

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА
КАТЕДРА „НЕВРОЛОГИЯ И НЕВРОХИРУРГИЯ”

Д-р Емилия Младенова Овчарова-Духленска

**ОЦЕНКА НА ВЛИЯНИЕТО НА НАЧИНА НА ХРАНЕНЕ
ВЪРХУ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ
ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен
„ДОКТОР”

Направление: 7. „Здравеопазване и спорт“
Професионално направление: 7.1. „Медицина“
Научна специалност: Неврология

Научен ръководител:
Проф. д-р Мая Пенкова Дановска-Младенова, д.м.

Рецензенти:
Проф. д-р Красимир Розенов Генов, д.м.н.
Проф. д-р Ара Гарабед Капрелян, д.м.н.

Плевен, 2026

Дисертационният труд е написан на 163 стандартни печатни страници и е онагледен с 18 фигури, 28 таблици и 7 приложения.

Използваните литературни източници включват 282 заглавия, от които 15 на кирилица и 267 – на латиница. От всички цитирани източници, 158 са публикувани през 2022-2026 г., включително 96 източника от последните 3 години.

Номерата на фигурите и таблиците в автореферата отговарят на номерата на фигурите и таблиците в дисертационния труд.

Авторът е докторант в самостоятелна форма на обучение към катедра „Неврология и неврохирургия“, Факултет „Медицина“, Медицински университет – Плевен и работи като преподавател в сектор „Неврология“ към катедра „Неврология и неврохирургия“, Факултет „Медицина“, Медицински университет – Плевен.

Във връзка с дисертационния труд са реализирани 4 публикации.

Дисертационният труд е обсъден, приет и предложен за публична защита на заседание на Катедрен съвет на катедра „Неврология и неврохирургия“, Факултет „Медицина“, Медицински университет – Плевен, състоял се на 03. 06. 2026 г.

Научно жури в състав:

Председател: Доц. д-р Илия Вълков Вълков, д.м.
Членове: Проф. д-р Красимир Розенов Генов, д.м.н.
Проф. д-р Ара Гарабед Капрелян, д.м.н.
Доц. д-р Соня Иванова Христова, д.м.
Проф. д-р Пенчо Тончев Тончев, д.м.

Резервни членове: Доц. д-р Нели Стефанова Петрова, д.м.
Доц. д-р Цветелина Георгиева Виткова, д.м.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 30.09.2026 г. от 12:30 часа в зала „Амброаз Паре“ на МУ-Плевен.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ–Плевен: www.mu-pleven.bg.

СЪДЪРЖАНИЕ

	ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	5
	ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
I.	КРАТЪК ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	10
II.	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	13
III.	МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	14
1.	Дизайн и програма.....	14
2.	МАТЕРИАЛИ.....	15
2.1.	Етични аспекти на проучването.....	15
2.2.	Клиничен контингент.....	16
2.3.	Биологичен материал.....	17
2.4.	Диагностичен инструментариум и апаратура.....	18
3.	МЕТОДИ.....	18
3.1.	Клинични методи.....	18
3.2.	Диагностични методи.....	19
3.3.	Лабораторни методи	19
3.4.	Медикаментозни методи.....	19
3.5.	Немедикаментозни методи.....	19
3.6.	Методи за статистическа обработка и анализ.....	19
IV.	РЕЗУЛТАТИ.....	21
1.	Социодемографски и клинични характеристики.....	21
2.	Сравнителен анализ на клинични показатели (Wilcoxon Signed-Rank Test).....	27
3.	Анализ на MEDAS по социодемографски показатели и клинични групи.....	30
4.	Корелационен анализ: MEDAS и клинични показатели (Spearman).....	33
5.	Разширен анализ по MEDAS групи – Kruskal-Wallis и post-hoc тест.....	37
6.	Полови различия в клиничните показатели (Mann-Whitney U Test).....	39
7.	Анализ на телесния състав	41
8.	Анализ на серумни биомаркери	42
9.	Анализ на витални показатели.....	44
10.	Многофакторен логистичен регресионен анализ.....	46
11.	Обобщение на резултатите.....	51
12.	Изводи от резултатите.....	54
13.	Заключение от резултатите.....	55
14.	Сила на проучването, ограничения и NNT.....	55
V.	ИНТЕРПРЕТАЦИЯ НА НАБЛЮДАВАНИТЕ ЕФЕКТИ.....	58

VI.	ИЗВОДИ.....	63
VII.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	64
VIII	ПРИНОСИ.....	65
IX.	СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА.....	67
1.	Публикации.....	67
2.	Участия в научни форуми.....	67
3.	Участия в научноизследователски проекти.....	68
	ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ОРИГИНАЛНОСТ И ДОСТОВЕРНОСТ НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД.....	69
	SUMMARY.....	70

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ALA	Alpha-linolenic acid
BBB	Blood-brain barrier
BMI	Body Mass Index
BP	Blood pressure
CD20	Cluster of Differentiation 20
CRP-hs	High-sensitivity C-reactive protein
DHA	Docosahexaenoic acid
DII	Dietary Inflammatory Index
EBV	Epstein-Barr virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EPA	Eicosapentaenoic acid
FDA	Food and Drug Administration
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FSMC	Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions
FSS	Fatigue Severity Scale
GBD	Global Burden of Disease
HRQOL	Health-Related Quality of Life
IFN	Interferon
IL-6	Interleukin-6
IL-17A	Interleukin-17A
LOMS	Late-Onset Multiple Sclerosis
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
MEDAS-14	Mediterranean Diet Adherence Screener, 14-item version
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MIND	Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay
MSIF	Multiple Sclerosis International Federation
MSSS	Multiple Sclerosis Severity Score
MSQOL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life-54
MVAGNIMS	Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis
NF-κB	Nuclear factor kappa-B
NMSS	National Multiple Sclerosis Society
NNT	Number Needed to Treat

NUTRISEP	Nutritional Status Evaluation in People with Multiple Sclerosis
POMS	Pediatric-Onset Multiple Sclerosis
PREDIMED	Prevención con Dieta Mediterránea
PUFAs	Polyunsaturated fatty acids
QoL	Quality of Life
SCFAs	Short-Chain Fatty Acids
SF-36	Short Form-36 Health Survey
TNF-α	Tumor Necrosis Factor Alpha
VAS	Visual Analogue Scale
WAVES	Wahls And Swank Dietary Interventions in MS
АСМД	Адаптирана Средиземноморска диета
БМТ	Болест-модифицираща терапия
ВПМС	Вторично-прогресираща множествена склероза
ДНК	Дезоксирибонуклеинова киселина
ЕАЕ	Експериментален автоимунен енцефаломиелит
ИТМ	Индекс на телесна маса
КЕНИД	Комисия по етика на научноизследователската дейност
МРТ	Магнитно-резонансна томография
МС	Множествена склероза
ПНМК	Полиненаситени мастни киселини
ППМС	Първично-прогресираща множествена склероза
ПРМС	Пристъпно-ремитентна множествена склероза
РКИ	Рандомизирано контролирано изпитване
СМД	Средиземноморска диета
ЦНС	Централна нервна система

ВЪВЕДЕНИЕ

Множествената склероза е хронично автоимунно демиелинизиращо и невродегенеративно заболяване на ЦНС, което засяга предимно млади хора в активна възраст и е водеща причина за неврологичен дефицит при тази популация. По съвременни епидемиологични данни, заболяването обхваща над 2.8 милиона засегнати лица в световен мащаб, с тенденция към увеличаване на заболеваемостта в страни с исторически по-ниско разпространение. Независимо от съществените постижения в областта на БМТ, МС остава социално значимо заболяване, свързано с прогресираща инвалидизация, влошено качество на живот и значително индивидуално, семейно и обществено бреме.

Епидемиологичната картина на МС в България отразява общоевропейските тенденции. Проучвания на наши автори също регистрират нарастваща заболеваемост и разпространение на МС у нас, като дискретните разлики са обусловени по-скоро от съпътстващи регионални, етнически и социодемографски фактори. Разпространението на заболяването в страната ни е около 100–130 на 100 000 население, като реалните стойности вероятно са по-високи, поради непълно обхващане и регистриране на засегнатите от МС индивиди. (Николова and Миланов 2020; Николова 2024). Клиниката по неврология на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ ЕАД-Плевен е един от специализираните центрове за диагностика и лечение на МС в страната, който обслужва значителна част от пациентите в Северна България. Българската неврологична школа е с утвърдени научни традиции в изследването на МС на европейско и световно ниво. Националният консенсус за диагностика и лечение на МС и Фармако-терапевтичното ръководство за МС са основните документи, определящи нормативите за поведение в клиничната практика в страната ни (Миланов 2025; Миланов and Божинова 2024). Наши учени са публикували значими оригинални резултати от фундаментални клинично-епидемиологични проучвания върху разпространението и заболеваемостта от МС в страната ни (Николова and Миланов 2020; Николова 2024). Поредица от съвременни дисертационни трудове, разработени от български автори, заемат достойно място в научната медицина на доказателствата за МС, с насоченост към когнитивните нарушения (Генов 2015a; Кунчев 2018; Стаменова 2016), коморбидността и качеството на живот (Дренска 2016), кардиоваскуларните автономни дисфункции (Дамянов 2019), невропсихологичните и генетично-имунологичните корелации (Тренова 2017), валидизирането на диагностични скали в българската популация (Докова и др. 2008; Клисурски и др. 2021), както и ролята на неутрализиращите антитела срещу интерферон-бета при пациенти с различни форми на заболяването (Христова-

Чакмакова 2016). Тези трудове формират солидна национална научна база, върху която се базира и която обогатява със значими резултати настоящото регионално изследване.

Въпреки значителните постижения, взаимовръзката между хранителния модел, телесния състав и клинико-лабораторните показатели при български пациенти с МС не е изследвана проспективно до настоящия момент. Недостигът на такъв тип данни в националното научно познание е основание за формиране на научната хипотеза и планирането на изследователската дейност от автора на настоящия дисертационен труд.

Фокусът върху връзката между хроничната умора при МС и естеството на приеманите храни е продиктуван от добре известния факт, че около 95% от пациентите се оплакват от симптоми на умора с различна тежест, които значимо ограничават ежедневните активности, намаляват трудоспособността и влошават субективното благополучие, а все още остават в периферията на изследователските интереси. Нещо повече, съвременните фармакологични подходи за лечение на умората при МС са с ограничена ефикасност, а нефармакологичните интервенции, включително диетичните, са в очакване на проучвания, базирани на новите знания за молекулярната основа на заболяването, и насочването им към приложение в клиничната практика.

В последните години все повече нараства интересът към ролята на хранителното поведение като модифицируем фактор в патогенезата, хода и симптоматиката на МС. В тази връзка, Средиземноморската диета, включваща висок прием на растителни храни, риба, зехтин и умерена консумация на вино, е сред потенциалните кандидати за клинично насочени проучвания при МС. Нейните потвърдени противовъзпалителни, антиоксидантни, невропротективни и имуномодулиращи свойства насочват към надеждна възможност за включването ѝ като немедикаментозно терапевтично допълнение при пациентите, страдащи от заболяването. Въпреки това, данните за влиянието на този тип диета върху клиничните и лабораторни показатели, умората и качеството на живот при хората с МС, остават оскъдни, разнородни и методологично хетерогенни.

Настоящият дисертационен труд, проведен едноцентрово в Клиниката по неврология на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ ЕАД-Плевен, е планиран като проспективно надлъжно наблюдателно проучване с последователно набиране на данни за оценяване влиянието на средиземноморския хранителен режим върху клинико-лабораторните показатели при пациенти с ПРМС в реални клинични условия. Това е първото изследване в България, което интегрира нутритивния статус на хомогенна група пациенти с ПРМС с широк спектър от клинико-лабораторни показатели на

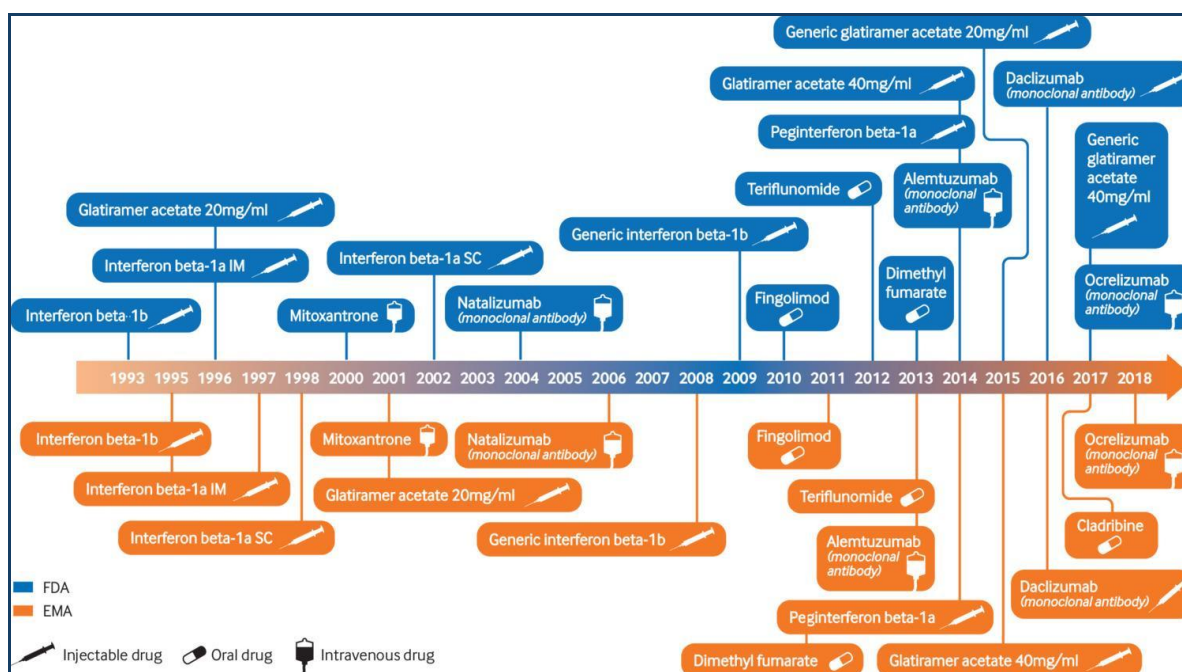
заболяването. Проучването се основава на хипотезата, че по-високата степен на придържане към принципите на сезонно-адаптирана СМД е свързана с по-благоприятни стойности на метаболитните и телесните биомаркери, степента на хронична умора и качеството на живот при пациенти с ПРМС. Допълнителна работна хипотеза е, че диетичните интервенции, насочени към оптимизиране на хранителното поведение при МС, предоставят достъпна, приемлива, безопасна и клинично значима стратегия в комплексното управление на заболяването.

Очакваните приноси на дисертационния труд са в две допълващи се направления. На теоретично ниво, трудът предоставя оригинални данни за връзката между средиземноморския хранителен модел и клинично-лабораторните показатели при ПРМС в контекста на българската популация, попълвайки съществуващия дефицит в националното научно познание. На практическо ниво се очаква резултатите да предоставят обосновка за включване на диетичните интервенции в комплексния мултидисциплинарен подход при пациентите с МС и да насърчат научната общност за обмисляне на конкретни препоръки в бъдещи национални клинични ръководства.

I. КРАТЪК ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Терапевтични подходи и перспективи в лечението на МС

Комплексната и многокомпонентна терапия на МС включва лечение на острите пристъпи, болест-модифициращи терапии (БМТ), симптоматично лечение и немедикаментозни интервенции. Лечението има за цел да предотврати или намали честотата на пристъпите, да забави прогресията на инвалидизация, да подобри качеството на живот и да контролира симптомите на заболяването. Болест-модифициращите терапии при МС се класифицират в две основни категории: терапии с умерена ефикасност (*first-line*) и терапии с висока ефикасност (*high-efficacy, second-line*) (Фигура 1). Сред перспективните терапевтични направления се открояват ремиелинизиращите и клетъчните терапии, невропротективните подходи и антисенесцентните стратегии.



Фигура 1. Хронология на одобрените от FDA и ЕМА болест-модифициращи терапии за периода 1993–2018 г. (BMJ 2018;363:k4674)

Изборът на терапия при МС е индивидуализиран и се определя от множество фактори, сред които болестна активност, форма, тежест, придружаващи рискове и коморбидност, репродуктивни планове, предпочитания и достъп до лечение. Съпътстващите заболявания при МС, като депресия, сърдечно-съдови заболявания, захарен диабет, тревожност и други, значително усложняват терапевтичния подход. Поведението при избор на лечение на фона на придружаващи заболявания изисква интегриран подход, включващ промяна в хранителните навици и начина на живот като неразделна компонента на мултидисциплинарните грижи (Marrie et al. 2023).

Терапевтичният стандарт в България се определя от Националния консенсус за диагностика и лечение на МС (Миланов (ред.) 2025, 2026) и Фармако-терапевтичното ръководство за лечение на неврологичните заболявания (Миланов и Божинова 2024).

Диетичните интервенции се разглеждат като достъпна и безопасна форма на „микробиомна терапия“ с благоприятно влияние върху чревния микробиом и асоциираните имунологични ефекти при МС (Duscha et al. 2020; Sanchez et al. 2020; Ross et al. 2024; Yadav SK et al. 2023). Нарастващата значимост на мултимодалните немедикаментозни интервенции при МС е отразена в проучване от 2025 г., изследващо ефектите на комбинация от нефармакологични подходи върху кардиометаболитните маркери при прогресивна МС. Авторите установяват, че съчетаването на подходящ диетичен режим с физическа активност и контрол на стресогенните фактори е свързано с подобряване на кардиометаболитните показатели при прогресивна МС и е ценно допълнение към фармакологичното лечение (Martinez AS et al. 2025). Настоящият дисертационен труд се вписва в тази изследователска парадигма, оценявайки ефектите на средиземноморската диета върху клинично значими показатели при МС пациенти в реалната клинична практика.

2. Средиземноморска диета: характеристика, компоненти, механизми на действие и оценка на придържането

Средиземноморската диета е традиционен хранителен модел, характерен за народите, населяващи крайбрежните региони на Средиземно море. Характеризира се с богато разнообразие от растителни храни, умерен прием на риба и морски дарове, умерен до нисък прием на млечни продукти и птиче месо, нисък прием на червено месо и преработени меса, умерена консумация на червено вино при хранене, и използване на екстра върджин зехтин като основна мазнина (Фигура 2). През 2010 г. ЮНЕСКО признава СМД за нематериално културно наследство на човечеството. Съвременните концепции за СМД надхвърлят диетичните характеристики и включват по-широки жизнени навици, включващи редовна физическа активност, социалност при хранене, уважение към сезонността и локалното производство.

Въпреки нарастващата база от доказателства за ползите на СМД при МС, международните насоки за лечение на МС все още не включват специфични диетични препоръки, включително СМД. Основната причина е недостатъчният брой рандомизирани контролирани изпитвания с добър дизайн, включващи диетични интервенции (Evans et al. 2019; Fitzgerald et al. 2020; Harirchian et al. 2022). Водещи изследователи в областта считат за необходимо пациентите с МС да бъдат насърчавани към придържане към СМД или аналогичен противовъзпалителен диетичен модел в

рамките на мултидисциплинарния план за управление на заболяването (Stoiloudis et al. 2022; Rosso et al. 2025; Virgilio et al. 2026; Kabakibo et al. 2026).



Фигура 2. Хранителна пирамида на СМД (<https://mediterranea.bg>)

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Цел на настоящия дисертационен труд е да се проучи и оцени влиянието на сезонно адаптирана за условията в България Средиземноморска диета върху умората, телесния състав и клинико-лабораторните показатели при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза, проследявани в условията на реалната клинична практика.

ЗАДАЧИ

1. Да се анализира клинико-демографският профил на включените в изследването пациенти с ПРМС по отношение на пол, възраст, образование, трудова заетост, местожителство, семеен статус, давност на заболяването, степен на неврологичен дефицит (EDSS), прилагана болест-модифицираща терапия и основни коморбидности.
2. Да се определи степента на придържане към АСМД чрез валидизиран въпросник MEDAS и да се извърши анализ на социодемографските и клинични детерминанти на съблюдавания диетичен режим.
3. Да се оцени промяната в показателите за умора, оценявана с инструментите FSMC и MFIS, след тримесечно придържане към АСМД.
4. Да се анализира телесният състав на изследваните пациенти (процентно съдържание на телесни и висцерални мазнини, мускулна и костна маса, телесна вода, скорост на метаболизъм и BMI) чрез биоимпедансометрия (Tanita InnerScan) и да се оцени динамиката на показателите при съблюдаване на АСМД.
5. Да се изследват серумните нива на липиди (общ холестерол, LDL, HDL, триглицериди) и CRP на пациентите и да се анализира тяхната динамика и връзка с придържането към АСМД.
6. Да се изследват серумните нива на IL-17A при подгрупа от пациентите и да се анализира динамиката му като маркер на Th17-медираното невровъзпаление.
7. Да се определят серумните нива на EPA и DHA преди началото и след приключване на диетата и да се изследва асоциацията им с придържането към АСМД и клиничните показатели.
8. Да се изследва статистическата зависимост между степента на придържане към АСМД (MEDAS) и тежестта на умората (FSMC и MFIS) при двете планирани визити, с анализ на дозозависимостта.

9. Да се изследва корелацията между MEDAS резултатите и степента на неврологична инвалидизация (EDSS).
10. Да се изследва статистическата зависимост между MEDAS резултатите и промените в биоимпедансните показатели, липидния профил, CRP и омега-3 профила (EPA, DHA).
11. Да се сравни степента на придържане към АСМД и свързаните клинични показатели за умора, EDSS, телесен състав и биомаркери в подгрупи според пол, образование, семеен статус, трудова заетост, давност на заболяването и степен на инвалидизация по EDSS.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Дизайн и програма на изследването

Дизайн: Проспективно, надлъжно, наблюдателно, еднотрупово и едноцентрово открито клинично изследване с две времеви оценки (Визита 1 – начална, и Визита 2 – след тримесечна диетична интервенция). Всеки участник служи за самоконтрола чрез сравнение на показателите между двете визити (*before-and-after design*).

Период на наблюдение: Проучването е проведено в периода 2020–2025 г. с поетапно включване на пациенти с ПРМС и обхващане на различни сезони от годината.

Място на провеждане: Клиника по Неврология при УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД – Плевен. Лабораторните изследвания са извършени в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД – Плевен и сектор „Биология“ на катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология“ на МУ–Плевен.

