МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Д-Р АНТОНИЯ ГЕНАДИЕВА НИКОЛОВА-КОВАЧЕВА

КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА НАУЧНА И ОБРАЗОВАТЕЛНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Акад. Проф. Д-р Иван Миланов, д.м.н.

София 2024

Дисертационният труд е написан на 239 машинописни страници и включва 91 таблици, 71 фигури и 8 приложения. Библиографският списък съдържа 370 литературни източника, от които 11 на кирилица и 359 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Катедра по неврология при Медицински университет – София на 11.12.2023 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 09.05.2024 г. от 12.00 часа в аудитория „Проф. Г. Ганев“ на УМБАЛНП „Свети Наум“ пред научно жури в състав:

1. Доц. д-р Соня Христова Иванова, дм (рецензия)
2. Доц. д-р Десислава Богданова Цветанова, дм (становище)
3. Проф. д-р Параскева Костова Стаменова, дмн (рецензия)
4. Проф. д-р Пенка Атанасова Атанасова, дмн (становище)
5. Доц. Д-р Иво Радославов Райчев, дм (становище)

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ – София и са на разположение на интересуващите се в библиотеката на УМБАЛНП „Свети Наум“, гр. София.

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения……...4
Въведение……..6
I. Цели и задачи…….....8
II. Клиничен контингент……..9
III. Методи……...12
IV. Резултати от собствени проучвания……14
1. Резултати от проведено срезово проучване……..14
1.1. Стойност на епидемиологичните показатели болестност и заболяемост……...14
1.2. Клинична характеристика на пациентите с множествена склероза……21
2. Резултати от епидемиологично проучване тип случай-контрола……34
V. Обсъждане……...51
Изводи……..65
Приноси……...66
Публикации и презентации, свързани с изготвянето на дисертационния труд……..67

Използвани съкращения

ЕМГ - електромиография

ЗЕП – зрителни евокирани потенциали

КМБ – кръвно-мозъчна бариера

КН – краниален нерв

МС – множествена склероза

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)

Въведение

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. 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.

II. 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 модифициращa 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 1. Разпределение на общия брой болни от множествена склероза по общини

Община	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 1. Разпределение на болните от множествена склероза по пол и общини

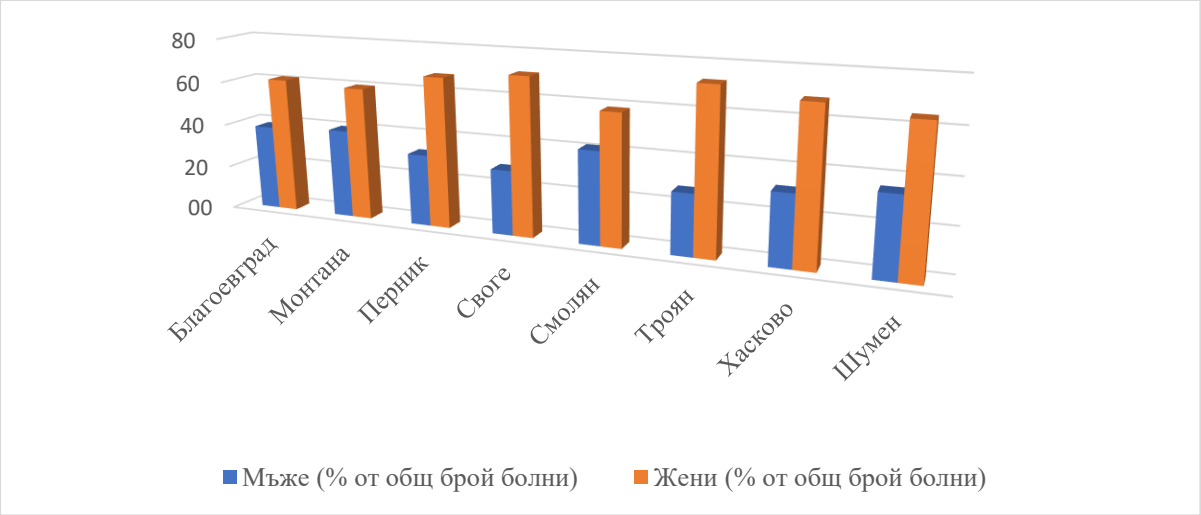


Таблица 2. Разпределение на болните по средна възраст в отделните общини

Община	Благоев-град	Мон-тана	Пер-ник	Своге	Смо-лян	Троян	Хас-ково	Шу-мен	Общо
Средна възраст	43,3	42,0	43,8	46,5	43,0 .	45,8	44,9	43,1	43,8

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.

