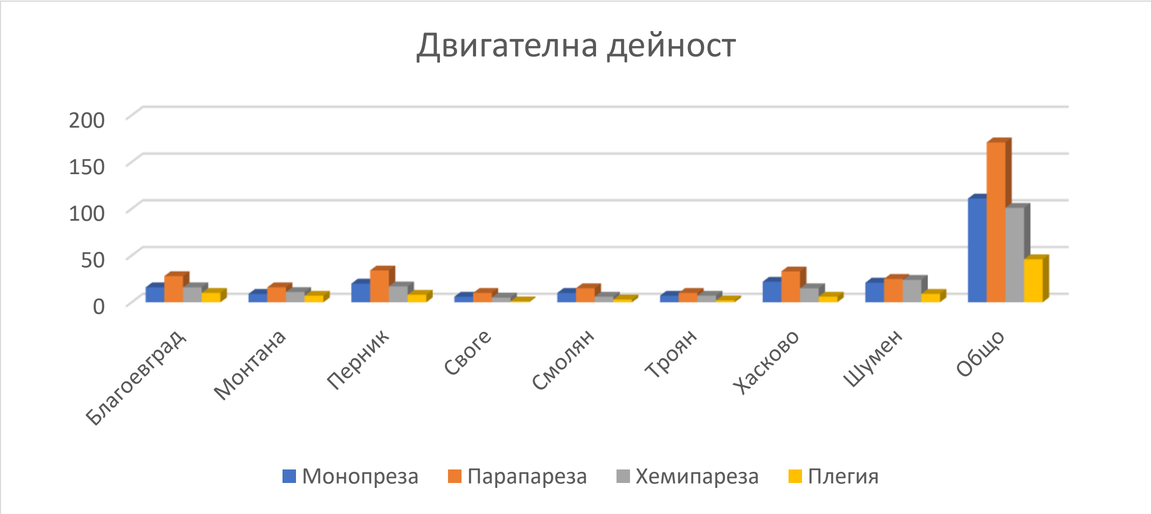
Фигура 63. Разпределение на пациентите в зависимост от времето, необходимо за поставяне на диагноза в Шумен

Находката от неврологичния статус на пациентите, с описание по системи – общо и по общини, представяме на фигурите по-долу:

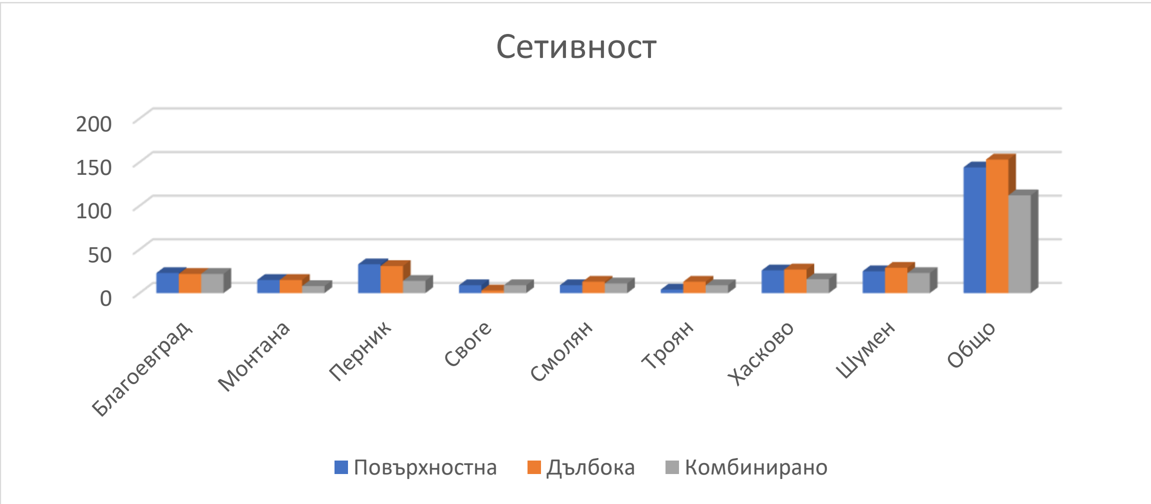
Фигура 64.



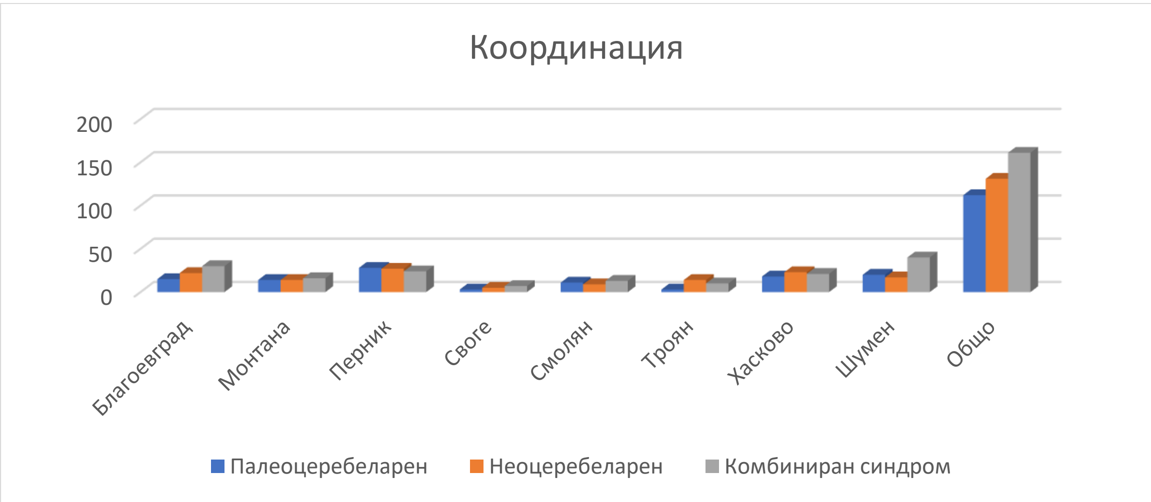
Фигура 65.



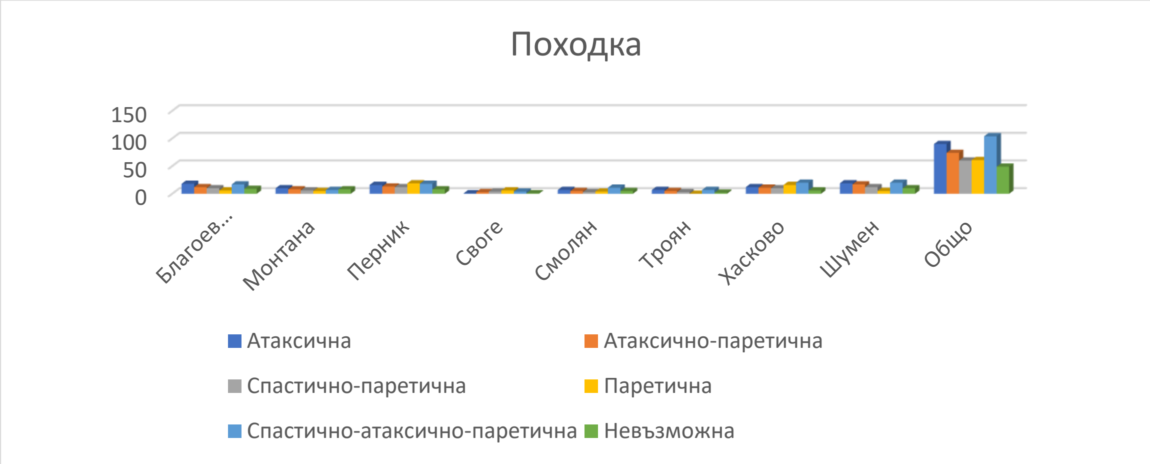
Фигура 66.



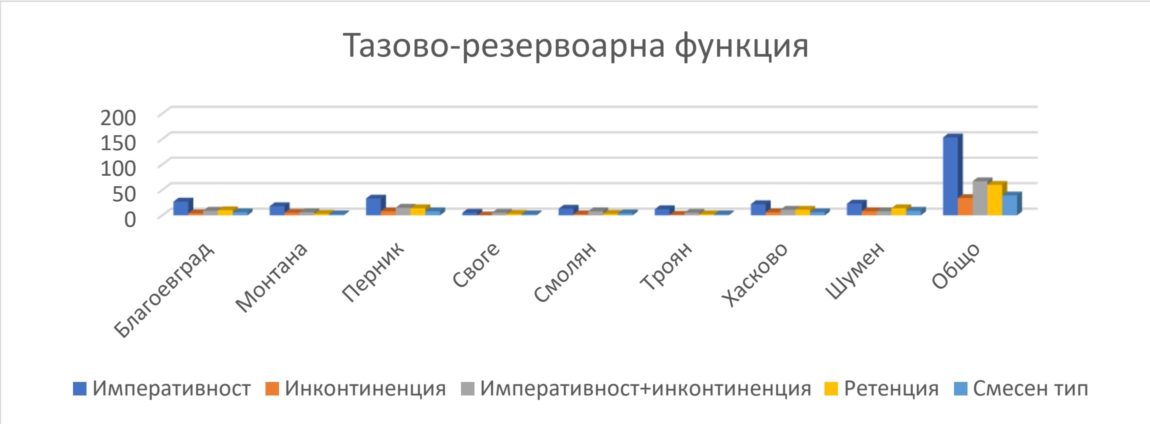
Фигура 67.



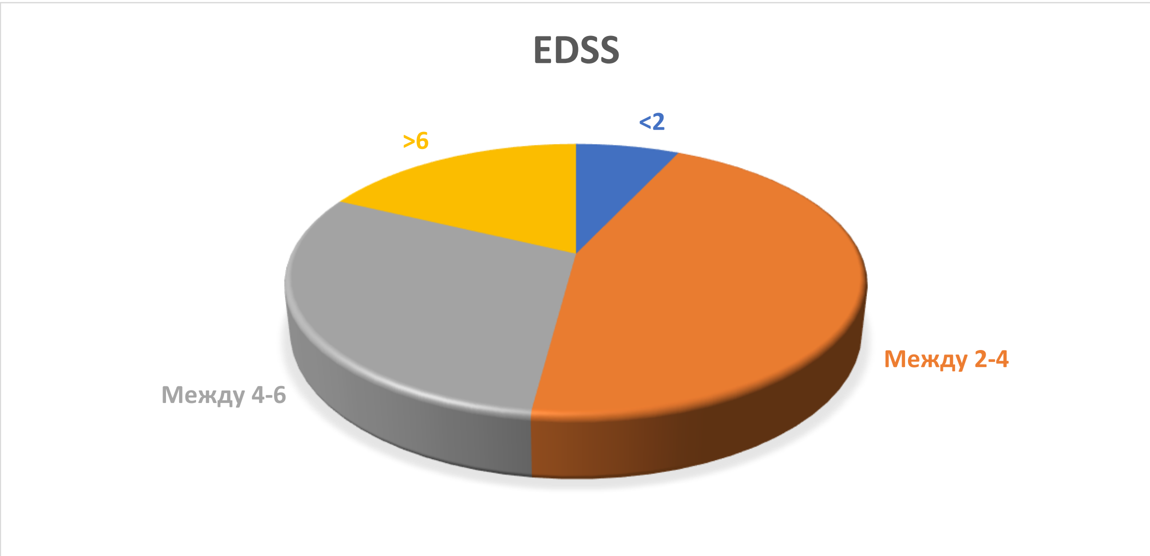
Фигура 68.



Фигура 69.

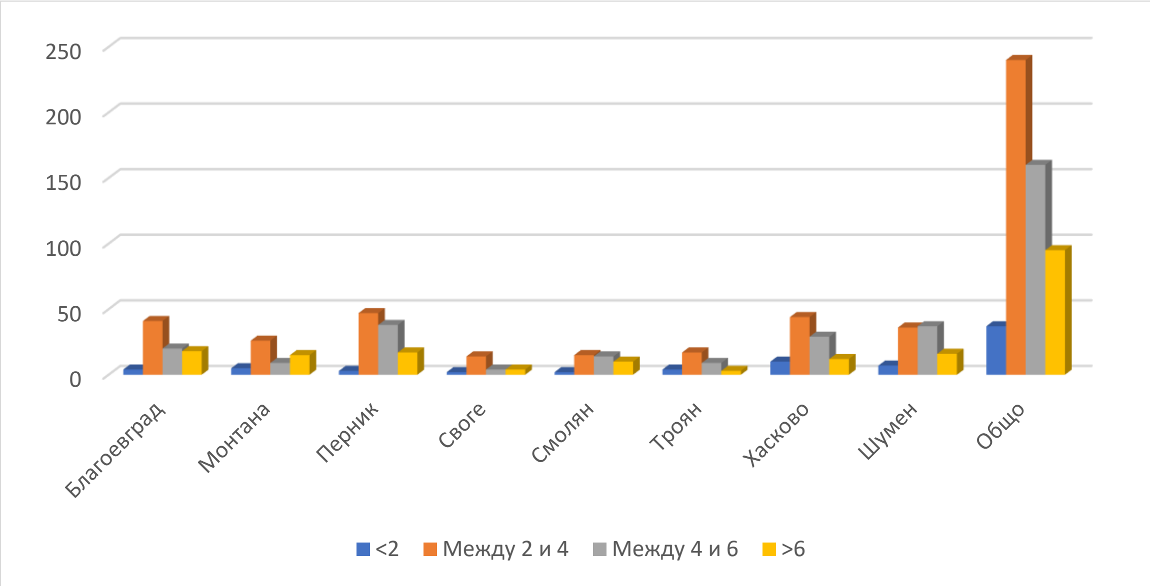


Неврологичния дефицит при пациентите, оценен по EDSS скалата е представен на фигура 70:



При най-големият процент от случаите EDSS е между 2 и 4. Най-малко са пациентите с EDSS под 2, следвани от тези с оценка над 6.

Фигура 71 представя разпределението на пациентите според EDSS по общини



Модифицираща хода на болестта терапия е провеждана от 72% от случаите за периода на проучването, като резултатите са представени на таблица 48:

МХБТ		Благоевград	Монтана	Перник	Своге	Смолян	Троян	Хасково	Шумен
Да	N	57	39	74	17	30	23	63	80
	%	68,7%	70,9%	70,5%	70,8%	73,2%	69,7%	66,3%	83,3%
Не	N	26	16	31	7	11	10	32	16
	%	31,3%	29,1%	29,5%	29,2%	26,8	30,3%	33,7%	16,7%
Общо	N	83	55	105	24	41	33	95	96
	%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

2. Резултати от епидемиологично проучване тип случай-контрола

В рамките на настоящия дисертационен труд бе проведено епидемиологично проучване тип случай-контрола с цел анализиране на връзката между множествената склероза и редица обсъждани в литературата фактори от околната среда, както и определяне на посоката на тяхното въздействие като рискови или протективни фактори.

Рискът за развитие на дадено заболяване сред група от хора, подложени на дадена експозиция в сравнение с група от хора, при които липсва съответната експозиция, се дефинира като относителен риск (RR).

Ако RR=1,0 това означава, че липсва връзка между изследвания фактор и заболяването.

Ако RR>1 тогава има повишен риск за развитие на заболяването под влияние на проучвания фактор

Ако RR<1 рискът за развитие на заболяването е малък и се приема, че проучваният фактор има протективен ефект.

В проучванията тип случай-контрола се изчислява не относителният риск (RR), а т.н. отношение на шансовете (OR) като резултатите се интерпретират по-същия начин (309).

В нашето проучване включихме 250 случаи на заболяването и 250 здрави контроли. В групата на случаите бяха включени всички установени болни от множествена склероза на територията на Своге и Троян, както и пациенти, преминали през МБАЛНП „Свети Наум“ за периода 2020-2022 г.

В групата на здравите контроли включихме близки и познати на нашите случаи, близки и познати на изследователския екип, както и преминали през МБАЛНП „Свети Наум“ за периода 2020-2022г., хоспитализирани по повод заболяване, различно от множествена склероза.

Здравите контролите бяха подбрани така, че да съответстват по възраст и пол на случаите на заболяването.

Разпределението на участниците в двете групи по възраст и по пол бе представено при описанието на клиничния контингент.

Разпределението на случаите и контролите по възрастови групи е представено в таблицата по-долу:

Таблица 49. Разпределение на случаите на заболяването и здравите контролите по възрастови групи

Възрастова група		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
0-19 г.	N	2	4	6	9,79	6	0,134
	%	0,8%	1,6%	1,2%			
20-29 г.	N	54	43	97			
	%	21,6%	17,2%	19,4%			
30-39 г.	N	80	70	150			
	%	32,0%	28,0%	30,0%			

40-49 г.	N	77	73	150			
	%	30,8%	29,2%	30,0%			
50-59 г.	N	35	52	87			
	%	14,0%	20,8%	17,4%			
60-69 г.	N	2	7	9			
	%	0,8%	2,8%	1,8%			
70-79 г.	N	0	1	1			
	%	0,0%	0,4%	0,2%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

И при двете групи се извърши ретроспективно набиране на информация чрез попълване на анкетни карти (приложение 7), предоставени им от изследователския екип, след подписване на информирано съгласие.

Анализът на получените резултати показва статистическа значимост между заболяването множествена склероза и факторите семейно положение, вид професионална дейност, хранене, физическа активност, наличие на наднормено тегло в детска възраст, наследственост, автоимунни и други хронични заболявания, операции и черепно-мозъчни травми в детска възраст, алергии, тютюнопушене, прием на кафе и алкохол.

Таблица 50. Връзка между заболяването множествена склероза и фактора семейно положение

Семейно положение		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Семеен	N	163	126	289	12,41	3	0,006
	%	65,2%	50,4%	57,8%			
Разведен	N	16	30	46			
	%	6,4%	12,0%	9,2%			
Вдовец	N	10	11	21			
	%	4,0%	4,4%	4,2%			
Несемеен	N	61	83	144			
	%	24,4%	33,2%	28,8%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

Наблюдава се статистически значима разлика между групата на здравите контроли и групата на случаите на заболяването, като процентът на семейните бе по-голям в групата на контролите - 65,2% срещу 50,4% в групата на случаите.

Не установихме наличие на статистически значима разлика между двете групи по отношение на фактора „Степен на образование“ въпреки, че в групата на здравите контроли преобладават участници със средно образование – 53,2%, докато в групата на случаите на заболяването преобладават участници с висше образование – 52,8%.

Таблица 51. Връзка между множествената склероза и степента на образование

Образование		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Начално	N	1	3	4	6,94	3	0,074
	%	0,4%	1,2%	0,8%			
Основно	N	9	5	14			
	%	3,6%	2,0%	2,8%			
Средно	N	133	110	243			
	%	53,2%	44,0%	48,6%			
Висше	N	107	132	239			
	%	42,8%	52,8%	47,8%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

В групата на случаите преобладава професионалната дейност, свързана с извършване на интелектуален труд – 68,8%, докато в групата на контролите преобладава професионалната дейност, свързана с физически труд – 51,6%, което определя установената статистически значима разлика между двете групи.

Таблица 52. Връзка между множествената склероза и фактора вид професионална дейност

Професионална дейност		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Интелектуален труд	N	121	172	293	21,44	1	<0,001
	%	48,4%	68,8%	58,6%			
	N	129	78	207			

Физически труд	%	51,6%	31,2%	41,4%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

По отношение на храненето също се установява статистически значима разлика, като в групата на случаите преобладава диета, богата на животински мазнини, сол и захар – 74,8%

Таблица 53. Връзка между множествената склероза и храненето

Хранене		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Вегетарианец	N	15	12	27	51,41	2	<0,001
	%	6,0%	4,8%	5,4%			
Диета, богата на животински мазнини, сол и захар	N	110	187	297			
	%	44,0%	74,8%	59,4%			
Диета, богата на риба, нетлъсто месо, ядки, плодове и зеленчуци	N	125	51	176			
	%	50,0%	20,4%	35,2%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

По отношение нивото на физическа активност 71,6% в групата на случаите не спортуват активно и са с ниско ниво на физическа активност, докато в групата на контролите умерено (до 3 пъти седмично) спортуват 44,4% от участниците. Най-нисък процент и в двете групи се установява при спортуващите всеки ден.

Таблица 54. Връзка между множествената склероза и нивото на физическа активност

Физическа активност		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Всеки ден	N	21	11	32	30,86	2	<0,001
	%	8,4%	4,4%	6,4%			
Не спортувам	N	118	179	297			
	%	47,2%	71,6%	59,4%			
	N	111	60	171			

Умерено – до 3 пъти седмично	%	44,4%	24,0%	34,2%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

По-голям процент наднормено тегло в детска възраст – 24% установяваме в групата на случаите на заболяването срещу 12,8% в групата на здравите контроли.

Таблица 55. Връзка между множествената склероза и наднорменото тегло в детска възраст

Наднормено тегло		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Да	N	32	60	92	10,44	1	0,001
	%	12,8%	24,0%	18,4%			
Не	N	245	209	454			
	%	98,0%	83,6%	90,8%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

При голям процент от случаите на заболяването – 16,4% има фамилна анамнеза за болен от множествена склероза в семейството срещу само 2% в групата на здравите контроли.