Програма: Проучването е реализирано в следните последователни етапи:

- Подбор и анализ на съвременни литературни данни, научни медицински доказателства и актуални насоки за поведение при пациенти с МС.
- Избор на подходящ за целите на проучването нутритивен режим и адаптирането му към сезонните условия в България.
- Подбор на адекватни за целта на изследването валидирани оценъчни скали.
- Участие в научноизследователски проект за влиянието на адаптирана средиземноморска диета върху симптомите на хронична умора, серумните нива на омега-3 PUFA's и интерлевкин-17 (IL-17) при пациенти с ПРМС, провеждащи болест-модифицираща терапия (БМТ).
- Изготвяне на критерии за подбор на участниците, уточняване на диагностичен инструментариум и оформяне на етични документи за оценяване от Комисията по етика на научноизследователската дейност (КЕНИД) при МУ–Плевен.

- Набиране на пациенти по установени критерии за включване и изключване от общия поток пациенти с МС, посещаващи Клиника по Неврология на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ ЕАД – Плевен и ДКЦ–Плевен ЕООД за рутинен мониторинг на провежданата терапия и оценка на клиничното състояние.
- Информирание на набраните участници относно естеството на диетичните препоръки, предоставяне на изготвена брошура за АСМД и примерен ежедневник за регулярно отразяване на приетите храни.
- Запознаване на пациентите с естеството на проучването и използваната немедикаментозна интервенция, разясняване на правата, задълженията и методите за защита на личните данни, дискусия относно готовността за съдействие в етапите на наблюдение и получаване на писмено информирано съгласие.
- Планиране на аналитичните етапи и продължителността на проучването, подготовка на изследователски документи и изготвяне на електронна база данни с буквено-цифров код за анонимизиране на личните данни.
- Вземане на венозна кръв двукратно от всеки участник за изследване на общи лабораторни показатели (липиден профил, CRP-hs) и серумни нива на ЕРА, DHA и IL-17A.
- Биоимпедансно изследване на телесния състав на пациентите преди и след диетичната интервенция с Tanita InnerScan.
- Регулярни комуникации с пациентите чрез амбулаторни прегледи, телефонни консултации и имейл-контакти за допълнителни разяснения и съвети относно придържането към АСМД.
- Начална и финална оценка на динамиката на изследваните показатели в хода на диетичната интервенция.
- Статистическа обработка и поетапно публикуване на резултатите от проучването.

2. МАТЕРИАЛИ

2.1. Етични аспекти на проучването

Всички изследвания в настоящия труд са съобразени с Универсалната декларация на ООН за правата на човека и Декларацията на Световната медицинска асоциация от Хелзинки (последна ревизия 2013 г.) относно етичните принципи при биомедицински изследвания, включващи човешки същества. Защитата на правата на

участниците при обработването на личните им данни е извършена в съответствие с последните изменения и допълнения на Закона за защита на личните данни в Република България и Регламент (ЕС) 2016/679 (GDPR).

Етичните аспекти на свързаната с дисертацията изследователска дейност са оценени с положителна рецензия от Комисията по етика на научноизследователската дейност при МУ – Плевен (КЕНИД) и утвърдени с Решение с Изх. № 636-КЕНИД/11.06.2020 г.

Всеки участник е получил подробна устна и писмена информация за целта, методите, продължителността, очакваните ползи и потенциалните рискове на проучването, и е подписал Информирано съгласие за участие. Участниците са информирани за правото си да се оттеглят от проучването по всяко време, без това да повлияе на стандартните медицински грижи. За анонимизиране на личните данни е генериран буквено-цифрен код, използван в Картата на пациента и електронната база данни на проучването.

2.2. Клиничен контингент

Обект на проучването са пациенти на Клиника по Неврология при УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ ЕАД – Плевен, общ брой $n=76$, включвани последователно (*consecutive sampling*) от общия поток пациенти с ПРМС, съобразно формулираните критерии за подбор. Обхванати са основно пациенти от Плевенски регион и Централна Северна и Северозападна България за периода 2020–2025 г.

Участниците са включвани нерандомизирано, на отворен принцип, по реда на хоспитализация в клиниката или амбулаторно посещение за контролен преглед в Кабинет по Неврология на ДКЦ – Плевен ЕООД. Обхванатият от изследването клиничен контингент включва пациенти с диагноза ПРМС, отговарящи на критериите за включване, информирани с писмен формуляр за същността на проучването и предоставили писмено съгласие за участие, изразили съгласие и възможност за съблюдаване на препоръчания от изследователя диетичен режим.

Критерии за включване:

- Диагноза ПРМС, потвърдена съгласно ревизираните диагностични критерии на McDonald (2017 г., 2024 г.) от лекар-специалист по неврология.
- Възраст ≥ 18 години.
- Стабилно клинично състояние, без активен пристъп към момента на включване (≥ 30 дни от последния пристъп).
- Степен на инвалидизация по разширената скала за оценка на инвалидизацията (Expanded Disability Status Scale, EDSS) $\leq 6,5$.

- Стабилна БМТ през последните три месеца преди включването или липса на индикации за БМТ.
- Запазен когнитивен и комуникативен капацитет за разбиране на диетичните препоръки, попълване на въпросниците и изпълнение на изследователските процедури.
- Подписано писмено информирано съгласие за участие в проучването.
- Готовност и възможност за съблюдаване на препоръчания диетичен режим в продължение на 12 седмици.
- Възможност за явяване на двете планирани визити (В1 – начална и В2 – крайна).

Критерии за изключване:

- Други форми на МС (първично-прогресираща, вторично-прогресираща, клинично изолиран синдром).
- Активен пристъп на МС или приложение на пулсова кортикостероидна терапия в последните 30 дни преди включването.
- EDSS > 6,5.
- Бременност, кърмене или планиране на бременност в периода на проучването.
- Диагностицирано тежко съпътстващо заболяване, изискващо специфичен диетичен режим, несъвместим с АСМД (напр. напреднала бъбречна недостатъчност, чернодробна недостатъчност в напреднал стадий, активна онкологична патология, тежки храносмилателни заболявания – цъолиакия, болест на Крон в активна фаза).
- Клинично значими алергии или непоносимости към основни компоненти на АСМД (риба, ядки, зехтин, бобови).
- Психиатрични заболявания, нарушаващи способността за информирано съгласие или съблюдаване на диетичните препоръки.
- Активна злоупотреба с алкохол или наркотични вещества.
- Отказ от подписване на информирано съгласие или оттегляне на съгласието в хода на проучването.
- Невъзможност за съблюдаване на АСМД по социално-икономически или други индивидуални причини.

2.3. Биологичен материал

Биологични материали са взети от всеки участник при двете планирани визити:

- Венозна кръв – по стандартна процедура чрез периферна венепункция, в условия на гладуване минимум 12 часа. Кръвта е взета в подходящи вакуумни епруветки

за съответните анализи: серумни епруветки за биохимични показатели (липиден профил), EDTA-епруветки за хематологични изследвания и специализирани епруветки за съхранение на серумни проби за изследване на EPA, DHA и IL-17A. Серумните проби, предназначени за изследване на омега-3 PUFA's и IL-17A, са замразени при -20°C до момента на анализ.

2.4. Диагностичен инструментариум и апаратура

Лабораторна апаратура:

- Биохимичен анализатор за изследване на липиден профил (общ холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди) и високочувствителен С-реактивен протеин (CRP-hs) в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ ЕАД – Плевен.
- Имуноензимен анализ (ELISA) за изследване на серумни нива на човешки IL-17A, EPA и DHA с Elisa Kit (Abbexa, UK) в Сектор „Биология“ на МУ – Плевен;

Биоимпедансна антропометрия: Изследването на телесния състав е извършено с биоимпедансен анализатор Tanita InnerScan, чрез който са измерени следните показатели: индекс на телесна маса (BMI, kg/m^2); телесни мазнини (ТМ %); висцерални мазнини (ВМ %); телесна вода (ТВ %); мускулна маса (ММ, kg); костна маса (КМ, kg); базален метаболизъм (БМ, kcal); метаболитна възраст (МВ, години). Измерванията са извършвани сутрин, в условия на гладуване, празен пикочен мехур, без предхождаща интензивна физическа активност в последните 24 часа, при стандартизирани условия (телесна температура, хидратация, премахване на металните предмети).

Стандартизирани оценъчни скали и въпросници:

В проучването са използвани валидирани оценъчни инструменти, преведени, адаптирани и одобрени за клинично приложение при български пациенти и свободно достъпни за използване с научноизследователски цели, представени детайлно в подраздел „Диагностични методи“.

3. МЕТОДИ

Диагностицирането и лечението на заболяването, проследяването и оценката на клиничното състояние са извършвани от екип лекари-специалисти по Неврология от Клиника по Неврология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД – Плевен, заедно с автора на дисертационния труд.

3.1. Клинични методи

- Диагностично интервю с утвърдена от КЕНИД Карта на пациента с 16 показателя, включващи демографски данни (пол, възраст, образование, трудова заетост, семеен статус, местожителство), диагноза, фамилна и лекарствена

анамнеза, алергии, вредни навици (тютюнопушене, употреба на алкохол), коморбидитет, придружаваща БМТ, параклинични изследвания, придържане към диета, показатели от биоимпедансна антропометрия и етапни резултати от Визита 1 и Визита 2.

- Антропометрични измервания – ръст, тегло, BMI.
- Витални показатели – артериално налягане, пулс и дихателна честота, измерени по стандартизирана методика. Кръвното налягане е оценено категориално съгласно насоките на Европейското кардиологично дружество ESC/ESH 2018 г. (Williams B et al., Eur Heart J 2018).
- Биоимпедансно изследване на телесния състав с апарат Tanita InnerScan.

3.2. Диагностични методи

- Expanded Disability Status Scale (EDSS) – за оценка на степента на неврологична инвалидизация;
- Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) – за диференцирана оценка на двигателната и когнитивната умора;
- Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) – за оценка на влиянието на умората върху ежедневно функциониране;
- Mediterranean Diet Adherence Screener, 14-item version (MEDAS-14) – за оценка на придържането към средиземноморската диета;

3.3. Лабораторни методи: Общ холестерол (mmol/L), LDL-холестерол (mmol/L), HDL-холестерол (mmol/L), триглицериди (mmol/L), С-реактивен протеин (mg/L), IL-17A (pg/mL), EPA (µg/mL) и DHA (µg/mL).

3.4. Медикаментозни методи:

В хода на проучването пациентите са продължили обичайната си терапия съгласно международните и националните стандарти за поведение при ПРМС, без интервенция от страна на изследователя. Симптоматична терапия е назначавана за контрол на придружаващите заболявания.

3.5. Немедикаментозни методи:

Адаптирана средиземноморска диета (АСМД). На пациентите е предоставена специално разработена брошура за АСМД, съдържаща визуална хранителна пирамида, списък на препоръчителни и нежелани храни, примерни менюта за всеки сезон от годината и практически съвети за приготвяне на ястия. Допълнително е предоставен примерен ежедневник (хранителен дневник) за регулярно отразяване на приетите храни.

3.6. Методи за статистическа обработка и анализ

Статистическата обработка на данните е извършена с помощта на статистическите софтуерни пакети IBM SPSS Statistics (V21.0) и Excel MS Office 365. Възприетото ниво на статистическа значимост е $p < 0.05$ (двустранно).

Дескриптивни методи: Качествените (категориални) променливи са представени с абсолютни честоти (n) и относителни дялове (%). Количествените (интервални) променливи са анализирани за нормалност на разпределението чрез теста на Shapiro-Wilk и са представени със средна стойност и стандартно отклонение ($\text{mean} \pm \text{SD}$) при нормално разпределение, или с медиана и интерквартилен диапазон (Me, IQR 25-ти–75-ти перцентил) при ненормално разпределение. Допълнително е представен диапазонът (range, R) на стойностите.

Сравнителни тестове:

- Тест на Wilcoxon за свързани извадки (Wilcoxon Signed-Rank Test) – за оценка на промените между Визита 1 и Визита 2 при свързани (сдвоени) измервания при ненормално разпределени данни.
- Тест на Mann-Whitney U – за сравнение на количествени променливи между две независими групи (напр. полови различия) при ненормално разпределени данни.
- Тест на Kruskal-Wallis – за сравнение на количествени променливи между три или повече независими групи (напр. трите MEDAS групи – ниска, средна и висока степен на придържане).
- Post-hoc анализ с Mann-Whitney U тест и корекция на Bonferroni (коригирана $\alpha = 0,017$ при три попарни сравнения) – за идентифициране на конкретните междугрупови разлики при значим Kruskal-Wallis тест.
- Точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – за сравнение на качествени променливи при малки извадки.
- χ^2 -тест на Пирсън – за сравнение на качествени променливи при по-големи извадки.

Корелационен анализ: Корелационен анализ по Spearman (Spearman's rank correlation, r) – за оценка на зависимостите между количествени променливи (MEDAS, EDSS, FSMC, MFIS, биохимични показатели), приложен поради ненормалното разпределение на клиничните скали и устойчивостта на метода към екстремни стойности. Интерпретацията на корелационния коефициент е извършена според утвърдените критерии на Cohen (1988): $|r| < 0.30$ – слаба корелация; $0.30 \leq |r| < 0.50$ – умерена корелация; $|r| \geq 0.50$ – силна корелация.

Бинарна логистична регресия (Binary Logistic Regression). Оценка на независимия принос на демографски и клинични предиктори върху бинарни клинично значими

изходи чрез бинарен логистичен регресионен анализ. Изчислени са унивариантните и мултивариантните Odds Ratios (OR / aOR) с 95% доверителни интервали (CI).

Анализ на величината на ефекта (effect size): Cohen's d – за определяне на величината на ефекта при свързани извадки. Post-hoc анализ на статистическата мощност (statistical power analysis) – за оценка на адекватността на размера на извадката за установяване на наблюдаваните ефекти при ниво на значимост $\alpha = 0.05$.

Епидемиологични показатели: Number Needed to Treat (NNT) – за оценка на клиничната ефективност на интервенцията спрямо клинично значимото подобрене в умората; Absolute Risk Reduction (ARR) – за изчисляване на абсолютната редукция на риска.

Графично представяне на резултатите: Резултатите са представени в таблици и графики (стълбови, кръгови, скатерограми с регресионни линии), изготвени с помощта на MS Excel и графичните възможности на IBM SPSS Statistics.

Ниво на значимост: Статистическата значимост е възприета при $p < 0,05$ (двустранен тест). Степените на значимост в таблиците и графиките са обозначени както следва: ns – незначимо ($p \geq 0.05$); $p < 0.05$; $p < 0.01$; $p < 0.001$.

IV. РЕЗУЛТАТИ

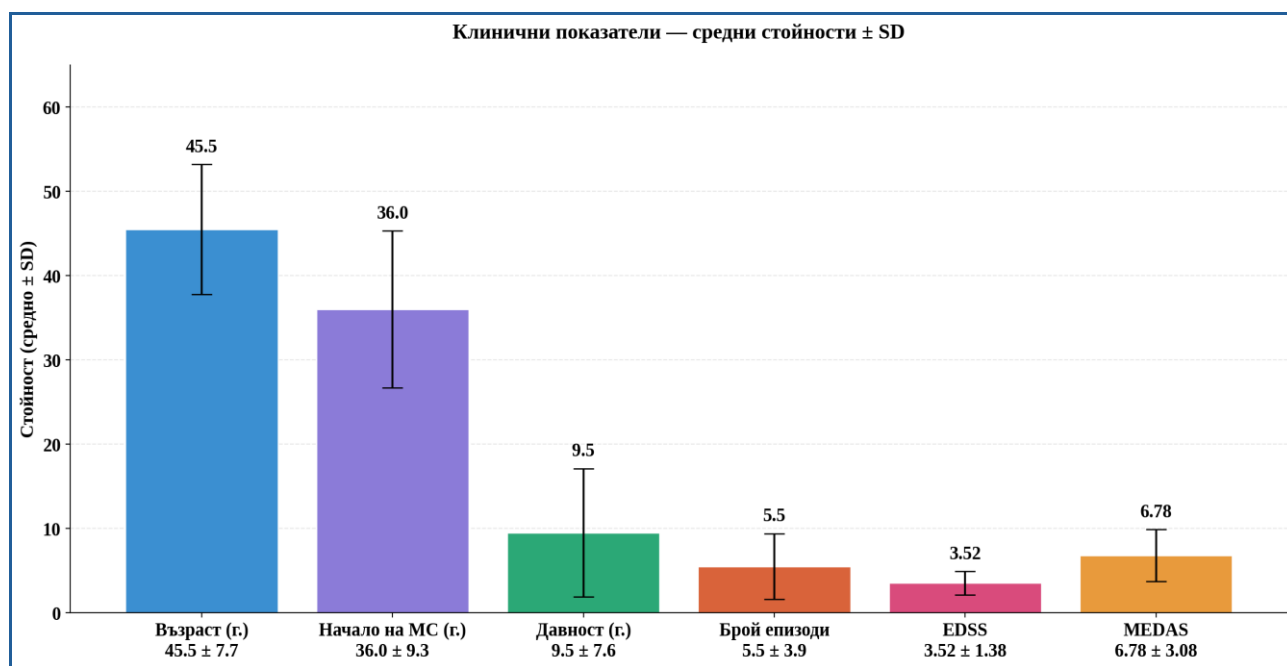
1. Социоемографски и клинични характеристики

В проучването са включени 76 пациенти с ПРМС, проследени в Клиника по неврология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД-Плевен, от които 42 жени (55.3%) и 34 мъже (44.7%). Пълната демографска и клинична характеристика на изследваната група е представена в Таблица 1 и Фигура 3.

Таблица 1. Демографска и клинична характеристика на изследваната група (n=76)

Показател	Стойност
Пол – мъже / жени n (%)	34 (44.7%) / 42 (55.3%)
Възраст (години)	45.5 $\pm$ 7.7 (R 23–64)
Начало на заболяването (години)	36.0 $\pm$ 9.3
Давност на МС (години)	9.5 $\pm$ 7.6
Брой пристъпи	5.5 $\pm$ 3.9
EDSS	3.52 $\pm$ 1.38
Непушачи n (%)	56 (73.7%)
Без употреба на алкохол n (%)	51 (67.1%)
Фамилна анамнеза за МС n (%)	5 (6.6%)

На БМТ n (%)	62 (81.6%)
Образование – начално / средно / висше n (%)	17 (22.4%) / 43 (56.6%) / 16 (21.1%)
MEDAS скор	6.78 ± 3.08 (Ме 6, R 2–13)
MEDAS — нисък / среден / висок	25 (32.9%) / 34 (44.7%) / 17 (22.4%)
Коморбидности n (%)	27 (35.5%)



Фигура 3. Разпределение на пациентите по възраст, MEDAS и клинични показатели

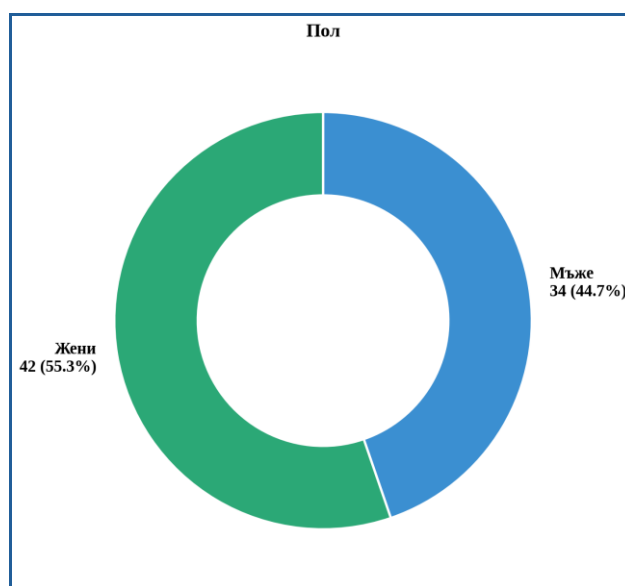
Разпределение по пол, възраст и социодемографски показатели

Анализът на извадката от проведеното изследване отчете следните данни, детайлно представени в Таблица 2, Фигура 4 и Фигура 5.

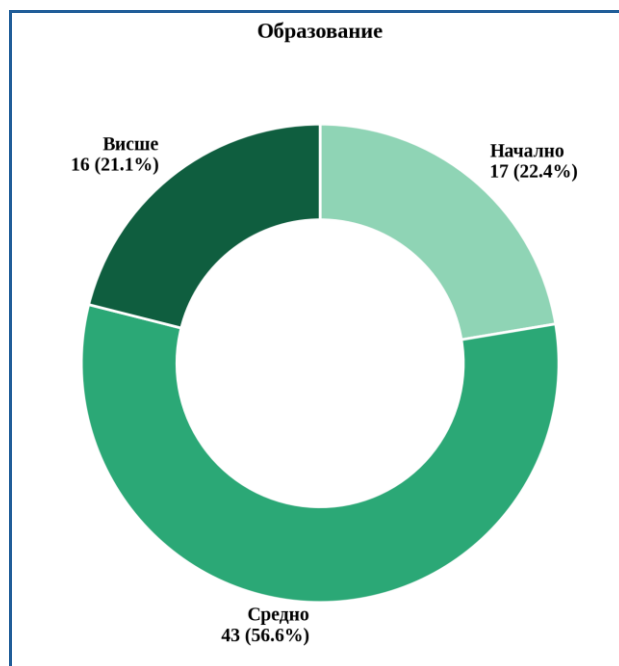
- Разпределение по пол: 42 жени (55.3%) / 34 мъже (44.7%).
- Разпределение по възрастови групи: преобладаваща група 46–55 години (n=40, 52.6%); 36–45 години (n=24, 31.6%), ≤35 години (n=9 пациенти, 11.8%) и само трима пациенти (3.9%) ≥ 55 години, което отразява типичната възрастова структура при ПРМС.
- Средна възраст: 45.5 ± 7.7 години (R 23–64 г.).
- Средна възраст при начало на заболяването: 36.0 ± 9.3 години.
- Семейен статус: 46 пациенти (60.5%) – семейни; 30 (39.5%) – несемейни. От тях имат деца 44 пациенти (57.9%).
- Местожителство: 54 пациенти (71.1%) живеят в град, а 22 (28.9%) – в село.

Таблица 2. Социодемографска характеристика на изследваната група (n=76)

Показател	Категория	N (%)
Пол	Мъже	34 (44.7%)
	Жени	42 (55.3%)
Възрастова група	≤35 г.	9 (11.8%)
	36–45 г.	24 (31.6%)
	46–55 г.	40 (52.6%)
	>55 г.	3 (3.9%)
Семеен статус	Несемейни	30 (39.5%)
	Семейни	46 (60.5%)
Деца	Без деца	32 (42.1%)
	С деца	44 (57.9%)
Местожителство	Село	22 (28.9%)
	Град	54 (71.1%)
Образование	Начално	17 (22.4%)
	Средно	43 (56.6%)
	Висше	16 (21.1%)
Трудова заетост	Безработни	16 (21.1%)
	Работещи	50 (65.8%)
	Пенсионери	2 (2.6%)
	Инвалидизирани	8 (10.5%)



Фигура 4. Разпределение на пациентите по пол



Фигура 5. Разпределение на пациентите по степен на образование

Характеристика на заболяването

Средната давност на МС при изследваните пациенти е 9.5 ± 7.6 години. Средният брой на пристъпите е 5.5 ± 3.9

Разпределението по групи въз основа давност на заболяването показва равномерно представяне:

- Давност до 5 години: 29 (38.2%);
- Давност 6–10 години: 18 (23.7%);
- Давност ≥ 10 години: 29 (38.2%).