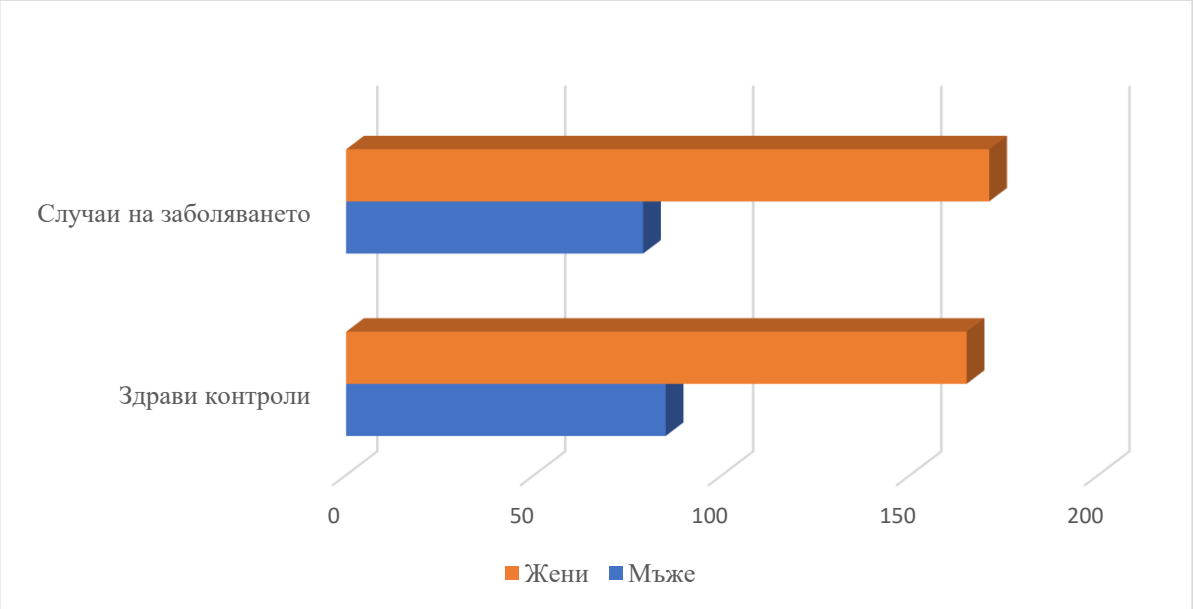
Здравите контроли бяха подбрани така, че да съответстват по възраст и пол на случаите на заболяването за максимална обективност на провежданото проучване. В тази група бяха включени близки и приятели на пациентите с множествена склероза, както и болни, преминали през МБАЛ „Свети Наум“ за същия период,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

Таблица 3. 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

Фигура 2. Разпределение по пол сред групите на здравите контроли и случаите на заболяването



III. 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

IV. Резултати от собствени проучвания

1. Резултат от 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. Проучването 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.

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.

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 в проучваните общини, от които 182 мъже и 350 жени.

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

Таблица 4. 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 5. Болестност при жените в изследваните общини

Община	Благоев-град	Мон-тана	Перник	Своге	Смо-лян	Троян	Хасково	Шумен
Болест-ност	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 6. Болестност при мъжете в изследваните общини

Община	Благоев-град	Мон-тана	Перник	Своге	Смо-лян	Троян	Хасково	Шумен
Болест-ност	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 7. 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 8. 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 9. 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 10. 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 11. 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 12. 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 13. 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 14. 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 15. 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 16 представяме броя на новите случаи на заболяването по общини – общо и по пол:

Об-щина	Благо-евград	Мон-тана	Перник	Своге	Смо-лян	Троян	Хас-ково	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 17 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 18. Разпределение на общата заболяемост по възрастови групи в различните общини

Показател	0-19 г.	20-29 г.	30-39 г.	40-49 г.	50-59 г.	60-69 г.	70-79 г.
Благоевград	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 19. Разпределение на полово-специфичната заболяемост по възрастови групи в Благоевград

Показател	0-19 г.	20-29 г.	30-39 г.	40-49 г.	50-59 г.	60-69 г.	70-79 г.
Мъже	2,1	0	8,8	2,7	0	0	0
Жени	0	39,3	9	0	0	0	0

Таблица 20. Разпределение на полово-специфичната заболяемост по възрастови групи в Монтана

Показател	0-19 г.	20-29 г.	30-39 г.	40-49 г.	50-59 г.	60-69 г.	70-79 г.
Мъже	3,4	22,4	4,8	0	0	0	0
Жени	0	32	26,5	0	0	0	0

Таблица 21. Разпределение на полово-специфичната заболяемост по възрастови групи в Перник

Показател	0-19 г.	20-29 г.	30-39 г.	40-49 г.	50-59 г.	60-69 г.	70-79 г.
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 22. Разпределение на полово-специфичната заболяемост по възрастови групи в Своге

Показател	0-19 г.	20-29 г.	30-39 г.	40-49 г.	50-59 г.	60-69 г.	70-79 г.
Мъже	0	0	0	9,4	0	0	0
Жени	11,1	55,9	0	0	0	0	0

Таблица 23. Разпределение на полово-специфичната заболяемост по възрастови групи в Смолян

Показател	0-19 г.	20-29 г.	30-39 г.	40-49 г.	50-59 г.	60-69 г.	70-79 г.
Мъже	0	45,7	0	5,5	0	0	0
Жени	5,2	53,2	15	0	5,4	0	0

Таблица 24. Разпределение на полово-специфичната заболяемост по възрастови групи в Троян

Показател	0-19 г.	20-29 г.	30-39 г.	40-49 г.	50-59 г.	60-69 г.	70-79 г.
Мъже	0	12,9	9,7	0	0	0	0
Жени	12,8	15,1	34,3	7,7	6,9	0	0

Таблица 25. Разпределение на полово-специфичната заболяемост по възрастови групи в Хасково

Показател	0-19 г.	20-29 г.	30-39 г.	40-49 г.	50-59 г.	60-69 г.	70-79 г.
Мъже	0	4,5	9	2,2	5	0	0
Жени	1,8	13,4	15,5	8,9	4,7	0	0

Таблица 26. Разпределение на полово-специфичната заболяемост по възрастови групи в Шумен

Показател	0-19 г.	20-29 г.	30-39 г.	40-49 г.	50-59 г.	60-69 г.	70-79 г.

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 27. Показва съотношението между мъжете и жените в различните общини

Благоевград	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.