Таблица 56. Връзка между множествената склероза и фактора наследственост

Наследственост		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Да	N	5	41	46	31,03	1	<0,001
	%	2,0%	16,4%	9,2%			
Не	N	245	209	454			
	%	98,0%	83,6%	90,8%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

Изследвахме двете групи и по отношение наличието на придружаващи заболявания. От автоимунните заболявания в групата на случаите преобладава заболяването автоимунен тиреоидит – 7,6%, следвано от бронхиална астма – 6% и псориазис – 4%. От другите хронични заболявания преобладават сърдечно-съдовите – 16,4%. В групата на контролите най-чест наблюдаваме автоимунен тиреоидит – 2% и сърдечно-съдови заболявания – 7,6%

Таблица 57. Връзка между множествената склероза и наличието на придружаващи автоимунни заболявания

Автоимунни заболявания		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Автоимунен тиреоидит	N	5	19	24	15,44	5	0,009
	%	2,0%	7,6%	4,8%			
Улцерозен колит	N	2	4	6			
	%	0,8%	1,6%	1,2%			
Лупус	N	1	1	2			
	%	0,4%	0,4%	0,4%			
Псориазис	N	2	10	12			
	%	0,8%	4,0%	2,4%			
Синдром на Сьогрен	N	1	1	2			
	%	0,4%	0,4%	0,4%			
Няма	N	239	215	454			
	%	95,6%	86,0%	90,8%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

Таблица 58. Връзка между множествената склероза и наличието на други хронични заболявания

Хронични заболявания		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Сърдечно-съдови		19	41	60			
		7,6%	16,4%	12,0%			
Диабет		4	11	15			
		1,6%	4,4%	3,0%			
Бронхиална астма		2	15	17			
		0,8%	6,0%	3,4%			

		9	7	16	27,43	5	<0,001
Карцином		3,6%	2,8%	3,2%			
Сърдечно-съ-		11	15	26			
дово+диабет		4,4%	6,0%	5,2%			
		205	161	366			
Няма		82,0%	64,4%	73,2%			
		250	250	500			
Общо		100%	100%	100%			

По-голям процент на черепно-мозъчни травми установяваме в групата на случаите – 14,8% срещу 6% в групата на контролите.

Таблица 59. Връзка между множествената склероза и черепно-мозъчни травми в детска възраст

ЧМТ		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Да	N	15	37	52	10,49	1	0,001
	%	6,0%	14,8%	10,4%			
Не	N	235	213	448			
	%	94,0%	85,2%	89,6%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

Процентът на оперативни интервенции в детска възраст е 29,6% в групата на случаите срещу 7,6% в групата на контролите.

Таблица 60. Връзка между множествената склероза и преживени операции в детска възраст

Операции		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Да	N	19	74	93	39,96	1	<0,001
	%	7,6%	29,6%	18,6%			
Не	N	231	176	407			
	%	92,4%	70,4%	81,4%			
	N	250	250	500			

Общо	%	100%	100%	100%			

Наличието на алергия се съобщава в 7,2% от групата на контролите срещу 27,6% в групата на случаите.

Таблица 61. Връзка между множествената склероза и наличието на алергии

Алергии		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Да	N	18	69	87	36,19	1	<0,001
	%	7,2%	27,6%	17,4%			
Не	N	232	181	413			
	%	92,8%	72,4%	82,6%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

В групата на случаите установяваме голям процент както при пушачите – 62,8%, така и при бившите пушачи – 15,6%.

Таблица 62. Връзка между множествената склероза и фактора тютюнопушене

Тютюнопушене		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Да	N	91	157	248	55,85	2	<0,001
	%	36,4%	62,8%	49,6%			
Не	N	135	54	189			
	%	54,0%	21,6%	37,8%			
Бивш пушач	N	24	39	63			
	%	9,6%	15,6%	12,6%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

По-висока консумация на алкохол и кафе се съобщава в групата на контролите – 71,2% консумират рядко алкохол, срещу 47,2% в групата на случаите. Ежедневна консумация на алкохол съобщават 11,2% от контролите и 7,2% от случаите.

В групата на контролите най-голям процент споделят за консумация на няколко чаши кафе дневно – 62% срещу 28,4% в групата на случаите. Консумация на алкохол отричат 17,6% от контролите и 45,6% от случаите, а консумация на кафе отричат 8% от контролите срещу 26,4% от случаите.

Таблица 63. Връзка между множествената склероза и консумацията на алкохол

Алкохол		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Всеки ден	N	28	18	46	45,35	2	<0,001
	%	11,2%	7,2%	9,2%			
Рядко	N	178	118	296			
	%	71,2%	47,2%	59,2%			
Не	N	44	114	158			
	%	17,6%	45,6%	31,6%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

Таблица 64. Връзка между множествената склероза и вида на приемания алкохол

Вид алкохол		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Твърд алкохол	N	43	44	87	49,25	2	<0,001
	%	17,2%	17,6%	17,4%			
Вино и бира	N	162	92	254			
	%	64,8%	36,8%	50,8%			
Никакъв	N	45	114	159			
	%	18,0%	45,6%	31,8%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

Таблица 65. Връзка между множествената склероза и консумацията на кафе

Кафе		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Всеки ден по 1 чаша	N	75	113	188	63,51	2	<0,001
	%	30,0%	45,2%	37,6%			
Няколко чаши дневно	N	155	71	226			
	%	62,0%	28,4%	45,2%			

Не	N	20	66	86			
	%	8,0%	26,4%	17,2%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

Връзката между множествената склероза и всеки от изследваните фактори бе оценена чрез изчисляване на т.н. отношение на шансовете (OR). Отношението на шансовете показва степента и посоката на въздействие на изследвания фактор. За определяне на стойността на шансовите отношения се проведе многофакторен анализ чрез многофакторна бинарна логистична регресия. Получените статистически данни са представени с доверителен интервал и ниво на значимост. Стойност на шансовото отношение около 1 показва, че изследваният фактор не оказва влияние върху риска за развитие на заболяването. При стойност под 1 проучваният фактор може да се интерпретира като протективен. Ако стойностите на шансовите отношения са по-големи от 1 се приема, че изследваният фактор е рисков за развитие на съответното заболяване, в нашия случай множествена склероза (348).

На таблица 66 са представени резултатите, получени при изследване на фактора семейно положение:

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР		**OR**	**95% CI**	**P**
СЕМЕЙНО ПОЛОЖЕНИЕ	Семеен	0,467	0,259 – 0,841	0,011
	Разведен	0,603	0,218 – 1,670	0,330
	Вдовец	0,279	0,076 – 1,027	0,055

Статистически значима разлика бе установена между групата на здравите контроли и групата на случаите на заболяването по отношение на фактора семейно положение. В нашето проучване социалният статус „Семеен“ се определя като протективен фактор със стойност на $p = 0{,}011$.

Статистически значима разлика бе установена между двете групи и по отношение на фактора „Професионална дейност", като извършването на интелектуален труд е рисков фактор за развитие на заболяването със стойност на $p = 0{,}001$.

Таблица 67. Връзка между професионалната дейност и риска за развитие на множествена склероза

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР		OR	95% CI	P
ПРОФЕСИОНАЛНА ДЕЙНОСТ	Интелектуален труд	2,537	1,461 – 4,407	0,001

По отношение на фактора „Хранене" също бе установена статистически значима разлика между двете групи. Консумацията на богата на животински мазнини, сол и захар храна е силен рисков фактор за развитие на множествена склероза със стойност на $p < 0{,}001$.

Таблица 68. Връзка между фактора „Хранене" и развитието на заболяването множествена склероза

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР		OR	95% CI	P
ХРАНЕНЕ	Вегетарианец	1,935	0,630 – 5,938	0,249
	Диета, богата на животински мазнини, сол и захар	4,501	2,453 – 8,259	<0,001

Изследвахме и нивото на физическа активност като фактор в развитието на множествената склероза. Наблюдавахме статистически значима разлика между групите на случаите и контролите, като ниското ниво на физическа активност се оформи като рисков фактор със стойност на $p = 0{,}001$. Получените резултати са представени на таблица 69:

Таблица 69. Връзка между нивото на физическа активност и развитието на множествена склероза

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР	OR	95% CI	P

НИВО НА ФИЗИЧЕСКА АКТИВНОСТ	Спортувам всеки ден	1,067	0,348 – 3,269	0,909
	Не спортувам	2,616	1,463 – 4,677	0,001

Изследвахме наличието на коморбидност в двете групи и установихме наличие на статистически значима разлика между двете групи по отношение на заболяването бронхиална астма, наличието на която се дефинира като рисков фактор за развитие на множествена склероза със стойност на $p = 0{,}009$.

Таблица 70. Връзка между наличието на придружаващи заболявания и развитието на множествена склероза

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР		OR	95% CI	P
ПРИДРУЖАВАЩИ ХРОНИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ	Сърдечно-съдови	2,196	0,998 – 4,830	0,051
	Диабет	1,566	0,225 – 10,893	0,650
	Астма	12,283	1,857 – 81,247	0,009
	Карцином	0,652	0,153 – 2,773	0,562
	Сърдечно-съдово+диабет	0,773	0,244 – 2,454	0,662

По отношение на факторите „Черепно-мозъчни травми в детска възраст“ и „Оперативни интервенции в детска възраст“ също е налице статистически значима разлика между двете групи, като и двата фактора са рискови за развитие на заболяването със стойности.

В групата на случаите 37 души са посочили преживяна черепно-мозъчна травма във възрастта до 15 годишна възраст, като в 78,4% от случаите става въпрос за битов инцидент, а в 21,6% - за преживяно пътно транспортно произшествие.

Най-честата оперативна интервенция във възрастта до 15 години е апендектомията – 52,7%, следвана от тонзилектомията – 28,4% и операция по повод херния – 18,9%.

Получените резултати са представени на таблица 71 и таблица 72

Таблица 71. Черепно-мозъчните травми в детска възраст като фактор за развитие на множествената склероза

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР	OR	95% CI	P
ЧМТ ДО 15 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ	3,338	1,323 – 8,424	0,011

Таблица 72. Оперативните интервенции в детска възраст като фактор за развитие на множествена склероза

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР	OR	95% CI	P
ОПЕРАЦИИ ДО 15 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ	5,069	2,386 – 10,767	<0,001

Изследването на фактора „Алергии“ също показа статистически значима разлика между двете групи, оформяйки се като рисков фактор за развитие на множествена склероза със стойност на $p = 0{,}004$.

Таблица 73. Наличието на алергии като фактор в развитието на множествената склероза

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР	OR	95% CI	P
АЛЕРГИИ	3,168	1,437 – 6,983	0,004

Тютюнопушенето също се очерта като рисков фактор за развитие на множествена склероза като получените резултати показват, че рискът съществува както при настоящите пушачи, така и при бивши такива

Таблица 74. Връзка между тютюнопушенето върху развитието на множествена склероза

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР	**OR**	**95% CI**	**P**
ПУШАЧ	4,313	2,869 – 6,485	<0,001
БИВШ ПУШАЧ	4,062	2,233 – 7,391	<0,001

Анализирането на факторите „Консумация на алкохол“ и „Консумация на кафе“ установи наличие на протективен ефект и при двата фактора. Протективният ефект при консумацията на кафе е налице само при ежедневен прием на няколко чаши кафе дневно, докато протективният ефект на консумацията на алкохол е налице като при ежедневната му консумация, така и при по-рядка такава.

Резултатите са представени на таблица 75 и таблица 76:

Таблица 75. Влияние на консумацията на алкохол върху риска за развитие на множествена склероза

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР		**OR**	**95% CI**	**P**
КОНСУМАЦИЯ НА АЛКОХОЛ	Всеки ден	0,212	0,080 – 0,562	0,002
	Рядко	0,357	0,199 – 0,639	0,001

Таблица 76. Влияние на консумацията на кафе върху риска за развитие на множествена склероза

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР		**OR**	**95% CI**	**P**
КОНСУМАЦИЯ НА КАФЕ	По 1 чаша дневно	0,503	0,230 – 1,103	0,086
	Няколко чаши дневно	0,175	0,079 – 0,385	<0,001

Същите фактори бяха изследвани и отделно за двата пола, като получените резултати са представени на таблиците по-долу:

Таблица 77. Връзка между фактора семейно положение и развитието на множествена склероза при мъжете

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР		OR	95% CI	P
СЕМЕЙНО ПОЛОЖЕНИЕ	Семеен	0,330	0,131 – 0,835	0,019
	Разведен	2,466	0,390 – 15,600	0,338
	Вдовец	0,099	0,009 – 1,106	0,060

Таблица 78. Връзка между професионалната дейност и риска за развитие на множествена склероза при мъжете

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР		OR	95% CI	P
ПРОФЕСИОНАЛНА ДЕЙНОСТ	Интелектуален труд	2,860	1,181 – 6,922	0,020

Таблица 79. Връзка между фактора „Хранене“ и развитието на заболяването множествена склероза при мъжете

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР		OR	95% CI	P
ХРАНЕНЕ	Вегетарианец	0,848	0,058 – 12,455	0,904
	Диета, богата на животински мазнини, сол и захар	4,745	1,735 – 12,977	0,002

Таблица 80. Оперативните интервенции в детска възраст като фактор за развитие на множествена склероза при мъжете

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР	OR	95% CI	P
ОПЕРАЦИИ ДО 15 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ	8,041	2,327 – 27,788	0,001

Таблица 81. Връзка между тютюнопушенето върху развитието на множествена склероза при мъжете

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР	OR	95% CI	P
ПУШАЧ	3,993	1,959 – 8,138	<0,001
БИВШ ПУШАЧ	2,667	0,996 – 7,140	0,051

Таблица 82. Влияние на консумацията на кафе върху риска за развитие на множествена склероза при мъжете

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР		OR	95% CI	P
КОНСУМАЦИЯ НА КАФЕ	По 1 чаша дневно	0,176	0,044 – 0,700	0,014
	Няколко чаши дневно	0,175	0,079 – 0,385	<0,001

Таблица 83. Връзка между професионалната дейност и риска за развитие на множествена склероза при жените

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР		OR	95% CI	P
ПРОФЕСИОНАЛНА ДЕЙНОСТ	Интелектуален труд	2,948	1,372 – 6,332	0,006

Таблица 84. Връзка между фактора „Хранене“ и развитието на заболяването множествена склероза при жените

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР	OR	95% CI	P

ХРАНЕНЕ	Вегетарианец	3,624	0,827 – 15,884	0,088
	Диета, богата на животински мазнини, сол и захар	4,574	2,012 – 10,401	<0,001

Таблица 85. Връзка между нивото на физическа активност и развитието на множествена склероза при жените

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР		**OR**	**95% CI**	**P**
НИВО НА ФИЗИЧЕСКА АКТИВНОСТ	Спортувам всеки ден	0,741	0,130 – 4,227	0,736
	Не спортувам	3,581	1,570 – 8,169	0,002

Таблица 86. Връзка между наличието на придружаващи заболявания и развитието на множествена склероза при жените

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР		**OR**	**95% CI**	**P**
ПРИДРУЖАВАЩИ ХРОНИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ	Сърдечно-съдови	3,503	1,118 – 10,970	0,031
	Диабет	1,460	0,170 – 12,518	0,730
	Астма	35,556	2,820 – 448,348	0,006
	Карцином	0,615	0,123 – 3,065	0,553
	Сърдечно-съдово+диабет	0,797	0,166 – 3,840	0,778

Таблица 87. Оперативните интервенции в детска възраст като фактор за развитие на множествена склероза при жените

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР	OR	95% CI	P
ОПЕРАЦИИ ДО 15 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ	4,475	1,678 – 11,934	0,003

Таблица 88. Наличието на алергии като фактор в развитието на множествената склероза при жените

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР	OR	95% CI	P
АЛЕРГИИ	6,032	1,960 – 18,568	0,002

Таблица 89. Връзка между тютюнопушенето върху развитието на множествена склероза при жените

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР	OR	95% CI	P
ПУШАЧ	4,475	2,721 – 7,360	<0,001
БИВШ ПУШАЧ	5,250	2,441 – 11,293	<0,001

Таблица 90. Влияние на консумацията на алкохол върху риска за развитие на множествена склероза при жените

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР		OR	95% CI	P
КОНСУМАЦИЯ НА АЛКОХОЛ	Всеки ден	0,067	0,009 – 0,489	0,008
	Рядко	0,156	0,055 – 0,442	<0,001

Таблица 91. Влияние на консумацията на кафе върху риска за развитие на множествена склероза при жените

ИЗСЛЕДВАН ФАКТОР	OR	95% CI	P

КОНСУМАЦИЯ НА КАФЕ	По 1 чаша дневно	0,622	0,221 – 1,751	0,368
	Няколко чаши дневно	0,156	0,055 – 0,442	<0,001

При мъжете бе установена връзка между множествената склероза и семейното положение, професионалната дейност, храненето, оперативните интервенции в детска възраст, тютюнопушенето и консумацията на кафе. Липсва връзка между множествената склероза и нивото на физическа активност, наличието на придружаващи хронични заболявания, наличието на алергии и консумацията на алкохол.

При жените има връзка между развитието на множествена склероза и професионалната дейност, храненето, нивото на физическа активност, наличието на придружаващи заболявания, оперативни интервенции в детска възраст, наличието на алергии, тютюнопушене, консумация на кафе и алкохол. Липсва връзка между множествената склероза и семейното положение.

VII. Обсъждане

Настоящият дисертационен труд представлява комплексно клинико-епидемиологично проучване на множествената склероза в България, проведено на територията на следните общини – Благоевград, Монтана, Перник, Своге, Смолян, Троян, Хасково и Шумен.

Изследвана бе честотата на заболяването в страната чрез изчисляване на епидемиологичните показатели болестност и заболяемост.

Установените случаи бяха изследвани и анализирани по отношение редица показатели като фенотипна форма на протичане на множествената склероза, първи симптоми и средна възраст при дебют на заболяването, време за поставяне на диагнозата, находка от неврологичния статус и оценка на неврологичния дефицит по EDSS скалата, провеждането на модифицираща хода на болестта терапия, наличието на наследственост и редица други.

Епидемиологично проучване тип случай-контрола бе разработено и реализирано за анализиране на степента и посоката на въздействие на широко обсъждани в световната литература фактори от околната среда.

1. Обсъждане на резултатите от изследване на епидемиологичните показатели болестност и заболяемост

В рамките на настоящия дисертационен труд бе проведено епидемиологично проучване на множествената склероза в страната, обхващащо периода 2015-2021 г. Обхванати бяха следните общини – Благоевград, Монтана, Перник, Своге, Смолян, Троян, Хасково и Шумен.

На територията на всяка община по отделно бяха определени случаите на заболяването към дата 07.09.2021 г., избрана за крайна дата на проучването (Prevalence day), както и новите случаи на заболяването за проучвания период.

За установяване на случаите бе използвана документация, предоставена от НЗОК и нейните регионални подразделения; РЗИ с издадените от тях ТЕЛК решения; болнични регистри на съответните здравни заведения по места; информация от медицинските центрове в извънболничната помощ, както и такава от личните лекари; различни пациентски групи и организации.

Изчислени бяха епидемиологичните показатели болестност и заболяемост за всяка община – общо, по пол и по възрастови групи. За целта бяха използвани данни от последното преброяване на населението в страната от 07.09.2021 г., предоставени от НСИ.

Болестността в различните региони варира между 116,8/100 000 и 124,5/100 000, като средно за страната болестността е 121,2/100 000 (121,4/100 000 след възрастова стандартизация към световното население). Тази стойност е почти три пъти по-висока в сравнение с тази, публикувана през 1999 г. – 44,5/100 000 (7).

Най-висока обща болестност бе установена на територията на община Перник – 124,5/100 000. Най-висока е болестността във възрастовата група 30-39 г. – 236,2/100 000. В двата пола по отделно болестността има следните стойности: 161/100 000 за жените и 84,5/100 000 за мъжете. При жените най-висока болестност се установява във възрастовата група 40-49 г. – 341,1/100 000, а при мъжете най-висока болестност се установява във възрастовата група 20-29 г. – 174,3/100 000.

Новите случаи на заболяването в Перник за периода на проучването (2015-2021 г.) са 24, от които 16 жени и 8 мъже. Общата заболяемост на територията на община Перник е 4,1/100 000, като най-високи стойности се наблюдават във възрастовата група 20-29 г. – 16,9/100 000. При мъжете общата заболяемостта е 2,8/100 000, а при жените – 5,1/100 000. Най-високи стойности сред мъжете се установяват във възрастовата група 20-29 г. – 16,6/100 000, докато сред жените най-висока заболяемост се наблюдава във възрастовата група 30-39 г. – 21,2/100 000.

Традиционно, близо до столицата София, като и в самата столица, се съобщават високи стойности на болестността, установено в редица предходни проучвания в страната. Авторите обясняват този факт с развитието на индустриализацията, по-добрата здравна култура на населението и подобрение на здравните грижи и услуги с повишена квалификация на медицинските специалисти (3,128).

Изследването на болестността в столицата, обаче, е затруднено от наличието на множество лечебни заведения, работещи с пациенти, болни от множествена склероза и немалкия миграционен поток, което създава предпоставка за пропускане на случаи и бе основна причина София да не бъде включена в проведеното от нас проучване.

Високи стойности на болестността се установяват и в Своге – 123,5/100 000 и Троян – 122,7/100 000, като се установява около 3 пъти по-висока болестност от тази, съобщена в предходно епидемиологично проучване, обхващащо периода 1993-1995 г., където се съобщават стойности на болестността съответно: Своге – 39,3/100 000 и Троян – 39,1/100 000 (241).

В Своге възрастово-специфичната болестност е най-висока във възрастовата група 50-59 г. – 409,3/100 000. Болестността при жените е 172,6/100 000, а при мъжете – 73,1/100 000, като и при двата пола най-висока болестност се установява във възрастовата група 50-59 г. – 305,6/100 000 за мъжете и 519,5/100 000 за жените.

Новите случаи в Своге за периода на проучването са 5, като 4 от тях са жени. Общата заболяемост на територията на общината е 3,7/100 000, като при мъжете заболяемостта е 1,5/100 000, а при жените – 5,8/100 000. Най-висока е стойността на общата заболяемост във възрастовата група 20-29 г. – 24,9/100 000. В същата възрастова група е и най-високата заболяемост при жените – 55,9/100 000, докато при мъжете най-висока заболяемост се установява във възрастта 40-49 г. – 9,4/100 000.

В Троян болестността при мъжете е 69,3/100 000, а при жените 172,8/100 000, като за двата пола общо най-висока болестност се установява във възрастовата група 40-49 г. – 308,2/100 000. Полово-специфичната болестност също е най-висока във възрастта 40-49 г. като при жените стойността е 482,3/100 000, а при мъжете – 147,9/100 000.