Средната стойност на степента на инвалидизация, оценена по EDSS, е 3.52 ± 1.38 (Таблица 3). Разпределението по тежест показва степен на неврологичен дефицит EDSS 2.5–4 при 44 пациенти (57.9%), EDSS 0–2 при 15 пациенти (19.7%), EDSS 4.5–6 при 12 пациенти (15.8%) и EDSS >6 при 5 пациенти (6.6%).

Коморбидности

Съпътстващи заболявания са установени при 27 пациенти (35.5%), докато 49 пациенти (64.5%) нямат регистрирани коморбидности. Най-честата придружаваща патология е артериалната хипертония ($n=14$, 18.4%), следвана от хипотиреоидизъм ($n=6$, 7.9%), желязодефицитна анемия ($n=4$, 5.3%), захарен диабет ($n=3$, 3.9%) и тиреоидит на Хашимото ($n=2$, 2.6%). Разпределението на най-честите придружаващи заболявания е представено в Таблица 4.

Таблица 3. Клинична характеристика на заболяването (n=76)

Показател	Категория	N (%)
Давност на МС	0–5 г.	29 (38.2%)
	6–10 г.	18 (23.7%)
	>10 г.	29 (38.2%)
EDSS категория	0–2	15 (19.7%)
	2.5–4	44 (57.9%)
	4.5–6	12 (15.8%)
	>6	5 (6.6%)
Фамилна анамнеза	Не	71 (93.4%)
	Да	5 (6.6%)
БМТ	Без БМТ	14 (18.4%)
	С БМТ	62 (81.6%)

Таблица 4. Коморбидности в изследваната група (n=76)

Коморбидност	N (%)
Без коморбидности	49 (64.5%)
Артериална хипертония	14 (18.4%)
Хипотиреоидизъм	6 (7.9%)
Желязодефицитна анемия	4 (5.3%)
Захарен диабет	3 (3.9%)
Тиреоидит на Хашимото	2 (2.6%)

Рискови фактори и начин на живот

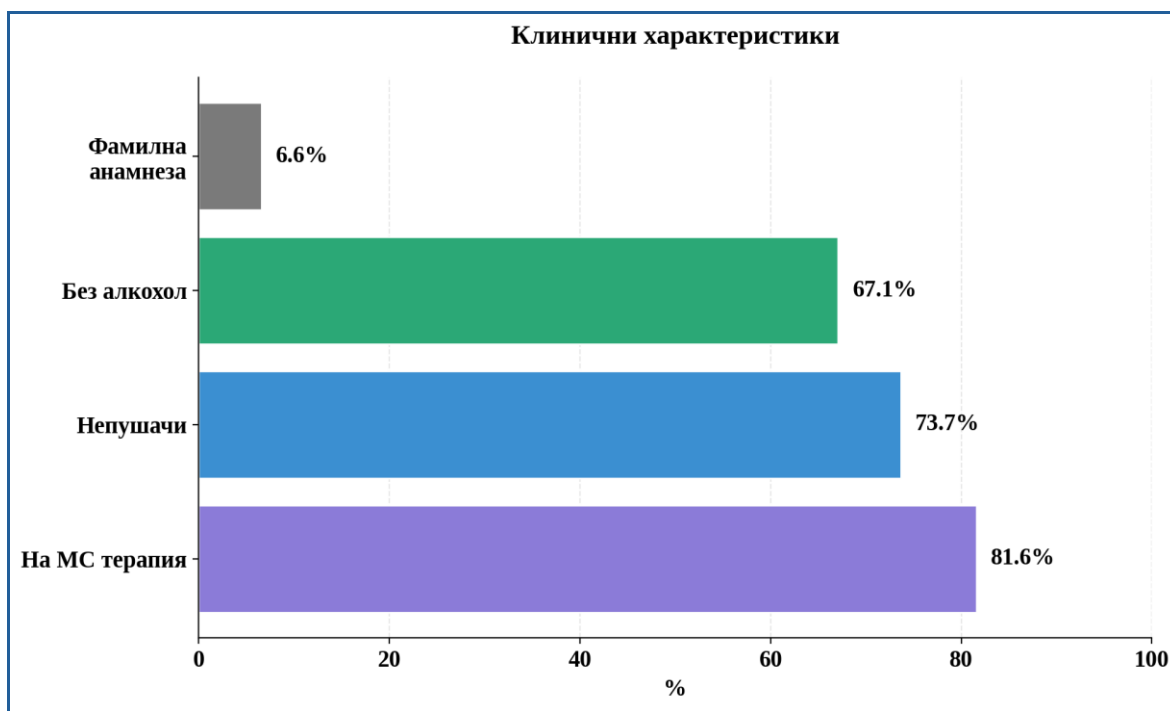
От всички изследвани пациенти, 56 (73.7%) са непущачи, а 20 (26.3%) – активни пушачи. По отношение на консумацията на алкохол, 51 (67.1%) не консумират алкохол, 20 (26.3%) употребяват умерено, 4 (5.3%) – средно, и 1 (1.3%) – редовно (Фигура 5). Разпределението на пациентите по фамилност, БМТ и вредни навици е илюстрирано на Фигура 6.

Придържане към АСМД (MEDAS)

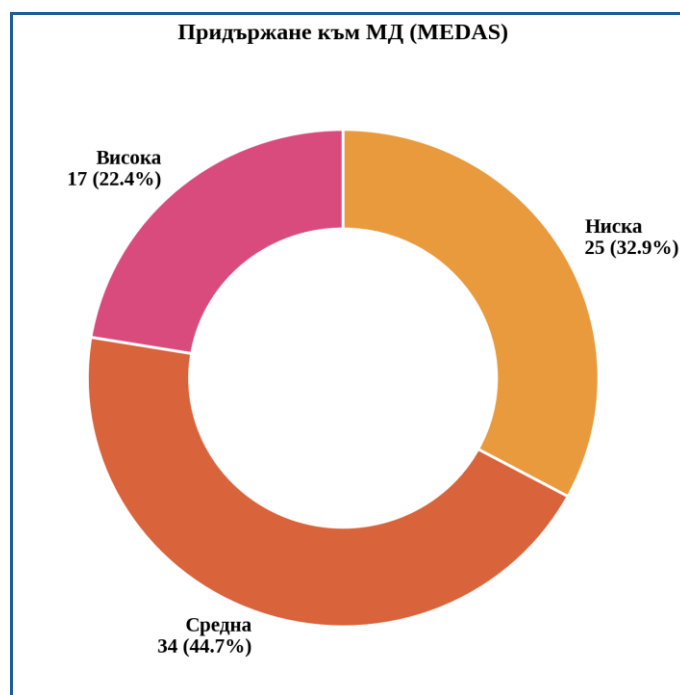
Средният MEDAS скор е 6.78 ± 3.08 (Ме 6, R 2–13). Разпределението по групи на базата на придържане към АСМД, илюстрирано на Фигура 7, е следното:

- Ниска степен (0–5): 25 пациенти (32.9%);
- Средна степен (6–9): 34 (44.7%);
- Висока степен (10–14): 17 (22.4%).

Анализът на MEDAS по социодемографски групи разкрива значими разлики. Пациентите с висше образование демонстрират най-висок среден MEDAS скор (9.19 ± 3.31), значимо по-висок от този при пациентите с начално (5.24 ± 3.13) и средно образование (6.49 ± 2.44). Работещите пациенти имат по-висок MEDAS (7.46 ± 3.13) в сравнение с безработните (5.31 ± 2.55) и инвалидизираните (5.12 ± 2.42). Не се наблюдава значима разлика в MEDAS между мъжете (6.62 ± 3.17) и жените (6.90 ± 3.03). Тези данни са представени в Таблица 5.



Фигура 6. Разпределение на пациентите по по фамилност, БМТ и вредни навици



Фигура 7. Разпределение по степен на придържане към АСМД (MEDAS)

Таблица 5. MEDAS скор по социодемографски групи (n=76)

Група	N (%)	MEDAS (mean $\pm$ SD)
Пол		
Мъже	34 (44.7%)	6.62 $\pm$ 3.17
Жени	42 (55.3%)	6.90 $\pm$ 3.03
Образование		
Начално	17 (22.4%)	5.24 $\pm$ 3.13
Средно	43 (56.6%)	6.49 $\pm$ 2.44
Висше	16 (21.1%)	9.19 $\pm$ 3.31
Трудова заетост		
Безработни	16 (21.1%)	5.31 $\pm$ 2.55
Работещи	50 (65.8%)	7.46 $\pm$ 3.13
Пенсионери	2 (2.6%)	8.00 $\pm$ 2.83
Инвалидизирани	8 (10.5%)	5.12 $\pm$ 2.42
Местожителство		
Село	22 (28.9%)	6.14 $\pm$ 3.63
Град	54 (71.1%)	7.04 $\pm$ 2.81

2. Сравнителен анализ на клиничните показатели между двете визити (Wilcoxon Signed-Rank Test)

За оценка на промените в клиничните и лабораторните показатели между началната (B1) и крайната визита (B2) е приложен тестът на Wilcoxon за свързани извадки. Резултатите са представени в Таблица 6, Фигура 8 и Фигура 9. Анализът разкрива статистически значимо подобряване на девет от общо двадесет изследвани показателя.

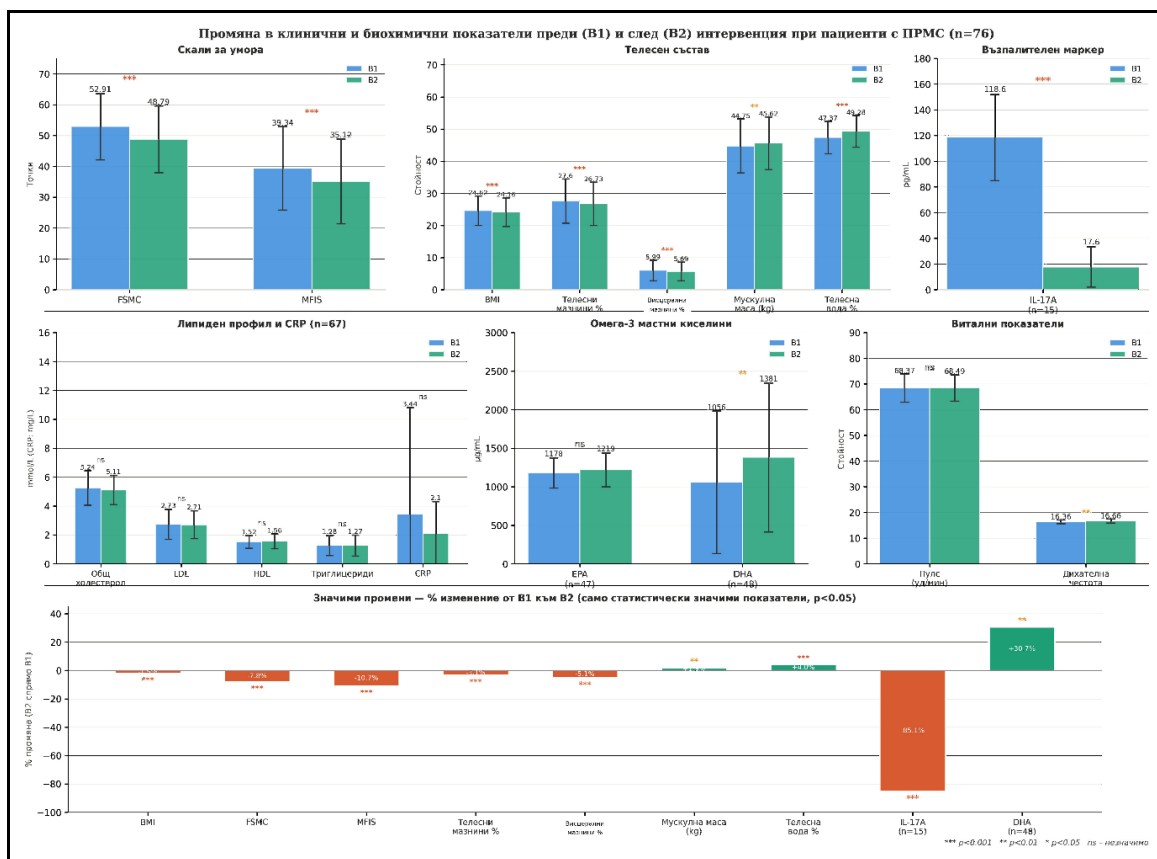
Умората, оценена с FSMC, намалява значимо от 52.91 $\pm$ 10.79 на 48.79 $\pm$ 10.82 точки ($p < 0.001$), като 80.3% от пациентите демонстрират подобрене.

Умората, отчетена с MFIS, намалява от 39.34 $\pm$ 13.50 на 35.12 $\pm$ 13.73 точки ($p < 0.001$), с документирано подобрене при 84.2% от изследваните пациенти – най-висок процент сред всички показатели.

Установено е значимо намаляване на следните показатели: BMI ($p < 0.001$), телесни мазнини – от 27.60% на 26.73% ($p < 0.001$) и висцерални мазнини – от 5.99% на 5.69% ($p < 0.001$). Телесната вода нараства от 47.37% на 49.28% ($p < 0.001$), а мускулната маса – от 44.75 на 45.62 kg ($p = 0.002$). Сред биомаркерите, IL-17A намалява значително при изследваните 15 пациенти – от 118.58 pg/mL на 17.63 pg/mL ($p < 0.001$), а DHA

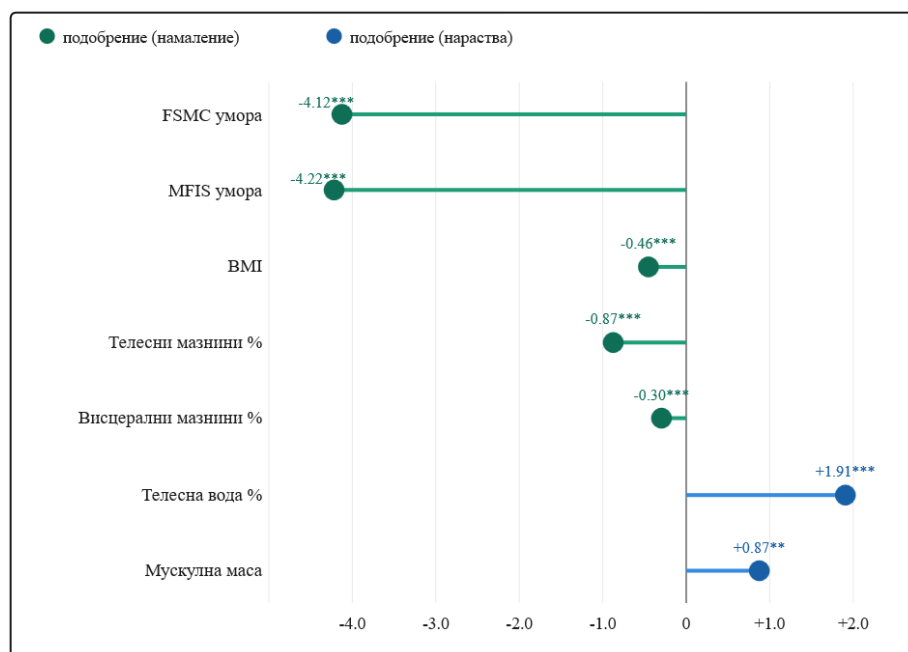
нараства значимо ($p=0.003$). Не са установени значими промени в липидния профил, CRP, EPA, пулс и кръвно налягане.

Разпределението на умората по категории между двете визити, с илюстриране на посоката и величината на промените, е представено в Таблица 7 и Таблица 8. При оценяване на умората с FSMC (Таблица 7) по време на B1 преобладават пациентите с умерена умора (44.7%), докато при B2 превалира категорията с лека умора (40.8%). Делът на пациентите с тежка умора намалява повече от два пъти (от 15.8% на 6.6%), а делът без умора се удвоява (от 11.8% на 23.7%).



Фигура 8. Промяна в клинични и биохимични показатели преди (B1) и след (B2) хранителна интервенция при пациенти с ПРМС (n=76).

SD — стандартно отклонение; *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; ns — non-significant



Фигура 9. Промени в значимите клинични показатели между визита 1 и визита 2 (Wilcoxon Signed-Rank Test, $n=76$). ** $p<0.01$; *** $p<0.001$.

По скалата MFIS, при B1 повече от половината пациенти (56.6%) попадат в категорията „умерена до значителна“ умора, като при B2 техният дял намалява значимо до 35.5%. При втората визита процентът на пациентите в категорията с тежка умора се понижава, а в категорията с минимална умора се удвоява. Наблюдаваните промени са клинично значими и отразяват подобрене в субективното усещане за умора, което, по съвременни литературни данни, благоприятно повлиява ежедневно функциониране и QoL (Таблица 8).

Таблица 6. Сравнение на клиничните показатели между B1 и B2 (Wilcoxon Signed-Rank Test, $n=76$)

Показател	n	B1 (Mean ± SD)	B2 (Mean ± SD)	Δ	W p-value	sig.	Подобр. %
BMI	76	24.62 ± 4.61	24.16 ± 4.47	-0,462	0,000099	***	67,10%
FSMC	76	52.91 ± 10.79	48.79 ± 10.82	-4,118	0,000000089	***	80,30%
MFIS	76	39.34 ± 13.50	35.12 ± 13.73	-4,224	0,0000000046	***	84,20%
Chol	67	5.24 ± 1.19	5.11 ± 1.01	-0,131	0,0528	ns	61,20%
LDL	67	2.73 ± 1.03	2.71 ± 0.97	-0,015	0,8636	ns	44,80%
HDL	67	1.52 ± 0.44	1.56 ± 0.51	0,036	0,2718	ns	52,20%
TGL	67	1.28 ± 0.70	1.27 ± 0.72	-0,01	0,492	ns	56,70%
CRP	67	3.44 ± 7.36	2.10 ± 2.22	-1,348	0,1741	ns	55,20%
IL-17A	15	118.58 ± 33.64	17.63 ± 15.63	-100,949	0,000653	***	
EPA	47	1178.96 ± 196.78	1219.46 ± 220.41	40,498	0,1017	ns	
DHA	48	1056.88 ± 922.98	1381.00 ± 967.78	324,121	0,00275	**	
Пулс	76	68.37 ± 5.44	68.49 ± 5.19	0,118	0,6933	ns	

ДЧ	76	16.36 ± 0.76	16.66 ± 0.74	0,303	0,00222	**	
ТМ %	76	27.60 ± 6.85	26.73 ± 6.72	-0,87	0,000023	***	68,40%
КМ	76	2.75 ± 0.54	2.74 ± 0.53	-0,015	0,1424	ns	
ВМ %	76	5.99 ± 3.17	5.69 ± 2.89	-0,305	0,000575	***	39,50%
ТВ %	76	47.37 ± 5.04	49.28 ± 4.87	1,914	0,0000000046	***	77,60%
ММ	76	44.75 ± 8.35	45.62 ± 8.22	0,872	0,00219	**	65,80%
БМ (kcal)	76	1423.37 ± 302.28	1437.86 ± 278.70	14,487	0,3098	ns	
МВ	76	44.45 ± 11.98	44.18 ± 11.99	-0,263	0,01494	*	67,10%

*W p-value – Wilcoxon p-value; Δ – difference; sig. – statistical significance; ns – non-significant; * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001. В1 – начална визита; В2 – крайна визита; ДЧ – дишателна честота; ТМ – телесни мазнини; КМ – костна маса; ВМ – висцерални мазнини; ТВ – телесна вода; ММ – мускулна маса; БМ – базален метаболизъм; МВ – метаболитна възраст.*

Таблица 7. Категории на умората по FSMC в хода на В1 и В2 (n=76)

FSMC	В1 n (%)	В2 n (%)	Посока
Без умора (<43)	9 (11.8%)	18 (23.7%)	↑
Лека (43–52)	21 (27.6%)	31 (40.8%)	↑
Умерена (53–62)	34 (44.7%)	22 (28.9%)	↓
Тежка (≥63)	12 (15.8%)	5 (6.6%)	↓

Таблица 8. Категории на умората по MFIS в хода на В1 и В2 (n=76)

MFIS	В1 n (%)	В2 n (%)	Посока
Минимална (0–20)	8 (10.5%)	16 (21.1%)	↑
Лека до умерена (21–38)	21 (27.6%)	32 (42.1%)	↑
Умерена до значителна (39–58)	43 (56.6%)	27 (35.5%)	↓
Тежка (≥59)	4 (5.3%)	1 (1.3%)	↓

Задълбоченият анализ на двете скали показва категорично изместване на разпределението към по-леките категории умора между двете визити. Тази находка е в съответствие с количествените данни от теста на Wilcoxon и допълнително потвърждава клиничната значимост на установените промени.

3. Разпределение на MEDAS по социодемографски показатели и клинични групи

MEDAS по социодемографски показатели

Анализът на разпределението на MEDAS скор по социодемографски групи разкрива значими и клинично интересни асоциации, представени в Таблица 9.

По отношение на семейния статус е установена статистически значима разлика, като семейните пациенти имат значимо по-висок MEDAS скор (7.35 ± 3.21) в сравнение с несемейните (5.90 ± 2.67 ; $p=0.041$). Възможно е тази находка да отразява по-

благоприятните условия за здравословно хранене в семейна среда, включително споделяне приготвяне на храна, по-редовен режим на хранене и взаимна подкрепа за здравословен начин на живот.

Набелязана е тенденция за връзка на образованието със степента на придържане към препоръчания диетичен режим. Пациентите с висше образование имат по-висок MEDAS (9.19 ± 3.31) в сравнение с тези с начално (5.24 ± 3.13) и средно образование (6.49 ± 2.44), което отразява влиянието на здравната грамотност върху хранителното поведение. Работещите пациенти (7.46 ± 3.13) имат по-висок MEDAS в сравнение с безработните (5.31 ± 2.55) и инвалидизираните (5.12 ± 2.42), което е възможно да се дължи на по-добри социално-икономически условия.

Не са установени значими разлики в MEDAS по пол ($p=0.659$), наличие на деца ($p=0.743$), тютюнопушене ($p=0.541$), коморбидности ($p=0.282$) или давност на заболяването ($p=0.653$).