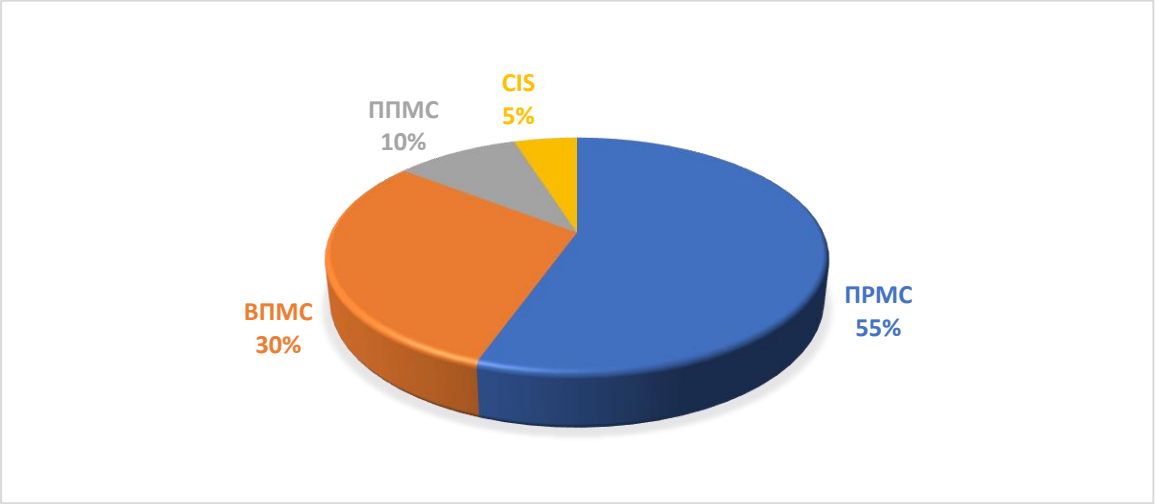
Таблица 28. Средна продължителност на заболяването по общини

Община	Средна продължителност на заболяването	SD
Благоевград	11,21	8,71

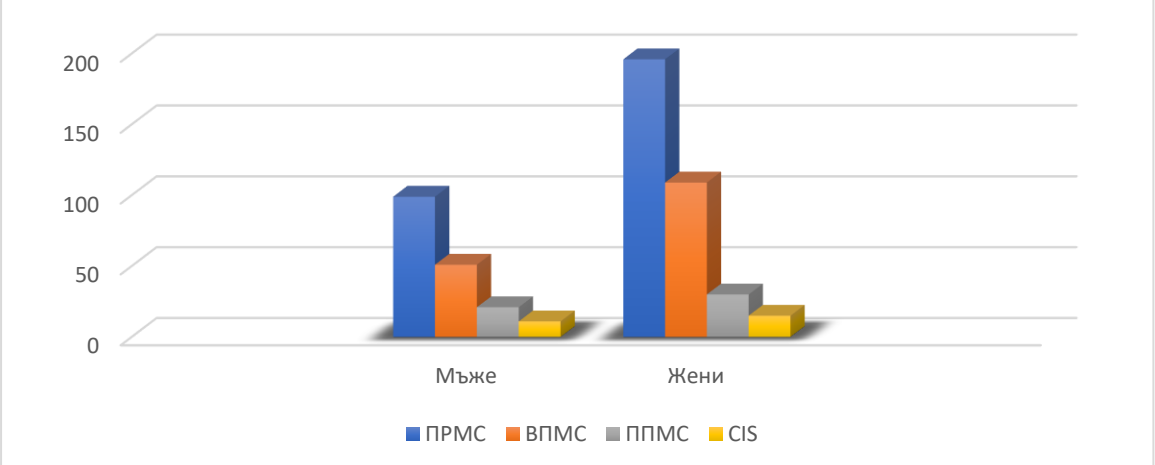
Монтана	11,72	9,39
Перник	11,28	7,77
Своге	14,29	9,32
Смолян	11,65	9,85
Троян	12,51	10,56
Хасково	10,75	7,22
Шумен	11,96	8,70
Общо	11,59	8,64

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).

Фигура 3. Разпределение на болните в групи според клиничния ход на заболяването:



Фигура 4. Разпределение на болните според клиничния ход при двата пола.

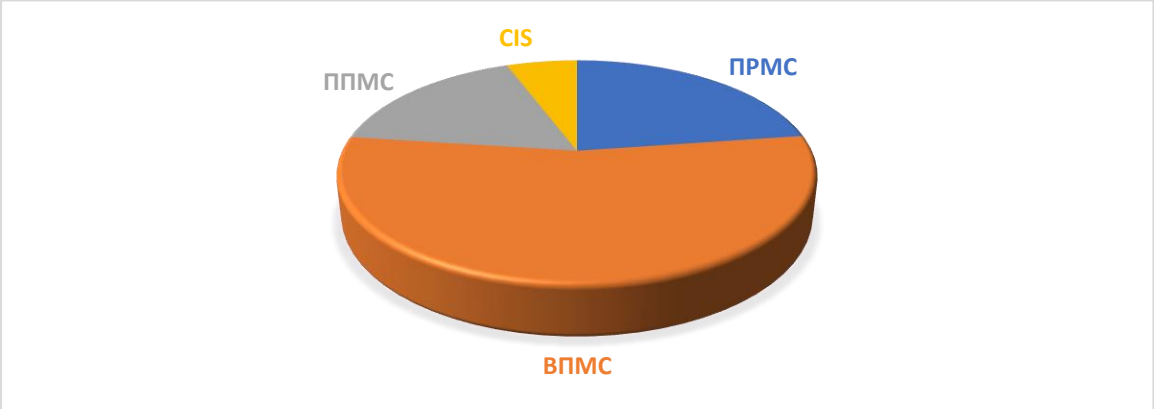


При най-високият процент от случаите, повече от 50%, заболяването има пристъпно-ремитентен ход на протичане. В нашето проучване най-висок процент на пристъпно-

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%.