Броят на новите случаи е 9, от които 2 мъже и 7 жени. Общата заболяемост в общината е 4,8/100 000, като при мъжете стойността е 2,2/100 000, а при жените – 7,2/100 000. Възрастово-специфичната заболяемост общо за двата пола е най-висока във възрастовата група 30-39 г. – 20,9/100 000. В същата възраст е най-високата заболяемост при жените – 34,3/100 000, докато при мъжете заболяемостта е най-висока във възрастовата група 20-29 г. – 12,9/100 000.

Трикратно по-големи стойности на болестността установяваме и на територията на община Шумен – 121,2/100 000 и Смолян – 121,7/100 000 в сравнение с данни, публикувани през 1983 г. (2).

Болестността при жените в Шумен е 150,3/100 000, а при мъжете – 89,7/100 000. Възрастовото-специфична болестност е най-висока във възрастовата група 30-39 г. – 235,2/100 000. В същата възрастова група е най-високата болестност при мъжете – 215,2/100 000, а при жените най-висока болестност се установява във възрастовата група 40-49 г. – 348,5/100 000.

Новите случаи в Шумен за периода на проучването са 20, от които 11 са жени. Общата заболяемост е 3,6/100 000 и е най-висока във възрастовата група 20-29 г. – 11,1/100 000. Заболяемостта при мъжете е 3,4/100 000, а при жените – 3,8/100 000 като и при двата пола най-висока заболяемост се установява също във възрастовата група 20-29 г., съответно 13/100 000 за мъжете и 9,1/100 000 за жените.

В Смолян болестността при мъжете е 105,7/100 000, а при жените – 136,4/100 000, като възрастово-специфичната болестност е най-висока във възрастовата група 20-29 г. – 343,9/100 000. В същата възрастова група е и най-високата болестност при мъжете – 319,7/100 000, докато при жените болестността е най-висока във възрастта 40-49 г. – 383,5/100 000.

Новите случаи в Смолян са 13, от които 8 са жени. Заболяемостта в общината е 5,5/100 000. При мъжете заболяемостта е 4,4/100 000, а при жените 6,5/100 000. Най-висока е заболяемостта във възрастовата група 20-29 г. – 49,1/100 000, като в същата възрастова група е най-високата заболяемост за двата пола по отделно, съответно 45,7/100 000 за мъжете и 53,2/100 000 за жените.

Сходни резултати получаваме за разпределението на двата показателя на територията на Благоевград и Монтана.

В Благоевград болестността при мъжете е 96,4/100 000, а при жените – 142,1/100 000. Болестността е най-висока във възрастовата група 40-49 г., както общо за двата пола – 287,2/100 000, така и отделно за мъжете – 188,5/100 000 и за жените – 388,9/100 000.

Новите случаи са 17, от които жените са 12. Заболяемостта е 3,5/100 000, 2,2/100 000 при мъжете и 4,8/100 000 при жените. Общо за двата пола и отделно за жените заболяемостта е най-висока във възрастовата група 20-29 г., като стойностите са съответно 20,1/100 000 и 39,3/100 000. При мъжете най-голяма заболяемост се установява във възрастта 30-39 г. – 8,8/100 000.

В Монтана болестността при мъжете е 97,9/100 000, а при жените – 138,7/100 000. Възрастово-специфичната болестност е най-висока във възрастовата група 40-49 г. – 330,6/100 000. В същата възрастова група са най-високите стойности и на полово-специфичната болестност, съответно – 305,6/100 000 за мъжете и 357,6/100 000 за жените.

Новите случаи в Монтана са 14, като от тях 9 са жени. Заболяемостта е 4,3/100 000, съответно – 3,2/100 000 за мъжете и 5,4/100 000 за жените. Най-висока е заболяемостта във възрастовата група 20-29 г., както общо за двата пола – 27/100 000, така и отделно за мъжете – 22,4/100 000 и за жените – 32/100 000.

Отново най-ниски стойности се установяват в Хасково, което също съответства на резултатите от предишни проучвания, с тази разлика, че установените от нас стойности от 116,8/100 000 са многократно по-високи от съобщаваните досега, което съответства на наблюдавана тенденция за повишаване стойността на показателите във всички изследвани региони (2).

В Хасково болестността при мъжете е 78/100 000, а при жените – 151,6/100 000. Възрастово-специфичната болестност е най-висока във възрастовата група 30-39 г. – 277,8/100 000. В същата възраст се установява най-висока болестност и сред жените – 412,9/100 000, докато при мъжете най-високата болестност е във възрастовата група 40-49 г. – 155,3/100 000.

Новите случаи на заболяването в Хасково са 22, от които 15 са жени. Общата заболяемост в общината е 3,9/100 000, като при мъжете заболяемостта е 2,6/100 000, а при жените – 5/100 000. Заболяемостта е най-висока във възрастовата група 30-39 г., както общо за двата пола – 12,2/100 000, така и по отделно за мъжете – 9/100 000 и за жените – 15,5/100 000

Сравнявайки отделните общини, най-висока стойност на възрастово-специфичната болестност установихме в Своге за възрастовата група 50-59 г. като общо за двата пола стойността е 409,3/100 000. Най-висока стойност на възрастово-специфичната болестност при жените също е във възрастовата група 50-59 г., отново в Своге – 519,5/100 000. В предишното епидемиологично проучване в страната от 1992-1997 г. болестността сред жените в Своге също е най-висока във възрастта 50-59, но стойностите, които се съобщават са значително по-ниски – 171,5/100 000 (7). При мъжете най-висока болестност бе установена във възрастовата група 20-29 г. в Смолян – 343,9/100 000.

Във всички изследвани общини и във всички възрастови групи заболяването е по-често и преобладава сред женския пол, което се съобщава и в редица други проучвания, както у нас, така и по света (3,7,224).

Съотношението жени:мъже в нашето проучване е 1,9:1, като стойността е същата като тази от предходното епидемиологично проучване, проведено в страната в периода 1992-1997 г. и близка до тази, съобщавана в световната литература (7,224).

В проведеното от нас епидемиологично проучване не установяваме клъстерно струпване на болни в никоя от изследваните общини за разлика от проучването в периода 1992-1997 г., където се съобщава за струпване на случаи на заболяването на територията на град Стамболийски, което авторите обясняват с въздействието на фактори от околната среда, голяма честота на фамилни случаи и наличието на някои преморбидни характеристики, свързани с развитието на заболяването (8).

Установяваме високи стойности и на епидемиологичния показател заболяемост. В различните общини стойностите варират между 3,5 и 5,5, като средно за страната заболяемостта е 4,2/100 000. Сред жените най-висока заболяемост се установява в Троян – 7,2/100 000, а при мъжете най-висока е заболяемостта в Смолян – 4,4/100 000. За сравнение в проучването от 1970-1979 г. заболяемостта в страната е под 1/100 000 (3), а в проучването от 1992-1997 г. – 1,03/100 000 (7). Установените от нас стойности са 4 пъти по-високи, което говори за повишена заболяемост от множествена склероза в страната.

Установените от нас стойности на епидемиологичните показатели болестност – 121,2/100 000 и заболяемост – 4,2/100 000 потвърждават наличието на трайна тенденция за повишаване честотата на множествената склероза в страната.

Болестността е около 3 пъти по-висока, а заболяемостта 4 пъти по-висока в сравнение със съобщените стойности от предходното епидемиологично проучване, обхващащо периода 1992-1997 г.

В нашето проучване не участват категориите вероятна и възможна множествена склероза, които са застъпени в предишните проучвания в страната. Включени са само пациенти с клинично сигурна диагноза множествена склероза и такива с клинично изолиран синдром. При всички пациенти заболяването е верифицирана с помощта на МРТ.

Заболяемостта е най-висока във възрастовите групи 20-29 и 30-39 г., а болестността във възрастовите групи 40-49 и 50-59 г., което съответства на публикуваните резултати в други проучвания – у нас и по света (3,7,106,319).

Получените резултати са сходни с тези, съобщавани за съседните държави на Балканския полуостров и са близки със средните стойности на показателите в Европа, съгласно последното издание на Атлас на множествената склероза, където за континента се съобщава средна болестност от 137/100 000 и заболяемост – 6,7/100 000.

България трайно се позиционира в зоната с висока честота според класификацията, въведена от Kurtzke.

Повишените стойности на показателите болестност и заболяемост от множествена склероза в страната можем да обясним с повишената продължителност на живота вследствие подобрените здравни грижи и услуги; по-ранното и прецизно диагностициране на болните с помощта на съвременни диагностични критерии и активното издирване на заболелите с оглед възможностите на съвременната модифицираща хода на болестта терапия, както и реалното повишаване на броя на новите случаи на заболяването.

2. Обсъждане на клиничната характеристика на пациентите с множествена склероза в България

В проведеното от нас проучване преобладават пациентите с множествена склероза от женски пол (65,8%) като съотношението жени:мъже в различните региони варира от

1,3:1 в Монтана до 2,6:1 в Троян със средна стойност 1,9:1. Тези стойности са същите като съобщаваните в други проучвания, както у нас, така и по света (7, 224).

Средната възраст на участниците е 43,8 ± 12,1, като при мъжете средната възраст е 42,8 ± 11,9, а при жените – 44,3 ± 12,2 години.

Най-често дебютът на заболяването е във възрастовата група 20-29 г. (35,2% от случаите) и 30-39 г. (31,2% от случаите).

Средната възраст при дебют е 32,2 ± 10,3 години, като при мъжете тази възраст е 32 ± 10,1 години, а при жените – 32,3 ± 10,5 години. Резултатите са близки с проучването от 1970-1979 г. – 29,7 години и това от 1992-1997 г. – 30,1 години (3,7).

Най-много болни с дебют на заболяването в детска възраст установихме в община Шумен – 16%, както и Монтана и Своге – 15%. При най-голям процент от болните заболяването е с дебют във възрастовите групи 20-29 г. и 30-39 г. Най-голям брой болни с дебют във възрастовата група 20-29 г. установихме в Смолян – 44%, а най-големият процент от болни с дебют на множествената склероза във възрастта 30-39 г. наблюдавахме в Монтана – 38%. При двама от болните дебютът е във възрастта 60-69 г. – един в община Перник и един в община Хасково.

Продължителността на заболяването варира от 10,75 години в Хасково до 14,29 години в Своге със средна стойност 11,6 ± 8,64, като стойностите са малко по-ниски от съобщените през 1999 г. – 13,1 години (7).

При пациентите с първично-прогресивна форма на болестта средната продължителност на заболяването е 6,45 ± 4,3 години, а при тези с вторично-прогресивна множествена склероза заболяването е със средна продължителност 20,4 ± 8,73 години.

В проведеното от нас проучване при 55,6% от случаите диагнозата множествена склероза е поставена през първите 6 месеца след появата на първите симптоми, а при 34% диагнозата е поставена оше в първия месец след първите оплаквания. За сравнение в проучването от 1992-1997 г. срокът за поставяне на диагноза е 3,38 години (7).

При нашите пациенти най-чест първи симптом са зрителните нарушения - в 24,7% от случаите, следвани от сетивните нарушения – 24,3% и симптомите от страна на мозъчния ствол - в 13,75 от случаите. В проучването от 1992-1997 г. преобладава полисимптомното начало – в 30,1% от случаите (7).

По отношение на неврологичния статус, при нашите пациенти установихме най-често засягане на двигателните функции – в 80,6% от случаите. Най-често се позитивират патологични рефлекси в долни крайници (33,5%). Парапареза е налице в 32,1% от случаите, а спастично повишен мускулен тонус е налице при 47,4% от болните. При предходно проучване, проведено в страната, също най-често се наблюдава засягане на двигателните функции (7).

При 76,9% от болните има засягане на сетивните функции, като най-често засегната е дълбоката сетивност - в 28,8% от случаите. Комбинирано засягане на повърхностната и дълбоката сетивност е налице в 21,1% от болните.

Координационните нарушения, които се установяват в 75,9% от случаите, най-често се изразяват в комбиниран палео- и неоцеребеларен синдром – в 30,3% от случаите. Изолиран неоцеребеларен синдром се наблюдава в 24,6%, а изолиран палеоцеребеларен синдром е налице в 21,1% от случаите.

Тазово-резервоарните нарушения също се срещат често при пациентите, страдащи от множествена склероза – в 66,4% от случаите, като най-често се установява наличие на императивност в позовите за уриниране и дефекация – в 28,8% от болните.

Засягане на краниални нерви е налице при 56% от случаите като най-често се засягат зрителният нерв (18,4%) и очедвигателните нерви (15,6), следвани от лицевият нерв – в 8,8% от случаите.

По отношение засягането на походката, най-често се наблюдава патологична походка от типа спастично-паретично-атактична – в 19,5% от случаите. Невъзможна самостоятелна походка установихме при 9,2% от случаите.

Неврологичният дефицит при пациентите бе оценен по EDSS скалата.

При 45,1% от случаите оценката на неврологичния дефицит се движи между 2 и 4 и пациентите са напълни самостоятелни. Оценка между 4 и 6 се установява при 30,1% от пациентите, а минимално неврологично засягане с оценка под 2 е налице при 7% от пациентите. Нужда от помощно средство и оценка над 6 имат 17,9% от случаите.

Най-голям неврологичен дефицит се наблюдава при първично-прогресивната форма на заболяването – оценка между 4 и 6 е налице при 56,9% от случаите. Най-ниски са оценките при пристъпно-ремитентната множествена склероза, където 72,2% от случаите са с оценка между 2 4 и клинично изолирания синдром, където при 61,5% от участниците оценката е под 2.

Преобладаване на ниски степени на неврологичен дефицит се съобщават и в предходното проучване, проведено през 1992-1997 г. (7).

Съгласно съвременната класификация на фенотипните форми на заболяването, пациентите бяха разпределени в отделни групи в зависимост от клиничния ход на множествената склероза – клинично-изолиран синдром (CIS), пристъпно-ремитентна множествена склероза, вторично-прогресивна множествена склероза и първично-прогресивна множествена склероза. Статистически значими разлики между формата на клинично протичане на заболяването и полът на пациента не се наблюдават.

При 55,5% от случаите заболяването има пристъпно-ремитентен ход на протичане. Вторично-прогресивен ход на протичане е налице при 30,1% от пациентите. Първично-прогресивен ход на протичане е налице при 9,6% от случаите. Клинично-изолиран синдром се наблюдава при 4,9% от болните.

В нашето проучване най-висок процент на пристъпно-ремитентната множествена склероза наблюдаваме в Благоевград, Монтана и Троян – около 60%. Следва вторично-прогресивният ход на протичане с най-високи стойности в Своге – 39%. Най-ниският процент наблюдаваме при болните с първично-прогресивен ход на протичане и болните с клинично изолиран синдром. Най-много болни с първично-прогресивен ход на протичане на заболяването установяваме в Благоевград – около 11%, а най-много болни с клинично изолиран синдром установихме на територията на община Монтана – 6%.

Получените резултати съответстват на публикуваните както у нас, така и в световната литература (106,122,136,167,176,256,335,355).

При клинично изолирания синдром най-често първи симптом на заболяването са зрителните нарушения – в 50% от случаите, а при първично-прогресивната форма най-чест първи симптом са двигателните нарушения – 60,8% от случаите. Пристъпно-ремитентната форма на множествената склероза дебютира най-често със сетивни нарушения – в 24, 3% от случаите.

Най-голяма средна продължителност на заболяването е налице при вторично-прогресивната множествена склероза – 20,4 години, а най-ниска при първично-прогресивната – 6,45 години и клинично изолирания синдром – 2,1 години.

Статистически значима разлика се наблюдава между формата на протичане на заболяването и възрастовата група при дебют. Първично-прогресивната форма на заболяването дебютира най-често във възрастовата група 50-59 години – 49% , а пристъпно-ремитентната множествена склероза – и клинично изолираният синдром дебютират най-често във възрастовата група 20-29 години – съответно в 42% и 46,2% от случаите.

При 4,9% от пациентите с множествена има фамилна анамнеза за болен роднина, страдащ от множествена склероза.

Статистически значима разлика между двата пола по отношение на фактора наследственост не се установява.

Изследвана бе и връзката между наличието на наследственост и възрастта при дебют на заболяването, както и връзката между фактора наследственост и формата на протичане на заболяването. Не се установява наличие на статистически значима разлика между пациентите с наследственост и тези, при които липсва такава.

По време на периода, обхванат от проучването, в голям процент от случаите – 72% е провеждана модифицираща хода на болестта терапия.

В заключение може да обобщим, че сред участниците в проведеното от нас проучване преобладават случаите от женски пол, като най-често заболяването дебютира във възрастовата група 20-29 години при пристъпно-ремитентната форма и клинично изолирания синдром и 50-59 години при първично-прогресивната форма на заболяването.

Наблюдават се статистически значими разлики между формата на протичане на заболяването и първите симптоми при дебют на заболяването като първично-прогресивната форма на множествена склероза дебютира най-често с двигателни нарушения, а при клинично изолираният синдром и пристъпно-ремитентната множествена склероза най-често първи симптом са зрителните и сетивните нарушения.

От анализа на неврологичните функции става ясно, че най-често се наблюдават двигателни нарушения, следвани от сетивни и координационни нарушения, без да се установяват статистически значими разлики между двата пола. От краниалните нерви най-често се засяга зрителният нерв, следван от очедвигателните нерви и лицевият нерв.

Чести са и тазово-резервоарните нарушения, като сред тях преобладава императивността в позивите за уриниране и дефекация.

Най-голям процент от случаите имат ниска степен на неврологичен дефицит като преобладава оценка между 2 и 4 по EDSS скалата. Най-висока инвалидност е налице при първично-прогресивната форма на заболяването, а най-ниска при пристъпно-ремитентната множествена склероза и клинично изолирания синдром.

Фамилна анамнеза е налице при около 5% от случаите без да се наблюдава статистически значима разлика между двата пола и формата на протичане на заболяването.

3. Обсъждане на резултатите от епидемиологично проучване тип случай-контрола

Много интензивно се проучва влиянието на различни фактори от околната среда с оглед възможността за тяхната модификация и промяна на риска за развитие на заболяването множествена склероза.

В проведеното от нас проучване тип случай-контрола бяха анализирани редица фактори, свързани със социалния статус и семейното положение, степента на образование, професионалната заетост и типа професионална дейност, нивото на физическата активност, наличието на наднормено тегло, травми и операции в детска възраст, наличие на придружаващи заболявания и вредни навици.

Резултатите показват наличие на рисков или протективен ефект при много от тях.

Анализирайки фактора „Семейно положение" установихме протективен ефект за социалния статус „Семеен" с OR 0,467 и 95%CI 0,259-0,841. По-голям процент семейни се установяват в групата на здравите контроли – 65,2% в сравнение с групата на случаите на заболяването – 50,4% и превалиране на разведените – 12% в групата на случаите срещу 6,4% в групата на здравите контроли. Анализирайки фактора при двата пола по отделно се оказа, че протективен ефект е налице само при мъжкия пол. Статистическа значимост при жените не се наблюдава.

Възможно е по-ниският процент на семейните в групата на случаите да се дължи и на хроничния характер на заболяването и възможността за акумулиране на необратим неврологичен дефицит, възпрепятстващ социалната и професионална реализация на пациентите и водещ до влошаване на семейните взаимоотношения.

Факторът „Степен на образование" не показа статистически значима разлика между двете групи, въпреки малко по-големият процент в групата със средно образование при контролите - 53,2% срещу 44% в групата на случаите и по-големият процент в групата с висше образование – 52,8% при случаите на заболяването срещу 42,8% при контролите.

Статистически значима разлика е налице между професионалната заетост, свързана с извършване на интелектуален труд и професионалната заетост, свързана с предимно физически труд, като „Интелектуалният труд" се позиционира като рисков фактор с OR 2,537 и 95% CI 1,461-4,407.

По отношение на фактора социално-битови условия и степен на образование, в литературата откриваме противоречиви резултати.

Високият социално-икономически статус се свързва с по-добър и улеснен достъп до здравни грижи и услуги, което повишава вероятността ранно откриване на заболяването и поставяне на диагнозата. Авторите на някои проучвания го свързват с повишен риск за множествена склероза (138).

Други автори, обратно, намират връзка между повишения риск за развитие на заболяването и ниския социално-икономически статус и ниска степен на образованост, което обясняват с наличието на хроничен стрес сред тези пациенти, обуславящ дисрегулация на имунните отговори в организма (61,69).

Повишен риск се установява и сред работещите на смени, който се обяснява с нарушения в циркадния ритъм и наличие на сънна депривация (21,158).

Предходно проучване, проведено в страната, установява протективен ефект на незадоволителните битови условия (7).

Статистически значима разлика между групите на случаите и контролите установихме при анализа на фактора „Хранене“. Консумацията на храна, богата на животински мазнини, сол и захар се оформи като силен рисков фактор за развитие на заболяването с OR 4, 501 и 95% CI 2,453-8,259. Процентът на вегетарианците в двете групи е сходен – 6% в групата на контролите срещу 4,8% в групата на случаите.

Начинът на хранене като фактор в развитието на множествена склероза е широко обсъждан и анализиран в литературата. Обсъжда се връзка между консумацията на месо и колбаси с животински произход и повишен риск за развитие на заболяването (208). Връзка на заболяването с консумация на животински мазнини е установена при предходно проучване в страната (7).

В проучване, проведено от Bäärnhielm и колектив, се установява намален риск за развитие на заболяването при повишена консумация на по-мазни риби. Предполага се, че протективният ефект се дължи на състава на тези риби, като за най-вероятен кандидат се обсъжда витамин Д с неговия имунорегулаторен ефект (36).

Друго проучване показва резултати, че консумацията на полиненаситени мастни киселини е в обратно пропорционална връзка с развитието на заболяването. Следователно начинът на хранене и диетата също биха могли да бъдат потенциални фактори, които ако се модифицират би се променил рискът за множествена склероза (60).