MEDAS по клинични показатели на заболяването

Особено значима е асоциацията между MEDAS и степента на инвалидизация (Таблица 10). Извършеният Kruskal-Wallis анализ по EDSS категории разкрива статистически значими разлики ($H=9.220$, $p=0.027$). Пациентите с най-ниски стойности по EDSS (0–2) имат най-висок среден MEDAS (8.87 ± 3.38), докато показалите по-висока степен на инвалидизация по EDSS (4.5–6 и >6) демонстрират най-ниски стойности (5.17 ± 2.37 и 5.60 ± 2.19 съответно). Тази обратна зависимост между MEDAS и EDSS е клинично значима и предполага, че по-тежката инвалидизация е свързана с по-ниско придържане към принципите на СМД, вероятно поради ограничени функционални възможности за самостоятелно приготвяне на храна и активно съблюдаване на конкретни диетични препоръки.

Не са установени значими разлики в MEDAS по давност на MC ($p=0.653$), възраст ($p=0.201$) или наличие на коморбидности ($p=0.282$).

Таблица 9. MEDAS скор по социодемографски групи (n=76)

Група	N	MEDAS Mean $\pm$ SD	p
Пол			0.659
Мъже	34	6.62 ± 3.17	
Жени	42	6.90 ± 3.03	
Семеен статус			0.041*
Несемейни	30	5.90 ± 2.67	
Семейни	46	7.35 ± 3.21	

Образование			–
Начално	17	5.24 ± 3.13	
Средно	43	6.49 ± 2.44	
Висше	16	9.19 ± 3.31	
Трудова заетост			–
Безработни	16	5.31 ± 2.55	
Заети	50	7.46 ± 3.13	
Пенсионери	2	8.00 ± 2.83	
Инвалидизирани	8	5.12 ± 2.42	
Местожителство			–
Село	22	6.14 ± 3.63	
Град	54	7.04 ± 2.81	
Тютюнопушене			0.541
Непушачи	56	6.89 ± 2.95	
Пушачи	20	6.45 ± 3.46	
Деца			0.743
Без деца	32	6.66 ± 2.96	
С деца	44	6.86 ± 3.19	
БМТ			0.263
Без БМТ	14	5.86 ± 2.63	
С БМТ	62	6.98 ± 3.15	

*Mann-Whitney U Test; * p<0.05*

Таблица 10. MEDAS скор по EDSS категории, възрастови групи и давност на заболяването (n=76)

Група	N	MEDAS Mean ± SD	p
EDSS категория			0.027*
0–2	15	8.87 ± 3.38	
2.5–4	44	6.64 ± 2.91	
4.5–6	12	5.17 ± 2.37	
>6	5	5.60 ± 2.19	
Давност на МС			0.653
0–5 г.	29	6.90 ± 3.04	
6–10 г.	18	6.17 ± 3.17	
>10 г.	29	7.03 ± 3.11	

Възрастова група			0.201
≤35 г.	9	7.67 ± 3.24	
36–45 г.	24	7.54 ± 2.96	
46–55 г.	40	6.03 ± 3.04	
>55 г.	3	8.00 ± 2.65	

*Kruskal-Wallis Test; * $p < 0.05$*

4. Корелационен анализ: MEDAS и клинични показатели (Spearman)

Корелации с абсолютните стойности

За установяване на връзката между степента на придържане към АСМД и клиничните характеристики на изследваните пациенти е проведен корелационен анализ по Spearman между MEDAS скор (оценен след приключване на диетичната интервенция) и клиничните и биохимични параметри от двете визити (n=76). Резултатите са представени в Таблица 11.

Установена е статистически значима отрицателна корелация между MEDAS скор и оценката по EDSS ($r = -0.350$, $p = 0.002$), което показва, че пациентите с по-ниска степен на инвалидизация показват по-добро придържане към диетата.

По отношение на умората е установена значима обратна корелация с MFIS при B1 ($r = -0.384$, $p = 0.001$) и при B2 ($r = -0.472$, $p < 0.0001$), както и с FSMC при B2 ($r = -0.351$, $p = 0.002$). Корелацията с изходните стойности на MFIS предполага, че пациентите с по-добро изходно функционално състояние са постигнали по-добро придържане към диетичния режим. Корелацията с параметрите след диетичната интервенция отразява асоциацията между степента на спазване на диетата и редукцията на умората в края на проучването.

Значима обратна корелация беше установена и с нивата на общия холестерол – при B1 ($r = -0.331$, $p = 0.006$) и при B2 ($r = -0.275$, $p = 0.024$), което може да отразява както по-добри изходни хранителни навици при пациентите с по-висок MEDAS скор, така и липидо-модулиращия ефект на средиземноморската диета.

Не беше установена значима корелация с BMI, LDL, HDL, CRP, телесни и висцерални мазнини, възраст, продължителност на заболяването и брой екзацербации ($p > 0.05$ за всички).

Таблица 11. Корелации на MEDAS с клинични показатели (Spearman, n=76)

Показател	N	Spearman r	p-value	sig.
EDSS	76	-0,3503	0,00192	**
FSMC B1	76	-0,1822	0,1151	ns
FSMC B2	76	-0,3508	0,00189	**
MFIS B1	76	-0,3838	0,000621	***
MFIS B2	76	-0,4725	0,000016	***
BMI B1	76	-0,0416	0,721	ns
BMI B2	76	-0,1103	0,343	ns
Chol B1	67	-0,3305	0,00631	**
Chol B2	67	-0,2752	0,0242	*
LDL B1	67	-0,0702	0,573	ns
HDL B1	67	-0,1344	0,278	ns
CRP B1	68	0,0316	0,798	ns
TM % B1	76	-0,0465	0,69	ns
BM % B1	76	-0,0428	0,714	ns
Възраст	76	-0,2167	0,06	ns (trend)
Давност	76	0,0264	0,821	ns
Брой пристъпи	76	-0,1454	0,21	ns

ns — незначимо; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

При интерпретацията на резултатите от корелационния анализ следва да се отчетат някои ограничения. Корелационният анализ по Spearman установява статистически асоциации, но не позволява извеждане на причинно-следствени заключения, поради което установените зависимости между MEDAS скор и клиничните параметри не могат да се интерпретират като доказателство за директен причинно-следствен ефект на диетата. Тъй като MEDAS скорът е оценен еднократно, след приключване на интервенцията, липсва изходна оценка на хранителното поведение в количествен аспект, което не позволява разграничаването между пациенти с реална промяна в хранителните навици, и такива, които по принцип са приемали храни, близки по състав до СМД. Не може да се изключи и наличието на „замъгляващи“ фактори, които да се отразят върху крайната оценка. Не на последно място, оценката на хранителното поведение чрез MEDAS се основава на самооценка и може да има елемент на надценяване на придържането поради социално желани отговори.

Наред с посочените ограничения, настоящият анализ притежава и редица методологични предимства. Използването на непараметричния метод на Spearman е

обосновано от естеството на данните – клиничните скали като EDSS и инструментите за оценка на умората рядко следват нормално разпределение, а Spearman корелацията е устойчива на екстремни стойности и не налага допускания за разпределението на променливите. Извадката от 76 пациенти с ПРМС представлява сравнително голяма кохорта за проучване в тази специфична популация. Лонгитудиналният дизайн с две времеви оценки позволява съпоставяне на параметрите преди и след интервенцията, което обогатява интерпретацията на корелациите с MEDAS скор. Многоизмерният характер на анализа осигурява цялостна картина на асоциациите между диетичното поведение и клиничното състояние на пациентите. Едновременното включване на два валидирани инструмента за оценка на умората (FSMC и MFIS) допълнително укрепва надеждността на находките, тъй като конвергентните резултати при двата инструмента намаляват вероятността от случайни асоциации. Анализът е проведен в изследователски контекст и с идеята за генериране на хипотези за бъдещи проучвания с по-строг дизайн, което е методологично коректна рамка за интерпретация на корелационни данни при липса на рандомизация.

Корелации с промените между визитите (Δ показатели)

Корелационният анализ между MEDAS скор и промените в показателите между двете визити разкрива допълнителни значими асоциации, представени в Таблица 12. По-високият MEDAS скор е значимо свързан с по-голямо намаление на умората по FSMC ($r=-0.326$, $p=0.004$) и MFIS ($r=-0.283$, $p=0.013$) между двете визити. Установена е значима обратна корелация между MEDAS и промяната в BMI ($r=-0.274$, $p=0.017$) и висцералните мазнини ($r=-0.343$, $p=0.002$), което предполага, че по-доброто придържане към диетата е предиктор за по-изразено подобрене на антропометричните показатели. Не са установени значими корелации с промените в липидния профил, CRP или останалите показатели на телесния състав.

Таблица 12. Корелации на MEDAS с промените B2–B1 (Spearman, $n=76$)

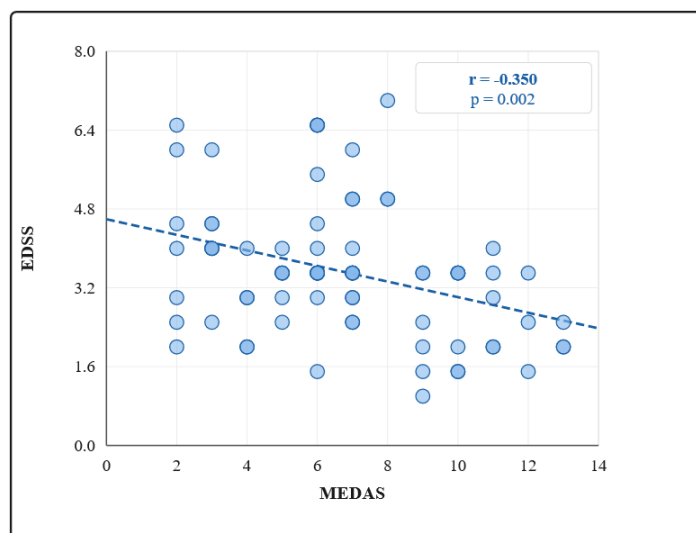
Показател Δ Change variable	n	Spearman r	p-value	sig.
Δ FSMC	76	-0.3263	0.00402	**
Δ MFIS	76	-0.2826	0.01337	*
Δ BMI	76	-0.274	0.01662	*
Δ Висцерални мазнини	76	-0.3426	0.00245	**
Δ Chol	67	+0.0842	0.498	ns
Δ LDL	67	-0.0344	0.782	ns
Δ HDL	67	-0.0013	0.991	ns

Δ TGL	67	-0.0284	0.820	ns
Δ CRP	67	+0.0427	0.731	ns
Δ Телесни мазнини %	76	-0.1496	0.197	ns
Δ Вода %	76	+0.1429	0.218	ns
Δ Мускулна маса	76	+0.1809	0.118	ns

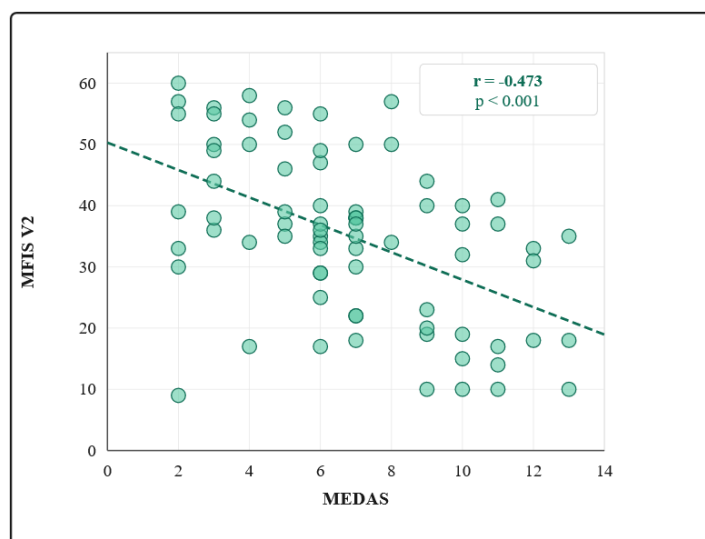
Δ change variable –разлика между променливите; Spearman r – рангов корелационен коефициент на Спирман; ns – незначимо; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Визуализация на корелациите MEDAS – EDSS и MEDAS – MFIS B2

Scatter plot анализът нагледно илюстрира отрицателните корелации между MEDAS сора и двата ключови клинични показателя. Отчетена е корелация между MEDAS и EDSS ($r = -0.350$, $p = 0.002$, $n = 76$), показваща тенденция към нарастване на MEDAS сора при пациенти с по-ниска степен на инвалидизация по EDSS (Фигура 10), и силна корелация между MEDAS и MFIS при B2 ($r = -0.473$, $p < 0.001$, $n = 76$) (Фигура 11). Пациентите с по-висока степен на придържане към диетата демонстрират значимо по-ниски стойности на умора след тримесечното проследяване. Разпръскването на точките около регресионната линия отразява индивидуалната вариабилност, характерна за клиничните проучвания при МС.



Фигура 10. Скатерограма с регресионна линия на корелация между MEDAS и EDSS ($r = -0.350$, $p = 0.002$, $n = 76$)



Фигура 11. Скатерограма с регресионна линия на корелация между MEDAS и MFIS B2 ($r=-0.473$, $p<0.001$, $n=76$)

5. Разширен анализ по MEDAS групи – Kruskal-Wallis и post-hoc тест

Kruskal-Wallis анализ

За оценка на разликите в клиничните показатели между трите групи по ниво на придържане към препоръчаната диета е приложен тестът на Kruskal-Wallis. Групите са формирани въз основа на MEDAS скорa ($\text{mean} \pm \text{SD}$): нисък (0–5, $n=25$), среден (6–9, $n=34$) и висок (10–14, $n=17$). Резултатите са представени в Таблица 13.

Статистически значими разлики между групите са установени за четири от показателите: EDSS ($H=10.883$, $p=0.004$), FSMC при B2 ($H=11.959$, $p=0.003$), MFIS при B1 ($H=12.615$, $p=0.002$) и MFIS при B2 ($H=18.629$, $p<0.001$). Не са установени значими разлики по отношение на BMI, липидния профил, CRP или показателите на телесния състав между трите групи, което предполага, че придържането към АСМД влияе основно върху неврологичните и функционални показатели, а не върху метаболитните параметри в краткосрочен план.

Таблица 13. Клинични показатели по MEDAS групи (Kruskal-Wallis Test, $n=76$)

Показател	Нисък ($n=25$) Mean $\pm$ SD	Среден ($n=34$) Mean $\pm$ SD	Висок ($n=17$) Mean $\pm$ SD	p	sig.
EDSS	3.68 $\pm$ 1.22	3.87 $\pm$ 1.51	2.59 $\pm$ 0.85	0.004	**
FSMC B1	57.28 $\pm$ 12.58	52.26 $\pm$ 6.95	47.76 $\pm$ 12.24	0.074	ns
FSMC B2	54.68 $\pm$ 10.50	47.85 $\pm$ 6.43	42.00 $\pm$ 13.87	0.003	**
MFIS B1	46.32 $\pm$ 13.29	38.76 $\pm$ 10.81	30.24 $\pm$ 13.54	0.002	**
MFIS B2	43.56 $\pm$ 13.01	34.21 $\pm$ 11.34	24.53 $\pm$ 11.48	<0.001	***
BMI B1	24.13 $\pm$ 3.73	25.63 $\pm$ 5.18	23.34 $\pm$ 4.35	0.488	ns

Chol B1	5.64±1.15	5.08±1.07	4.92±1.35	0.069	ns
Chol B2	5.38±0.94	5.14±0.99	4.64±1.05	0.076	ns
LDL B1	2.82±1.13	2.60±0.92	2.79±1.07	0.864	ns
HDL B1	1.60±0.44	1.49±0.47	1.46±0.41	0.465	ns
CRP B1	3.00±4.04	3.41±9.37	3.99±7.44	0.455	ns
TM % B1	26.57±5.97	29.35±7.12	25.61±7.03	0.202	ns
BM % B1	5.78±2.32	6.60±3.59	5.03±3.39	0.298	ns
TB % B1	47.28±5.11	46.32±4.79	49.59±4.99	0.077	ns
MM B1	43.38±7.72	44.96±9.02	46.34±7.98	0.501	ns
DHA B1	1009.78±879.77	1179.88±1053.35	799.66±777.43	0.670	ns

ns — незначимо; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Post-hoc анализ (Mann-Whitney U с Bonferroni корекция)

За идентифициране на конкретните междугрупови разлики е проведен post-hoc анализ чрез двойни сравнения с теста на Mann-Whitney U и корекция на Bonferroni (коригирана алфа=0.017). Резултатите са представени в Таблица 14.

Таблица 14. Post-hoc анализ на значимите показатели по MEDAS групи (Mann-Whitney U + Bonferroni корекция)

Показател	Нисък vs Среден	Нисък vs Висок	Среден vs Висок
EDSS	p=0.710 ns	p=0.003 *	p=0.003 *
FSMC B2	p=0.005 *	p=0.004 *	p=0.164 ns
MFIS B1	p=0.013 *	p=0.002 *	p=0.043 ns
MFIS B2	**p=0.004 ***	**p<0.001 ***	**p=0.011 ***

Значимо при $p < 0.017$ (Bonferroni корекция); ns — незначимо; * значимо

Post-hoc анализът разкрива клинично важни разлики между групите. За EDSS значимите разлики са между нисък и висок MEDAS ($p=0.003$) и между среден и висок MEDAS ($p=0.003$), докато ниският и средният MEDAS не се различават значимо ($p=0.710$). Анализът идентифицира по-доброто придържане към АСМД от страна на пациентите с по-ниска степен на инвалидизация, отчетена при B1 (MEDAS 10–14, EDSS 2.59). За MFIS, при B2 са установени значими разлики между резултатите в трите групи: нисък vs среден ($p=0.004$), нисък vs висок ($p<0.001$) и среден vs висок ($p=0.011$). Това е единственият показател с пълна тристепенна дозозависима значимост, при която всяко стъпало на диетично придържане е свързано с клинично значимо по-ниска умора при B2 (43.56 → 34.21 → 24.53 точки). Тези резултати са най-убедителното доказателство в настоящото проучване за дозозависим ефект на СМД върху умората при ПРМС. За FSMC при B2 и MFIS при B1, значими разлики се установяват между

групите с ниски и средни, и ниски и високи резултати, но отсъстват между групите със средни и високи резултати. Това предполага наличието на прагов ефект, при който преходът от ниска към поне средна степен на придържане към диетата носи измеримо клинично подобрене, докато допълнителното преминаване към висока степен не добавя статистически значима разлика по тези скали.

6. Полови различия в клиничните показатели (Mann-Whitney U Test)

Анализът на половите различия е проведен чрез теста на Mann-Whitney U за независими извадки. Резултатите са представени в Таблица 15 и Таблица 16.

Демографски и клинични показатели по пол

Не са установени статистически значими полови различия по отношение на възрастта (мъже: 45.0 ± 7.6 г.; жени: 46.0 ± 7.8 г.; $p=0.645$), давността на заболяването (9.4 ± 8.4 г. спрямо 9.6 ± 7.0 г.; $p=0.619$), броя на пристъпите (5.7 ± 4.4 спрямо 5.3 ± 3.6 ; $p=0.883$), степента на инвалидизация по EDSS (3.54 ± 1.56 спрямо 3.50 ± 1.23 ; $p=0.979$) и MEDAS резултатите (6.62 ± 3.17 спрямо 6.90 ± 3.03 ; $p=0.659$), което свидетелства за добро полово разпределение по отношение на основните клинични показатели.

Разпределението по EDSS категории е представено в Таблица 15. Мъжете по-често попадат в категорията с по-нискостепенно увреждане (EDSS 0–2): м/ж 10 (29.4%) спрямо 5 (11.9%), докато при жените преобладават по-високите резултати (EDSS 2.5–4): ж/м 29 (69.0%) спрямо 15 (44.1%).

Таблица 15. EDSS и MEDAS категории по пол (n=76)

Показател	Категория	Мъже n (%)	Жени n (%)
EDSS	0–2	10 (29.4%)	5 (11.9%)
	2.5–4	15 (44.1%)	29 (69.0%)
	4.5–6	6 (17.6%)	6 (14.3%)
	>6	3 (8.8%)	2 (4.8%)
MEDAS	Нисък (0–5)	14 (41.2%)	11 (26.2%)
	Среден (6–9)	12 (35.3%)	22 (52.4%)
	Висок (10–14)	8 (23.5%)	9 (21.4%)

Телесен състав и антропометрични показатели по пол

Установени са значими полови различия в показателите на телесния състав. Мъжете имат значимо по-висок BMI при B1 (25.41 ± 3.10 спрямо 23.99 ± 5.49 kg/m²; $p=0.019$) и B2 (24.91 ± 3.11 спрямо 23.56 ± 5.28 kg/m²; $p=0.031$), по-висока мускулна маса (49.21 ± 8.65 срещу 41.14 ± 6.11 kg; $p<0.001$) и по-висок процент телесна вода ($48.74 \pm 4.52\%$ спрямо $46.25 \pm 5.21\%$; $p=0.017$). Жените имат значимо по-висок процент телесни мазнини при B1 ($29.73 \pm 7.68\%$ срещу $24.96 \pm 4.51\%$; $p=0.003$) и B2 ($29.02 \pm$

7.36% спрямо $23.90 \pm 4.51\%$; $p=0.002$), което отразява характерните полови-специфични разлики в разпределението на мастната тъкан. Висцералните мазнини са значимо по-високи при мъжете при B1 ($7.42 \pm 3.11\%$ спрямо $4.87 \pm 2.82\%$; $p<0.001$) и B2 ($6.88 \pm 2.78\%$ спрямо $4.73 \pm 2.64\%$; $p=0.001$).

Умора и биохимични показатели по пол

Не са установени значими полови различия по отношение на умората по FSMC (B1: 51.88 ± 12.56 спрямо 53.74 ± 9.18 ; $p=0.211$) и MFIS (B1: 39.24 ± 14.23 спрямо 39.43 ± 13.06 ; $p=0.754$), нито при B2 ($p=0.790$ и $p=0.766$ съответно). При жените са отчетени значимо по-високи нива на HDL холестерол (1.63 ± 0.47 спрямо 1.37 ± 0.36 mmol/L; $p=0.032$), което е в съответствие с известните полови-специфични разлики в липидния профил. Интересна находка при жените са значимо по-високите нива на ДНА при B1 (1289.81 ± 998.26 срещу 720.38 ± 768.66 $\mu\text{g/mL}$; $p=0.005$), което може да отразява разлики в хранителното поведение или метаболизма на омега-3 PUFAs (Таблица 16).