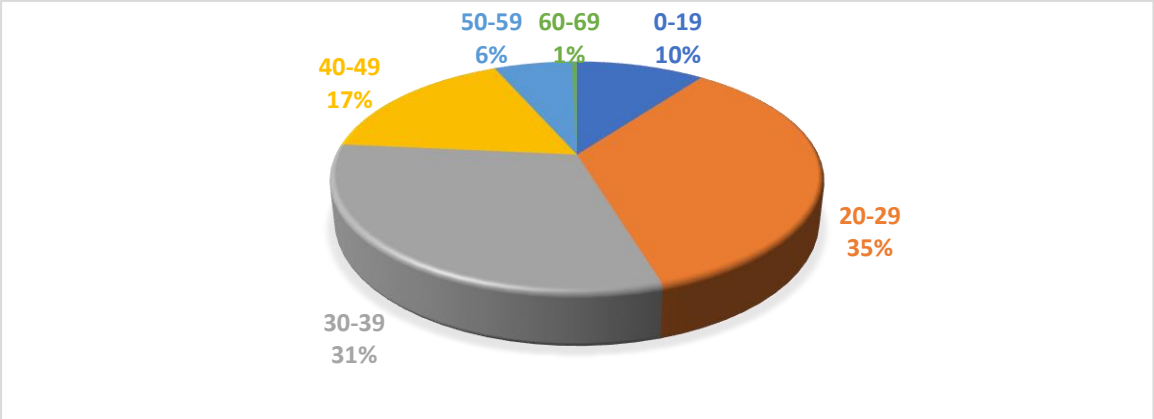
Изследвайки и анализирайки формата на протичане и средната продължителност на заболяването установихме статистически значими разлики, като получените резултати са представени на фигурата по-долу:

Фигура 5. Средната 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.

На фигура 6 е представена възрастовата група при дебют на заболяването:



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 29. 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 30. 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%	

Таблица 31. 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		
0-19	N	5	38	11	0	54	
	%	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	<0,001
	%	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 32. 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 33. 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 34. Разпределение на болните според факторите пол 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%	

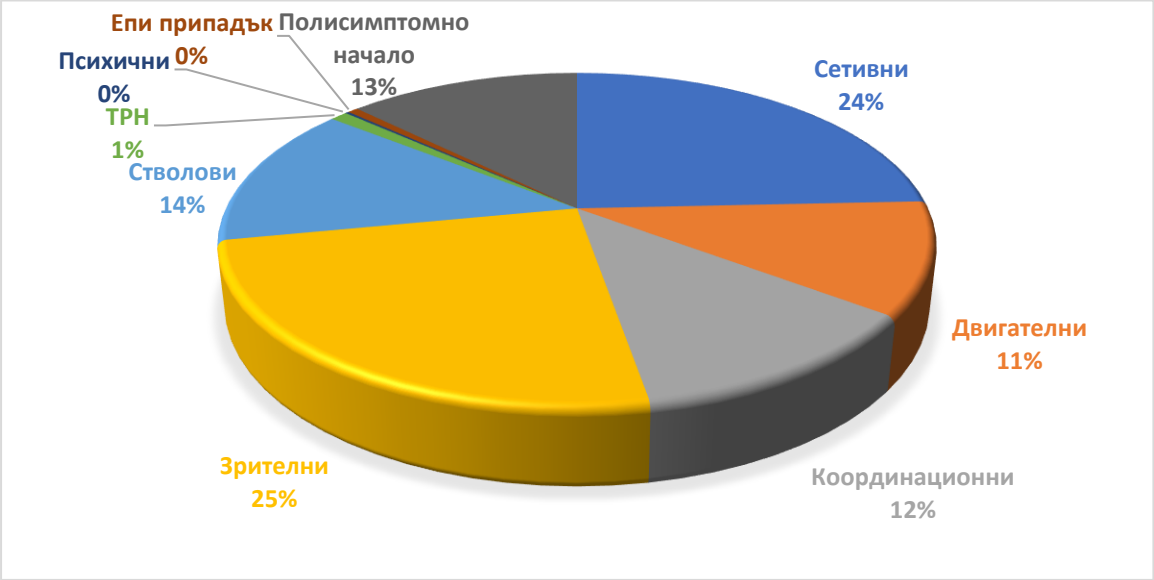
Таблица 35. Разпределение на болните според факторите пол и форма на протичане

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%	

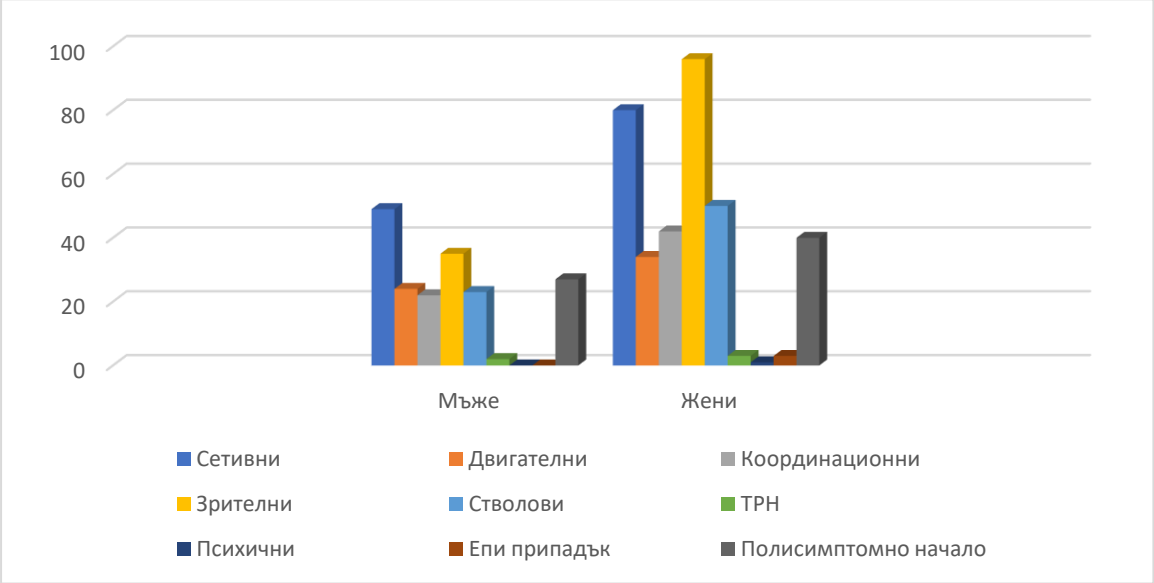
ППМС	N	21	30	
	%	11,5%	8,6%	
Общо	N	182	350	
	%	100%	100%	