Интензивно се проучва и наличието на наднормено тегло, особено в детска възраст, като рисков фактор за развитие на заболяването (35,47,156).

В нашето проучване наднормено тегло в детска възраст съобщават 24% от случаите срещу 12,8% от контролите, което кореспондира с цитираните данни.

Нивото на физическа активност също показа статистически значими разлики между двете групи, като показателят „Не спортувам“ се оформи като рисков в проведеното от нас проучване с OR 2,616 и 95% CI 1,463-4,677.

Анализирахме и влиянието на черепно-мозъчните травми и оперативните интервенции в детска възраст, като и двата фактора се оформиха каро рискови за развитие на множествена склероза. Влиянието на тези фактори е анализирано и в предишно проучване, проведено в страната, където също се обсъждат като рискови за развитие на заболяването, но авторът не се ограничава само с детската възраст и при травмите се включват не само черепно-мозъчни такива.

След анализа на фактора „Алергии“ същият се оформи като рисков с OR 3,168 и 95% CI 1,437-6,983. Рискът за развитие на заболяването е силно изразен при жените с OR 6,032 като статистически значима разлики при мъжете в двете групи не се установява. Факторът е определен като рисков и в предходно проучване, проведено в страната (7).

В проведеното от нас проучване изследвахме и влиянието на тютюнопушенето и консумацията на кафе и алкохол, като получените резултати са разнопосочни.

Тютюнопушенето се позиционира като силен рисков фактор за развитие на заболяването с OR 4,313 95% CI 2,869-6,485. Като рисков фактор се оформи и категорията „Бивш пушач“ с OR 4,062 I 95% CI 2,233—7,391. Тези резултати съответстват на публикуваните в световната литература, където се обсъжда и пасивното тютюнопушене като рисков фактор (98).

Интересно е обстоятелството, че никотинът всъщност има протективен ефект върху риска за развитие на множествена склероза, което показва, че повишеният риск се дължи на компоненти на тютюневия дим, различни от никотина (154).

Консумацията на кафе и алкохол показват статистически значими разлики между двете групи, като и двата фактора демонстрират протективен ефект. В нашето проучване протективен ефект е налице както при ежедневната, така и при умерената консумация на алкохол с OR съответно 0,212 и 0,357.

Резултатите в литературата са противоречиви (365). Hedström и колектив установяват наличие на обратно-пропорционална връзка между алкохолната консумация и риска за множествена склероза (153). За сравнение, Massa и колектив не установяват наличие на статистически значима връзка между двата фактора (232).

При кафето протективен ефект е налице при консумация на няколко чаши дневно с OR 0, 175 95% CI 0,079-0,385, като при мъжете протективен ефект е налице и при консумация само на една чаша дневно с OR 0,176 и 95% CI 0,044-0,700.

Консумацията на кафе понижава риска за развитие на заболяването, което най-вероятно се дължи на нервнопротективния ефект на кофеина (155). Това може да се обясни с биологичния ефект на кофеина върху аденозиновите рецептори на невроните, глиалните клетки и макрофагите и измествена на имунните отговори в посока противовъзпалително действие (171).

Двете групи, участващи в нашето проучване, бяха разпитани за наличие на придружаващи заболявания, като се установи наличие на статистически значими разлики.

В групата на случаите 14% от болните съобщават за наличие на придружаващо автоимунно заболяване срещу едва 4,4% в групата на контролите. Най-често се срещат автоимунният тиреоидит, бронхиалната астма и псориазисът. Подобни резултати в световната литература съобщават и от други автори (230). Честата коморбидност на множествената склероза с други автоимунни заболявания можем да обясним с общи звена в патогенезата на тези заболявания, свързани с дисрегулация на имунния отговор към собствени антигени.

В заключение можем да обобщим, че като рискови фактори за развитие на множествена склероза се разглеждат професионалната дейност, свързана с извършване на интелектуален труд, ниското ниво на физическа активност, консумацията на храна, богата на животински мазнини, наднорменото тегло в детска възраст, черепно-мозъчните травми и операции в детска възраст, както и тютюнопушенето.

Протективен ефект установихме при факторите семейно положение и консумацията на кафе и алкохол.

Модифицирането на проучваните фактори от околната среда би могло да модифицира и рискът за развитие на множествена склероза.

VIII. Изводи

1. Установените от нас стойности на болестността – 121,2/100 000 (121,4/100 000 след възрастова стандартизация към световното население) и заболяемостта – 4,2/100 000 от множествена склероза позиционират България в зоната с висока честота на разпространение на заболяването.

2. Налице е трикратно покачване на болестността и четирикратно покачване на заболяемостта в сравнение с резултатите, публикувани при предходни проучвания, проведени в страната.

3. Заболяването се среща по-често сред женския пол като съотношението между двата пола е 1,9:1 в полза на жените

4. Най-често срещаната фенотипна форма на заболяването е пристъпно-ремитентната множествена склероза – в 55,5% от случаите, следвана от вторично-прогресивната множествена склероза – 30,1% от случаите и първично-прогресивната множествена склероза – в 9,6%. Клинично изолиран синдром е налице в 4,9% от случаите.

5. Средната възраст при дебют на заболяването е 32,2 ± 10,3 години. Средната възраст при дебют на пристъпно-ремитентната форма на заболяването е 29,4 ± 8,69, а при първично-прогресивната форма – 47 ± 9,24 години.

6. Пристъпно-ремитентната форма на заболяването дебютира най-често със сетивни – 29,6% и зрителни – 25, 2% нарушения, докато при първично-прогресивната форма най-често първи симптом са двигателните нарушения.

7. При 55,6% от случаите диагнозата на заболяването се поставя в първите 6 месеца след появата на първите симптоми, а при 34% - още в първия месец

8. При по-голям процент от болните неврологичният дефицит, оценен по EDSS скалата, е между 2 и 4 - в 45,1% от случаите. Оценка > 6 имат17,9% от болните.

9. Рискови фактори за развитие на заболяването са професионална дейност, свързана с извършване на интелектуален труд, ниско ниво на физическа активност, диета, богата на животински мазнини, сол и захар, наднормено тегло, травми и операции в детска възраст, тютюнопушене

10. Протективно действие имат консумацията на кафе и алкохол.

IX. Приноси

Научно-теоретични:

1. Проучи се честотата на заболяването множествена склероза в страната чрез изчисляване на епидемиологичните показатели болестност и заболяемост. Пациенти с вероятна и възможна множествена склероза бяха изключени от проучването.

2. Проучиха се демографските и клинични характеристики на българския пациент с множествена склероза.

3. Проучи се степента и посоката на въздействие на редица фактори от околната среда върху развитието на множествената склероза.

Научно-практически:

1. При всички случаи на заболяването диагнозата е поставена, използвайки съвременните диагностични критерии на McDonald от 2017 г. с верифициране чрез МРТ.

2. Фенотипната форма на протичане на множествената склероза бе определена съгласно последната класификация от 2013 г.

X. Публикации и презентации, свързани с изготвянето на дисертационния труд

Статии

1. Николова, А., Миланов, И., Иванова, С., Топалов, Н., Шопова, С. Антофосфолипиден синдром с изолирано засягане на ЦНС и клиника на множествена склероза. Двигателни нарушения, 2021, 18, 1, 28-31.

2. Николова, А., Миланов, И. Клинико-епидемиологични проучвания при множествена склероза. Двигателни нарушения, 2020, 17, 1, 25-30.

3. Николова, А., Миланов, И., Топалов, Н. Дебют на множествена склероза със стволова лезия на n. oculomotorius и изолирано засягане на m. rectus superior в контралатералното око. Двигателни нарушения, 2021, 18, 1, 41-44.

4. Nikolova, A., Milanov, I., Kmetska, K. Clinical and epidemiological study of multiple sclerosis in Svoge and Trojan. Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences, 2022, (in press).

Презентации

1. Клинико-епидемиологично проучване на множествената склероза в Своге и Троян. MEDICRON, Пловдив, 2021.

XI. Приложения

Приложение 1

Скала за количествено отчитане на увредата на неврологичните функции на J. F. Kurtzke (1983г.) – Expanded Disability Status Scale (EDSS)

А. Пирамидни функции

0 – Нормални

1 – Патологични белези без функционален дефицит (несиметрична хиперрефлексия, отслабени или липсващи коремни рефлекси, патологични рефлекси от групата на Babinski и др.)

2 – минимален функционален дефицит (латентни парези)

3 – Лека или умерена парапареза или хемипареза; тежка монопареза

4 – Изразена парапареза или хемипареза; умерена квадрипареза; моноплегия

5 – Параплегия, хемиплегия или изразена квадрипареза

6 – Квадриплегия

V – Неизвестно

В. Церебеларни функции

0 – Нормални

1 – Патологични белези без функционален дефицит (дискоординационни разстройства, отчетени само при координационните проби, но без нарушение на походката или ежедневните манипулации)

2 – Лека атаксия (локомоторна или на крайниците)

3 – Умерена атаксия (локомоторна или на крайниците)

4 – Тежка атаксия на крайниците, но съчетана с известно ефективно движение

5 – Невъзможност да се извършват координирани движения поради атаксията

V – Неизвестно

X – Поставя се след всеки номер, ако парезите в крайниците пречат на точното отчитане

C. Функции на мозъчния ствол

0 – Нормални

1 – Патологични белези без функционален дефицит (напр. отпадна сетивна симптоматика)

2 – Умерен нистагъм или друг лек дефицит

3 – Тежък нистагъм, изявена очедвигателна слабост или умерен дефицит на други краниални нерви

4 – Изразена дизартрия или друг изразен дефицит (лицева диплегия или офталмоплегия)

V – Неизвестно

D. Сетивни функции

0 – Нормални

1 – Снижен двумерно-пространствен или вибрационен усет само в един или два крайника

2 – Намален ставно-мускулен или дискриминационен усет в един или два крайника или снижен вибрационен усет в три или четири крайника

4 – Забележително намалена сетивност за допир и болка или загуба на проприоцептивна сетивност, самостоятелно или комбинирано, в един или два крайника; или друга комбинация от симптоми – умерено намалена сетивност за допир и болка и/или силно намалена проприоцептивна сетивност в повече от два крайника

5 – Загуба на сетивност в един или два крайника; или друга комбинация от симптоми – умерено намалена сетивност за допир и болка и/или силно намалена проприоцептивна сетивност за по-голямата част от тялото без главата

6 – Аналгезия и анестезия до шията

V – Неизвестно

E. Тазово-резервоарни функции

0 – Нормални

1 – Лека неувереност, императивност, рядко ретенция

2 – Умерена неувереност, императивност, ретенция или рядко инконтиненция на урината

3 – Честа инконтиненция

4 – Необходимост от почти непрекъсната катетризация

5 – Загуба на контрол върху пикочния мехур

6 – Загуба на контрол върху пикочния мехур и ректума

V – Неизвестно

F. Зрителни функции

0 – Нормални

1 – Скотом със запазен визус до 20/30

2 – Скотом и максимална зрителна острота в по-увреденото око (коригирана) от 20/30 до 20/59

3 – Голям скотом в по-увреденото око или умерено намаление на зрителните полета, но с максимална (коригирана) зрителна острота от 20/60 до 20/99

4 – По-увреденото око е с изразено намаление на зрителното поле и с максимална (коригирана) зрителна острота от 20/100 до 20/200; измененията са в степен 3 плюс максимална зрителна острота в по-доброто око – 20/60 или по-малка

5 – По-увреденото око е с максимална (коригирана) зрителна острота под 20/200; измененията, означени в степен 4 плюс максимална зрителна острота на по-доброто око 20/60 или по-ниска

6 – Измененията, означени в степен 5 плюс максимална зрителна острота на по-доброто око 20/60 или по-ниска

V – Неизвестно

X – Прибавя се към степените от 0 до 6 при наличието на темпорално побледняване на папилите

G. Психични функции

0 – Нормални

1 – Промени в настроението (еуфория или депресия)

2 – Леко спадане на мисловните процеси по отношение на абстракция или математически операции

3 – Умерено снижение на паметта, нарушение в съжденията и умозаключенията

4 – По-тежко психично нарушение с известна дезориентация

5 – Деменция

V – Неизвестно

H. Други функции

0 – Няма нарушения

1 – Има някаква друга находка – определя се каква

V – Неизвестно

Приложение 2

Подвижност

0 – Неограничена

1 – Напълно подвижен

2 - ≥ 300 метра, но < 500 метра, без помощ или подкрепа (EDSS 4,5 или 5,0)

3 - ≥ 200 метра, но < 300 метра, без помощ или подкрепа (EDSS 5,0)

4 - ≥ 100 метра, но < 200 метра, без помощ или подкрепа (EDSS 5,5)

5 – Ходене в разстояние < 100 метра без подкрепа (EDSS 6,0)

6 – Едностранна подкрепа, ≥ 50 метра (EDSS 6,0)

7 – Двустранна подкрепа, ≥ 120 метра (EDSS 6,0)

8 – Едностранна подкрепа, < 50 метра (EDSS 6,5)

9 – Двустранна подкрепа, ≥ 5 метра, но < 120 метра (EDSS 6,5)

10 – Използва инвалидна количка без чужда помощ; неспособен да измине 5 метра дори с чужда помощ; придвижва се и се прехвърля на количката сам; придвижва се с инвалидна количка по 12 часа на ден (EDSS 7,0)

11 – Използва инвалидна количка с чужда помощ; неспособен да направи повече от няколко крачки; ограничен на инвалидна количка; нуждае се от чужда помощ за прехвърляне на количката и придвижване (EDSS 7,5)

12 –Ограничен основно на легло, стол или инвалидна количка, но извън леглото по-голямата част от деня; способен да се самообслужва; като цяло използва ръцете си ефективно (EDSS 8,0)

Приложение 3

Скала за отчитане на общия функционален дефицит по J. F. Kurtzke (1983г.)

0 – Нормален неврологичен статус (всички функционални системи са на степен 0); възможни са „Психични функции“ на степен 1

1 – Липсва функционален дефицит, минимални белези в една функционална система. Една ФС е на степен 1, с или без „Психични функции“ на степен 1, останалите системи са на степен 0

1,5 – Липсва функционален дефицит, минимални белези в повече от една ФС (повече от една ФС е на степен 1, с или без „Психични функции“ на степен 1)

2 – Минимален функционален дефицит в една ФС (една ФС е на степен 2, другите са на степен 0 или 1)

2,5 – Минимален функционален дефицит в две ФС (две ФС са на степен 2, другите са на степен 0 или 1)

3 – Умерен функционален дефицит в една ФС (една ФС е на степен 3, другите са на степен 0 или 1); или лек функционален дефицит в три или четири ФС (три/четири ФС на степен 2, другите на 0 или 1); пациентът е напълно подвижен

3,5 – Напълно подвижен, но с умерен функционален дефицит в една ФС (една ФС е на степен 3) и една или две ФС на степен 2; или две ФС на степен 3; или пет ФС на степен 2 (останалите са на степен 0 или 1)

4 – Относително тежък дефицит, макар че пациентът е напълно подвижен и способен да се самообслужва и е на крака 12 часа от денонощието (тежка инвалидизация, съответстваща на една ФС на степен 4, другите са на степен 0 или 1) или комбинация от ФС на по-малки степени, превишаващи 3,5 от скалата. Способен да ходи 500 метра без чужда помощ или почивка

4,5 – Напълно подвижен без чужда помощ, движи се изправен през по-голямата част от деня, способен да работи през целия ден (сравнително тежка инвалидизация, съответстваща на една ФС на степен 4, другите са на степен 0 или 1) или комбинация от ФС на по-малки степени, превишаващи 4 по скалата. Способен да ходи 300 метра без чужда помощ или почивка

5 – Подвижен без чужда помощ или почивка до 200 метра, тежка инвалидизация, достатъчна да смути сериозно ежедневните дейности (една ФС на степен 5, другите са на степен 0 или 1) или комбинация от ФС на по-малки степени, превишаващи 4 по скалата

5,5 – Подвижен без чужда помощ или почивка до 100 метра. Половината от деня може да работи, но при специални условия (една ФС на степен 5, другите са на степен 0 или 1) или комбинация от ФС на по-малки степени, превишаващи 4 по скалата

6 – Ходенето е с едностранно постоянно подпомагане с бастун или патерица или с двустранно непостоянно подпомагане и е възможно да измине до 100 метра с или без почивка (повече от две ФС са на степен 3+)

6,5 – Ходене при постоянно двустранно подпомагане с бастун или патерица до 20 метра без почивка (повече от две ФС са на степен 3+)

7 – Неспособен да ходи повече от 5 метра, дори с помощ; по същество ограничен на стандартен инвалиден стол; сам се прехвърля на него и сам се движи с него около 12 часа дневно (комбинация от повече от една ФС на степен 4+, много рядко само „Пирамидна система“ на степен 5)

7,5 – Неспособен да направи повече от няколко крачки, прикован на стандартен инвалиден стол, необходима е помощ за прехвърляне на него; трудно се придвижва, трябва да се използва механизирана количка (с електродвигател или с друг вид задвижване) или комбинация от повече от една ФС на степен 4+

8 – Ограничен на легло, стол или механизирана количка, може да движи крайниците си и ефективно да използва ръцете (комбинация от няколко ФС на степен 4+)

8,5 – Прикован на легло, извършва минимални движения с ръцете (комбинация от няколко ФС на степен 4+)

9 – Напълно безпомощен пациент на легло, може само да комуникира и да преглъща (комбинация от няколко ФС на степен 4+)

9,5 – Пациентът е напълно безпомощен, неспособен да комуникира и да преглъща (комбинация от няколко ФС на степен 4+)

10 – Смърт от МС

Приложение 4

Ревизирани през 2017 г. диагностични критерии на McDonald за диагноза на пристъпна множествена склероза

Клинични симптоми	**Брой лезии с обективни клинични доказателства**	**Допълнителни изследвания**
2 или повече пристъпа	2 или повече	Не се налагат
2 или повече пристъпа	1 + ясни анамнестични данни за предходен пристъп, включващ лезия с различна анатомична локализация	Не се налагат
2 или повече пристъпа	1	Дисеминация в пространството, демонстрираща се с допълнителен клиничен пристъп, засягащ друга мозъчна област или с МРТ
1 пристъп	2 или повече	Дисеминация във времето, демонстрираща се с допълнителен клиничен пристъп или МРТ или с олигоклонален ликвор
1 пристъп	1	Дисеминация в пространството, демонстрираща се с допълнителен клиничен пристъп, засягащ друга мозъчна област или с МРТ И Дисеминация във времето, демонстрираща се с до-

		пълнителен клиничен пристъп или МРТ или с олигоклонален ликвор

Приложение 5

Ревизирани през 2017 г. критерии на McDonald за доказване на дисеминация на процеса във времето и пространството

Дисеминация на лезиите в пространството (DIS)	**Дисеминация на лезиите във времето (DIT)**
Дисеминация в пространството се доказва чрез наличие на 1 или повече, типични за МС Т2-хиперинтензни лезии в 2 или повече типични области на ЦНС	Дисеминация във времето се доказва чрез едновременното наличие на контрастираща се и не контрастираща се лезия по всяко време ИЛИ При наличие на нова Т2-хиперинтензна или контрастираща се лезия при МРТ проследяване, сравнявайки с предходно, прието за базисно МРТ изследване, независимо от времето на базисното изследване
За доказване на дисеминация на демиелинизиращия процес във времето и пространството могат да се използват както асимптоматични, така и симптоматични лезии	При лица над 50 години или пациенти със съдови рискови фактори е уместно да се търсят повече перивентрикулни лезии, а не да се разчита само на 1 лезия

Приложение 6

Диагностични критерии за първично прогресивна множествена склероза, ревизирани през 2017 г.

Диагнозата първично прогресивна множествена склероза се поставя при пациенти, при които е налице:

- Поне една година прогресия на неврологичния дефицит, без значение наличието или липсата на пристъпно влошаване и поне две от следното:
- Наличие на една или повече типични за множествена склероза T2-хиперинтензни лезии в един или повече от следните области – перивентрикулно, юкстакортикално или кортикално, инфратенториално;
- Две или повече T2-хиперинтензни спинални лезии;
- Наличие на специфични олигоклонални ивици в ликвора.

Приложение 7

АНКЕТНА КАРТА ЗА КЛИНИКО – ЕПИДЕМИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА

Паспортна част

1. Дата на раждане:
2. Пол: 1. Мъж; 2. Жена
3. Семейно положение: 1. Семеен/а; 2. Разведен/а; 3. Вдовец/а; 4. Несемеен/а
4. Възраст:
5. Възрастова група: 1. 0-19 г.; 2. 20-29 г.; 3. 30-39 г.; 4. 40-49 г.; 5. 50-59 г.; 6. 60-69г.; 7. 70-79 г.; 8. 80+ г.