Таблица 16. Полови различия в клиничните и антропометричните показатели (Mann-Whitney U Test, $n=76$)

Показател	Мъже (Mean $\pm$ SD)	Жени (Mean $\pm$ SD)	p	sig.
Възраст (г.)	45.0 ± 7.6	46.0 ± 7.8	0.645	ns
Давност на MC (г.)	9.4 ± 8.4	9.6 ± 7.0	0.619	ns
Брой пристъпи (n)	5.7 ± 4.4	5.3 ± 3.6	0.883	ns
EDSS	3.54 ± 1.56	3.50 ± 1.23	0.979	ns
MEDAS	6.62 ± 3.17	6.90 ± 3.03	0.659	ns
BMI B1 (kg/m^2)	25.41 ± 3.10	23.99 ± 5.49	0.019	*
BMI B2 (kg/m^2)	24.91 ± 3.11	23.56 ± 5.28	0.031	*
FSMC B1	51.88 ± 12.56	53.74 ± 9.18	0.211	ns
FSMC B2	48.29 ± 12.97	49.19 ± 8.84	0.790	ns
MFIS B1	39.24 ± 14.23	39.43 ± 13.06	0.754	ns
MFIS B2	34.79 ± 14.28	35.38 ± 13.43	0.766	ns
HDL B1 (mmol/L)	1.37 ± 0.36	1.63 ± 0.47	0.032	*
TM% B1	24.96 ± 4.51	29.73 ± 7.68	0.003	**
TM% B2	23.90 ± 4.51	29.02 ± 7.36	0.002	**
BM% B1	7.42 ± 3.11	4.87 ± 2.82	<0.001	***
BM% B2	6.88 ± 2.78	4.73 ± 2.64	0.001	**
TB% B1	48.74 ± 4.52	46.25 ± 5.21	0.017	*
MM B1 (kg)	49.21 ± 8.65	41.14 ± 6.11	<0.001	***
DNA B1 ($\mu\text{g/mL}$)	720.38 ± 768.66	1289.81 ± 998.26	0.005	**
EPA B1 ($\mu\text{g/mL}$)	1237.85 ± 157.73	1188.98 ± 201.39	0.409	ns

ns — незначимо; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

7. Анализ на телесния състав

Промени в показателите на телесния състав между двете визити

Телесният състав е оценен чрез биоимпедансометрия (Tanita) при B1 и B2. Резултатите от сравнителния анализ са представени в Таблица 17.

Установени са статистически значими подобрения в четири от седемте изследвани показатели. Процентът телесни мазнини намалява значимо от $27.60 \pm 6.85\%$ на $26.73 \pm 6.72\%$ ($\Delta = -0.87\%$; $p < 0.001$), като подобрение е отчетено при 68.4% от пациентите. Висцералните мазнини намаляват от $5.99 \pm 3.20\%$ на $5.71 \pm 2.91\%$ ($\Delta = -0.28\%$; $p = 0.001$), а делът на пациентите с висцерални мазнини над нормата ($\geq 9\%$) намалява от 18.7% ($n=14$) на 15.8% ($n=12$). Телесната вода нараства значимо от $47.37 \pm 5.04\%$ на $49.28 \pm 4.87\%$ ($\Delta = +1.91\%$; $p < 0.001$), като 77.6% от пациентите показват подобрение и това е най-високият процент на увеличение сред изследваните биоимпедансни показатели. При 65.8% от пациентите се отчита нарастване на мускулната маса от 44.75 ± 8.35 на 45.62 ± 8.22 kg ($\Delta = +0.87$ kg; $p = 0.002$). Не са установени значими промени в костната маса ($p = 0.142$) и базалния метаболизъм ($p = 0.310$).

Таблица 17. Показатели на телесния състав (Tanita) при B1 и B2 (Wilcoxon Signed-Rank Test, $n=76$)

Показател	B1 Mean $\pm$ SD	B2 Mean $\pm$ SD	Δ	p	sig.	% подобрени
ТМ %	27.60 $\pm$ 6.85	26.73 $\pm$ 6.72	-0.87	<0.001	***	68.4%
ВМ %	5.99 $\pm$ 3.20	5.71 $\pm$ 2.91	-0.28	0.001	***	38.7%
ТВ %	47.37 $\pm$ 5.04	49.28 $\pm$ 4.87	+1.91	<0.001	***	77.6%
ММ (kg)	44.75 $\pm$ 8.35	45.62 $\pm$ 8.22	+0.87	0.002	**	65.8%
КМ (kg)	2.75 $\pm$ 0.54	2.74 $\pm$ 0.53	-0.02	0.142	ns	13.2%
БМ (kcal)	1423.37 $\pm$ 302.28	1437.86 $\pm$ 278.70	+14.49	0.310	ns	47.4%
Мет. възраст	44.45 $\pm$ 11.98	44.18 $\pm$ 11.99	-0.26	0.015	*	32.9%

ns – незначимо; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Разпределение по референтни стойности

Диапазонът на телесните мазнини е 9.0–44.8% (Ме 26.4%, IQR 22.5–30.9%) при B1 и 10.0–41.2% (Ме 25.6%, IQR 21.2–31.5%) при B2, с тенденция към понижение на медианата. За висцералните мазнини, диапазонът при B1 е 1.0–15.5% (Ме 5.0%, IQR 3.5–7.8%), като 14/76 пациенти (18.4%) имат стойности над нормата ($\geq 9\%$), докато при B2 този дял намалява до 12/76 (15.8%) (Ме 5.5%, IQR 3.5–7.1%). По отношение на телесната вода, диапазонът при B1 е 38.6–62.1% (Ме 47.7%, IQR 44.2–50.6%), а при B2

– 39.1–60.7% (Me 49.8%, IQR 45.4–52.6%), което отразява тенденция към подобрене на хидратационния статус. Диапазонът на мускулната маса при B1 е 25.8–73.4 kg (Me 43.3 kg, IQR 40.6–48.4 kg), а при B2 е 27.9–75.6 kg (Me 44.4 kg, IQR 40.5–49.5 kg).

Корелации на телесния състав с MEDAS, EDSS и умора

Не са установени значими корелации между показателите на телесния състав при B1 и MEDAS, EDSS или MFIS при B1. Установена е значима корелация между MEDAS и промяната във висцералните мазнини (ΔBM : $r = -0.343$, $p = 0.002$), което подкрепя тезата, че придържането към АСМД оказва отчетливо влияние върху динамиката на висцералната мастна тъкан в хода на проследяването. Значими подобрения са регистрирани в 5 от 7 биоимпедансни показателя – телесни мазнини, висцерални мазнини, телесна вода, мускулна маса и метаболитна възраст, при $p < 0.05$ (Таблица 17). Най-висок дял пациенти с индивидуално подобрене в благоприятна посока е отчетен за телесната вода (77.6%), следван от телесните мазнини (68.4%) и мускулната маса (65.8%). Броят на пациентите с наднормени висцерални мазнини ($\geq 9\%$) намалява от 14/76 (18.4%) при B1 до 12/76 (15.8%) при B2.

8. Анализ на серумни биомаркери (липиден профил, CRP, IL-17A, омега-3 PUFAs)

Липиден профил

Липидният профил е изследван при 67 (88.2%) пациенти (29 мъже/38 жени) при двете визити (Таблица 18). Не са установени статистически значими промени в нито един от показателите на липидния профил между B1 и B2 (Wilcoxon signed-rank test).

Корелационният анализ разкрива значима отрицателна корелация между MEDAS и общия холестерол при B1 ($r = -0.330$, $p = 0.006$), което предполага, че по-доброто придържане към АСМД е свързано с по-ниски изходни нива на холестерол. По отношение на MEDAS групите, пациентите с нисък MEDAS имат най-висок среден холестерол при B1 (5.49 mmol/L), следвани от тези с висок MEDAS (5.14 mmol/L) и среден MEDAS (4.40 mmol/L), като разликата между групите достига статистическа значимост (Kruskal-Wallis, $p = 0.012$). Общият холестерол демонстрира тенденция към намаление ($\Delta = -0.13$ mmol/L), която не достига статистическа значимост ($p = 0.053$). В сранителен аспект, LDL остава практически непроменен ($\Delta = -0.02$ mmol/L; $p = 0.864$), а триглицеридите са стабилни ($\Delta = -0.01$ mmol/L; $p = 0.492$). Като цяло, при HDL се отчита минимално повишение ($\Delta = +0.04$ mmol/L; $p = 0.272$), но следва да се отбележи, че броят на пациентите с понижен HDL (< 1.0 mmol/L при мъже, < 1.2 mmol/L при жени) се увеличава от 10 (14.9%) при B1 на 14 (20.9%) при B2. Анализът по пол показва, че това увеличение се дължи изцяло на мъжете, при които делът на понижен HDL нараства от 8.8% ($n = 3$) на 20.6% ($n = 7$) при B2, докато при жените стойността остава непроменена

16.7% (n=7) и при двете визити. Тенденцията към намаление на HDL при мъжете, макар и статистически незначима, изисква внимание при по-дългосрочно проследяване, тъй като ниският HDL е независим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания..

Таблица 18. Липиден профил при B1 и B2 (Wilcoxon Signed-Rank Test, n=67)

Показател	B1 Mean±SD	B2 Mean±SD	B1 Me	B1 IQR	B2 Me	B2 IQR	Δ	p	sig.
Chol	5.24±1.19	5.11±1.01	5.23	4.38–6.02	5.08	4.42–5.79	–0.13	0.053	ns
LDL	2.73±1.03	2.71±0.97	2.48	2.05–3.45	2.43	1.94–3.63	–0.02	0.864	ns
HDL	1.52±0.44	1.56±0.51	1.45	1.23–1.87	1.45	1.19–1.91	+0.04	0.272	ns
TGL	1.28±0.70	1.27±0.72	1.03	0.81–1.56	1.07	0.83–1.51	–0.01	0.492	ns

Mean±SD – средна стойност ± стандартно отклонение; Me – медиана; IQR – интерквартилен диапазон (25-ти–75-ти персентил). Wilcoxon Signed-Rank Test, n=67.

С-реактивен протеин

С-реактивният протеин е изследван при 68 пациенти. При B1 средната стойност е 3.40 ± 7.31 mg/L (медиана 0.95 mg/L, IQR 0.42–3.15), а при B2 – 2.10 ± 2.22 mg/L (Me 1.22 mg/L, IQR 0.60–2.73). Въпреки наблюдаваното абсолютно намаление в средните стойности, разликата не достига статистическа значимост (Wilcoxon $p=0.174$). Клинично значима е находката, че делът на пациентите с повишен CRP (>5.0 mg/L) намалява със 7.3 процентни пункта – от 17.6% (n=12) при B1, на 10.3% (n=7) при B2, въпреки липсата на статистическа значимост в сдвоения анализ. Не е установена значима корелация между MEDAS и CRP ($r=+0.032$, $p=0.798$).

Интерлевкин-17А

IL-17A е изследван при 30 пациенти (B1) и при 15 пациенти (B2), поради ограничена наличност на материал. Сдвоеният анализ е проведен върху 15 пациенти с документиран данни и при двете визити (Таблица 19). При B1 средната стойност е 118.58 ± 33.64 pg/mL (Me 116.04 pg/mL), а при B2 – 17.63 ± 15.63 pg/mL (Me 18.21 pg/mL). Установеното намаление на IL-17A е високостепенно и статистически значимо (Wilcoxon $p<0.001$) при всички изследвани пациенти. Абсолютната промяна ($\Delta=-100.95$ pg/mL) представлява редукция от над 85% спрямо изходните стойности. Въпреки малкия размер на субгрупата, тази находка е клинично значима и предполага изразен противовъзпалителен ефект на диетичната интервенция върху Th17-медираното възпаление.

Омега-3 PUFA (EPA и DHA)

От омега-3 PUFA, EPA е изследвана при 47 пациенти, а DHA – при 48 (Таблица 19). Резултатите на EPA демонстрират несигнификантна тенденция към нарастване (1179.0 ± 196.8 срещу 1219.5 ± 220.4 µg/mL; $\Delta=+40.5$ µg/mL; $p=0.102$). При DHA се

отчита значимо нарастване от 1056.9 ± 923.0 на 1381.0 ± 967.8 $\mu\text{g/mL}$ ($\Delta=+324.1$ $\mu\text{g/mL}$; $p=0.003$), с 60.5%увеличение на медианните стойности (796.5 спрямо 1278.5 $\mu\text{g/mL}$). Тази находка е клинично значима и може да отразява промени в хранителното поведение и консумацията на риба и морски дарове в хода на проследяването.

Таблица 19. CRP, IL-17A и омега-3 показатели при B1 и B2

Показател	N	B1 Mean $\pm$ SD	B2 Mean $\pm$ SD	B1Me	B2 Me	p	sig.
CRP (mg/L)	68	3.40 $\pm$ 7.31	2.10 $\pm$ 2.22	0.95	1.22	0.174	ns
IL-17A (pg/mL)	15	118.58 $\pm$ 33.64	17.63 $\pm$ 15.63	116.04	18.21	<0.001	***
EPA ($\mu\text{g/mL}$)	47	1179.0 $\pm$ 196.8	1219.5 $\pm$ 220.4	1221.0	1285.0	0.102	ns
DHA ($\mu\text{g/mL}$)	48	1056.9 $\pm$ 923.0	1381.0 $\pm$ 967.8	796.5	1278.5	0.003	**

ns – незначимо; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$

От промените в телесния състав, особено значими са тенденцията за намаление на общия холестерол ($p=0.053$), изразеното сигнификантно намаление на IL-17A (–85%, $p<0.001$) при всички пациенти от изследваната подгрупа, и значимото нарастване на DHA (Me +60%, $p=0.003$).

9. Анализ на витални показатели: кръвно налягане, пулс и дихателна честота

Кръвно налягане

Кръвното налягане (BP) е оценено категориално при двете визити при всички пациенти с ПРМС ($n=76$). Предвид основния период на проучването 2020–2025 г., диагностичните прагове на BP по метод на измерване в лекарски кабинет са съобразени с насоките на Европейското кардиологично дружество ESC/ESH 2018 г. (Williams B et al., Eur Heart J 2018).

Разпределението по категории и промените между B1 и B2 са представени в Таблица 20. При началната визита B1, оптимално кръвно налягане имат 27 пациенти (35.5%), нормално – 30 (39.5%), високо нормално – 17 (22.4%) и високо (хипертония) – 2 (2.6%). При B2 се наблюдава статистически незначима тенденция (Wilcoxon $p=0.284$) към подобрение, като делът на пациентите с високо нормално кръвно налягане намалява от 22.4% на 19.7%, а с високо – от 2.6% на 1.3%.

Анализът на индивидуалните промени показва, че при 63 пациенти (84.0%) категорията на BP остава непроменена, при 8 (10.7%) се наблюдава подобрение (преминаване в по-ниска категория), а при 4 (5.3%) – влошаване. Анализът по пол разкрива значима разлика в разпределението при B1 – при жените по-висок е делът на пациентите с оптимално BP (50.0% спрямо 17.6% при мъжете), докато мъжете по-често попадат в категорията на високо нормално BP (35.3% спрямо 11.9%).

Установена е значима положителна корелация между EDSS и категорията на кръвното налягане ($r=+0.234$, $p=0.042$), предполагаща, че по-тежката степен на увреждане е свързана с по-неблагоприятен хемодинамичен профил по отношение на ВР. В MEDAS групите, пациентите с високо придържане към АСМД (82.4%) по-често имат оптимално или нормално ВР, в сравнение с пациентите, съобщаващи ниски (76.0%) и средни MEDAS резултати (70.6%), макар разликата да не е статистически значима.

Таблица 20. Разпределение по категории на кръвното налягане (B1 и B2, n=76)

Категория (mmHg)	B1 n (%)	B2 n (%)	Промяна
Оптимално	27 (35.5%)	28 (36.8%)	+1
Нормално	30 (39.5%)	31 (40.8%)	+1
Високо нормално	17 (22.4%)	15 (19.7%)	-2
Високо	2 (2.6%)	1 (1.3%)	-1
<i>Wilcoxon p=0.284 (ns)</i>			

Пулс

Пулсовата честота остава стабилна между двете визити – 68.37 ± 5.44 уд./мин при B1 спрямо 68.49 ± 5.19 уд./мин при B2 ($\Delta=+0.12$ уд./мин; Wilcoxon $p=0.693$). Диапазонът при B1 е 58–85 уд./мин, а при B2 е 59–84 уд./мин, с непроменена медиана от 68 уд./мин при двете измервания (Таблица 21). Установена е значима разлика по пол: мъжете имат значимо по-висока пулсова честота при B1 (69.9 ± 4.7 срещу 67.2 ± 5.8 уд./мин; Mann-Whitney $p=0.012$). Не са установени значими корелации между пулса и MEDAS ($r=-0.003$, $p=0.976$) или EDSS ($r=-0.114$, $p=0.326$).

Дихателна честота

Дихателната честота показва статистически значимо нарастване между двете визити – от 16.36 ± 0.76 на 16.66 ± 0.74 вд./мин (Wilcoxon $p=0.002$). Медианата нараства от 16 на 17 вд./мин, в диапазон 15–18 вд./мин при B1. Въпреки статистическата значимост, абсолютната промяна ($\Delta=+0.30$ вд./мин) е клинично незначима (Таблица 21). Установена е слаба, но значима положителна корелация между MEDAS и дихателната честота ($r=+0.242$, $p=0.035$), която вероятно отразява индивидуалните физиологични показатели и други замъгляващи фактори при пациентите с по-високи резултати на придържане към диетата, а не патологична промяна.

Таблица 21. Пулс и дихателна честота при B1 и B2 (n=76)

Показател	B1 Mean $\pm$ SD	Me B1	B2 Mean $\pm$ SD	Me B2	p	Sig.
СЧ	68.37 $\pm$ 5.44	68.0	68.49 $\pm$ 5.19	68.0	0.693	ns
ДЧ	16.36 $\pm$ 0.76	16.0	16.66 $\pm$ 0.74	17.0	0.002	**

ns — незначимо; ** $p < 0.01$

10. Многофакторен логистичен регресионен анализ

За оценка на независимия принос на основните демографски и клинични фактори върху клинично значимите изходи от диетичната интервенция е приложен бинарен логистичен регресионен анализ. Изчислени са унивариантните и мултивариантните Odds Ratios (OR / aOR) с 95% доверителни интервали (CI). Включването на предикторите в мултивариантните модели е извършено при спазване на правилото за минимум 8–10 събития на предиктор (Peduzzi et al. 1996). Резултатите са представени в Таблици 22–25.

Модел 1: Подобрене на умората по FSMC (MCID $\geq$ 4 точки). При мултивариантен анализ, контролиран за MEDAS, EDSS и възраст, нито един от изследваните предиктори не достига статистическа значимост. Граничен ефект се наблюдава за женския пол (aOR = 2.60; 95% CI 0.97–6.98; $p = 0.057$) и EDSS (унивариантно: OR = 0.70; 95% CI 0.49–0.99; $p = 0.045$), който губи значимост след контрол за останалите променливи. Тези резултати предполагат, че подобренето на FSMC се проявява относително равномерно при всички пациенти, без идентифициран специфичен предиктор. Моделът има умерена дискриминативна способност (AUC = 0.718) (Таблица 22).

Таблица 22. Логистична регресия за клинично значимо подобрене на умората по FSMC (MCID $\geq$ 4 точки)

Предиктор	Унивариантен анализ			Мултивариантен анализ (Adjusted)		
	OR	95% CI	p	aOR	95% CI	p
MEDAS скор (на 1 точка)	1.13	0.97–1.32	0.1197	1.06	0.89–1.26	0.5046
EDSS (на 1 точка)	0.70	0.49–0.99	0.0454 *	0.74	0.50–1.09	0.1329
Възраст (на 1 година)	0.95	0.89–1.01	0.0897	0.95	0.89–1.02	0.1386
Женски пол	2.32	0.92–5.85	0.0741	2.60	0.97–6.98	0.0571
Висше образование	1.20	0.40–3.65	0.7444	—	—	—

OR – odds ratio (унивариантен); aOR – adjusted odds ratio (мултивариантен, контролиран за останалите предиктори); 95% CI – 95% доверителен интервал. ns – незначимо ($p \geq 0.05$); * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Модел 2: Подобрене на умората по MFIS (MCID $\geq$ 4 точки). MEDAS скорът е единственият статистически значим независим предиктор на клинично значимото подобрене по MFIS (aOR = 1.22; 95% CI 1.02–1.45; $p = 0.027$), демонстриращ, че всяка допълнителна точка на придържане към АСМД е свързана с 22% по-висок шанс за клинично значимо подобрене на умората. Тази находка остава статистически значима след контрол за EDSS, възраст и пол, което потвърждава независимия дозозависим

ефект на придържането към АСМД върху влиянието на умората при ПРМС (Таблица 23).

Таблица 23. Логистична регресия за клинично значимо подобрене на умората по MFIS (MCID ≥ 4 точки)

Предиктор	Унивариантен анализ			Мултивариантен анализ (Adjusted)		
	OR	95% CI	p	aOR	95% CI	p
MEDAS скор (на 1 точка)	1.21	1.03–1.42	0.0213 *	1.22	1.02–1.45	0.0274 *
EDSS (на 1 точка)	0.87	0.63–1.22	0.4183	1.00	0.69–1.43	0.9827
Възраст (на 1 година)	0.99	0.94–1.05	0.8164	1.01	0.95–1.08	0.7556
Женски пол	0.96	0.38–2.37	0.9222	0.89	0.34–2.30	0.8041
Висше образование	2.06	0.64–6.65	0.2275	–	–	–

n = 76, брой събития = 42 (55.3%); *ns* – незначимо ($p \geq 0.05$); * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Модел 3: Високо придържане към АСМД (MEDAS ≥ 10 точки).