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 7. Разпределение на болните според първите симптоми при дебют



Фигура 8. Разпределение на болните според първите симптоми при дебют по пол



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%.

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 36. Разпределение на първите симптоми по пол

Първи симптоми		Мъже	Жени	Общо	p
Сетивни	N	49	80	129	0,351
	%	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%	
ТРН	N	2	3	5	
	%	1,1%	0,9%	0,9%	
Психични	N	0	1	1	
	%	0,0%	0,3%	0,2%	
Епи припадък	N	0	3	3	
	%	0,0%	0,9%	0,6%	
Полисимптомно начало	N	27	40	67	
	%	14,8%	11,5%	12,6%	

Таблица 37. 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 38. Връзка между клиничната форма на заболяването и възрастта при дебют

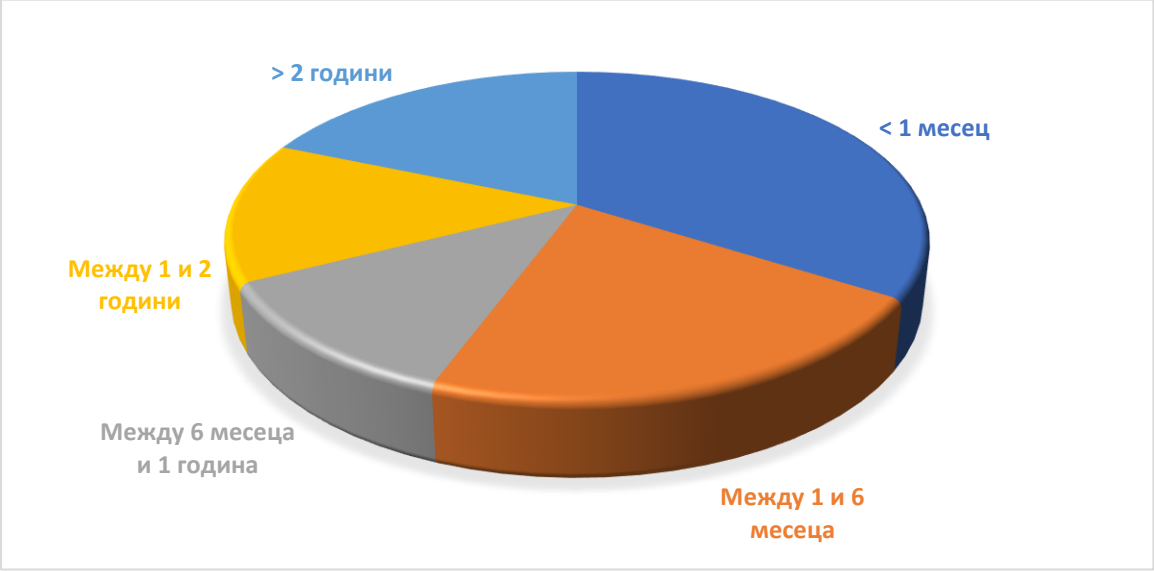
Възраст при дебют		Форма на протичане				Общо	p
		CIS	ПРМС	ВПМС	ППМС		
0-19	N	5	38	11	0	54	
	%	19,2%	12,9%	6,9%	0,0%	10,2%	

20-29	N	12	124	48	3	187	<0,001
	%	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.

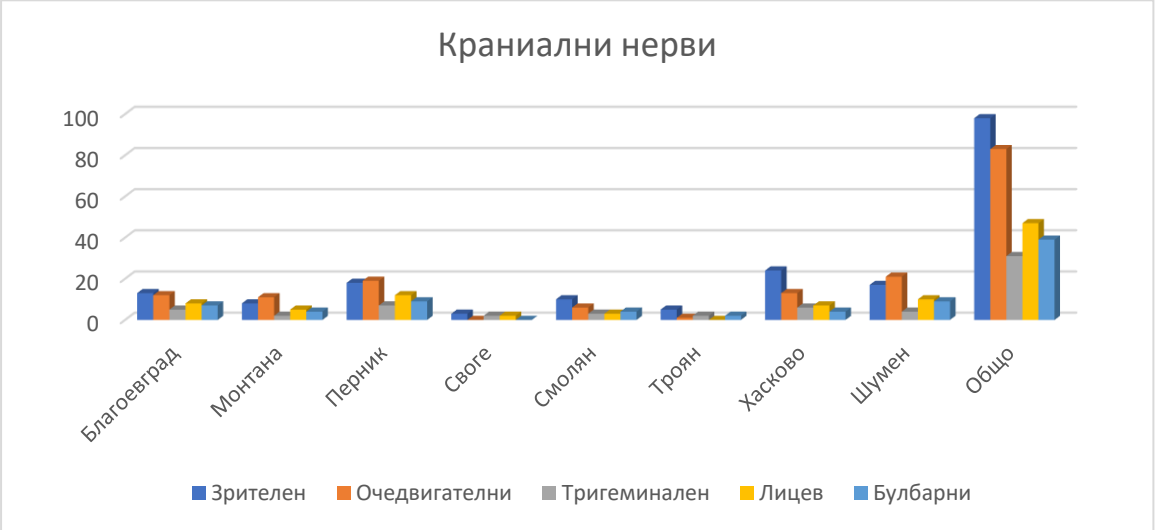
Анализирахме и времето от първите симптоми на заболяването до окончателната диагноза множествена склероза, като получените резултати са представени на фигурите по-долу – общо и по общини:

Фигура 9. Разпределение на пациентите в зависимост от времето, необходимо за поставяне на диагноза

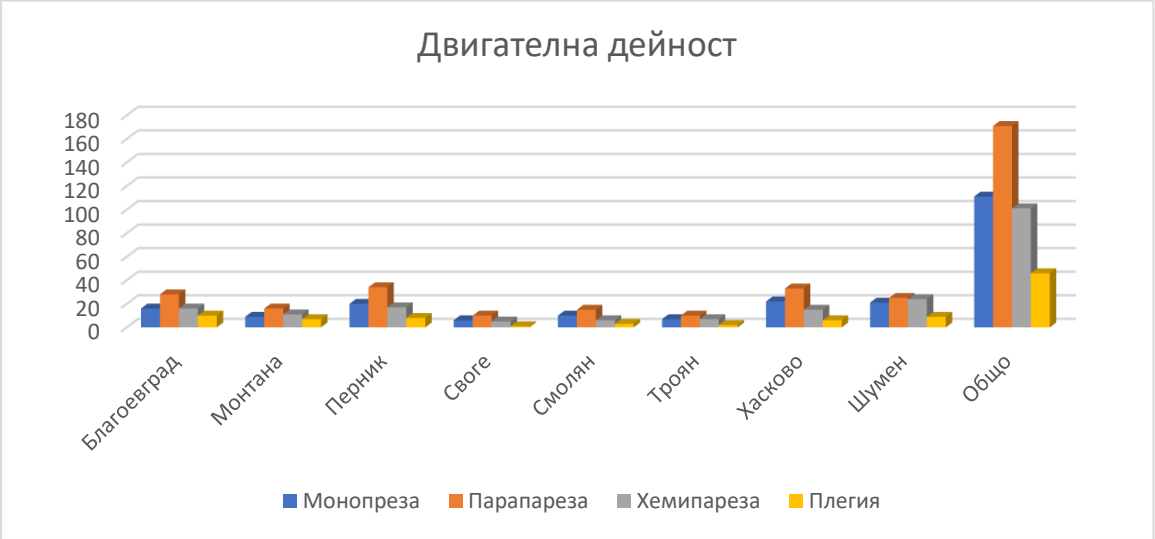


Находката от неврологичния статус на пациентите, с описание по системи – общо и по общини, представяме на фигурите по-долу:

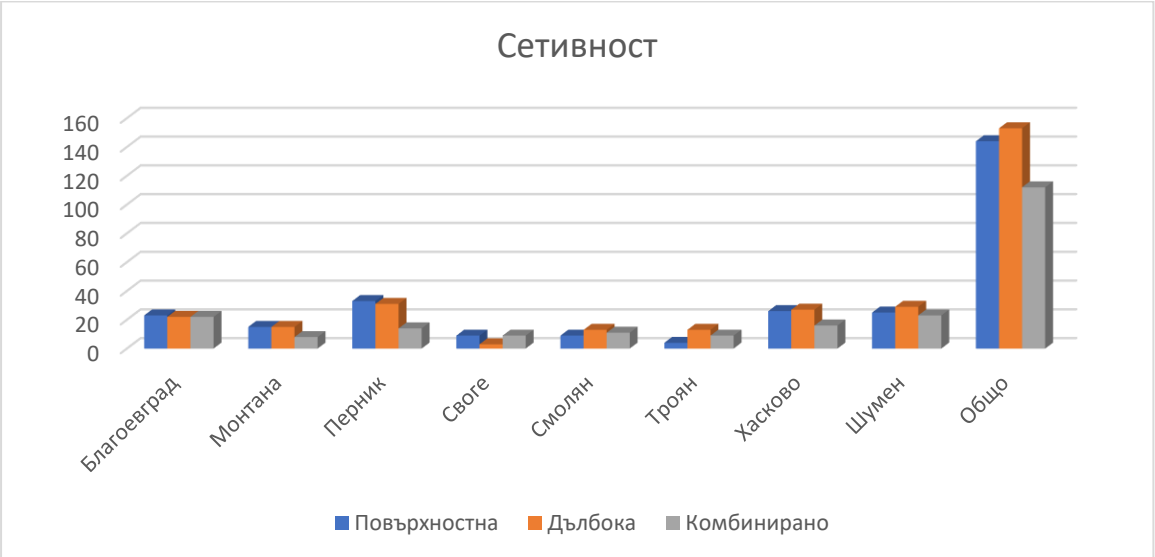
Фигура 10



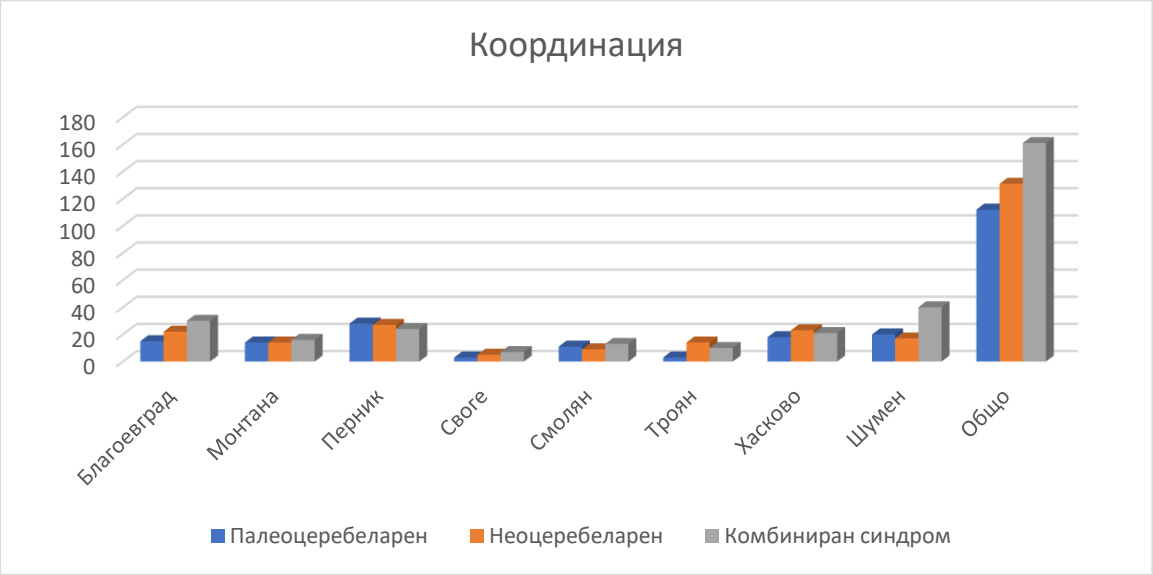
Фигура 11



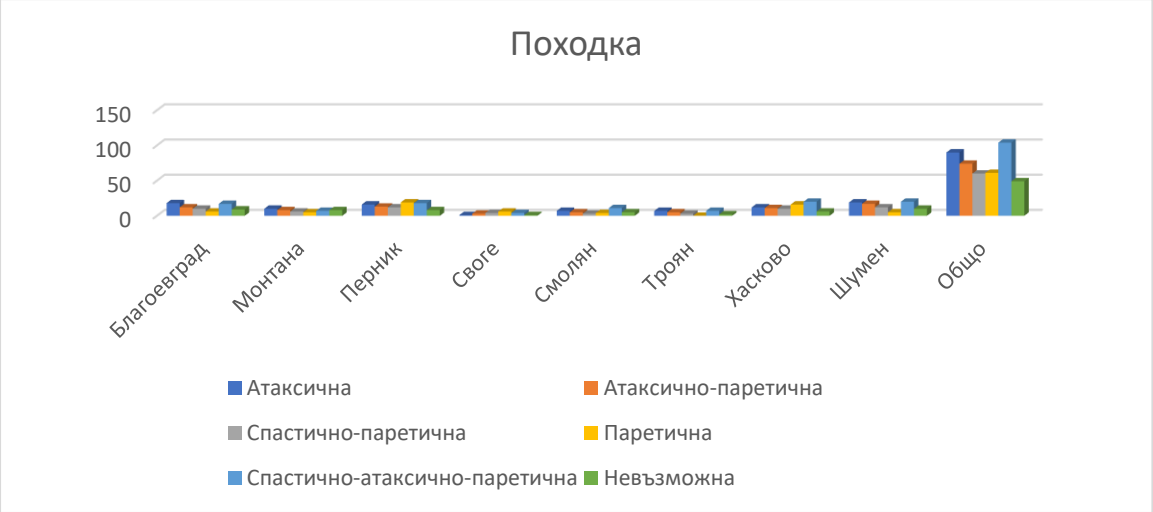
Фигура 12



Фигура 13

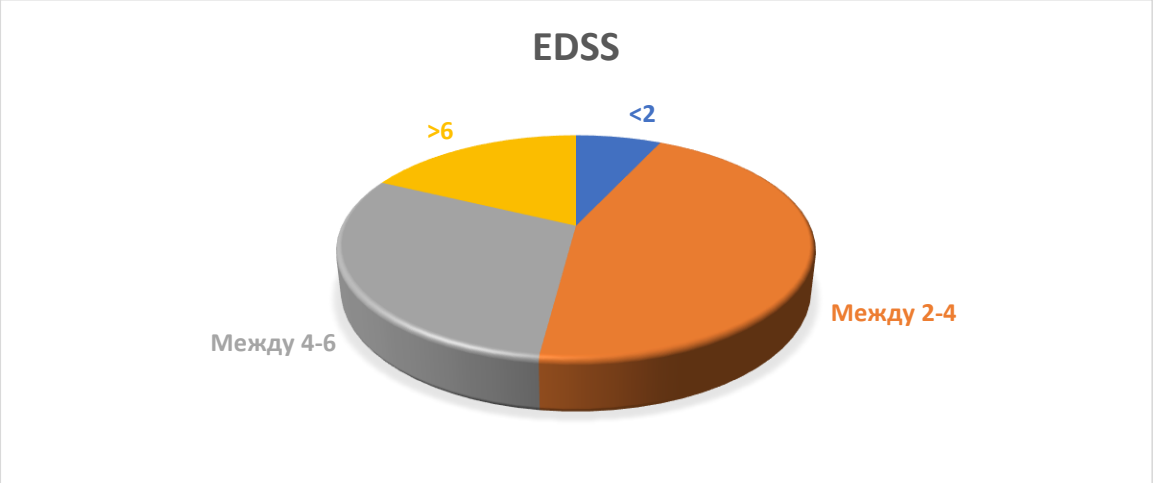


Фигура 14



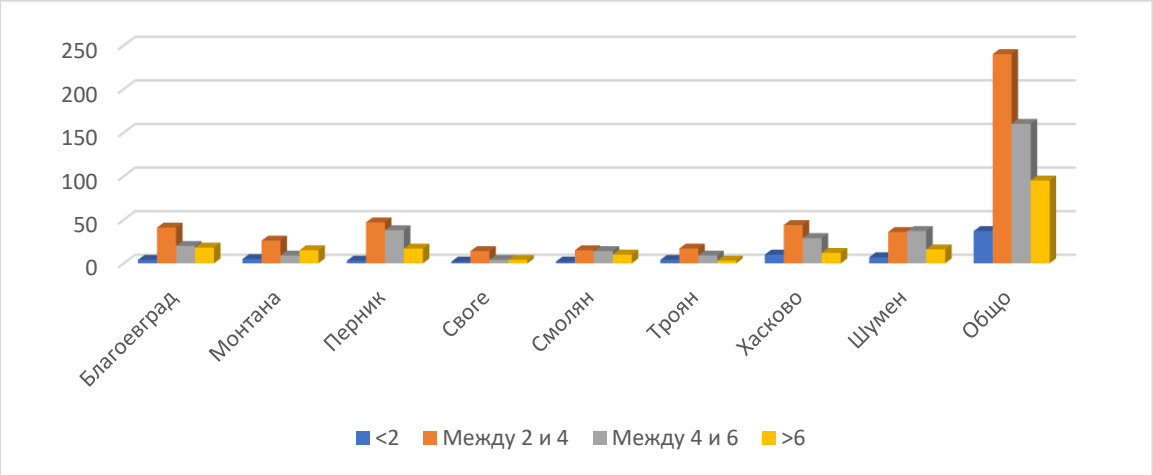
Фигура 15

Неврологичния дефицит при пациентите, оценен по EDSS скалата е представен на фигура 16:



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 17. Разпределение 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 39:

МХБТ		Благоевг-рад	Мон-тана	Пер-ник	Своге	Смо-лян	Троян	Хас-ково	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%
	%	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.

Таблица 40. 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 41. 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%			
	N	10	11	21			

Вдовец	%	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%			

Таблица 42. 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%			

Таблица 43. Връзка между множествената склероза и вида 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%			
Физически труд	N	129	78	207			
	%	51,6%	31,2%	41,4%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

Таблица 44. Връзка между множествената склероза и храненето

Хранене		Конт-роли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Вегетарианец	N	15	12	27			
	%	6,0%	4,8%	5,4%			
	N	110	187	297			

Диета, богата на животински мазнини, сол и захар	%	44,0%	74,8%	59,4%	51,41	2	<0,001
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%			

Таблица 45. 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%			
Умерено – до 3 пъти седмично	N	111	60	171			
	%	44,4%	24,0%	34,2%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

Таблица 46. Връзка между заболяването 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 47. 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%			
	N	245	209	454			

Не	%	98,0%	83,6%	90,8%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

Таблица 48. 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 49. Връзка между множествената склероза и наличието на други хронични заболявания

Хронични заболявания		Контроли	Случаи	Общо	X^2	df	p
Сърдечно-съдови		19	41	60	27,43	5	<0,001
		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			

Карцином		3,6%	2,8%	3,2%			
Сърдечно-съ-дово+диабет		11	15	26			
		4,4%	6,0%	5,2%			
Няма		205	161	366			
		82,0%	64,4%	73,2%			
Общо		250	250	500			
		100%	100%	100%			

Таблица 50. Връзка между заболяването 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%			

Таблица 51. Връзка между множествената склероза и 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%			
Общо	N	250	250	500			
	%	100%	100%	100%			

Таблица 52. 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%			

Таблица 53. 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%			

Таблица 54. 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 55. 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 56. 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 57 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 58. 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 59. 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 $p = 0{,}001$.

Таблица 60. 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 61. 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.

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%.

Таблица 62. 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 63. 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 64. 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 65. 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.