Социално – битови условия

6. Образование: 1. Начално; 2. Основно; 3. Средно; 4. Висше; 5. Без образование
7. Вид професионална дейност: 1. Интелектуален труд; 2. Физически труд
8. Начин на хранене: 1. Вегетарианец; 2. Диета, богата на животински мазнини, сол, захар; 3. Диета, богата на риба, нетлъсто месо, ядки, плодове и зеленчуци
9. Физическа активност; 1. Спортувам всеки ден; 2. Не спортувам; 3. Спортувам умерено – до 3 пъти седмично
10. Наднормено тегло в детска възраст: 1. Да; 2. Не

Данни от анамнезата

11. Възраст при поява на първите симптоми: 1. 0-19 г.; 2. 20-29 г.; 3. 30-39 г; 4. 40-49г; 5. 50-59 г; 6. Над 60 години
12. Първи симптоми: 1. Сетивни нарушения; 2. Двигателни нарушения; 3. Координационни нарушения; 4. Зрителни нарушения; 5. Стволови нарушения; 6. Тазово-резервоарни нарушения; 7. Когнитивни/психични нарушения; 8. Епилептичен припадък; 9. Полисимптомно начало
13. Време до поставяне на диагноза: 1. По-малко от 1 месец; 2. Между 1 и 6 месеца; 3. Между 6 месеца и 1 година; 4. Между 1 и 2 години; 5. Над 2 години
14. Провеждане на модифицираща хода на болестта терапия: 1. Да; 2. Не
15. Болен роднина с множествена склероза: 1. Да; 2. Не

16. Придружаващи автоимунни хронични заболявания: 1. Автоимунен тиреоидит (тиреоидит на Хашимото) 2. Синдром на Сьогрен; 3. Ревматоиден артрит; 4. Псориазис; 5. Друго; 6. Няма
17. Други хронични заболявания: 1. Сърдечно-съдови заболявания (хипертония, сърдечна недостатъчност, мозъчно-съдова болест); 2. Захарен диабет; 3. Бронхиална астма; 4. Онкологично заболяване; 5. Друго; 6. Няма; 7. 1+2; 8. 1+3; 9. 1+4; 10. 2+3; 11. 2+4; 12. 3+4; 13. 1+2+3; 14. 1+3+4; 15. 1+2+4; 16. 1+2+3+4; 17. 2+3+4
18. Черепно-мозъчни травми преди 15 годишна възраст: 1. Да; 2. Не
19. Оперативни интервенции преди 15 годишна възраст: 1. Да; 2. Не
20. Алергии: 1. Да; 2. Не

Вредни навици

21. Тютюнопушене: 1. Да; 2. Не; 3. Бивш пушач;
22. Алкохол: 1. Да, всеки ден; 2. Рядко; 3. Не пия
23. Предпочитан алкохол: 1. Твърд алкохол; 2. Вино или бира; 3. Никакъв
24. Кафе: 1. Всеки ден по една чаша; 2. Няколко чаши дневно; 3. Не пия кафе

Неврологичен статус

25. Краниални нерви: 1. Засягане на зрителен нерв; 2. Засягане на очедвигателни нерви; 3. Засягане на тригеминален нерв; 4. Засягане на лицев нерв; 5. Засягане на булбарни нерви; 6. Липсва засягане на краниални нерви
26. Двигателна дейност: 1. Монопареза; 2. Парапареза; 3. Хемипареза; 4. Плегия; 5. Липсват двигателни нарушения
27. Спастично повишен мускулен тонус: 1. Да; 2. Не;
28. Патологични рефлекси: 1. В горни крайници; 2. В долни крайници; 3. Отслабени до липсващи коремни рефлекси; 4. 1+2; 5. Няма
29. Сетивност: 1. Смутена повърхностна сетивност; 2. Смутена дълбока сетивност; 3. Смутена повърхностна и дълбока сетивност; 4. Липсват сетивни нарушения
30. Координация: 1. Палеоцеребеларен синдром; 2. Неоцеребеларен синдром; 3. 1+2; 4. Липсват координационни нарушения
31. Походка: 1. Атаксична; 2. Атаксично - паретична; 3. Спастично - паретична; 4. Паретична; 5. Спастично - паретично - атаксична; 6. Невъзможна самостоятелна; 7. Норма
32. Тазово – резервоарни нарушения: 1. Императивни позиви; 2. Инконтиненция;

3. Императивни позиви + инконтиненция; 4. Ретенция; 5. Смесен тип нарушения;

6. Липсват тазово – резервоарни нарушения

EDSS (оценка по Kurtzke): 1. Под 2; 2. Между 2 и 4; 3. Между 4 и 6; 4. Над 6.0

Форма на протичане на множествената склероза: 1. Клинично - изолиран синдром; 2. Пристъпно - ремитентна множествена склероза; 3. Вторично - прогресивна множествена склероза; 4. Първично - прогресивна множествена склероза

Приложение 8

<u>Информирано съгласие</u>

Дисертационен труд на тема „Клинико – епидемиологични проучвания пациенти с множествена склероза”, Медицински университет, София

Запознат/а съм с целите, методите, институционалната принадлежност на изследователите и очакваните ползи от проучването.

Запознат/а съм с методите и средствата за събиране на необходимата информация и гарантиране на нейната конфиденциалност.

Запознат/а съм с целта и средствата за обработка на събраните лични данни; доброволния характер на предоставянето им; правото на достъп до и корекция на събраните данни.

Резултатите от проучването за всеки отделен участник ще се съхраняват в съответсвие с действащия в момента Кодекс на професионалната етика.

С настоящото декларирам доброволно съгласието си за съхранение и обработка на личните ми данни при спазване на разпоредбите на Закона за защита на личните данни.

……

(име, презиме, фамилия)

Дата: Подпис:

Гр. София

XII. Използвана литература

1. Владимирова, З., Чернинкова, С. Оптично-кохерентна томография при пациенти с множествена склероза с остър оптичен неврит. Българска неврология, 2013, 14, 25-30.
2. Йорданов, Б. Множествена склероза. Медицина и физкултура, София, 1989.
3. Калафатова, О.И. Клинико-епидемиологично проучване на дисеминираната склероза. Дисертация, София, 1983.
4. Миланов, И. Множествена склероза и автоимунни демиелинизиращи заболявания на централната нервна система. Медицина и физкултура, София, 2014.
5. Национален консенсус за диагностика и лечение на Множествена склероза. Двигателни нарушения, 2023, 20, допълнение 1.
6. Попиванова, Б., Миланов, И., Грозева, В. Миграционни проучвания и роля на EBV при множествена склероза. Двигателни нарушения, 2013, 10, 21-27.
7. Топалов, Н. Клинико-епидемиологично проучване на множествената склероза в България. Дисертация, София, 1999.
8. Топалов, Н., Стефанов, Д., Георгиев, Д., Чипилски, Л. Струпване на болни с множествена склероза в гр. Стамболийски, България. Мозъчносъдови заболявания, 1998, 6, 30-33.
9. Топалов Н, Чалманов В, Кметски Ц. Клинико-епидемиологично проучване на множествената склероза в район „Искър“ - София. Мозъчносъдови заболявания, 1998, 6, 24-26.
10. Шипковенска, Е., Георгиева, Л., Генчев, Г., Димитров, П., Борисова, Й. Приложна епидемиология и медицина базирана на доказателства. Делфи, София, 2002.
11. Шотеков, П. Мултиплена склероза. Медик принт ЕООД, София, 2020.
12. Abdollahpour, I., Lizarraga, A.A., Nedjat, S., Mansournia, M.A., Weinstock-Guttman, B. Medical history and multiple sclerosis: a population-based incident case-control study. Neuroepidemiology, 2019, 52, 55-62.
13. Abdollahpour, I., Nedjat, S., Mansournia, M.A., Sahraian, M.A., van der Mei, I. Lifestyle factors and multiple sclerosis: A population-based incident case-control study. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2018, 22, 128-133.

14. Ahlgren, C., Odén, A., Lycke, J. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. Multiple Sclerosis, 2011, 17, 901-908.
15. Ahlgren, C., Odén, A., Lycke, J. High nationwide incidence of multiple sclerosis in Sweden. PLoS One, 2014, 9, e108599.
16. AI-Louzi, O., Button, J., Newsome, S.D., Calabresi, P.A., Saidha, S. Retrograde trans-synaptic visual pathway degeneration in multiple sclerosis: a case series. Multiple sclerosis, 2017, 23, 1035-1039.
17. Akaishi, T., Kaneko, K., Himori, N., Takeshita, T., Takahashi, T., Nakazawa, T., Aoki, M., Nakashima, I. Subclinical retinal atrophy in the unaffected fellow eyes of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Journal of Neuroimmunology, 2017, 313, 10-15.
18. Akdemir, N., Terzi, M., Arslan, N., Onar, M. Prevalence of multiple sclerosis in the Middle Black Sea region of Turkey and demographic characteristics of patients. Nöro Psikiyatri Arşivi, 2017, 54, 11-14.
19. Albanese, E. Advanced epidemiologic and analytical methods. Handbook of Clinical Neurology, 2016, 138, 39-52.
20. Albor, C., du Sautoy, T., Kali Vanan, N., Turner, B.P., Boomla, K., Schmierer, K. Ethnicity and prevalence of multiple sclerosis in east London. Multiple Sclerosis, 2017, 23, 36-42.
21. Alfredsson, L., Olsson, T. Lifestyle and environmental factors in multiple sclerosis. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2019, 9, 1-12.
22. Alharbi, F.M. Update in vitamin D and multiple sclerosis. Neurosciences, 2015, 20, 329-335.
23. Alla, S., Mason, D.F. Multiple sclerosis in New Zealand. Journal of Clinical Neuroscience, 2014, 21, 1288-1291.
24. Alla, S., Pearson, J.F., Debernard, L., Miller, D., Mason, D. The increasing prevalence of multiple sclerosis in New Zealand. Neuroepidemiology, 2014, 42, 154-160.
25. Alla, S., Pearson, J.F., Taylor, B.V., Roxburgh, R., Clarke, G., Miller, D.H., Richardson, A., Abernethy, D.A., Willoughby, E., Sabel, C.E., Mason, D.F. An investigation of the relationship between latitude and multiple sclerosis severity in New Zealand. Multiple Sclerosis, 2016, 22, 705-707.

26. Almasi-Hashiani, A., Sahraian, M.A., Eskandarieh, S. Evidence of an increased prevalence of multiple sclerosis: a population-based study of Tehran registry during 1999-2018. BMC Neurology, 2020, 20, 1-7.
27. Alonso, R., Gonzalez-Moron, D., Garcea, O. Optical coherence tomography as a biomarker of neurodegeneration in multiple sclerosis: a review. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2018, 22, 77-82.
28. Alroughani, R., Ahmed, S.F., Behbehani, R., Khan, R., Thussu, A., Alexander, K.J., Ashkanani, A., Nagarajan, V., Al-Hashel, J. Increasing prevalence and incidence rates of multiple sclerosis in Kuwait. Multiple Sclerosis, 2014, 20, 543-547.
29. Alroughani, R., AlHamdan, F., Shuaibi, S., Ahmed, S.F., Behbehani, R., Lamdhade, S., Al-Hashel, J. The prevalence of multiple sclerosis continues to increase in Kuwait. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2019, 32, 74-76.
30. Amankwah, N., Marrie, R.A., Bancej, C., Garner, R., Manuel, D.G., Wall, R., Finès, P., Bernier, J., Tu, K., Reimer, K. Multiple sclerosis in Canada 2011 to 2031: results of microsimulation modelling study of epidemiological and economic impacts. Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada: Research, Policy and Practice, 2017, 37, 37-48.
31. Amato, M.P., Derfuss, T., Hemmer, B., Liblau, R., Montalban, X., Soelberg Sørensen, P., Miller, D.H., 2016 ECTRIMS Focused Workshop Group. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: report from the 2016 ECTRIMS Focused Workshop. Multiple Sclerosis, 2018, 24, 590-603.
32. Amezcua, L., Rivas, E., Joseph, S., Zhang, J., Liu, L. Multiple sclerosis mortality by race/ethnicity, age, sex, and time period in the United States, 1999-2015. Neuroepidemiology, 2018, 50, 35-40.
33. Arneth, B. Contributions of T cells in multiple sclerosis: what do we currently know? Journal of Neurology, 2021, 268, 4587-4593.
34. Ascherio, A. Environmental factors in multiple sclerosis. Expert Review of Neurotherapeutics, 2013, 13, supplement 12, 3-9.
35. Ascherio, A., Munger, K.L. Epidemiology of multiple sclerosis: From risk factors to prevention - an update. Seminars in Neurology, 2016, 36, 103-114.
36. Bäärnhielm, M., Olsson, T., Alfredsson, A. Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2014, 20, 726-732.
37. Baecher-Allan, C., Kaskow, B.J., Weiner, H.L. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. Neuron, 2018, 97, 742-768.

38. Bakirtzis, C., Grigoriadou, E., Boziki, M.K., Kesidou, E., Siafis, S., Moysiadis, T., Tsakona, D., Thireos, E., Nikolaidis, I., Pourzitaki, C., Kouvelas, D., Papazisis, G., Tsalikakis, D., Grigoriadis, N. The administrative prevalence of multiple sclerosis in Greece on the basis of a nationwide prescription database. Frontiers in Neurology, 2020, 11, 1-9.
39. Bargagli, A.M., Colais, P., Agabiti, N., Mayer, F., Buttari, F., Centonze, D., Di Folco, M., Filippini, G., Galgani, S., Gasperini, C., Giuliani, M., Mirabella, M., Nociti, V., Pozzilli, C., Davoli, M. Prevalence of multiple sclerosis in the Lazio region, Italy: use of an algorithm based on health information systems. Journal of Neurology, 2016, 263, 751-759.
40. Barton, J.L., Garber, J.Y., Klistorner, A., Barnett, M.H. The electrophysiological assessment of visual function in multiple sclerosis. Clinical Neurophysiology Practice, 2019, 4, 90-96.
41. Bashinskaya, V.V., Kulakova, O.G., Boyko, A.N., Favorov, A.V., Favorova, O.O. A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches. Human Genetics, 2015, 134, 1143-1162.
42. Battaglia, M.A., Bezzini, D. Estimated prevalence of multiple sclerosis in Italy in 2015. Neurological Sciences, 2017, 38, 473-479.
43. Becker, J., Callegaro, D., Lana-Peixoto, M.A., Ferreira, M.L., Melo, A., Diniz da Gama, P., Souza, D.G., Teixeira, C. A., Kaimen-Maciel, D.R., Gonçalves, M.V., Matta, A.P., Abraham, R., Furtado, L.E., Lino, A., Hauck, L., Barreira, A.A., Gomes, I., Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Season of birth as a risk factor for multiple sclerosis in Brazil. Journal of the Neurological Sciences, 2013, 329, 6-10.
44. Behbehani, R., Ahmed, S., Al-Hashel, J., Rousseff, R.T., Alroughani, R. Sensitivity of visual evoked potentials and spectral domain optical coherence tomography in early relapsing remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2017, 12, 15-19.
45. Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J.P., Tzoulaki, I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. The Lancet Neurology, 2015, 14, 263-273.
46. Belbasis, L., Bellou, V. Introduction to Epidemiological Studies. Methods in Molecular Biology, 2018, 1793, 1-6.

47. Belbasis, L., Bellou, V., Tzoulaki, I., Evangelou, E. Early life factors and risk of multiple sclerosis: An MR-EWAS. Neuroepidemiology, 2020, 54, 433-445.
48. Benjak, T., Štefančić, V., Draušnik, Ž., Cerovečki, I., Roginić, D., Habek, M., Mihel, S., Stefanović, R. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. Croatian Medical Journal, 2018, 59, 65-70.
49. Benjaminsen, E., Olavsen, J., Karlberg, M., Alstadhaug, K.B. Multiple sclerosis in the far north-incidence and prevalence in NordlandCounty, Norway, 1970-2010. BMC Neurology, 2014, 14, 226.
50. Bennett, J.L., de Seze, J., Lana-Peixoto, M., Palace, J., Waldman, A., Schippling, S., Tenembaum, S., Banwell, B., Greenberg, B., Levy, M., Fujihara, K., Chan, K.H., Kim, H.J., Asgari, N., Sato, D.K., Saiz, A., Wuerfel, J., Zimmermann, H., Green, A., Villoslade, P., Paul, F. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: seeing differences through optical coherence tomography. Multiple Sclerosis, 2015, 21, 678-688.
51. Berger, T., Adamczyk-Sowa, M., Scépány, T., Fazekas, F., Hojs Fabjan, T., Horáková, D., Illes, Z., Klimová, E., Leutmezer, F., Rejdak, K., Rozsa, C., Šega Jazbec, S., Szilasiová, J., Turčáni, P., Vachová, M., Vécsei, L., Havrdová, E. Management of multiple sclerosis patients in central European countries: current needs and potential solutions. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 2018, 11, 1-12.
52. Berg-Hansen, P., Celius, E.G. Socio-economic factors and immigrant population studies of multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica, 2015, 132, supplement 199, 37-41.
53. Berg-Hansen, P., Moen, S.M., Harbo, H.F., Celius, E.G. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. Multiple Sclerosis, 2014, 20, 1780-1782.
54. Bezzini, D., Battaglia, M.A. Multiple sclerosis epidemiology in Europe. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2017, 958, 141-159.
55. Bezzini, D., Pepe, P., Profili, F., Meucci, G., Ulivelli, M., Bartalini, S., Battaglia, M.A., Francesconi, P. Multiple sclerosis spatial cluster in Tuscany. Neurological Sciences, 2017, 38, 2183-2187.

56. Bezzini, D., Policardo, L., Profili, F., Meucci, G., Ulivelli, M., Bartalini, S., Francesconi, P., Battaglia, M.A. Multiple sclerosis incidence in Tuscany from administrative data. Neurological Sciences, 2018, 39, 1881-1885.
57. Bhopal, R.S. Concepts of epidemiology. Integrating the ideas, theories, principles and methods of epidemiology. 3rd edition. Oxford University Press, 2016.
58. Biernacki, T., Sandi, D., Fricska-Nagy, Z., Kincses, Z.T., Füvesi, J., Laczkó, R., Kokas, Z., Klivényi, P., Vécsei, L., Bencsik, K. Epidemiology of multiple sclerosis in Central Europe, update from Hungary. Brain and Behavior, 2020, 10, 1-10.
59. Bishop, M., Rumrill, P.D. Multiple sclerosis: etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment. Work, 2015, 52, 725-734.
60. Bjørnevik, K., Chitnis, T., Ascherio, A., Munger, K.L. Polyunsaturated fatty acids and the risk of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2017, 23, 1830-1838.
61. Bjørnevik, K., Riise, T., Cortese, M., Holmøy, T., Kampman, M.T., Magalhaes, S., Myhr, K.M., Wolfson, C., Pugliatti, M. Level of education and multiple sclerosis risk after adjustment for known risk factors: the EnvIMS study. Multiple Sclerosis, 2016, 22, 104-111.
62. Boeschoten, R.E., Braamse, A.M.J., Beekman, A.T.F., Cuijpers, P., van Oppen, P., Dekker, J., Uitdehaag, B.M.J. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Neurological Sciences, 2017, 372, 331-341.
63. Bohlega, S., Inshasi, J., Al Tahan, A.R., Madani, A.B., Qahtani, H., Rieckmann, P. Multiple sclerosis in the Arabian Gulf countries: a consensus statement. Journal of Neurology, 2013, 260, 2959-2963.
64. Bölük, C., Börü, Ü. T., Taşdemir, M., Gezer, T. Epidemiology of multiple sclerosis in Turkey: a ten-year trend in rural cities. Turkish Journal of Neurology, 2020, 27, 41-45.
65. Bonita, R., Beaglehole, R., Kjellström, T. Basic epidemiology. World Health Organization, 2006.
66. Boyko, A., Smirnova, N., Petrov, S., Gusev, E. Epidemiology of MS in Russia, a historical review. Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders, 2016, 1, 13.
67. Branco, M., Alves, I., Martins da Silva, A., Pinheiro, J., Sá, M.J., Correia, I., Sousa, L., Brandão, E., Veira, C., Gomes, B., Ruano, L. The epidemiology of

multiple sclerosis in the entre Douro e Vouga region of northern Portugal: a multisource population-based study. BMC Neurology, 2020, 20, 1-7.

68. Brandt, A.U., Martinez-Lapiscina, E.H., Nolan, R., Saidha, S. Monitoring the course of MS with optical coherence tomography. Current Treatment Options in Neurology, 2017, 19, 15.
69. Briggs, F.B., Green, M.C., Ritterman Weintraub, M.L. Role of socio-economic position in multiple sclerosis etiology. Neurodegenerative Disease Management, 2015, 5, 333-343.
70. Britze, J., Frederiksen, J.L. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. Eye, 2018, 32, 884-888.
71. Brola, W., Sobolewski, P., Flaga, S., Fudala, M., Szczuchniak, W., Stoiński, J., Rosolowska, A., Wójcik, J., Kapika-Topczewska, K., Ryglewicz, D. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010 -2014. BMC Neurology, 2016, 16, 134.
72. Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B.V., Thompson, A.J. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. Neurology, 2014, 83, 1022-1024.
73. Brownlee, W.J., Hardy, T.A., Fazekas, F., Miller, D.H. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. The Lancet, 2017, 389, 1336-1346.
74. Brownlee, W.J., Miszkiel, K.A., Tur, C., Barkhof, F., Miller, D.H., Ciccarelli, O. Inclusion of optic nerve involvement in dissemination in space criteria for multiple sclerosis. Neurology, 2018, 91, e1130-e1134.
75. Calmon, A.B., Pereira, F., Marin, B., Preux, P.M., Alvarenga, R.P. Prevalence of multiple sclerosis in the City of Volta Redonda - Rio de Janeiro, Brazil using the capture-recapture method. Neuroepidemiology, 2016, 46, 88-95.
76. Calugaru, L., Calugaru, G.T., Calugaru, O.M. Evoked potentials in multiple sclerosis diagnosis and management. Current Health Sciences Journal, 2016, 42, 385-389.
77. Caniglia-Tenaglia, M., Guttmann, S., Monaldini, C., Manzaroli, D., Volpini, M., Stumpo, M., Groppo, E., Casetta, I., Govoni, V., Fonderico, M., Pugliatti, M., Granieri, E. Multiple sclerosis in the Republic of San Marino, Italian peninsula: an incidence and prevalence study from a high-risk area. Neurological Sciences, 2018, 39, 1231-1236.