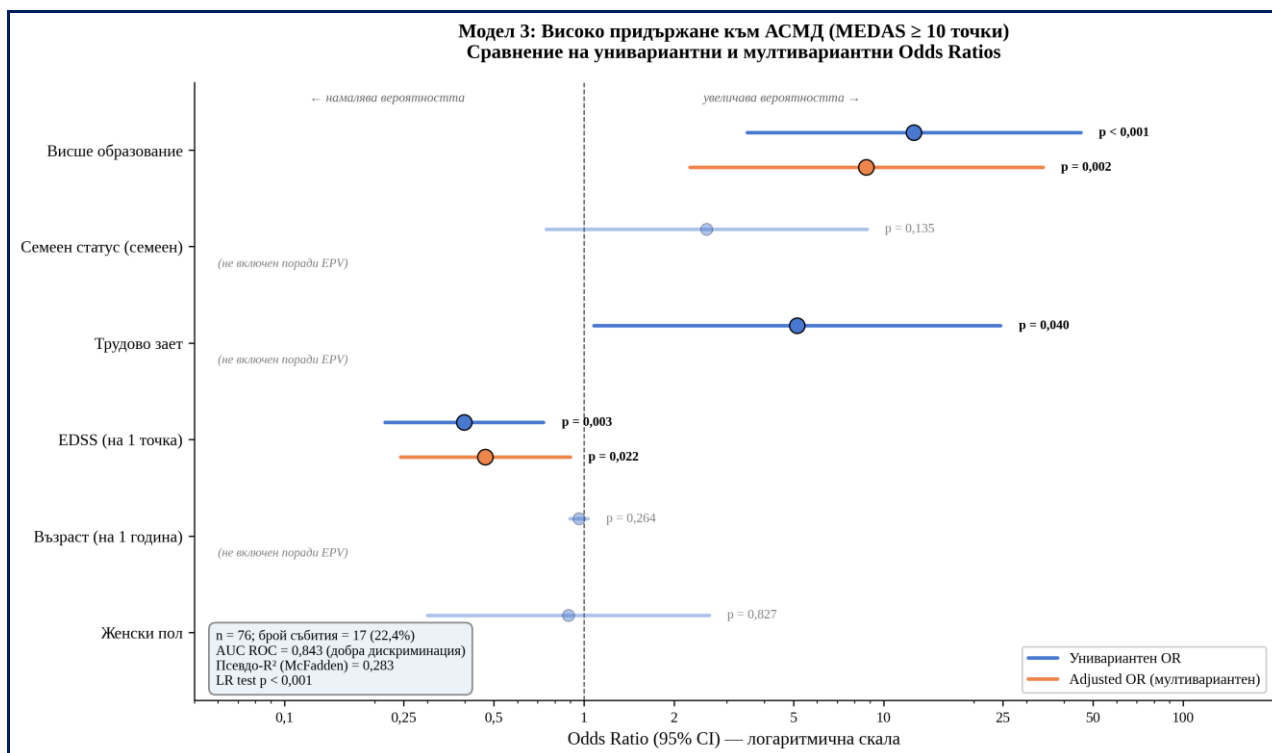
Този модел демонстрира най-силна дискриминативна способност (AUC = 0.843; псевдо- R^2 = 0.283; LR test $p < 0.001$), и идентифицира два независими предиктора. Висшето образование е най-силният предиктор на високо придържане към АСМД – пациентите с висше образование имат 8,75 пъти по-голяма вероятност за високо придържане спрямо тези с по-ниско образование (aOR = 8.75; 95% CI 2.25–34.00; $p = 0.002$), независимо от EDSS. Степента на инвалидизация е значим обратен предиктор – всяка допълнителна точка по EDSS намалява шанса за високо придържане с приблизително 53% (aOR = 0.47; 95% CI 0.24–0.90; $p = 0.022$). Унивариантно, и трудовата заетост е значим предиктор (OR = 5.14; 95% CI 1.08–24.58; $p = 0.040$), но не е включена в мултивариантния модел поради ограничението от 10 EPV ($n = 17$ събития). Семейният статус и възрастта не се очертават като независими предиктори (Таблица 24).

Таблица 24. Логистична регресия за високо придържане към АСМД (MEDAS ≥ 10 точки)

Предиктор	Унивариантен анализ			Мултивариантен анализ (Adjusted)		
	OR	95% CI	p	aOR	95% CI	p
Висше образование	12.62	3.50–45.51	0.0001 ***	8.75	2.25–34.00	0.0017 **
Семеен статус (семеен)	2.56	0.75–8.79	0.1350	–	–	–
Трудово зает	5.14	1.08–24.58	0.0402 *	–	–	–
EDSS (на 1 точка)	0.40	0.22–0.73	0.0030 **	0.47	0.24–0.90	0.0225 *
Възраст (на 1 година)	0.96	0.90–1.03	0.2644	–	–	–

n = 76, брой събития = 17 (22.4%); *ns* – незначимо ($p \geq 0.05$); * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Сравнителна визуализация на унивариантните и мултивариантните Odds Ratios за всичките потенциални предиктори в Модел 3 е представена във Фигура 14.



Фигура 14. Forest plot на Модел 3: Високо придържане към АСМД, MEDAS ≥ 10 точки, със сравнение на унивариантните и мултивариантните Odds Ratios.

OR – odds ratio (унивариантен); aOR – adjusted odds ratio (мултивариантен); 95% CI – 95% доверителен интервал; EPV – events per variable (събития на предиктор); AUC – area under the curve; LR test – likelihood ratio test.

Детайлният forest plot на Модел 3 представя паралелно унивариантни Odds Ratios (сини, горен ред) и мултивариантни adjusted Odds Ratios (оранжеви, долен ред) за всеки от шестте потенциални предиктора на високо придържане към АСМД (p-стойностите са означени до съответните точки). Поради ограничението на правилото за минимум 8–10 събития на предиктор (EPV) (Peduzzi et al. 1996), при n = 17 събития в този модел, четири от променливите (семеен статус, трудова заетост, възраст, женски пол) са анализирани унивариантно и не са включени в мултивариантния модел. Висшето образование демонстрира изразена сила на ефекта в двата анализа (унивариантно OR = 12.62; мултивариантно aOR = 8.75), а EDSS се очертава като значим обратен предиктор (мултивариантно aOR = 0.47). Ключовите статистики на модела: AUC = 0.843 (добра дискриминация) и псевдо-R² = 0.283, LR test p < 0.001, също са представени във фигура 14.

Модел 4: Намаление на висцералните мазнини.

Мултивариантният анализ идентифицира три независими предиктори. По-високият MEDAS скор остава значимо асоцииран с по-голяма вероятност за намаление на висцералните мазнини (aOR = 1.24 на точка; 95% CI 1.04–1.49; p = 0.018), потвърждавайки дозозависимия ефект на придържането към АСМД върху антропометричните параметри. По-високият изходен BMI също е значим предиктор

(aOR = 1.12; 95% CI 1.00–1.26; $p = 0.049$), което може да отразява както по-голям потенциал за подобрене, така и регресия към средата при пациентите с изходно по-висок BMI. Женският пол е силен обратен предиктор (aOR = 0.27; 95% CI 0.09–0.78; $p = 0.015$) – мъжете имат 3,7 пъти по-голяма вероятност за намаление на висцералните мазнини, което е в съответствие с известните полово-специфични различия в разпределението на мастната тъкан и по-високите изходни висцерални мазнини при мъжете (Таблица 25).

Таблица 25. Логистична регресия за намаление на висцералните мазнини

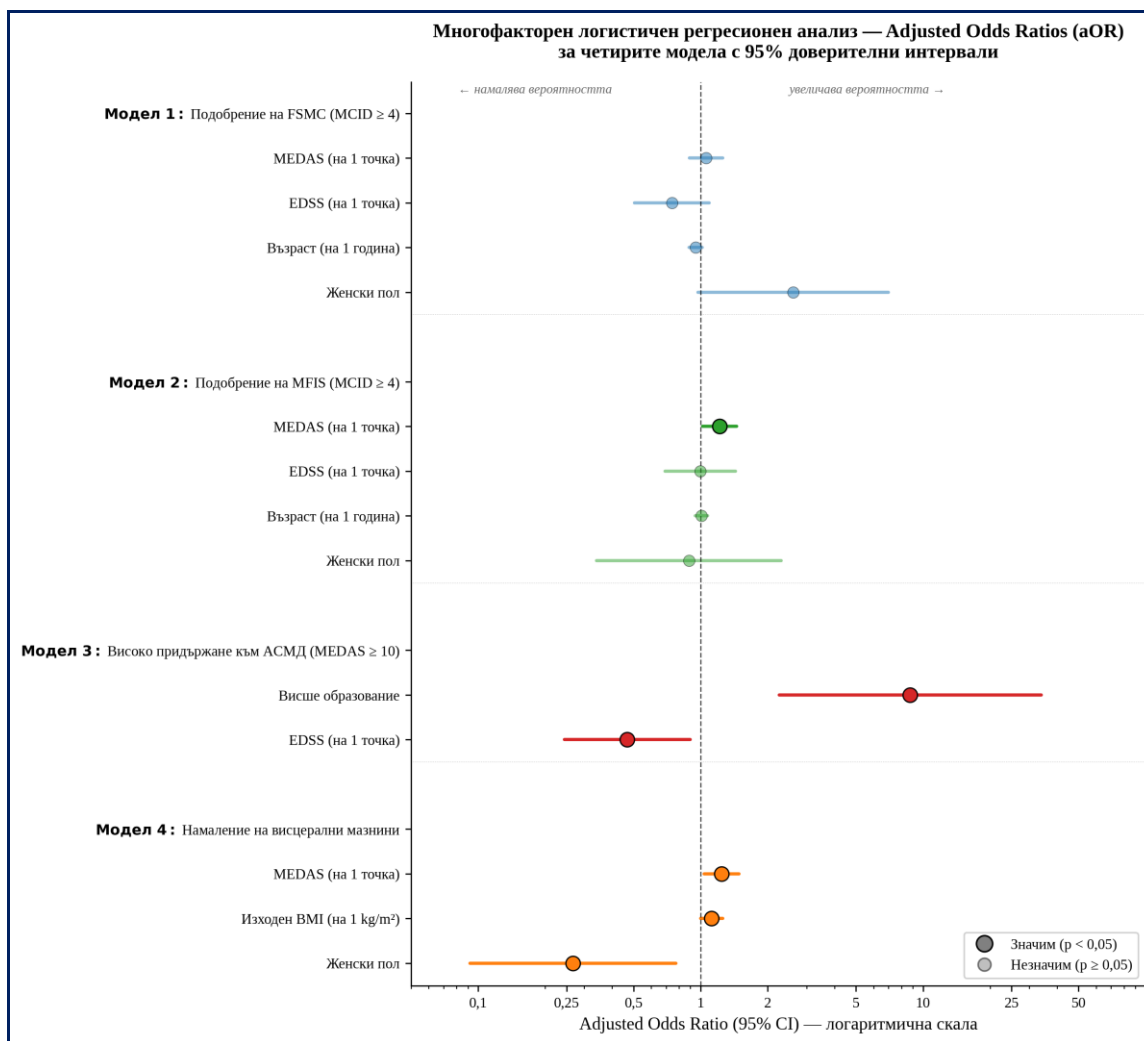
Предиктор	Унивариантен анализ			Мултивариантен анализ		
	OR	95% CI	p	aOR	95% CI	p
MEDAS скор (на 1 точка)	1.18	1.00–1.38	0.0530	1.24	1.04–1.49	0.0179 *
Изходен BMI (на 1 kg/m²)	1.12	1.00–1.25	0.0466 *	1.12	1.00–1.26	0.0490 *
Женски пол	0.30	0.11–0.78	0.0139 *	0.27	0.09–0.78	0.0153 *
Възраст (на 1 година)	0.98	0.93–1.05	0.6138	–	–	–
EDSS (на 1 точка)	0.87	0.61–1.23	0.4214	–	–	–

$n = 75$, брой събития = 29 (38.7%); ns – незначимо ($p \geq 0,05$); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Цялостната картина на установените независими предиктори в четирите регресионни модела е представена обобщено във Фигура 15, която визуализира едновременно adjusted Odds Ratios (aOR) с 95% доверителни интервали за всичките модели.

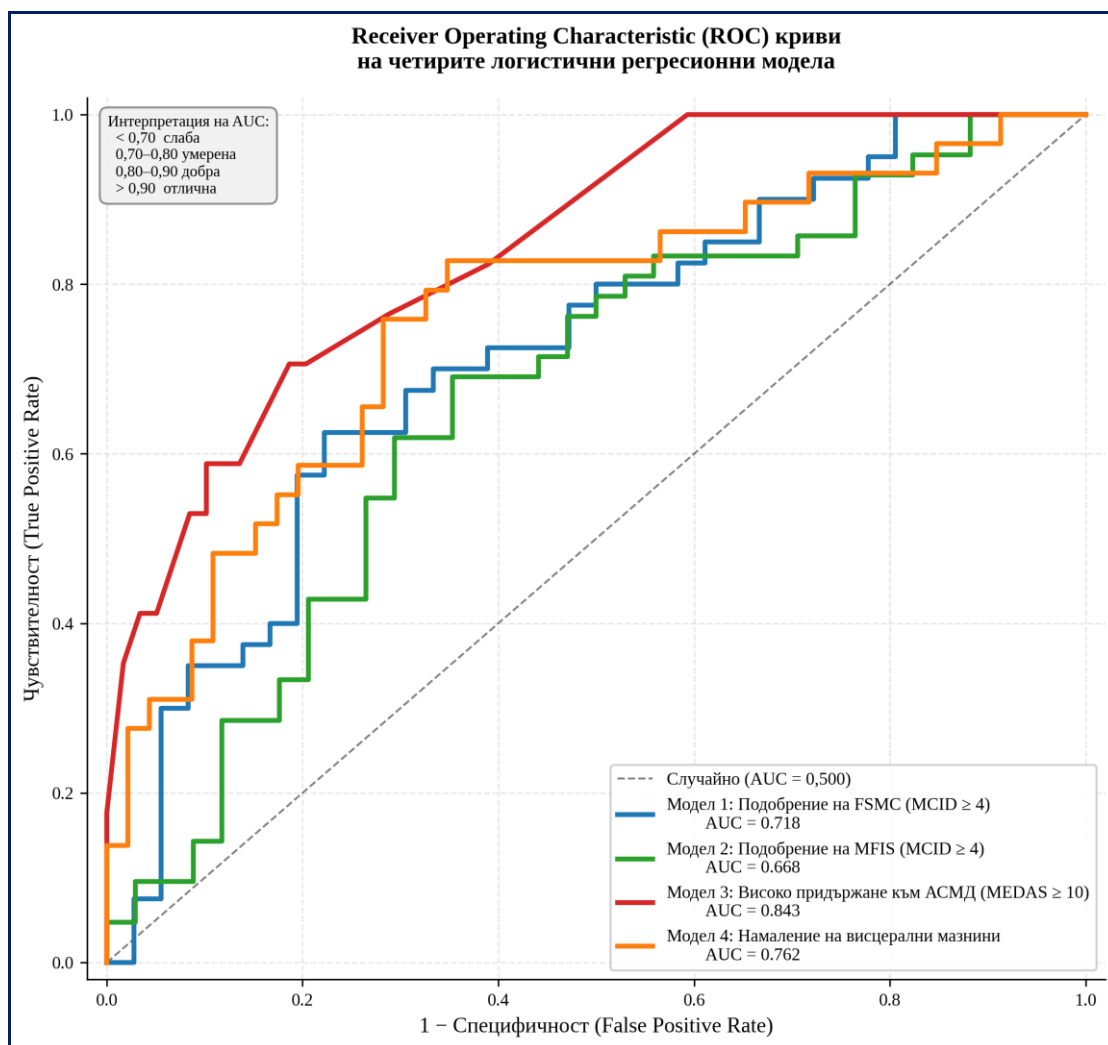
Дискриминативната способност на четирите логистични регресионни модела е представена графично чрез Receiver Operating Characteristic (ROC) криви на Фигура 16.

В обобщение, многофакторният логистичен регресионен анализ потвърждава и обогатява находките от корелационния анализ. Установено е, че по-високото придържане към АСМД (MEDAS) е независим предиктор на клинично значимото подобрене на умората по MFIS и на намалението на висцералните мазнини, дори след контрол за други клинични и демографски променливи. Същевременно, висшето образование и по-ниската степен на инвалидизация (EDSS) се очертават като най-силни независими детерминанти на високо придържане към диетичния режим, което има директни импликации за разработването на индивидуализирани стратегии за диетична подкрепа в българската популация пациенти с ПРМС.



Фигура 15. Forest plot на четирите логистични регресионни модела – adjusted Odds Ratios (aOR), 95% CI за предикторите в четирите мултивариантни логистични регресионни модела.

Точките представят OR, а хоризонталните линии – 95% CI. Статистически значимите предиктори са в по-наситен цвят и по-голяма точкова маркировка. Вертикалната пунктирна линия ($OR = 1$) маркира липсата на ефект; стойностите вляво от линията показват намаление на вероятността за изхода; стойностите вдясно – увеличение. Засилените точки и линии означават статистически значими предиктори ($p < 0,05$); по-светлите – незначими ($p \geq 0,05$). Хоризонталната ос е представена в логаритмична скала. Цветово кодиране: син – Модел 1 (FSMC); зелен – Модел 2 (MFIS); червен – Модел 3 (Високо придържане към АСМД); оранжев – Модел 4 (Висцерални мазнини).



Фигура 16. Receiver Operating Characteristic (ROC) криви на четирите логистични регресионни модела с AUC стойности.

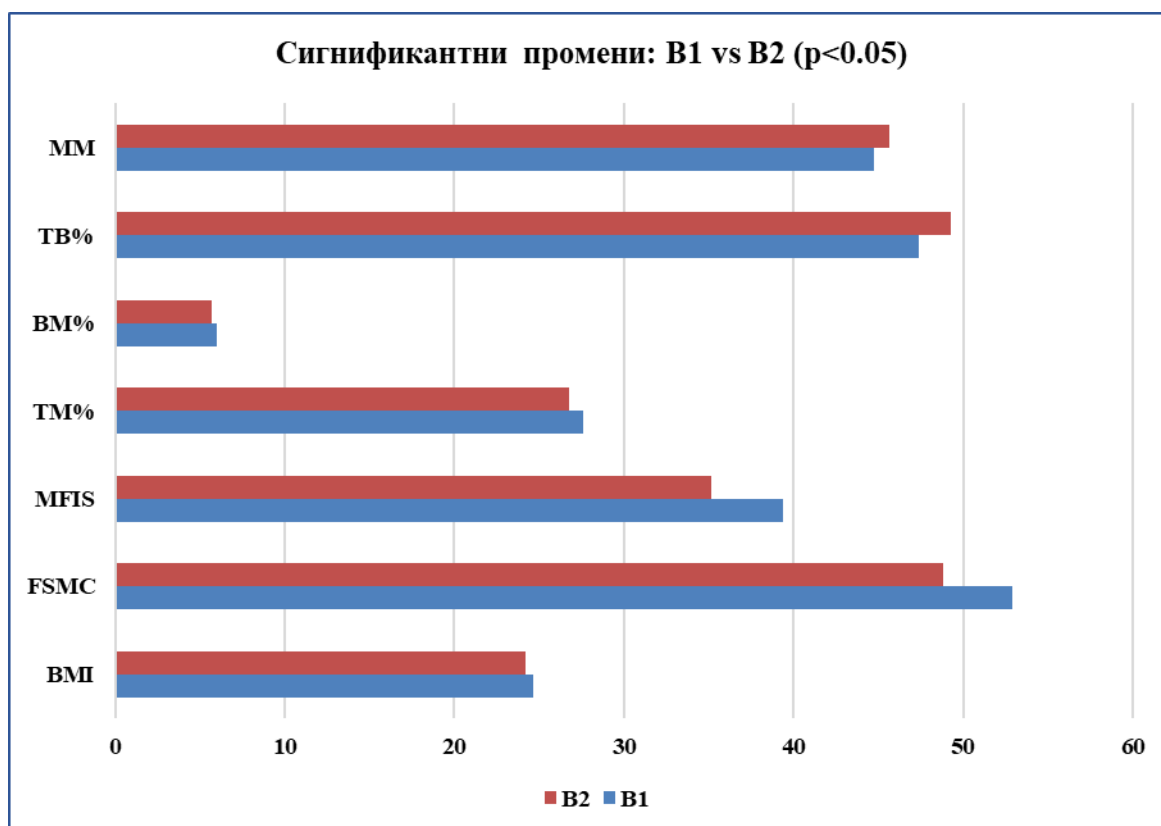
Кривите изобразяват чувствителността (True Positive Rate) спрямо 1 – специфичността (False Positive Rate) при различни прагови стойности. Площта под кривата (AUC – Area Under the Curve) е числов показател за дискриминативната способност: AUC < 0,70 – слаба, 0,70–0,80 – умерена, 0,80–0,90 – добра, > 0,90 – отлична. Пунктираната диагонална линия представлява случайно класифициране (AUC = 0,500). Най-висока дискриминативна способност демонстрира Модел 3 (Високо придържане към АСМД, AUC = 0,843), последван от Модел 4 (Висцерални мазнини, AUC = 0,762), Модел 1 (FSMC, AUC = 0,718) и Модел 2 (MFIS, AUC = 0,668).

11. Обобщение на резултатите

Резултатите от настоящото проспективно надлъжно наблюдателно проучване при 76 пациенти с ПРМС разкриват комплексна картина на взаимовръзките между адаптирания средиземноморски хранителен режим, клиничните показатели и динамиката на заболяването. Значимите резултати могат да бъдат систематизирани в четири основни направления:

- **Значими подобрения между двете визити.** Резултатите са илюстрирани с Фигура 17. Статистически значими положителни промени са установени в девет показателя: умора по FSMC (–4.1 точки; $p < 0.001$; 80.3% подобрени), умора по MFIS (–4.2 точки; $p < 0.001$; 84.2% подобрени), BMI ($p < 0.001$), телесни мазнини

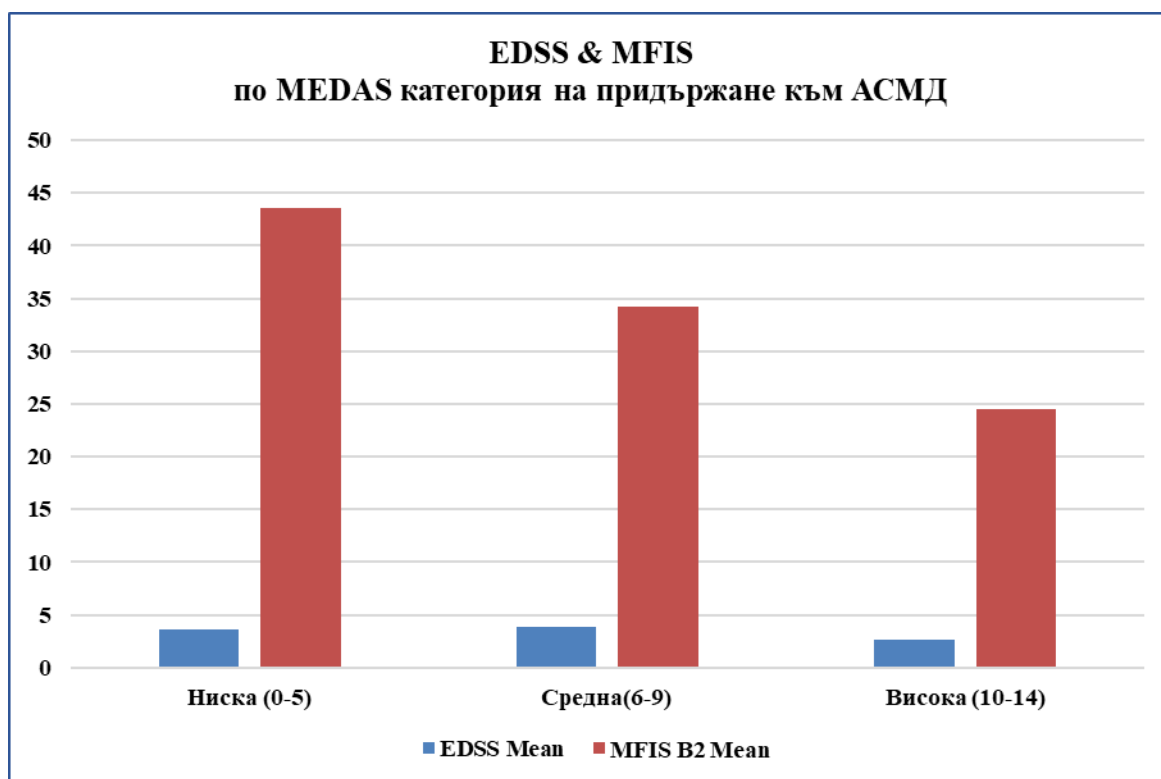
% ($p<0.001$), висцерални мазнини % ($p=0.001$), телесна вода % ($p<0.001$), мускулна маса ($p=0.002$), IL-17A (-85% редукция; $p<0.001$; $n=15$) и DHA ($+30.7\%$; $p=0.003$). Не са установени значими промени в липидния профил, CRP, EPA, пулс и кръвно налягане.