Таблица 66. 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 67. 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 68. 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 69. 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 70. 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 71. 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 72. 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 73. 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 74. 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 75. 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 76. 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 77. 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 78. 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 79. 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 80. 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 81. 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 82. 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.

V. 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 модифициращa 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.

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.

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.

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.

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.

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. 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 почесто и преобладава сред женския пол, което се съобщава и в редица други проучвания, както у нас, така и по света.

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.

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.

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, а в проучването от 1992-1997 г. – 1,03/100 000. 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.

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.

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.

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.

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 още в първия месец след първите оплаквания. За сравнение в проучването от 1992-1997 г. срокът за поставяне на диагноза е 3,38 години.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

Предходно проучване, проведено в страната, установява протективен ефект на незадоволителните битови условия.

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. Връзка на заболяването с консумация на животински мазнини е установена при предходно проучване в страната.

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.

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.

Интензивно се проучва и наличието на наднормено тегло, особено в детска възраст, като рисков фактор за развитие на заболяването.

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.

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.

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.

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. Hedström и колектив установяват наличие на обратно-пропорционална връзка между алкохолната консумация и риска за множествена склероза. За сравнение, Massa и колектив не установяват наличие на статистически значима връзка между двата фактора.

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 изместена на имунните отговори в посока противовъзпалително действие.

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.

Изводи

1. Установените от нас стойности на болестността – 121,2/100 000 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 семейното положение, консумацията на кафе и алкохол.

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. като е верифицирана чрез МРТ.

2. Фенотипната форма на протичане на множествената склероза бе определена съгласно последната класификация от 2013 г.

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.