78. Carcelén-Gadea, M., Quintanilla-Bordás, C., Gracia-Garcia, A., Garcia-Villanueva, C., Jannone-Pedro, N., Álvarez-Sánchez, L., Vilaplana-Dominguez, L., Blanco-Hernández, T., Pons-Amate, J.M., Cervelló-Donderis, A. Functional and structural changes in the visual pathway in multiple sclerosis. Brain and Behavior, 2019, 9, 1-7.
79. Celentano, D.D., Szklo, M. Gordis epidemiology, 6th edition. Elsevier, Philadelphia, 2019.
80. Çelik, Y., Birgili, Ö., Kiyat, A., Güldiken, B., Özkan, H., Yilmaz, H., Saip, S., Kuşçu, D., Sütlas, N., Ağaoğlu, J., Utku, U., Siva, A. Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey. Balkan Medical Journal, 2011, 28, 193-196.
81. Cheong, W.L., Mohan, D., Warren, N., Reidpath, D.D. Multiple sclerosis in the Asia Pacific Region: a systematic review of a neglected neurological disease. Frontiers in Neurology, 2018, 9, 432.
82. Chihara, N. Disregulated T cells in multiple sclerosis. Clinical and Experimental Neuroimmunology, 2018, 9 (suppl.1), 20-29.
83. Chinea, A., Rios-Bedoya, C.F., Vicente, I., Rubi, C., Garcia, G., Rivera, A., Diaz, A., Romero, E.E., Silvestrini, Y.H., Diaz, Y. Increasing incidence and prevalence of multiple sclerosis in Puerto Rico (2013-2016). Neuroepidemiology, 2017, 49, 106-112.
84. Coric, D., Balk, L.J., Verrijp, M., Eijlers, A., Schoonheim, M.M., Killestein, J., Uitdehaag, B.M., Petzold, A. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis is associated with atrophy of the inner retinal layers. Multiple Sclerosis, 2018, 24, 158-166.
85. Cornea, A., Rosca, C., Petre, A., Simu, M. The epidemiology of multiple sclerosis in Romania and across Central and Southeastern Europe – a historical review. Romanian Journal of Neurology, 2015, 14, 111-118.
86. Correale, J., Farez, M.F. Smoking worsens multiple sclerosis prognosis: two different pathways are involved. Journal of Neuroimmunology, 2015, 281, 23-34.
87. Correale, J., Gaitán, M.I. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein-Barr virus infection. Acta Neurologica Scandinavica, 2015, 132, supplement 199, 46-55.
88. Correale, J., Gaitán, M.I., Ysrraelit, M.C., Fiol, M.P. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. Brain, 2017, 140, 527-546.

89. Cotsapas, C., Mitrovic, M., Hafler, D. Multiple sclerosis. Handbook of Clinical Neurology, 2018, 148, 723-730.
90. Crabtree-Hartman, E. Advanced symptom management in multiple sclerosis. Neurologic Clinics, 2018, 36, 197-218.
91. Creel, D.J. Visually evoked potentials. Handbook of Clinical Neurology, 2019, 160, 501-522.
92. Cristiano, E., Patrucco, L., Miguez, J., Giunta, D., Correale, J., Fiol, M., Ysrraelit, M.C., Cáceres, F., Liguori, N.F., Saladino, M.L., Garcea, O., Silva, B., Alonso, R., Carrá, A., Curbelo, M.C., Martinez, A., Steinberg, J., Giachello, S., Melcom, M.O., Rojas, J.I. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2016, 9, 91-94.
93. Cristiano, E., Patrucco, L., Miguez, J., Giunta, D., Peroni, J., Rojas, J.I. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Buenos Aires: a 22-year health maintenance organization-based study. Neurological Sciences, 2016, 37, 1621-1626.
94. Cristiano, E., Rojas, J.I. Multiple sclerosis epidemiology in Latin America: an updated survey. Multiple Sclerosis Journal – Experimental, Translational and Clinical, 2017, 3, 2, 1-7.
95. Cristiano, E., Rojas, J.I., Romano, M., Frider, N., Machnicki, G., Giunta, D., Calegaro, D., Corona, T., Flores, J., Gracia, F., Macias-Islas, M., Correale, J. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. Multiple Sclerosis, 2013, 19, 844-854.
96. da Gama Pereira, A.B., Sampaio Lacativa, M.C., da Costa Pereira, F.F., Papais Alvarenga, R.M. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: a systematic review. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2015, 4, 572-579.
97. Daltrozzo, T., Hapfelmeier, A., Donnachie, E., Schneider, A., Hemmer, B. A systematic assessment of prevalence, incidence and regional distribution of multiple sclerosis in Bavaria from 2006 to 2015. Frontiers in Neurology, 2018, 9, 871, 1-11.
98. Degelman, M.L., Herman, K.M. Smoking and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2017, 17, 207-2016.
99. Deleu, D., Mir, D., Al Tabouki, A., Mesraoua, R., Mesraoua, B., Akhtar, N., Al Hail, H., D′souza, A., Melikyan, G., Imam, Y.Z., Osman, Y., Elalamy, O., Sokrab,

T., Kamran, S., Ruiz Miyares, F., Ibrahim, F. Prevalence, demographics and clinical characteristics of multiple sclerosis in Qatar. Multiple Sclerosis, 2013, 19, 816-819.

100. Dendrou, C.A., Fugger, L., Friese, M.A. Immunopathology of multiple sclerosis. Nature Reviews Immunology, 2015, 15, 545-558.

101. De Sá, J., Alcalde-Cabero, E., Almazán-Isla, J., Garcia-López, F., de Pedro-Cuesta, J. Incidence of multiple sclerosis in Northern Lisbon, Portugal: 1998-2007. BMC Neurology, 2014, 14, 249, 1-11.

102. Dhaiban, S., Al-Ani, M., Elemam, N.M., Al-Aawad, M.H., Al-Rawi, Z., Maghazachi, A.A. Role of peripheral immune cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. Science, 2021, 3, 1-17.

103. Diaz, V., Barahona, J., Antinao, J., Quezada, R., Delgado, I., Silva, C., Guiloff, R.J. Incidence of multiple sclerosis in Chile. A hospital registry study. Acta Neurologica Scandinavica, 2012, 125, 71-75.

104. Dilokthornsakul, P., Valuck, R.J., Nair, K.V., Corboy, J.R., Allen, R.R., Campbell, J.D. Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. Neurology, 2016, 86, 1014-1021.

105. Dobrakowski, P., Bogocz, M., Cholewa, K., Rajchel, M., Kapica-Topczewska, K., Wawrzyniak, S., Bartosik-Psujek, H., Kulakowska, A., Koziarska, D., Adamczyk-Sowa, M. Month of birth and level of insolation as risk factors for multiple sclerosis in Poland. PLoS One, 2017, 12, 1-8.

106. Dobson, R., Giovannoni, G. Multiple sclerosis - a review. European Journal of Neurology, 2019, 26, 27-40.

107. Dobson, R., Giovannoni, G., Ramagopalan, S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 2013, 84, 427-432.

108. Doshi, A., Chataway, J. Multiple sclerosis, a treatable disease. Clinical Medicine, 2017, 17, 530-536.

109. El Ayoubi, N.K., Ghassen, S., Said, M., Allam, J., Darwish, H., Khoury, S.J. Retinal measures correlate with cognitive and physical disability in early multiple sclerosis. Journal of Neurology, 2016, 263, 2287-2295.

110. Eliasdottir, O., Hildeman, A., Longfils, M., Nerman, O., Lycke, J. A nationwide survey of the influence of month of birth on the risk of developing multiple sclerosis in Sweden and Iceland. Journal of Neurology, 2018, 265, 108-114.

111. Eliasdottir, O., Kjartansson, Ó., Olafsson, E. Prevalence of multiple sclerosis in Iceland. Neuroepidemiology, 2018, 51, 50-60.

112. Eliasdottir, O.J., Olafsson, E., Kjartansson, O. Incidence of multiple sclerosis in Iceland, 2002-2007: a population-based study. Multiple Sclerosis, 2011, 17, 909-913.

113. Eskandarieh, S., Allahabadi, N.S., Sadeghi, M., Sahraian, M.A. Increasing prevalence of familial recurrence of multiple sclerosis in Iran: a population-based study of Tehran registry 1999-2015. BMC Neurology, 2018, 18, 15.

114. Eskandarieh, S., Heydarpour, P., Minagar, A., Pourmand, S., Sahraian, M.A. Multiple sclerosis epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: a systematic review. Neuroepidemiology, 2016, 46, 209-221.

115. Etemadifar, M., Izadi, S., Nikseresht, A., Sharifian, M., Sahraian, M.A. Nasr, Z. Estimated prevalence and incidence of multiple sclerosis in Iran. European Neurology, 2014, 72, 370-374.

116. Etemadifar, M., Nikanpour, Y., Neshatfar, A., Mansourian, M., Fitzgerald, S. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Persian gulf area: a systematic review and meta-analysis. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2020, 40, 1-11.

117. Etemadifar, M., Sajjadi, S., Nasr, Z., Firoozeei, T.S., Abtahi, S.H., Akbari, M., Fereidan-Esfahani, M. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review. European Neurology, 2013, 70, 356-363.

118. Evans, C., Beland, S.G., Kulaga, S., Wolfson, C., Kingwell, E., Marriott, J., Koch, M., Makhani, N., Morrow, S., Fisk, J., Dykeman, J., Jetté, N., Pringsheim, T., Marrie, R.A. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review. Neuroepidemiology, 2013, 40, 195-210.

119. Farcomeni, A., Cortese, A., Sgarlata, E., Fegatelli, D.A., Marfia, G.A., Buttari, F., Mirabella, M., De Fino, C., Prosperini, L., Pozzilli, C., Grasso, M.G., Iasevoli, L., Di Battista, G., Millefiorini, E. The prevalence of multiple sclerosis in the Metropolitan area of Rome: a capture-recapture analysis. Neuroepidemiology, 2018, 50, 105-110.

120. Fernández, O., Fernández, V., Guerrero, M., León, A., López-Madrona, J.C., Alonso, A., Bustamante, R., Tamayo, J.A., Romero, F., Bravo, M., Luque, G., Garcia, L., Sanchis, G., San Roman, C., Romero, M., Papais-Alvarenga, M., de

Ramon, E. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. Multiple Sclerosis, 2012, 18, 372-376.

121. Fiest, K.M., Pringsheim, T., Patten, S.B., Svenson, L.W., Jetté, N. The role of systematic reviews and meta-analyses of incidence and prevalence studies in neuroepidemiology. Neuroepidemiology, 2014, 42, 16-24.

122. Files, D.K., Jausurawong, T., Katrajian, R., Danoff, R. Multiple sclerosis. Primary Care: Clinics in Office Practice, 2015, 42, 159-175.

123. Filippatou, A., Shoemaker, T., Esch, M., Qutab, M., Gonzalez-Caldito, N., Prince, J.L., Mowry, E.M., Calabresi, P.A., Saidha, S., Sotirchos, E.S. Spinal cord and infratentorial lesions in radiologically isolated syndrome are associated with decreased retinal ganglion cell/inner plexiform layer thickness. Multiple sclerosis, 2019, 25, 1878-1887.

124. Filippi, M., Preziosa, P., Banwell, B.L., Barkhof, F., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Geurts, J.J.G., Paul, F., Reich, D.S., Toosy, A.T., Traboulsee, A., Wattjes, M.P., Yousry, T.A., Gass, A., Lubetzki, C., Weinshenker, B.G., Rocca, M.A. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. Brain, 2019, 142, 1858-1875.

125. Foulon, S., Maura, G., Dalichampt, M., Alla, F., Debouverie, M., Moreau, T., Weill, A. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. Journal of Neurology, 2017, 264, 1185-1192.

126. Fromont, A., Binquet, C., Sauleau, E., Fournel, I., Despalins, R., Rollot, F., Weill, A., Clerc, L., Bonithon-Kopp, C., Moreau, T. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001-2007). Multiple Sclerosis, 2012, 18, 1108-1115.

127. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology, 2019, 18, 269-285.

128. Georgiev, D., Milanov, I., Tzonev, V., Kalafatova, O. The epidemiology of multiple sclerosis in Sofia. In Firnhaber W, Lauer K (eds), Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update, Darmstadt, Leuchtturm- Verlag/LTV Press, 1994, 322-325.

129. Ghiasian, M., Faryadras, M., Mansour, M., Khanlarzadeh, E., Mazaheri, S. Assessment of delayed diagnosis and treatment in multiple sclerosis patients during 1990-2016. Acta Neurologica Belgica, 2021, 121, 199-204.

130. Gholamzad, M., Ebtekar, M., Ardestani, M.S., Azimi, M., Mahmodi, Z., Mousavi, M.J., Aslani, S. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. Inflammation Research, 2019, 68, 25-38

131. Gilmour, H., Ramage-Morin, P.L., Wong, S.L. Multiple sclerosis: prevalence and impact. Public Health Reports, 2018, 29, 3-8.

132. Gökçe, Ş.F., Çiğdem, B., Nemmezi Karaca, S., Bolayır, A., Kayım Yıldız, Ö., Topaktaş, A.S., Balaban, H. Prevalence of multiple sclerosis in an urban population of Sivas province in Turkey. Turkish Journal of Medical Sciences, 2019, 49, 288-294.

133. Golden, L.C., Voskuhl, R. The importance of studying sex differences in disease: the example of multiple sclerosis. Journal of Neuroscience Research, 2017, 95, 633-643.

134. González-Madrid, E., Rangel-Ramírez, M.A., Mendoza-León, M.J., Álvarez-Mardones, O., González, P.A., Kalergis, A.M., Opazo, M.C., Riedel, C.A. Risk factors from pregnancy to adulthood in multiple sclerosis outcome. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23, 1-25.

135. Goodin, D.S., Reder, A.T., Bermel, R.A., Cutter, G.R., Fox, R.J., John, G.R., Lublin, F.D., Lucchinetti, C.F., Miller, A.E., Pelletier, D., Racke, M.K., Trapp, B.D., Vartanian, T., Waubant, E. Relapses in multiple sclerosis: relationship to disability. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2016, 6, 10-20

136. Goodin, D.S. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade. Handbook of Clinical Neurology, 2016, 138, 173-206.

137. Goodin, D.S. The nature of genetic susceptibility to multiple sclerosis: constraining the possibilities. BMC Neurology, 2016, 16, 56.

138. Goulden, R., Ibrahim, T., Wolfson, C. Is high socio-economic status a risk factor for multiple sclerosis? A systematic review. European Journal of Neurology, 2015, 22, 899-911.

139. Graves, J.S. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. Seminars in Neurology, 2019, 39, 711-717.

140. Gray, O., Butzkueven, H. Measurement of disability in multiple sclerosis. Neurology Asia, 2008, 13, 153-156.
141. Gross, R.H., Sillau, S.H., Miller, A.E., Farrell C., Krieger, S.C. The multiple sclerosis severity score: fluctuations and prognostic ability in a longitudinal cohort of patients with MS. Multiple Sclerosis Journal – Experimental, Translational and Clinical, 2019, 5, 1-8.
142. Grytten, N., Torkildsen, Ø., Myhr, K.M. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. Acta Neurologica Scandinavica, 2015, 132, supplement 199, 29-36.
143. Grzegorski, T., Losy, J. Multiple sclerosis – the remarkable story of a baffling disease. Reviews in the Neurosciences, 2019, 30, 511-526.
144. Guillemin, F., Baumann, C., Epstein, J., Kerschen, P., Garot, T., Mathey, G., Debouverie, M. Older age at multiple sclerosis onset is an independent factor of poor prognosis: a population-based cohort study. Neuroepidemiology, 2017, 48, 179-187.
145. Guimond, C., Dyment, D.A., Ramagopalan, S.V., Giovannoni, G., Criscuoli, M., Yee, I.M., Ebers, G.C., Sadovnick, A.D. Prevalence of MS in Iranian immigrants to British Columbia, Canada. Journal of Neurology, 2010, 257, 667-668.
146. Halawani, A.T., Zeidan, Z.A., Kareem, A.M., Alharthi, A.A., Almalki, H.A. Sociodemographic, environmental and lifestyle risk factors for multiple sclerosis development in the Western region of Saudi Arabia. A matched case control study. Saudi Medical Journal, 2018, 39, 808-814.
147. Hamdy, S.M., Abdel-Naseer, M., Shalaby, N.M., Elmazny, A.N., Nemr, A.A., Hassan, A., Hegazy, M.I., Mourad, H.S., Kishk, N.A., Nada, M.A., Abdelalim, A., Fouad, A.M., Shehata, H.S. Characteristics and predictors of progression in an Egyptian multiple sclerosis cohort: a multicenter registry study. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2017, 13, 1895-1903.
148. Hammas, K., Yaouanq, J., Lannes, M., Edan, G., Viel, J.F. Small-area distribution of multiple sclerosis incidence in western France: in search of environmental triggers. International Journal of Health Geographics, 2017, 16, 35.
149. Harding, K., Anderson, V., Williams, O., Willis, M., Butterworth, S., Tallantyre, E., Joseph, F., Wardle, M., Pickersgill, T., Robertson, N. A contemporary study of mortality in the multiple sclerosis population of south east Wales. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2018, 25, 186-191.

150. Harirchian, M.H., Fatehi, F., Sarraf, P., Honarvar, N.M., Bitarafan, S. World-wide prevalence of familial multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2018, 20, 43-47.
151. Hauser, S.L., Cree, B.A.C. Treatment of multiple sclerosis: a review. The American Journal of Medicine, 2020, 133, 1380-1390.
152. Hedström, A.K., Bomfim, I.L., Hillert, J., Olsson, T., Alfredsson, L. Obesity interacts with infectious mononucleosis in risk of multiple sclerosis. European Journal of Neurology, 2015, 22, 578-584.
153. Hedström, A.K., Hillert, J., Olsson, T., Alfredsson, L. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. JAMA Neurology, 2014, 71, 300-305.
154. Hedström, A.K., Hillert, J., Olsson, T., Alfredsson, L. Nicotine might have a protective effect in the etiology of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2013, 19, 1009-1013.
155. Hedström, A.K., Mowry, E.M., Gianfrancesco, M.A., Shao, X., Schaefer, C.A., Shen, L., Olsson, T., Barcellos, L.F., Alfredsson, L. High consumption of coffee is associated with decreased multiple sclerosis risk; results from two independent studies. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 2016, 87, 454-460.
156. Hedström, A.K., Olsson, T., Alfredsson, L. Body mass index during adolescence , rather than childhood, is critical in determining MS risk. Multiple Sclerosis, 2016, 22, 878-883.
157. Hedström, A.K., Olsson, T., Alfredsson, L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. Multiple Sclerosis, 2012, 18, 1334-1336.
158. Hedström, A.K., Olsson, T., Alfredsson, L. The role of environment and lifestyle in determining the risk of multiple sclerosis. Current Topics in Behavioral Neurosciences, 2015, 26, 87-104.
159. Heydarpour, P., Khoshkish, S., Abtahi, S., Moradi-Lakeh, M., Sahraian, M.A. Multiple sclerosis epidemiology in Middle East and North Africa: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology, 2015, 44, 232-244.
160. Höer, A., Sciffhorst, G., Zimmermann, A., Fischaleck, J., Gehrmann, L., Ahrens, H., Carl, G., Sigel, K.O., Osowski, U., Klein, M., Bleß, H.H. Multiple sclerosis in Germany: data analysis of administrative prevalence and healthcare

delivery in the statutory health system. BMC Health Services Research, 2014, 14, 381, 1-7.

161. Hollenbach, J.A., Oksenberg, J.R. The immunogenetics of multiple sclerosis: a comprehensive review. Journal of Autoimmunity, 2015, 64, 13-25.

162. Hollingworth, S., Walker, K., Page, A., Eadie, M. Pharmacoepidemiology and the Australian regional prevalence of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2013, 19, 1712-1716.

163. Houzen, H., Kondo, K., Horiuchi, K., Niino, M. Consistent increase in the prevalence and female ratio of multiple sclerosis over 15 years in northern Japan. European Journal of Neurology, 2018, 25, 334-339.

164. Houzen, H., Niino, M., Hirotani, M., Fukazawa, T., Kikuchi, S., Tanaka, K., Sasaki, H. Increased prevalence, incidence and female predominance of multiple sclerosis in northern Japan. Journal of the Neurological Sciences, 2012, 323, 117-122.

165. Howard, J., Trevick, S., Younger, D.S. Epidemiology of multiple sclerosis. Neurologic Clinics, 2016, 34, 919-939.

166. Huang-Link, Y.M., Fredrikson, M., Link, H. Benign multiple sclerosis is associated with reduced thinning of the retinal nerve fiber and ganglion cell layers in non-optic-neuritis eyes. Journal of Clinical Neurology, 2015, 11, 241-247.

167. Huang, W.J., Chen, W.W., Zhang, X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. Experimental and Therapeutic Medicine, 2017, 13, 3163-3166.

168. IIjicsov, A., Milanovich, D., Ajtay, A., Oberfrank, F., Bálint, M., Dobi, B., Bereczki, D., Simó, M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Hungary based on record linkage of nationwide multiple healthcare administrative data. PLOS One, 2020, 15, 1-17.

169. Inshasi, J., Thakre, M. Prevalence of multiple sclerosis in Dubai, United Arab Emirates. International Journal of Neuroscience, 2011, 121, 393-398.

170. Izquierdo, G., Venegas, A., Sanabria, C., Navarro, G. Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. Acta Neurologica Scandinavica., 2015, 132, 111-117.

171. Jakimovski, D., Guan, Y., Ramanathan, M., Weinstock-Guttman, B., Zivadinov, R. Lifestyle-based modifiable risk factors in multiple sclerosis: review of experimental and clinical findings. Neurodegenerative Disease Management, 2019, 9, 149-172.