Фигура 17. Значими промени между визита 1 и визита 2

- **Асоциации на резултатите (MEDAS) от придържането към АСМД с клиничните показатели.** Резултатите са илюстрирани с Фигура 18. Оценката по MEDAS демонстрира значими отрицателни корелации с EDSS ($r=-0.350$; $p=0.002$), MFIS B1 ($r=-0.384$; $p<0.001$) и MFIS B2 ($r=-0.473$; $p<0.001$) и демонстрира най-силната корелация в проучването. Значими корелации са установени и между MEDAS и промените в FSMC ($r=-0.326$; $p=0.004$), BMI ($r=-0.274$; $p=0.017$) и % висцерални мазнини ($r=-0.343$; $p=0.002$), което предполага дозозависим ефект на диетичната адхеренция. Значима обратна корелация е установена и между MEDAS и общия холестерол при B1 ($r=-0.330$; $p=0.006$).
- **Значими клинични резултати по MEDAS групи.** Анализът Kruskal-Wallis по трите MEDAS групи потвърждава значими разлики в EDSS ($p=0.004$), FSMC B2 ($p=0.003$), MFIS B1 ($p=0.002$) и MFIS B2 ($p<0.001$). Post-hoc анализът с Bonferroni корекция разкрива, че за MFIS B2 са налице значими разлики между изследваните три групи, което представлява най-убедителното доказателство за

ефекта на СМД върху умората. Относно EDSS, значимите разлики са ограничени до групата с висока степен на придържане към АСМД, като само пациентите с MEDAS 10–14 (нисък EDSS 2.59) се различават значимо от останалите две групи (Фигура 18).



Фигура 18. Значими промени на EDSS & MFIS по MEDAS категория на придържане

- **Значими демографски и клинични детерминанти.** Анализът на детерминантите, отчитащи степента на съблюдаване на АСМД разкрива, че образованието е най-силният предиктор на MEDAS скор – пациентите с висше образование имат значимо по-висок MEDAS (9.19 ± 3.31) в сравнение с тези с начално (5.24 ± 3.13). Семейният статус също е значимо свързан с MEDAS и насочва към възможност за по-добро съблюдаване на диетичния режим от страна на семейните пациенти (7.35 спрямо 5.90; $p=0.041$). Половите различия са ограничени до показателите на телесния състав, без значими разлики в умората, EDSS или MEDAS между мъжете и жените.
- **Независими предиктори от многофакторния регресионен анализ.** Бинарната логистична регресия идентифицира независими предиктори след контрол за конфаундери. MEDAS скорът остава независим предиктор на клинично значимото подобрене на умората по MFIS (aOR = 1.22 на точка; 95% CI 1.02–1.45; $p=0.027$) и на намалението на висцералните мазнини (aOR = 1.24 на точка; 95% CI 1.04–1.49; $p=0.018$), потвърждавайки независимия дозозависим ефект на

придържането към АСМД. Висшето образование се очертава като най-силен независим предиктор на високото придържане към АСМД (aOR = 8.75; 95% CI 2.25–34.00; p=0.002), а EDSS – като значим обратен предиктор (aOR = 0.47 на точка; 95% CI 0.24–0.90; p=0.022), при отлична дискриминативна способност на модела (AUC = 0.843).

12. Изводи от резултатите

Въз основа на статистическия анализ на данните от 76 пациенти с ПРМС могат да бъдат формулирани следните изводи:

- Отчетено е значимо подобрене на симптомите на умора между двете визити по приложените оценъчни скали FSMC (p<0.001, d=-0.94) и MFIS (p<0.001, d=-1.15), като подобрието е с голям ефект и 100% статистическа мощност.
- Значимо подобрене е наблюдавано и по отношение на телесната композиция, изразяващо се в редукция на BMI, телесните и висцералните мазнини, и нарастване на телесната вода и мускулната маса (p<0.001–0.002).
- Установено е високостепенно намаление на IL-17A (-85%; p<0.001) при изследваните по този показател пациенти (n=15), а стойностите на DHA нарастват значимо (+30.7%; p=0.003), предполагайки значим противовъзпалителен и нутритивен ефект на приложената АСМД.
- Потвърдена е ролята на MEDAS скората като значим предиктор на умората (MFIS B2: r=-0.473, p<0.001), инвалидизацията (EDSS: r=-0.350, p=0.002) и промените в телесния състав.
- Многофакторният логистичен регресионен анализ потвърждава независимия характер на тази асоциация: MEDAS остава значим предиктор на клинично значимото подобрене на умората по MFIS (aOR = 1.22; 95% CI 1.02–1.45; p=0.027) и на намалението на висцералните мазнини (aOR = 1.24; 95% CI 1.04–1.49; p=0.018) след контрол за EDSS, възраст и пол.
- Отчетен е дозозависим ефект на АСМД, изразяващ се в значими разлики на MFIS при B2 между всички три MEDAS групи (p<0.001), с пълна тристепенна градация.
- Доказана е ролята на образованието и семейния статус като значими детерминанти на придържането към АСМД, като висшето образование се очертава като най-силен независим предиктор – увеличава приблизително 8,75 пъти шанса за високо придържане към АСМД (aOR = 8.75; 95% CI 2.25–34.00; p=0.002), независимо от степента на инвалидизация.

- Идентифицирана е степента на инвалидизация като независим обратен предиктор на високото придържане към АСМД – всяка допълнителна точка по EDSS намалява шанса с приблизително 53% (aOR = 0,47; 95% CI 0,24–0,90; p=0,022), което подчертава необходимостта от специализирани диетични интервенции при пациентите с по-висока инвалидизация.
- Не е доказано статистически значимо влияние на пола върху MEDAS, EDSS и умората, оценявана с MFIS и FSMC. Полът обаче се очертава като независим предиктор на промените в телесния състав, при което мъжете имат значимо по-голяма вероятност за намаление на висцералните мазнини в сравнение с жените (aOR за жени = 0.27; 95% CI 0.09–0.78; p=0.015).
- Липидният профил и CRP не се променят значимо, което предполага, че ефектите на АСМД при ПРМС са предимно върху неврологичните показатели в краткосрочен план, основно при симптомите на хронична умора.

13. Заключение от резултатите

Резултатите от настоящото проспективно надлъжно наблюдателно проучване при 76 пациенти с ПРМС убедително демонстрират, че тримесечното проследяване е свързано с клинични и статистически значими подобрения в умората, телесния състав и изследваните лабораторни биомаркери. Степента на придържане към АСМД, оценена чрез MEDAS, се очертава като значим и независим предиктор на умората и инвалидизацията, като нейният независим характер е допълнително потвърден чрез многофакторния логистичен регресионен анализ след контрол за конфаундерите. Установеният дозозависим ефект, при който всяко стъпало на придържане към диетата е свързано с по-ниска умора по MFIS при B2, и квантифициран чрез регресионния анализ (aOR = 1.22 на точка от MEDAS; 95% CI 1.02–1.45; p=0.027), представлява оригинален принос на проучването и открива перспективи за следващи немедикаментозни интервенционални изследвания в тази област. Идентифицираните детерминанти на придържането към АСМД – висше образование (aOR = 8.75; p=0.002) и по-ниска степен на инвалидизация (aOR = 0.47 на точка по EDSS; p=0.022) – имат директни импликации за разработването на индивидуализирани диетични стратегии при българските пациенти с ПРМС. Липсата на значими промени в липидния профил и CRP предполага, че при по-дълго проследяване биха могли да се установят допълнителни метаболитни ефекти на средиземноморския диетичен модел, което остава задача за бъдещи проучвания.

14. Сила на проучването, ограничения и NNT

Сила на проучването

Post-hoc анализът на статистическата мощност разкрива, че проучването е адекватно по размер за основните изследвани показатели. За умората по FSMC (Cohen's $d=0.94$, $n=76$) и MFIS (Cohen's $d=1.15$, $n=76$), статистическата мощност е 100%, а за BMI ($d=0.45$, $n=76$) е 97,6%, при ниво на значимост $\alpha=0,05$. Тези резултати потвърждават, че размерът на извадката ($n=76$) е достатъчен за надеждно установяване на наблюдаваните ефекти. Величината на ефекта по Cohen's d е представена в Таблица 26.

Таблица 26. Размер на ефекта (Cohen's d) и статистическа мощност за значимите показатели

Показател	Cohen's d	Величина	Мощност (%)
MFIS	-1.150	голям	100.0%
FSMC	-0.939	голям	100.0%
TM%	-0.502	среден	–
TB%	+0.693	среден	–
BMI	-0.451	малък–среден	97.6%

Интерпретация: малък $d < 0.50$; среден $0.50–0.79$; голям ≥ 0.80

Допълнителен показател за надеждността на резултатите е и качеството на многофакторните регресионни модели. Дискриминативната способност, оценена чрез AUC ROC, варира от умерена до добра (AUC = 0.72–0.84) при отлична калибровка по теста на Hosmer-Lemeshow ($p > 0.05$ за всички модели) и липса на проблематична мултиколинеарност (всички VIF < 1,4). Особено впечатляваща е дискриминативната способност на модела за високо придържане към АСМД (AUC = 0.843; псевдо- $R^2 = 0.283$), което укрепва клиничната значимост на идентифицираните независими предиктори.

Number Needed to Treat (NNT)

Епидемиологичният показател NNT е изчислен за клинично значимо подобрене в умората, дефинирано като намаление с поне 4 точки, считани за минимална клинично важна разлика (MCID) по FSMC и MFIS. За контролен процент на спонтанно подобрене е използвана консервативна оценка от 15%, базирана на естествения ход на ПРМС (Таблица 27).

- NNT за FSMC (MCID ≥ 4): При 52.6% от пациентите е постигнато клинично значимо подобрене (40/76), с абсолютна редукция на риска ARR=0.376. NNT=2.7, т.е. необходимо е да се прилага диетична интервенция при поне 3 пациенти, за да се постигне клинично значимо подобрене на умората по FSMC при 1 пациент.

- NNT за MFIS (MCID $\geq$ 4): Клинично значимо подобрене е отчетено при 55.3% от пациентите (42/76). ARR=0.403. NNT=2.5.

При по-консервативен праг на MCID от 6 точки, 26.3% (FSMC) и 35.5% (MFIS) от пациентите постигат подобрене, с NNT съответно 9.0 и 5.4.

Таблица 27. NNT при различни MCID прагове

MCID праг	FSMC подобрани	FSMC NNT	MFIS подобрани	MFIS NNT
≥ 3 точки	50 (65.8%)	2.0	52 (68.4%)	1.9
≥ 4 точки	40 (52.6%)	2.7	42 (55.3%)	2.5
≥ 5 точки	28 (36.8%)	4.6	33 (43.4%)	3.5
≥ 6 точки	20 (26.3%)	9.0	27 (35.5%)	5.4

NNT изчислен при CER=15%, базиран на консервативна оценка за спонтанно подобрене при ППМС, поради липса на паралелна контролна група без диетична интервенция.

Ограничения на проучването

Резултатите трябва да се интерпретират в контекста на следните методологични ограничения:

- Липса на контролна група: проучването е еднотрупово наблюдателно, без паралелна контролна група, което ограничава причинно-следствените изводи. Наблюдаваните подобрения могат да се дължат частично на регресия към средата, „ефект на Хоторн“ или естествения ход на заболяването.
- Относително кратък период на проследяване: тримесечният период може да е недостатъчен за установяване на ефекти върху липидния профил и CRP, при които се очакват по-бавни промени. По-дългосрочното проследяване би могло да разкрие допълнителни метаболитни ефекти.
- Субективност на диетичната оценка: MEDAS е самооценъчен инструмент, подложен на социална желателност и „систематична грешка при припомнянето“ (recall bias). За намаляване на риска от подобен тип грешки, в хода на проучването е предоставен хранителен дневник за обективизиране на оценката, но твърде малка част от участниците показаха склонност към ежедневно попълване на хранителния прием, поради което тези данни не са включени в настоящата оценка. Анализът на включените в изследването биомаркери е стъпка към повишаване надеждността на резултатите от хранителния режим.
- Малка субгрупа за изследване на IL-17A (n=15): значимото намаление на IL-17A, установено при 15 пациенти, разбираемо ограничава екстраполирането на тези резултати и изисква потвърждение в по-голяма извадка.

- Едноцентрово проучване: включването само на пациенти от УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД – Плевен ограничава широката представителност и приложимостта на резултатите за цялата българска популация пациенти с ПРМС.
- Ограничения на регресионния анализ: размерът на извадката ($n=76$) и броят на бинарните събития ограничават броя на предикторите в мултивариантните модели, при спазване на правилото за минимум 8–10 събития на предиктор (Peduzzi et al. 1996). Бъдещи проучвания с по-голяма извадка биха позволили включване на повече предиктори.

Предимства на проучването

Независимо от посочените ограничения, проучването притежава редица методологични и научни предимства:

- Проспективният надлъжен дизайн, за разлика от напречните проучвания, позволява оценка на динамиката и установяване на времеви асоциации.
- Последователното включване на пациенти (*consecutive sampling*) минимизира систематичните грешки при подбора (*selection bias*) и осигурява представителна извадка от реалната клинична практика.
- Паралелната оценка на умората, телесния състав, липидния профил, биомаркерите и съблюдаването на диета позволява комплексен анализ на взаимовръзките между изследваните показатели.
- Използването на инструменти MEDAS, FSMC, MFIS и EDSS, валидирани за клинична употреба, осигурява методологична надеждност.
- Статистическата мощност от 100% за основните показатели (FSMC, MFIS) потвърждава надеждността на резултатите при $n=76$.
- Прилагането на многофакторен логистичен регресионен анализ позволява изолиране на независимия принос на всеки предиктор след контрол за конфаундери. Адекватната дискриминативна способност на моделите ($AUC = 0.72-0.84$) потвърждава валидността на анализите.
- Оригиналността на това първо за страната ни проспективно проучване на взаимовръзката между СМД и клинично-лабораторните показатели при ПРМС, му придава висока научна и национална значимост.

V. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ НА НАБЛЮДАВАНИТЕ ЕФЕКТИ

Кратка дискусия на значимите резултати

Намалението на IL-17A с над 85% при изследваните пациенти подкрепя хипотезата за активно потискане на Th17-медираното невровъзпаление от АСМД. Този категорично доказан от нас ефект се потвърждава от редица автори, които споделят данни за положителното влияние на отделните компоненти на СМД: омега-3 PUFA's (EPA и DHA) като модулатори на Th17/Treg баланса (Calder 2010; Calder 2013; Zahoor et al. 2021); полифенолите в зехтина, инхибиращи NF-κB сигналния път (Beauchamp et al. 2005; Grubić Kezele and Ćurko-Cofek 2022) и диетичните фибри като директни имуномодулатори чрез ферментацията си в дебелото черво до късовъзпалителни МК (Duscha et al. 2020; Ross et al. 2024).

Богатото съдържание на антиоксидантни компоненти в АСМД (полифеноли, ресвератрол, флавоноиди, ликопен, витамин Е) противодейства на оксидативния стрес, който е установен централен механизъм на невроналното увреждане и умората при МС (Piñar-Morales et al. 2025).

Диетичната модулация на чревния микробиом е важен механизъм за противовъзпалителните ефекти на АСМД. Богатите на фибри растителни компоненти на диетата подкрепят протективните микробни популации (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*), увеличават продукцията на SCFAs (бутират, пропионат) и намаляват провъзпалителната дисбиоза (Ghosh et al. 2020; Buga et al. 2023; Yadav et al. 2023; Bronzini et al. 2023). Намаляване на пропионовата киселина при МС е свързано с повишена умора, а суплементацията с пропионат показва обещаващи ефекти (Duscha et al. 2020). Тези механизми могат да обяснят част от наблюдаваното благоприятно повлияване на умората в нашето изследване.

Подобряването на телесния състав, изразяващо се в намаляване на висцералните мазнини, нарастване на мускулната маса и телесната вода, отразява системните метаболитни ефекти на АСМД (Tosti et al. 2018; Wingo et al. 2018; Mallardo et al. 2024). Благоприятната промяна на тези метаболитните показатели в нашето проучване е свързана с директни патогенетични последствия за МС, тъй като натрупаните висцерални мазнини увеличават продукцията на провъзпалителни цитокини и влияят неблагоприятно върху хода на болестта.

Не може да се изключи и значимостта на психологическите и поведенческите аспекти на диетичната интервенция. Активното участие на пациентите в проучването, регулярните контакти с медицинския екип, чувството за контрол върху заболяването и подобреното самовъзприятие могат да допринесат за наблюдаваните ефекти, особено върху субективните показатели като умора (т.нар. „ефект на Хоторн"). Тези аспекти не

намаляват клиничната значимост на интервенцията, а по-скоро подкрепят цялостния подход към грижите за пациентите с ПРМС.

Обобщение на дискусията

Наблюдаваните клинични и биохимични ефекти на АСМД при пациентите с ПРМС се обясняват със синергично благоприятно действие на различните компоненти на диетата върху множество патогенетични пътища, като имуномодулация, противовъзпалителен ефект, антиоксидантна защита, микробиомна модулация, метаболитна регулация, невропротекция, епигенетична модификация и психологическа подкрепа. Тези ефекти на АСМД трудно могат да бъдат постигнати с единични хранителни суплементи, което е в подкрепа на концепцията за фундаменталните здравни ползи от комплексното придържане към диетичния режим.

В обобщение, АСМД представлява един от най-добре характеризираните и научно обосновани диетични подходи за управление на МС, удобен за практическо приложение, добре възприеман от пациентите и носещ редица благоприятни здравни ефекти.

Сезонното адаптиране на диетата към условията в България в нашето проучване е важна стъпка в посока на регионално-специфичните диетични препоръки, отчитащи местните хранителни традиции, наличността на продукти и социално-икономическите особености. Основните компоненти на АСМД, включващи пресни плодове и зеленчуци, бобови, риба, зехтин, ядки и пълнозърнести храни, са налични в страната ни. Сезонното адаптиране позволява използване на местни сезонни продукти, което подобрява достъпността и икономическата приложимост. Българската традиционна кухня има значителни общи елементи със СМД, включително богато присъствие на пресни зеленчуци, бобови (леща, фасул, нахут), традиционни ферментирани млечни продукти (кисело мляко, бяло саламурено сирене) и пълнозърнести храни.

Това е първото проспективно проучване в страната ни, изследващо взаимовръзката между АСМД и клинико-лабораторните показатели при ПРМС. Тази оригиналност му придава висока научна и национална значимост и адресира важен пропуск в международната литература за региона на Централна и Източна Европа. Нашите резултати неоспоримо подкрепят ползите от интегрирането на АСМД като предпочитан диетичен модел при българските пациенти с ПРМС и необходимостта от мултидисциплинарен подход с интегриране на диетолог/нутриционист в МС екипа, периодични консултации с лицензирани диетолози, групови образователни сесии и онлайн платформи за диетична подкрепа, както препоръчват водещи изследователи в областта (Allogmanny and Probst 2024; Stoiloudis et al. 2022). Настоящото проучване, с

неговите силни страни и ограничения, отваря множество перспективи за бъдещи изследвания, които могат да укрепят и разширят доказателствената база за ролята на диетата в управлението на МС в България (Таблица 28).

Таблица 28. Значими рандомизирани контролирани изпитвания (РКИ) и мета-анализи на диетични интервенции при множествена склероза

Автор (година)	Дизайн	N	Интервенция / Продължителност	Скали за оценка	Основни резултати
А. Рандомизирани контролирани изпитвания (РКИ) със средиземноморска или модифицирана средиземноморска диета при МС					
Razeghi-Jahromi et al. (2020)	РКИ	80	Модифицирана СМД vs. контрола; 12 седмици	FSS, MMSE	Значимо намаление на FSS и подобряване на когнитивните показатели в групата на интервенцията.
Bohlouli et al. (2022)	РКИ	50	Модифицирана СМД vs. традиционна иранска диета; 12 седмици	FSS, MSQOL-54, CRP, IL-6, TNF- α	Значимо намаление на FSS, подобрение на физическия и психичния компонент на MSQOL-54 и значително понижаване на CRP, IL-6 и TNF- α в СМД-групата.
Sharifi et al. (2025)	РКИ	90	Модифицирана СМД vs. контрола; 12 седмици	FSS, BDI	Значимо намаление на FSS и на депресивните симптоми в СМД-групата.
Moravejolahkami et al. (2020)	РКИ	147	Модифицирана СМД vs. контрола	FSS, QoL	Подобрено QoL и тежест на умората при съблюдаване на модифицирана СМД.
Navarrete-Pérez et al. (2024)	РКИ	ок. 50	MIND диета (хибрид СМД+DASH); 12 седмици	Антиоксидантен статус, oxLDL, провъзпалителни цитокини	Подобрение на антиоксидантния статус, намаление на окислително-модифицираните LDL и провъзпалителните цитокини.
Б. Рандомизирани контролирани изпитвания с други диетични модели при МС					
Wahls et al. (2021) – WAVES	РКИ	87 PPMC	Wahls (модифицирана палеолитна) vs. Swank (нискомаслена); 24 седмици	Умора, QoL, функционални показатели	Намаление на умората и подобряване на QoL и при двете диети, без достоверна разлика между тях.
Crippes et al. (2023); Titcomb et al. (2021)	Вторичен анализ на WAVES	87 PPMC	Wahls vs. Swank; 24 седмици	Умора, функционални тестове	Намаляването на умората е значимо свързано с функционалното подобрение при МС.
Wahls et al. (2018)	РКИ	20	Модифицирана палеолитна диета (Wahls); 12 месеца	FSS, физически тестове	Значимо намаление на умората и подобряване на функционалния статус.
Yadav et al. (2016)	РКИ	61	Бедна на мазнини растителна диета; 12 месеца	FSS, QoL, маркери на оксидативния стрес	Благоприятни ефекти върху умората, QoL и оксидативния стрес. Диетата е практически изпълнима при МС.
Brenton et al. (2019)	Пилотно РКИ	36	Кетогенна диета; кратка продължителност	Умора, QoL, метаболитни параметри	Добра поносимост и потенциални ефекти върху умората, QoL и метаболитните показатели. Ограничен размер на извадката.
Fitzgerald et al. (2022)	РКИ	42	Интермитентно калорийно ограничение vs. контрола	Т-клетъчни субпопулации, метаболитни маркери	Промени в Т-клетъчните субпопулации и метаболитните маркери, потвърждаващи биологичната активност на интервенцията.
В. Рандомизирани контролирани изпитвания с омега-3 PUFA суплементация при МС					
Golabi et al. (2025)	РКИ	60	Омега-3 PUFA суплементация vs. плацебо	Умора, провъзпалителни цитокини, физическа активност	Достоверно намаление на умората, на провъзпалителните цитокини и подобряване на физическата активност.
Shahinfar et al. (2025)	Анализ на РКИ	Вторичен анализ	Омега-3 PUFA суплементация	Умора, когнитивни функции	Потвърждаване на ефектите върху умората и установени благоприятни ефекти върху когнитивните функции.