172. Jick, S.S., Li, L., Falcone, G.J., Vassilev, Z.P., Wallander, M.A. Epidemiology of multiple sclerosis: results from a large observational study in the UK. Journal of Neurology, 2015, 262, 2033-2041.
173. Joensen, P. Multiple sclerosis incidence in the Faroe Islands 1986-2007. Acta Neurologica Scandinavica, 2010, 121, 348-353.
174. Kalafatova, O.I. Epidemiology of multiple sclerosis in Bulgaria. Acta Neurologica Scandinavica, 1987, 75, 186-189.
175. Kalafatova, O. Geographic and climatic factors and multiple sclerosis in some districts of Bulgaria. Neuroepidemiology, 1987, 6, 116-119.
176. Kamm, C.P., Uitdehaag, B.M., Polman, C.H. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. European Neurology, 2014, 72, 132-141.
177. Kapica-Topczewska, K., Brola, W., Fudala, M., Tarasiuk, J., Chorazy, M., Snarska, K., Kochanowicz, J., Kulakowska, A. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2018, 21, 51-55.
178. Kasim, K. Basic concepts of modern epidemiology: epidemiology and research. LAP Lambert Academic Publishing, 2012.
179. Kaskow, B.J., Baecher-Allan, C. Effector T cells in multiple sclerosis. Cold Spring Harbor Perspective in Medicine, 2018, 8, 1-14.
180. Katsavos, S., Artemiadis, A., Davaki, P., Stamboulis, E., Kilindireas, K., Anagnostouli, M. Familial multiple sclerosis in Greece: distinct clinical and imaging characteristics in comparison with the sporadic disease. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2018, 173, 144-149.
181. Katz Sand, I. Classification, diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. Current Opinion in Neurology, 2015, 28, 193-205.
182. Kavaliunas, A., Manouchehrinia, A., Stawiarz, L., Ramanujam, R., Agholme, J., Hedström, A.K., Beiki, O., Glaser, A., Hillert, J. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2017, 23, 1233-1240.
183. Kim, J.E., Park, S.H., Han, K., Kim, H.J., Shin, D.W., Kim, S.M. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis in Korea. Multiple Sclerosis Journal, 2020, 26, 1837-1844.
184. Kim, N.H., Kim, H.J., Cheong, H.K., Kim, B.J., Lee, K.H., Kim, E.H., Kim, E.A., Kim, S., Park, M.S., Yoon, W.T. Prevalence of multiple sclerosis in Korea. Neurology, 2010, 75, 1432-1438.

185. Kim, S.H., Huh, S.Y., Kim, W., Park, M.S., Ahn, S.W., Cho, J.Y., Kim, B.J., Kim, H.J. Clinical characteristics and outcome of multiple sclerosis in Korea: does multiple sclerosis in Korea really differ from that in the Caucasian populations? Multiple Sclerosis, 2013, 19, 1493-1498.
186. Kingwell, E., Marriott, J.J., Jetté, N., Pringsheim, T., Makhani, N., Morrow, S.A., Fisk, J.D., Evans, C., Béland, S.G., Kulaga, S., Dykeman, J., Wolfson, C., Koch, M.W., Marrie, R.A. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. BMC Neurology, 2013, 13, 128.
187. Kingwell, E., Zhu, F., Evans, C., Duggan, T., Oger, J., Tremlett, H. Causes that contribute to the excess mortality risk in multiple sclerosis: a population-based study. Neuroepidemiology, 2020, 54, 131-139.
188. Kingwell, E., Zhu, F., Marrie, R.A., Fisk, J.D., Wolfson, C., Warren, S., Profetto-McGrath, J., Svenson, L.W., Jette, N., Bhan, V., Yu, B.N., Elliott, L., Tremlett, H. High incidence and increasing prevalence of multiple sclerosis in British Columbia, Canada: findings from over two decades (1991-2010). Journal of Neurology, 2015, 262, 2352-2363.
189. Klineova, S., Lublin, F.D. Clinical course of multiple sclerosis. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2018, 8, a028928.
190. Klupka-Sarić, I., Ristić, S., Sepcić, J., Kapović, M., Peterlin, B., Materljan, E., Jurisić, T., Mamić, D.M., Burina, A., Sulentić, V. Epidemiology of multiple sclerosis in western Herzegovina. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2007, 109, 779-783.
191. Koch-Henriksen, N., Sørensen, P.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. The Lancet Neurology, 2010, 9, 520-532.
192. Koch-Henriksen, N., Sørensen, P.S. Why does the north-south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the Northern hemisphere? Journal of the Neurological Sciences, 2011, 311, 58-63.
193. Koch-Henriksen, N., Thygesen, L.C., Stenager, E., Laursen, B., Magyari, M. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. Neurology, 2018, 90, e1954-e1963.
194. Koutsis, G., Evangelopoulos, M.E., Andreadou, E., Mandellos, D., Karachalios, G., Potagas, C., Karantoni, E., Karouli, M., Chrysovitsanou, C., Vassilopoulos, D., Sfagos, C. The onset of multiple sclerosis in Greece; a single-center study of 1,034 consecutive patients. European Neurology, 2010, 63, 350-356.

195. Koutsouraki, E., Costa, V., Baloyannis, S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. International Review of Psychiatry, 2010, 22, 2-13.
196. Koutsouraki, E., Fotakidou, A., Kalatha, T., Baloyannis, S. Epidemiologic data of multiple sclerosis in Northern Greece during the last thirty years (1979-2008). American Journal of Epidemiology and Infectious Disease, 2013, 1, 1-7.
197. Kramer, M.A., van der Maas, N.A.T., van Soest, E.M., Kemmeren, J.M., de Melker, H.E., Sturkenboom, M.C.J.M. Incidence of multiple sclerosis in the general population in the Netherlands, 1996-2008. Neuroepidemiology, 2012, 39, 96-102.
198. Kruja, J., Beghi, E., Zerbi, D., Dobi, D., Kuqo, A., Zekja, I., Mijo, S., Kapisyzi, M., Messina, P. High prevalence of major neurological disorders in two Albanian communities: results of a door-to-door survey. Neuroepidemiology, 2012, 38, 138-147.
199. Kugler, N., Patel, P.J., Lee, C.J. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: a failed concept. Vascular Specialist International, 2015, 31, 11-14.
200. Kumar, D.R., Aslinia, F., Yale, S.H., Mazza, J.J. Jean-Martin Charcot: the father of neurology. Clinical Medicine & Research, 2011, 9, 46-49.
201. Kurtzke, J.F. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America, 2005, 16, 327-349.
202. Kurtzke, J.F. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim′s progress. Brain, 2013, 136, 2904-2917.
203. Kurtzke, J.F. On the epidemiology of multiple sclerosis in the Middle East and North Africa. Neuroepidemiology, 2015, 44, 245-248.
204. Langer-Gould, A., Lucas, R., Xiang, A.H., Chen, L.H., Wu, J., Gonzalez, E., Haraszti, S., Smith, J.B., Quach, H., Barcellos, L.F. MS Sunshine Study: sun exposure but not vitamin D is associated with multiple sclerosis risk in Blacks and Hispanics. Nutrients, 2018, 10, 268, 1-14.
205. Langer-Gould, A., Wu, J., Lucas, R., Smith, J., Gonzales, E., Amezcua, L., Haraszti, S., Chen, L.H., Quach, H., James, J.A., Barcellos, L.F., Xiang, A.H. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and multiple sclerosis susceptibility: a multiethnic study. Neurology, 2017, 89, 1330-1337.
206. Lanzillo, R., Mancini, M., Liuzzi, R., Di Donato, O., Salvatore, E., Maglio, V., Vacca, G., Amato, L., D’Anna, G., Brunetti, A., Brescia Morra, V. Chronic

cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: a highly prevalent age-dependent phenomenon. BMC Neurology, 2013, 13, 20, 1-7.

207. Lassmann, H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. Frontiers in Immunology, 2019, 9, 3116, 1-14.

208. Lauer, K. Notes on the epidemiology of multiple sclerosis, with special reference to dietary habits. International Journal of Molecular Sciences, 2014, 15, 3533-3545.

209. Laurence, M., Benito-León, J. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: updating Pender′s hypothesis. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2017, 16, 8-14.

210. Lebrun, C. The radiologically isolated syndrome. Revue Neurologique (Paris), 2015, 171, 698-706.

211. Lemus, H.N., Warrington, A.E., Rodriguez, M. Multiple sclerosis: mechanisms of disease and strategies for myelin and axonal repair. Neurologic Clinics, 2018, 36, 1-11.

212. Leocani, L., Guerrieri, S., Comi, G. Visual evoked potentials as a biomarker in multiple sclerosis and associated optic neuritis. Journal of Neuro-Ophthalmology, 2018, 38, 350-357.

213. Leray, E., Moreau, T., Fromont, A., Edan, G. Epidemiology of multiple sclerosis. Revue Neurologique (Paris), 2016, 172, 3-13.

214. Li, H., Lian, G., Wang, G., yin, Q., Su, Z. A review of possible therapies for multiple sclerosis. Molecular and Cellular Biochemistry, 2021, 476, 3261-3270.

215. Lonergan, R., Kinsella, K., Fitzpatrick, P., Brady, J., Murray, B., Dunne, C., Hagan, R., Duggan, M., Jordan, S., McKenna, M., Hutchinson, M., Tubridy, N. Multiple sclerosis prevalence in Ireland: relationship to vitamin D status and HLA genotype. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 2011, 82, 317-322.

216. Louapre, C., Bodini, B., Lubetzki, C., Freeman, L., Stankoff, B. Imaging markers of multiple sclerosis prognosis. Current Opinion in Neurology, 201, 30, 231-236.

217. Lublin, F.D. New multiple sclerosis phenotypic classification. European Neurology, 2014, 72 (suppl. 1), 1-5.

218. Lublin, F.D., Reingold, S.C., Cohen, J.A., Sørensen, P.S., Thompson, A.J., Wolinsky, J.S., Balcer, L.J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B, Jr., Calabresi, P.A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R.J., Freedman, M.S., Goodman, A.D., Inglese,

M., Kappos, L., Kieseier, B.C., Lincoln, J.A., Lubetzki, C., Miller, A.E., Montalban, X., O'Connor, P.W., Petkau, J., Pozzilli, C., Rudick, R.A., Sormani, M.P., Stüve, O., Waubant, E., Polman, C.H. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology, 2014, 83, 278-286.

219. Lucas, R.M., Ponsonby, A.L., McMichael, A.J., van der Mei, I., Chapman, C., Coulthard, A., Dear, K., Dwyer, T., Kilpatrick, T.J., Pender, M.P., Taylor, B., Valery, P., Williams, D. Observational analytic studies in multiple sclerosis: controlling bias through study design and conduct. The Australian Multicentre Study of Environment and Immune Function. Multiple Sclerosis, 2007, 13, 827-839.

220. Lunde, H.M.B., Assmus, J., Myhr, K.M., Bø, L., Grytten, N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 2017, 88, 621-625.

221. Mackenzie, I.S., Morant, S.V., Bloomfield, G.A., MacDonald, T.M., O′Riordan, J. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the UK 1990-2010: a descriptive study in the General Practice Research Database. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 2014, 85, 76-84.

222. Magalhaes, S., Pugliatti, M., Casetta, I., Drulovic, J., Granieri, E., Holmøy, T., Kampman, M.T., Landtblom, A.M., Lauer, K., Myhr, K.M., Parpinel, M., Pekmezovic, T., Riise, T., Wolfson, D., Zhu, B., Wolfson, C. The EnvIMS Study: design and methodology of an international case-control study of environmental risk factors in multiple sclerosis. Neuroepidemiology, 2015, 44, 173-181.

223. Magalhaes, S., Pugliatti, M., Riise, T., Myhr, K.M., Ciampi, A., Bjornevik, K., Wolfson, C. Shedding light on the link between early life sun exposure and risk of multiple sclerosis: results from the EnvIMS Study. International Journal of Epidemiology, 2018, 1-10.

224. Magyari, M. Gender differences in multiple sclerosis epidemiology and treatment response. Danish Medical Journal, 2016, 63, 3, 1-17.

225. Maldonado, R.S., Mettu, P., El-Dairi, M., Bhatti, M.T. The application of optical coherence tomography in neurologic diseases. Neurology: Clinical Practice, 2015, 5, 460-469.

226. Marcoci, C., Lisnic, L., Gavriliuc, M., Odainic, O., Sangheli, M., Balenciuc, A., Leone, M.A., Casetta, I., Pugliatti, M. Prevalence of multiple sclerosis in the Republic of Moldova. Neuroepidemiology, 2016, 46, 166-172.

227. Marrie, R.A., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sørensen, P.S., Reingold, S., Cutter, G., Reider, N. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. Multiple Sclerosis, 2015, 21, 263-281.

228. Marrie, R.A., Goldman, M. Validity of performance scales for disability assessment in multiple sclerosis. Multiple sclerosis, 2007, 13, 1176-1182.

229. Marrie, R.A., Leung, S., Yu, N., Elliott, L. Lower prevalence of multiple sclerosis in First Nations Canadians. Neurology: Clinical Practice, 2018, 8, 33-39.

230. Marrie, R.A., Reider, N., Cohen, J., Stuve, O., Sorensen, P.S., Cutter, G., Reingold, S.C., Trojano, M. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2015, 21, 282-293.

231. Martinelli, V., Della Costa, G., Messina, M.J., Di Maggio, G., Sangalli, F., Moiola, L., Rodegher, M., Colombo, B., Furlan, R., Leocani, L., Falini, A., Comi, G. Multiple biomarkers improve the prediction of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. Acta Neurologica Scandinavica, 2017, 136, 454-461.

232. Massa, J., O′Reilly, E.J., Munger, K.L., Asherio, A. Caffeine and alcohol intakes have no association with risk of multiple sclerosis in a prospective study of women. Multiple Sclerosis, 2013, 19, 53-58.

233. McDonald, J.J., Weller, B., O'Neil, M., Waters, C., O'Riordan, J., Scottish MS Register Study Collaborators. Latitudinal variation in MS incidence in Scotland. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2019, 32, 116-122.

234. McNicholas, N., O’Connell, K., Yap, S.M., Killeen, R.P., Hutchinson, M., McGuigan, C. Cognitive dysfunction in early multiple sclerosis: a review. QJM: An International Journal of Medicine, 2018, 111, 359-364.

235. Medaer, R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? Acta Neurologica Scandinavica, 1979, 60, 189-192.

236. Melcon, M.O., Correale, J., Melcon, C.M. Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? Journal of the Neurological Sciences, 2014, 344, 171-181.

237. Melcon, M.O., Melcon, C.M., Bartoloni, L., Cristiano, E., Duran, J.C., Grzesiuk, A.K., Fragoso, Y.D., Brooks, J.B., Diaz, V., Romero Garcia, K.M., Cabrera Gomez, J.A., Abad, P., Islas, M.A., Gracia, F., Diaz de Bedoya, V.F., Ruiz, M.E., Hackembruch, J.H., Oehninger, C., Ketzoian, C.N., Soto, A. Towards establishing

MS prevalence in Latin America and the Caribbean. Multiple Sclerosis, 2013, 19, 145-152.

238. Mellinger, S., Dias, D., Flores, N., Palavecino, A., Vigo, G., Burgos, D., Tomas, F., Rllan, I., Herrera, G., Floridia, J., Furlan, C., Frissia, F., Aleman, A., Perez Frias, J., Casali, J., Burgos, M. Multiple sclerosis prevalence in Salta City, Argentina. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2018, 25, 212-215.

239. Michel, L. Environmental factors in the development of multiple sclerosis. Revue Neurologique (Paris), 2018, 174, 372-377.

240. Midgard, R. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway. Acta Neurologica Scandinavica, 2012, 126, supplement 195, 36-42.

241. Milanov, I., Georgiev, D., Kmetska, K., Jordanova, L., Topalov, N. Prevalence of multiple sclerosis in Bulgaria. Neuroepidemiology, 1997, 16, 304-307.

242. Milanov, I., Topalov, N., Kmetski, Ts. Prevalence of multiple sclerosis in Gypsies and Bulgarians. Neuroepidemiology, 1999, 18, 218-222.

243. Mirmosayyeb, O., Barzegar, M., Afshari-Safavi, A., Nehzat, N., Heidari, A., Emami, P., Shayganneijad, V. Evaluation of month of birth in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMSOD) and multiple sclerosis (MS). Multiple Sclerosis International, 2021, 2021, 1-7.

244. Moghaddam, V.K., Sarmadi, M., Tatari, M., Najafi, F., Esmaeili, A., Hadei, M. Epidemiology of multiple sclerosis in Torbat-e Heydarieh (Northeast of Iran) during 1982-2016. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2018, 24, 184-189.

245. Mowry, E.M., Glenn., J.D. The dynamics of the gut microbiome in multiple sclerosis in relation to disease. Neurologic Clinics, 2018, 36, 185-196.

246. Murray, T.J. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. Journal of the Neurological Sciences, 2009, 277, supplement 1, s3-s8.

247. Nakken, O., Lindstrøm, J.C., Holmøy, T. Sex ratio in multiple sclerosis mortality over 65 years: an age-period-cohort analysis in Norway. Journal of Neurology, 2018, 265, 1295-1302.

248. Nasr, Z., Majed, M., Rostami, A., Sahraian, M.A., Minagar, A., Amini, A., McGee, J.C., Etemadifar, M. Prevalence of multiple sclerosis in Iranian emigrants: review of the evidence. Neurological Sciences, 2016, 37, 1759-1763.

249. Negrotto, L., Correale, J. Evolution of multiple sclerosis prevalence and phenotype in Latin America. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2018, 22, 97-102.
250. Nelson, L.M., Wallin, M.T., Marrie, R.A., Culpepper, W.J., Langer-Gould, A., Campbell, J., Buka, S., Tremlett, H., Cutter, G., Kaye, W., Wagner, L., Larocca, N.G. A new way to estimate neurologic disease prevalence in the United States: illustrated with MS. Neurology, 2019, 92, 469-480.
251. Niedziela, N., Adamczyk-Sowa, M., Pierzchala, K. Epidemiology and clinical record of multiple sclerosis in selected countries: a systematic review. International Journal of Neuroscience, 2014, 124, 322-330.
252. Nouri, H., Tabesh, H., Saboori, M., Sohrabi, K., Mirhosseini, F., Hosseinzadeh Anvar, Z., Sharifkhah, M., Hosseinzadeh Anvar, S., Shaygannejad, V. Protective and risk factors in multiple sclerosis. International Journal of Medical Reviews, 2019, 6, 2, 51-58.
253. O′Connell, K., Tubridy, N., Hutchinson, M., McGuigan, C. Incidence of multiple sclerosis in the Republic of Ireland: a prospective population-based study. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2017, 13, 75-80.
254. Oertel, F.C., Zimmermann, H.G., Brandt, A.U., Paul, F. Novel uses of retinal imaging with optical coherence tomography in multiple sclerosis. Expert Review of Neurotherapeutics, 2019, 19, 31-43.
255. O′Gormon, C., Broadley, S.A. Smoking and multiple sclerosis: evidence for latitudinal and temporal variation. Journal of Neurology, 2014, 261, 1677-1683.
256. Oh, J., Vidal-Jordana, A., Montalban, X. Multiple sclerosis: clinical aspects. Current Opinion in Neurology, 2018, 31, 752-759.
257. Ohlmeier, C., Gothe, H., Haas, J., Osowski, U., Weinhold, C., Blauwitz, S., Schmedt, N., Galetzka, W., Berkemeier, F., Tackenberg, B., Stangel, M. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity; real world evidence based on German claims data. PLOS One, 2020, 15, 1-7.
258. Olsen, J., Christensen, K., Murray, J., Ekbom, A. An introduction to epidemiology for health professionals. Springer, 2010.
259. Olsson, T., Barcellos, L.F., Alfredsson, L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology, 2017, 13, 25-36.

260. Ömerhoca, S., Akkaş, S.Y., Içen, N.K. Multiple sclerosis: diagnosis and differential diagnosis. Nöro Psikiyatri Arşivi, 2018, 55, supplement 1, S1-S9.

261. Ontaneda, D., Fox, R.J. Progressive multiple sclerosis. Current Opinion in Neurology, 2015, 28, 237-243.

262. Otero-Romero, S., Ramió-Torrentá, L.I., Pericot, I., Carmona, O., Perkal, H., Saiz, A., Bufill, E., Robles, R., Simón, E., Llufriu, S., Vaqué-Rafart, J., Sastre-Garriga, J., Montalban, X. Onset-adjusted incidence of multiple sclerosis in the Girona province (Spain): evidence of increasing risk in the south of Europe. Journal of the Neurological Sciences, 2015, 359, 146-150.

263. Otero-Romero, S., Roura, P., Solá, J., Altimiras, J., Sastre-Garriga, J., Nos, C., Vaqué, J., Montalban, X., Bufill, E. Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. Multiple Sclerosis, 2012, 19, 245-248.

264. Outteryck, O., Majed, B., Defoort-Dhellemmes, S., Vermersch, P., Zéphir, H. A comperative optical coherence tomography study in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. Multiple sclerosis, 2015, 21, 1781-1793.

265. Ozakbas, S., Cinar, B.P., Kahraman, T., Multiple Sclerosis Research Group. The 20-year history: change of multiple sclerosis patient profile over 20 years. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2019, 33, 1-4.

266. Pakpoor, J., Giovannoni, G., Ramagopalan, S.V. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: association or causation? Expert Review of Neurotherapeutics, 2013, 13, 287-297.

267. Pakpoor, J, Ramagopalan, S. Evidence for an association between vitamin D and multiple sclerosis. Current Topics in Behavioral Neurosciences, 2015, 26, 105-115.

268. Pantavou, K.G., Bagos, P.G. Season of birth and multiple sclerosis: a systematic review and multivariate meta-analysis. Journal of Neurology, 2020, 267, 2815-2822.

269. Papathanasopoulos, P., Gourzoulidou, E., Messinis, L., Georgiou, V., Leotsinidis, M. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in western Greece: a 23-year survey. Neuroepidemiology, 2008, 30, 167-173.

270. Parfrey, P.S., Barrett, B.J. Clinical epidemiology. Practice and methods. 2nd edition. Springer Science + Business Media, New York, 2015.

271. Patsopoulos, N.A. Genetics of multiple sclerosis: an overview and new directions. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2018, 8, 7, 1-12.

272. Pearce, J.M.S. Historical descriptions of multiple sclerosis. European Neurology, 2005, 54, 49-53.

273. Pearson, J.F., Alla, S., Clarke, G., Taylor, B.V., Miller, D.H., Richardson, A., Mason, D.F. Multiple sclerosis in New Zealand Māori. Multiple Sclerosis, 2014, 20, 1892-1895.

274. Pekmezovic, T., Jarebinski, M., Drulovic, J., Stojsavljevic, N., Levic, Z. Prevalence of multiple sclerosis in Belgrade, Yugoslavia. Acta Neurologica Scandinavica, 2001, 104, 353-357.

275. Pekmezovic, T., Mesaros, S., Maric, G., Martinovic, V., Ivanovic, J., Kisic-Tepavcevic, D., Drulovic, J. Prevalence of multiple sclerosis in Belgrade (Serbia): a 34-year follow-up study. Poster presented at: 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 2019, September 11-13, Stockholm, Sweden.

276. Perez-Carmona, N., Gimenez-Martinez, J., Borrego-Honrubia, C., Sempere, A.P. Multiple sclerosis prevalence and incidence in San Vicente del Raspeig, Spain. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2019, 33, 78-81.

277. Pierrot-Deseilligny, C., Souberbielle, J.C. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2017, 14, 35-45.

278. Pirttisalo, A.L., Soilu-Hänninen, M., Sipilä, J.O.T. Multiple sclerosis epidemiology in Finland: regional differences and high incidence. Acta Neurologica Scandinavica, 2019, 139, 353-359.

279. Pivot, D., Debouverie, M., Grzebyk, M., Brassat, D., Clanet, M., Clavelou, P., Confavreux, C., Edan, G., Leray, E., Moreau, T., Vukusic, S., Hédelin, G., Guillemin, F. Geographical heterogeneity of multiple sclerosis prevalence in France. PLoS One, 2016, 11, 1-14.

280. Poorolajal, J., Bahrami, M., Karami, M., Hooshmand, E. Effect of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis. Journal of Public Health, 2017, 39, 312-320.

281. Pozzilli, C., Romano, S., Cannoni, S. Epidemiology and current treatment of multiple sclerosis in Europe today. Journal of Rehabilitation Research and Development, 2002, 39, 175-186.

282. Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J., Vécsei, L., Milanov, I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. European Journal of Neurology, 2006, 13, 700-722.
283. Puthenparampil, M., Federle, L., Poggiali, D., Miante, S., Signori, A., Pilotto, E., Rinaldi, F., Perini, P., Sormani, M.P., Midena, E., Gallo, P. Trans-synaptic degeneration in the optic pathway. A study in clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis with or without optic neuritis. PLoS One, 2017, 12, 1-13.
284. Puthenparampil, M., Seppi, D., Rinaldi, F., Federle, L., Calabrese, M., Perini, P., Gallo, P. Increased incidence of multiple sclerosis in the Veneto region, Italy. Multiple Sclerosis, 2012, 19, 601-604.
285. Puz, P., Lasek-Bal, A., Steposz, A., Bartoszek, K., Radecka, P. Effect of comorbidities on the course of multiple sclerosis. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2018, 167, 76-81.
286. Rahmanzadeh, R., Brück, W., Minagar, A., Sahraian, M.A. Multiple sclerosis pathogenesis: missing pieces of an old puzzle. Reviews in the Neurosciences, 2018, 30, 67-83.
287. Ramagopalan, S.V., Sadovnick, A.D. Epidemiology of multiple sclerosis. Neurologic Clinics, 2011, 29, 207-217.
288. Rasul, T., Frederiksen, J.L. Link between overweight/obese in children and youngsters and occurrence of multiple sclerosis. Journal of Neurology, 2018, 265, 2755-2763.
289. Reich, D.S, Lucchinetti, C.F., Calabresi, P.A. Multiple sclerosis. The New England Journal of Medicine, 2018, 378, 169-180.
290. Ribbons, K., Lea, R., Tiedeman, C., Mackenzie, L., Lechner-Scott, J. Ongoing increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 50-year study. Multiple Sclerosis, 2017, 23, 1063-1071.
291. Rivera, V.M. Multiple sclerosis: a global concern with multiple challenges in an era of advanced therapeutic complex molecules and biological medicines. Biomedicines, 2018, 6, 112.
292. Rothman, K.J. Epidemiology. An introduction. 2nd edition. Oxford University Press, 2012.
293. Rotstein, D.L., Chen, H., Wilton, A.S., Kwong, J.C., Marrie, R.A., Gozdyra, P., Krysko, K.M., Kopp, A., Copes, R., Tu, K. Temporal trends in multiple sclerosis

prevalence and incidence in a large population. Neurology, 2018, 90, e1435-e1441.
294. Rotstein, D., Montalban, X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology, 2019, 15, 287-300.
295. Salhofer-Polanyi, S., Cetin, H., Leutmezer, F., Baumgartner, A., Blechinger, S., Dal-Bianco, A., Altmann, P., Bajer-Kornek, B., Rommer, P., Guger, M., Leitner-Bohn, D., Reichardt, B., Alasti, F., Temsch, W., Stamm, T. Epidemiology of multiple sclerosis in Austria. Neuroepidemiology, 2017, 49, 40-44.
296. Scalfari, A., Knappertz, V., Cutter, G., Goodin, D.S., Ashton, R., Ebers, G.C. Mortality in patients with multiple sclerosis. Neurology, 2013, 81, 184-192.
297. Schiess, N., Huether, K., Fatafta, T., Fitzgerald, K.C., Calabrese, P.A., Blair, I., Alsaadi, T., Szolics, M. How global MS prevalence is changing: a retrospective chart review in the United Arab Emirates. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2016, 9, 73-79.
298. Schmedt, N., Khil, L., Berger, K., Riedel, O. Incidence of multiple sclerosis in Germany: a cohort study applying different case definitions based on claims data. Neuroepidemiology, 2017, 49, 91-98.
299. Sedat, Ș. Neurostatus and EDSS calculation with cases. Archives of Neuropsychiatry, 2018, 55, supplement 1, S80-S83.
300. Shahi, S.K., Freedman, S.N., Mangalam, A.K. Gut microbiome in multiple sclerosis: the players involved and the roles they play. Gut Microbes, 2017, 8, 607-615.
301. Sheik-Ali, S. Infectious mononucleosis and multiple sclerosis- updated review on associated risk. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2017, 14, 56-59.
302. Sidhom, Y., Maillart, E., Tezenas du Montcel, S., Kacem, I., Lubetzki, C., Gouider, R., Papeix, C. Fast multiple sclerosis progression in North Africans. Neurology, 2017, 88, 1218-1225.
303. Simon, K.C., Munger, K.L., Ascherio, A. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. Current Opinion in Neurology, 2012, 25, 246-251.
304. Simpson, S Jr., Mina, S., Morris, H., Mahendran, S., Taylor, B., Boggild, M. The epidemiology of multiple sclerosis in the Isle of Man: 2006-2011. Acta Neurologica Scandinavica, 2015, 132, 381-388.

305. Simpson, S Jr., Taylor, B.V., van der Mei, I. The role of epidemiology in MS research: past successes, current challenges and future potential. Multiple Sclerosis, 2015, 21, 969-977.

306. Siva, A. Common clinical and imaging conditions misdiagnosed as multiple sclerosis: a current approach to the differential diagnosis of multiple sclerosis. Neurologic Clinics, 2018, 36, 69-117.

307. Smith, A.L., Cohen, J.A., Hua, L.H. Therapeutic targets for multiple sclerosis: current treatment goals and future directions. Neurotherapeutics, 2017, 14, 952-960.

308. Song, J., Westerlind, H., McKay, K.A., Almqvist, C., Stridh, P., Kockum, I., Hillert, J., Manouchehrinia, A. Familial risk of early- and late-onset multiple sclerosis: a Swedish nationwide study. Journal of Neurology, 2019, 266, 481-486.

309. Stewart, A. Basic statistics and epidemiology: a practical guide. 3rd edition. CRC Press, Taylor & Francis Group, New York, 2016.

310. Stridh, P., Huang, J., Hedström, A.K., Alfredsson. L., Olsson, T., Hillert, J., Manouchehrinia, A., Kockum, I. Season of birth is associated with multiple sclerosis and disease severity. Multiple Sclerosis Journal – Experimental, Translational and Clinical, 2021, 7, 1-8.

311. Sundsrtöm, P., Salzer, J. Vitamin D and multiple sclerosis - from epidemiology to prevention. Acta Neurologica Scandinavica, 2015, 132, supplement 199, 56-61.

312. Svenningsson, A., Salzer, J., Vågberg, M., Sundström, P., Svenningsson A. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Västerbotten County of Sweden. Acta Neurologica Scandinavica, 2015, 132, 389-394.

313. Taan, M., Al Ahmad, F., Ercksousi, M. K., Hamza, G. Risk factors associated with multiple sclerosis: a case-control study in Damascus, Syria. Multiple Sclerosis International, 2021, 2021, 1-5.

314. Taylor, B.V., Pearson, J.F., Clarke, G., Mason, D.F., Abernethy, D.A., Willoughby, E., Sabel, C. MS prevalence in New Zealand, an ethnically and latitudinally diverse country. Multiple Sclerosis, 2010, 16, 1422-1431.

315. Tettey, P., Siejka, D., Simpson, S Jr., Taylor, B., Blizzard, L., Ponsonby, A.L., Dwyer, T., van der Mei, I. Frequency of comorbidities and their association with clinical disability and relapse in multiple sclerosis. Neuroepidemiology, 2016, 46, 106-113.

316. The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013. Available at: http://www.atlasofms.org. Accessed September 20, 2019.
317. The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2020. Available at: http://www.atlasofms.org. Accessed September 23, 2023.
318. Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Fredman, M.S., Fujihara, K., Galetta, S.L., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Marrie, R.A., Miller, A.E., Miller, D.H., Montalban, X., Mowry, E.M., Sorensen, P.S., Tintoré, M., Traboulsee, A.L., Trojano, M., Uitdehaag, B.M., Vukusic, S., Waubant, E., Weinshenker, B.G., Reingold, S.C., Cohen, J.A. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology, 2018, 17, 162-173.
319. Thompson, A.J., Baranzini, S.E., Geurts, J., Hemmer, B., Ciccarelli, O. Multiple sclerosis. The Lancet, 2018, 391, 1622-1636.
320. Thouvenot, E. Multiple sclerosis biomarkers: helping the diagnosis? Revue Neurologique (Paris), 2018, 174, 364-371.
321. Tian, D.C., Zhang, C., Yuan, M., Yang, X., Gu, H., Li, Z., Wang, Y., Shi, F.D. Incidence of multiple sclerosis in China: a nationwide hospital-based study. The Lancet Regional Health – Western Pacific, 2020, 1, 1-8.
322. Toncev, G., Drakulic, S.M., Knezevic, Z., Matic, T.B., Gavrilovic, A., Toncev, S., Drulovic, J., Pekmezovic, T. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian District Sumadija. Neuroepidemiology, 2011, 37, 102-106.
323. Torkildsen, O., Grytten, N., Aarseth, J., Myhr, K.M., Kampman, M.T. Month of birth as a risk factor for multiple sclerosis: an update. Acta Neurologica Scandinavica, 2012, 126, 58-62.
324. Toro, J., Cárdenas, S., Martinez, C.F., Urrutia, J., Diaz, C. Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American countries. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2013, 2, 80-89.
325. Trendafilova, L., Manova, M., Hadjipetrova, K. Multiple sclerosis in the Plovdiv area, Bulgaria. In Firnhaber W, Lauer K (eds), Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update, Darmstadt, Leuchtturm- Verlag/LTV Press, 1994, 326-331.
326. Tselis, A. Epstein-Barr virus cause of multiple sclerosis. Current Opinion in Rheumatology, 2012, 24, 424-428.

327. Türk Börü, Ü., Duman, A., Kulualp, A.Ş., Güler, N., Taşdemir, M., Yilmaz, Ü., Alp, R., Bölük, C. Multiple sclerosis prevalence study: the comparison of 3 coastal cities, located in the Black Sea and Mediterranean regions of Turkey. Medicine (Baltimore), 2018, 97, 42.

328. Urru, S.A., Antonelli, A., Sechi, G.M., MS Working Group. Prevalence of multiple sclerosis in Sardinia: a systematic cross-sectional multi-source survey. Multiple Sclerosis, 2019, 1-9.

329. Valadkeviciene, D., Kavaliunas, A., Kizlaitiene, R., Jocys, M., Jatuzis, D. Incidence rate and sex ratio in multiple sclerosis in Lithuania. Brain and Behavior, 2019, 9, e01150.

330. Van den Broeck, J., Brestoff, J.R. Epidemiology: principles and practical guidelines. Springer, Netherlands, 2013.

331. van der Vuurst de Vries, R.M., Mescheriakova, J.Y., Runia, T.F., Siepman, T.A.M., Wokke, B.H.A., Samijn, J.P.A., Hintzen, R.Q. Smoking at time of CIS increases the risk of clinically definite multiple sclerosis. Journal of Neurology, 2018, 265, 1010-1015.

332. van Langelaar, J., Rijvers, L., Smolders, J., van Luijn, M.M. B and T cells driving multiple sclerosis: identity, mechanisms and potential triggers. Frontiers in Immunology, 2020, 11, 1-12.

333. Vasconcelos, C.C., Thuler, L.C., Rodrigues, B.C., Calmon, A.B., Alvarenga, R.M. Multiple sclerosis in Brazil: a systematic review. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2016, 151, 24-30.

334. Ventura, R.E., Antezana, A.O., Bacon, T., Kister, I. Hispanic Americans and African Americans with multiple sclerosis have more severe disease course than Caucasian Americans. Multiple Sclerosis, 2017, 23, 1554-1557.

335. Vidal-Jordana, A., Montalban, X. Multiple sclerosis: epidemiological, clinical and therapeutic aspects. Neuroimaging Clinics of North America, 2017, 27, 195-204.

336. Vidović, M., Burina, A., Sinanović, O., Kapidžić, A., Zukić, S. Epidemiology and clinical characteristics of patients with multiple sclerosis in Tuzla-Canton, Bosnia and Herzegovina. Austin Journal of Multiple Sclerosis & Neuroimmunology, 2015, 2, 1013, 1-3.

337. Visser, E.M., Wilde, K., Wilson, J.F., Yong, K.K., Counsell, C.E. A new prevalence study of multiple sclerosis in Orkney, Shetland and Aberdeen city. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 2012, 83, 719-724.
338. Vural, A., Okar, s., Kurne, A., Sayat-Gürel, G., Acar, N.P., Karabulut, E., Oğuz, K.K., Kadayifçilar, S., Karabudak, R. Retinal degeneration is associated with brain volume reduction and prognosis in radiologically isolated syndrome. Multiple Sclerosis, 2020, 26, 38-47.
339. Walleczek, N.K., Frommlet, F., Bsteh, G., Eggers, C., Rauschka, H., Koppi, S., Assar, H., Ehling, R., Birkl, C., Salhofer-Polanyi, S., Baumgartner, A., Blechinger, S., Buchinger, D., Sellner, J., Kraus, J., Moser, H., Mayr, M., Guger, M., Rathmaier, S., Raber, B., Liendl, H., Hiller, M.S., Parigger, S., Morgenstern, G., Kempf, I., Spiss, H.K., Meister, B., Heine, M., Cisar, A., Bachler, H., Khalil, M., Fuchs, S., Enzinger, C., Fazekas, F., Leutmezer, F., Berger, T., Kristoferitsch, W., Aboulenein-Djamshidian, F. Month-of-birth-effect in multiple sclerosis in Austria. Multiple Sclerosis, 2019, 25, 1870-1877.
340. Wallin, M.T., Culpepper, W.J., Campbell, J.D., Nelson, L.M., Langer-Gould, A., Marrie, R.A., Cutter, G.R., Kaye, W.E., Wagner, L., Tremlett, H., Buka, S.L., Dilokthornsakul, P., Topol, B., Chen, L.H., LaRocca, N.G. The prevalence of MS in the United States: a population-based estimate using health claims data. Neurology, 2019, 92, e1029-e1040.
341. Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R.A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., van der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Napier, C.A., Rijke, N., Baneke, P. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. Multiple Sclerosis Journal, 2020, 26, 1816-1821.
342. Wang, Y.J., Li, R., Yan, J.W., Wan, Y.N., Tao, J.H., Chen, B., Huang, X.L., Yang, G.J., Wang, J., Ye, D.Q. The epidemiology of alcohol consumption and multiple sclerosis: a review. Neurological Sciences, 2015, 36, 189-196
343. Warren, S.A., Janzen, W., Warren, G.W., Svenson, L.W., Schopflocher, D.P. Multiple sclerosis mortality rates in Canada, 1975-2009. Canadian Journal of Neurological Sciences, 2016, 43, 134-141.
344. Warren, S., Warren, K.G. Multiple sclerosis. World Health Organization, Geneva, 2001.

345. Wattjes, M.P., Rovira, À., Miller, D., Yousry, T.A., Sormani, M.P., de Stefano, N., Tintoré, M., Auger, C., Tur, C., Filippi, M., Rocca, M.A., Fazekas, F., Kappos, L., Polman, C., Barkhof, F., Montalban, X., MAGNIMS study group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-establishing disease prognosis and monitoring patients. Nature Reviews Neurology, 2015, 11, 597-606.

346. Wattjes, M.P., Steenwijk, M.D., Stangel, M. MRI in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an update. Clinical Neuroradiology, 2015, 25, supplement 2, 157-165.

347. Waubant, E., Lucas, R., Mowry, E., Graves, J., Olsson, T., Alfredsson, L., Langer-Gould, A. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. Annals of Clinical and Translational Neurology, 2019, 6, 1905-1922.

348. Webb, P., Bain, C. Essential epidemiology. 2nd edition. Cambridge University Press, 2011.

349. Wekerle, H. B cells in multiple sclerosis. Autoimmunity, 2017, 50, 57-60.

350. Westerlind, H., Boström, I., Stawiarz, L., Landtblom, A.M., Almqvist, C., Hillert, J. New data identify an increasing sex ratio of multiple sclerosis in Sweden. Multiple Sclerosis, 2014, 20, 1578-1583.

351. Wicki, C.A., Hanson, J.V.M., Schippling, S. Optical coherence tomography as a means to characterize visual pathway involvement in multiple sclerosis. Current Opinion in Neurology, 2018, 31, 662-668.

352. Wingerchuk, D.M. Environmental factors in multiple sclerosis: Epstein-Barr virus, vitamin D and cigarette smoking. Mount Sinai Journal of Medicine, 2011, 78, 221-230.

353. Yadav, S.K., Mindur, J.E., Ito, K., Dhib-Jalbut, S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. Current Opinion in Neurology, 2015, 28, 206-219.

354. Yamabe, K., DiBonaventura, M.D., Pashos, C.L. Health-related outcomes, health care resource utilization and costs of multiple sclerosis in Japan compared with US and five EU countries. ClinicoEconomics and Outcomes Research, 2019, 11, 61-71.

355. Yamout, B.I., Alroughani, R. Multiple sclerosis. Seminars in Neurology, 2018, 38, 212-225.

356. Yamout, B.I., Assaad, W., Tamim, H., Mrabet, S., Goueider, R. Epidemiology and phenotypes of multiple sclerosis in the Middle East North Africa (MENA) region. Multiple Sclerosis Journal – Experimental, Translational and Clinical, 2020, 6, 1-6.
357. Yaouanq, J., Tron, I., Kerbrat, A., Leray, E., Hamonic, S., Merienne, M., Hinault, P., Edan, G. Register-based incidence of multiple sclerosis in Brittany (north-western France), 2000-2001. Acta Neurologica Scandinavica, 2015, 131, 321-328.
358. Yuan, S., Xiong, Y., Larsson, S.C. An atlas on risk factors for multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. Journal of Neurology, 2021, 268, 114-124.
359. Zahoor, I., Haq, E., Asimi, R. Multiple sclerosis in Kashmir: where we stand. Journal of the Neurological Sciences, 2017, 373, 129-133.
360. Zahoor, I., Haq, E. Multiple sclerosis in India: iceberg or volcano. Journal of Neuroimmunology, 2017, 307, 27-30.
361. Zalc, B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. Brain, 2018, 141, 3482-3488.
362. Zarghami, A., Li, Y., Claflin, S.B., van der Mei, I., Taylor, B.V. Role of environmental factors in multiple sclerosis. Expert Review of Neurotherapeutics, 2021, 21, 1389-1408.
363. Zéphir, H. Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. Revue Neurologique (Paris), 2018, 174, 358-363.
364. Zeqiraj, K., Kruja, J., Kabashi, S., Muçaj, S. Epidemiological characteristics and functional disability of multiple sclerosis patients in Kosovo. Medical Archives, 2014, 68, 178-181.
365. Zhu, T., Ye, X., Zhang, T., Lin, Z., Shi, W., Wei, X., Liu, Y., He, J. Association between alcohol consumption and multiple sclerosis: a meta-analysis of observational studies. Neurological Sciences, 2015, 36, 1543-1550.
366. Ziemssen, T., Derfuss, T., de Stefano, N., Giovannoni, G., Palavra, F., Tomic, D., Vollmer, T., Schippling, S. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. Journal of Neurology, 2016, 263, 1053-1065.
367. Zivadinov, R., Iona, L., Monti-Bragadin, L., Bosco, A., Jurjevic, A., Taus, C., Cazzato, G., Zorzon, M. The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis. A meta-analysis study. Neuroepidemiology, 2003, 22, 65-74.

368. Zivadinov, R., Sepcic, J., Nasuelli, D., De Masi, R., Bragadin, L.M., Tommasi, M.A., Zambito-Marsala, S., Moretti, R., Bratina, A., Ukmar, M., Pozzi-Mucelli, R.S., Grop, A., Cazzato, G., Zorzon, M. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 2001, 70, 773-780.
369. Zsiros, V., Fricska-Nagy, Z., Füvesi, J., Kincses, Z.T., Langane, É., Paulik, E., Vécsei, L., Bencsik, K. Prevalence of multiple sclerosis in Csongrád County, Hungary. Acta Neurologica Scandinavica, 2014, 130, 277-282.
370. Zurawski, J., Stankiewicz, J. Multiple sclerosis re-examined: essential and emerging clinical concepts. The American Journal of Medicine, 2018, 131, 464-472.