Автор (година)	Дизайн	N	Интервенция / Продължителност	Скали за оценка	Основни резултати
Г. Систематични прегледи и мета-анализи на диетичните интервенции при МС					
Snetselaar et al. (2023)	Мрежов мета-анализ	12 РКИ; 8 диети	Различни диетични интервенции при МС	Умора (FSS и др.), QoL	Достоверен благоприятен ефект на диетичните интервенции върху умората. Wahls и Swank с най-силен ефект; СМД – тенденция към подобрение.
Moravejolahkami et al. (2024) Цитирано и наше проучване от 2022 г.	Сист. преглед и мета-анализ	Множество проучвания	СМД при МС	BMI, FSS	Положителен ефект на СМД с намаление на FSS и BMI, особено при продължителност над 3 месеца и при пациенти с по-висока изходна умора.
Kong et al. (2025)	Сист. преглед и мета-анализ	PPMC	СМД при PPMC	FSS, MSQOL-54, CRP, IL-6	Достоверно намаление на FSS и подобрение на физическия компонент на QoL; тенденция към намаление на CRP и IL-6.
Shakouri et al. (2026)	Сист. преглед и мета-анализ	14 проучвания; 1247 пациенти	Придържане към СМД при МС	Умора, физически компонент QoL, CRP	Достоверни асоциации между по-доброто придържане към СМД и по-ниска умора, по-добър физически компонент QoL и по-ниски нива на CRP. Препоръка за интегриране на СМД в управлението на МС.
Kabakibo et al. (2026)	Сист. преглед	Множество проучвания	Противовъзпалителни диетични интервенции при МС	Провъзпалителни цитокини, умора	Подчертава ролята на PUFAs, полифенолите и диетичните фибри за намаляване на провъзпалителните цитокини, свързани с умората.
Guerrero Aznar et al. (2022)	Сист. преглед и мета-анализ	Множество проучвания	Различни диетични подходи при МС	Умора, QoL, инвалидизация	Достоверен благоприятен ефект на противовъзпалителните диети върху умората и QoL при МС.
AlAmmar et al. (2021)	Сист. преглед	РКИ с омега-3 PUFAs	Рибено масло / омега-3 PUFA суплементация	Болестна активност, нервна функция	Намалена болестна активност и подобрена нервна функция при суплементация с омега-3 PUFAs.
Abbasi et al. (2023)	Синтез на наблюдателни и интервенционални проучвания	Множество проучвания	СМД-подобни диети при МС	Умора, QoL	Тенденция към подобряване на умората и QoL при СМД-подобни диети; идентифицирани методологични ограничения и хетерогенност.
Yousefi Rad et al. (2024)	Мета-анализ	Множество проучвания	Диетичен възпалителен индекс (DII) и риск от МС	DII	По-високият DII е асоцииран с около 50% повишен риск от МС / демиелинизиращо аутоимунно заболяване.
Zielińska & Michońska (2023)	Сист. преглед	Множество диетични модели	Различни диети при МС	Различни	Изследваните диети показват обещаващи, но недостатъчно доказани ефекти поради хетерогенност на дизайните и малки извадки.

VI. ИЗВОДИ

Въз основа на резултатите от настоящото наблюдателно проучване при 76 пациенти с ПРМС, проследени в продължение на 12 седмици след прилагане на сезонно адаптирана за условията в България средиземноморска диета (АСМД), могат да бъдат формулирани следните основни изводи:

1. Адаптираната за условията в България средиземноморска диета е свързана с клинично и статистически значимо подобрение на симптомите на хронична умора при пациенти с ПРМС. Подобрението е установено и при двете използвани оценъчни скали (FSMC и MFIS).
2. Диетата оказва благоприятно влияние върху телесния състав на пациентите с ПРМС, изразяващо се в значимо намаление на индекса на телесна маса, на процента телесни и висцерални мазнини, и в нарастване на мускулната маса и процента телесна вода.
3. Прилагането на АСМД е свързано с изразен противовъзпалителен и нутритивен ефект, документиран чрез значимо намаление на серумните нива на интерлевкин-17А и значимо нарастване на серумните нива на ДНА.
4. Степента на придържане към АСМД, оценена чрез валидирания въпросник MEDAS-14, се очертава като значим независим предиктор на клинично значимото подобрение на умората по MFIS и на намалението на висцералните мазнини, след контрол на замъгляващите фактори в многофакторния логистичен регресионен анализ.
5. Установен е дозозависим ефект на АСМД върху умората при ПРМС, изразяващ се в значими разлики на MFIS при B2 между всички три MEDAS групи (нисък, среден, висок) с пълна тристепенна градация, което представлява най-убедителното доказателство за биологичната достоверност на ефекта.
6. Висшето образование е най-силният независим предиктор на високото придържане към АСМД при българските пациенти с ПРМС, който увеличава приблизително 8,75 пъти шанса за добро придържане, независимо от степента на инвалидизация.
7. Степента на инвалидизация (EDSS) е значим независим обратен предиктор на придържането към АСМД, като всяка допълнителна точка по EDSS намалява шанса за високо придържане с приблизително 53%, което подчертава необходимостта от специализирани диетични интервенции при пациентите с по-висока степен на инвалидизация.

8. Не е установено статистически значимо влияние на пола върху придържането към АСМД, степента на инвалидизация и тежестта на умората при българските пациенти с ПРМС. Полът се очертава като независим предиктор на промените в телесния състав, като мъжете имат значимо по-голяма вероятност за намаление на висцералните мазнини в сравнение с жените, което отразява физиологичните различия в разпределението на мастната тъкан между двата пола.
9. Липидният профил и С-реактивният протеин не се променят значимо в хода на тримесечната диетична интервенция, което предполага, че метаболитните ефекти на АСМД при ПРМС изискват по-дълго проследяване за тяхното установяване.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящият дисертационен труд представя резултатите от първото за България проспективно наблюдателно проучване, изследващо влиянието на сезонно адаптирана средиземноморска диета върху клинично-лабораторните показатели при пациенти с ПРМС. Получените резултати убедително демонстрират, че тримесечното прилагане на АСМД е свързано с клинично и статистически значими подобрения в умората, телесния състав, серумните биомаркери и нивата на омега-3 PUFA.

Особено значими са установеният дозозависим ефект на придържането към АСМД върху умората – оригинален принос на проучването, и идентифицираните независими детерминанти на придържането към диетата. Висшето образование и по-ниската степен на инвалидизация се очертават като водещи предиктори на доброто придържане към АСМД при българските пациенти с ПРМС.

Получените резултати са очаквано допълнение към нарастващите международни доказателства за противовъзпалителния и невропротективен потенциал на СМД при МС. Нашите изследвания потвърждават и обогатяват съвременната база данни с оригинални за региона научни и клинично приложими факти по темата, все още недостатъчно представени в литературата до момента. Адаптирането на класическата СМД към сезонните условия в България е полезен и удобен подход, съобразен с местната хранителна култура, наличността на сезонни продукти и социално-икономическите особености, който се приема добре от пациентите и подобрява практическата приложимост на интервенцията.

Отличният профил на безопасност и широката приложимост на АСМД я поставят сред най-перспективните немедикаментозни подходи за управление на хроничната умора и оптимизиране на телесния състав при пациенти с ПРМС. Тези

характеристики, в съчетание с доказаните кардиометаболитни ползи на средиземноморския диетичен модел, обуславят необходимостта от интегрирането на АСМД в мултидисциплинарния план за управление на множествената склероза в България.

Резултатите от дисертационния труд, въпреки методологичните ограничения на наблюдателния еднотрупов дизайн, са основа за бъдещи разширени регионални и национални проучвания на немедикаментозните диетични интервенции в подкрепа на съвременните терапевтични стратегии при множествената склероза.

VIII. ПРИНОСИ

Реализираните в дисертационния труд приноси отразяват комплексния характер на проведеното проучване, обхващащо молекулярни, лабораторни, статистически и приложни аспекти на връзката между АСМД и клиничните характеристики на пациентите с ПРМС. Оригиналните авторски приноси са публично потвърдени с презентации, работни срещи и етапни отчети за извършените проектни дейности.

Приноси с оригинален характер

1. Проведено е първото за България проспективно надлъжно проучване на влиянието на сезонно адаптирана за условията в страната средиземноморска диета върху клинично-лабораторните показатели при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза, което обогатява с нови данни международната база от доказателства за региона на Централна и Източна Европа.
2. Приложена е адаптирана към условията в България СМД, съобразена със сезонната наличност на свежи продукти, местната хранителна култура и социално-икономическите условия в страната.
3. Доказан е дозозависим ефект на АСМД върху умората при ПРМС по скалата MFIS, потвърден с множество статистически методи.
4. Изготвени са оригинални за България образователни материали за пациентите с ПРМС – брошура за АСМД с адаптирани към сезонните условия в страната препоръки за хранене и хранителен дневник, които могат да бъдат интегрирани в стандартните грижи за пациентите с МС в българската клинична практика.
5. Установени са независими предиктори на високото придържане към АСМД при български пациенти с ПРМС – висше образование и по-ниска степен на инвалидизация, които могат да бъдат отчитани при разработването на индивидуални диетични подходи и хранителни интервенции.

6. За първи път в страната е документирано и статистически доказано изразено намаление на серумния интерлевкин-17А при пациенти с ПРМС след прилагане на АСМД, което е оригинален принос в подкрепа на противовъзпалителния потенциал на диетата.
7. Доказано е значимо нарастване на серумните нива на ДНА като обективен биомаркер за придържането към АСМД при изследваните пациенти, в допълнение към въпросника за самооценка MEDAS-14.

Приноси с потвърдителен и приложен характер

1. Потвърдена е ефективността на АСМД върху умората при ПРМС в условията на българската клинична практика, в съответствие с данни от международни и национални проучвания.
2. Потвърдена е ролята на образованието и социодемографските фактори като значими детерминанти на придържането към здравословни диетични режими при пациенти с МС.
3. Потвърдено е благоприятното влияние на АСМД върху телесния състав и метаболитния статус при пациентите с ПРМС.
4. Установена е добрата приемливост и практическа приложимост на АСМД при български пациенти с ПРМС, което е сравнимо с резултатите от средиземноморските страни.
5. Доказана е необходимостта от структурирана диетична подкрепа за пациентите с по-висока степен на инвалидизация по EDSS, които се очертават като най-уязвима група по отношение на придържането към АСМД, и са предложени конкретни подходи с включване на семейството, опростени диетични препоръки и социална подкрепа.
6. Приложен е цялостен методологичен подход, включващ използване на валидирани метрични скали (MEDAS-14, FSMC, MFIS, EDSS), биоимпедансометрия и съвременни статистически методи, който може да послужи като модел за бъдещи диетични проучвания при множествена склероза и други неврологични заболявания в България.

IX. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. ПУБЛИКАЦИИ

В специализирани рецензирани и индексирани научни списания в България

1. Ovcharova EM, Danovska MP, Marinova DL, Pendicheva DI, Tonchev PT, Shepherd NM (2022) Role of diet and supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids for managing chronic fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Journal of Biomedical and Clinical Research 15(2): 99–104. <https://doi.org/10.2478/jbcr-2022-0013>
2. Ovcharova E, Danovska M, Marinova D, Pendicheva D, Tonchev P, Atanasova M, Russeva AL, Shepherd N, Tzveova R (2022) Adapted Mediterranean diet impact on the symptoms of chronic fatigue, serum levels of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and interleukin 17 (IL-17) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis undergoing disease-modifying therapy: a pilot study. Journal of IMAB 28(1): 4297–4304. <https://doi.org/10.5272/jimab.2022281.4297>
3. Yanakieva M, Danovska M, Ovcharova E, Marinova D, Shepherd N (2023) Tumefactive multiple sclerosis: a diagnostic enigma. A case report. Journal of IMAB 29(2): 4943–4946. <https://doi.org/10.5272/jimab.2023292.4943>
4. Ovcharova E, Yanakieva M, Danovska M, Marinova-Trifonova D (2024) Mediterranean diet improves the quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: our experience. Multiple Sclerosis Journal 30(3 Suppl): 1132. [meeting abstract P1799/1098,ECTRIMS 2024] https://journals.sagepub.com/toc/msja/30/3_suppl

2. УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ

Международни научни форуми

1. Ovcharova E, Yanakieva M, Danovska M, Marinova-Trifonova D (2024) Mediterranean diet improves the quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: our experience. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) Congress, 18–20 September 2024, Copenhagen, Denmark.

Национални научни форуми

1. Danovska M, Yanakieva M, Ovcharova E, Marinova D, Bhatti N (2023) Schilder's disease: an exceedingly rare and diagnostically challenging variant of multiple sclerosis. In: 20th International Medical Scientific Conference for Students and Young

Doctors, Abstract Book, Neurology and Psychiatry Section. Publishing Center Medical University – Pleven, Pleven. (Втора награда за постер)

2. Patanova GE, Yanakieva M, Vasileva V, Marinova-Trifonova D, Ovcharova-Duhlenka EM, Danovska-Mladenova MP (2024) Laughing gas-induced neurotoxicity: a case report. In: XXI International Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors 2024, Abstract Book, Neurology, Neurosurgery & Psychiatry Section. Publishing Center Medical University – Pleven, Pleven, 75. ISBN 978-954-756-349-0 (Book), ISBN 978-954-756-350-6 (PDF E-book)

3. НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. Проект №19/2020, финансиран от МУ–Плевен: Влияние на адаптирана средиземноморска диета върху симптомите на хронична умора, серумните нива на омега-3 (PUFAs) полиненаситени мастни киселини и интерлевкин 17 (IL-17) при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, провеждащи болест-модифицирана терапия. <https://www.mu-pleven.bg/forms/Proekti%20MU-Pleven%202020-new.pdf>

ДЕКЛАРАЦИЯ
ЗА ОРИГИНАЛНОСТ И ДОСТОВЕРНОСТ НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

Долуподписаният д-р Емилия Младенова Овчарова-Духленска,
Сектор „Неврология”, катедра „Неврология и неврохирургия”
Факултет „Медицина”, Медицински университет – Плевен,
Дисертация на тема: „Оценка на влиянието на начина на хранене върху клинично-
лабораторни показатели при пациенти с множествена склероза“
за придобиване на ОНС „доктор“, ПН 7.1. Медицина, Докторска програма
„Неврология”

ДЕКЛАРИРАМ:

1. Представената дисертация е мое авторско дело и е основана върху мои собствени проучвания / изследвания.
2. Представената дисертация – в нейната цялост и отделните ѝ части, не е използвана в същата или в друга институция за висше образование за присъждане на образователна или научна степен.
3. Използваните източници са цитирани / позовани коректно и никоя част от дисертацията не е в нарушение на авторските права на институция или личност.
4. При изготвянето на дисертационния труд е използван изкуствен интелект единствено за техническо форматиране и езиково оформяне на текста в раздел „Литературен обзор“ и за стандартизиране на библиографските записи. Всички научни подходи и изследвания, статистически анализи, резултати и интерпретации, обсъждане, изводи и заключения са дело единствено на автора.
5. Поемам пълна отговорност за достоверността, научната стойност и оригиналността на представената информация.
6. Предоставям правото на Медицинския университет, гр. Плевен, да архивира тази дисертация с цел доказване на моето авторство.
7. Информирам съм, че в случай на констатиране на плагиатство в настоящата работа Комисията по защитата е в правото си да я отхвърли.

Дата: 18. 05. 2026 г.
гр. Плевен


Подпис:
/Д-р Емилия Овчарова-Духленска/

ASSESSMENT OF THE IMPACT OF DIETARY HABITS ON CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

SUMMARY

BACKGROUND

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune demyelinating disease of the central nervous system, with fatigue affecting up to 90% of patients and substantially impairing quality of life. Despite advances in disease-modifying therapy (DMT), pharmacological options for managing fatigue remain limited and of modest efficacy. Growing international evidence supports the role of the Mediterranean diet (MD) as a non-pharmacological intervention with anti-inflammatory and neuroprotective potential in MS. However, no prospective study has previously evaluated the effects of an MD-based intervention tailored to Bulgarians' dietary culture and seasonal product availability.

AIM

The aim of this dissertation was to evaluate the influence of a seasonally adapted Mediterranean diet (AMD) on fatigue, body composition, and clinico-laboratory parameters in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) followed in real-world clinical practice.

MATERIALS AND METHODS

A prospective, longitudinal, observational, single-arm, single-centre study was conducted at the Department of Neurology, University Hospital "Dr Georgi Stranski" – Pleven, between 2020 and 2025. Seventy-six consecutive patients with RRMS, diagnosed according to the revised McDonald criteria (2024), were enrolled and assessed at two time points: baseline (V1) and after 12 weeks of adherence to AMD (V2). Adherence to AMD was evaluated using the validated 14-item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS-14). We assessed fatigue with the Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) and the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS); neurological disability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS); and body composition by bioelectrical impedance analysis (Tanita InnerScan). Serum biomarkers included lipid profile, high-sensitivity C-reactive protein (CRP), interleukin-17A (IL-17A), and omega-3 polyunsaturated fatty acids (EPA, DHA). Statistical analysis included the Wilcoxon signed-rank test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test with Bonferroni post hoc correction, Spearman correlation, and binary logistic regression with univariate and multivariate Odds Ratios (OR/aOR).

RESULTS

The study population included 42 women (55.3%) and 34 men (44.7%) with a mean age of 45.5 ± 7.7 years, a mean disease duration of 9.5 ± 7.6 years, a mean EDSS of 3.52 ± 1.38 , and 81.6% on stable DMT. The mean MEDAS score was 6.78 ± 3.08 , with 22.4% of patients showing high adherence (MEDAS ≥ 10). We documented statistically significant improvements in 9 parameters: FSMC (-4.1 points, $p < 0.001$, 80.3% improved; Cohen's $d = -0.94$), MFIS (-4.2 points, $p < 0.001$, 84.2% improved; Cohen's $d = -1.15$), BMI ($p < 0.001$), body fat percentage ($p < 0.001$), visceral fat ($p <$

0.001), body water ($p < 0.001$), muscle mass ($p = 0.002$), serum IL-17A (-85% reduction, $p < 0.001$, $n = 15$), and serum DHA ($+30.7\%$ mean, $+60.5\%$ median, $p = 0.003$). Lipid profile, CRP, EPA, pulse, and blood pressure remained unchanged. Statistical power for FSMC and MFIS was 100%.

MEDAS score showed significant inverse correlations with EDSS ($r = -0.350$, $p = 0.002$), MFIS at V2 ($r = -0.473$, $p < 0.001$), and changes in BMI and visceral fat. A complete three-step dose-dependent gradient was observed for MFIS at V2 across MEDAS tertiles (low: 43.56; medium: 34.21; high: 24.53 points; all pairwise comparisons $p < 0.05$ after Bonferroni correction), representing the most robust evidence for the effect of AMD on fatigue. MEDAS remained an independent predictor of clinically significant MFIS improvement (aOR = 1.22 per point; 95% CI 1.02–1.45; $p = 0.027$) and visceral fat reduction (aOR = 1.24 per point; 95% CI 1.04–1.49; $p = 0.018$) after adjustment for confounders. Higher education emerged as the strongest independent predictor of high adherence to AMD (aOR = 8.75; 95% CI 2.25–34.00; $p = 0.002$), while EDSS was a significant inverse predictor (aOR = 0.47 per point; 95% CI 0.24–0.90; $p = 0.022$). The model demonstrated good discriminative ability (AUC = 0.843; McFadden pseudo- $R^2 = 0.283$; LR test $p < 0.001$), adequate calibration (Hosmer-Lemeshow $p > 0.05$), and no problematic multicollinearity (VIF < 1.4). For clinically significant fatigue improvement (MCID ≥ 4 points), NNT was 2.7 for FSMC and 2.5 for MFIS, representing favourable values compared with available pharmacological interventions for MS-related fatigue.

Conclusions

This first Bulgarian prospective study on dietary interventions in MS demonstrates that a seasonally adapted Mediterranean diet is associated with clinically and statistically significant improvements in fatigue, body composition, and inflammatory and nutritional biomarkers in patients with RRMS. The dose-dependent effect of MEDAS adherence on fatigue, confirmed across multiple statistical approaches including multivariate logistic regression, represents an original contribution to the international literature. Higher education and lower disability emerged as key independent determinants of dietary adherence, with direct implications for the development of individualised dietary support strategies in the Bulgarian RRMS population. The favourable NNT values (2.5–2.7) and excellent safety profile position AMD as one of the most promising non-pharmacological approaches for managing chronic fatigue in MS. The findings support the integration of AMD into the multidisciplinary management plan for MS in Bulgaria and contribute original data from the Central and Eastern European region to the growing international evidence base on the role of nutrition in multiple sclerosis.

Keywords: RRMS, Mediterranean diet; MEDAS-14, FSMC, MFIS, IL-17A; DHA; EPA, EDSS.