

Хасхачих Дмитро Анатолійович, кандидат медичних наук, асистент, кафедра акушерства та гінекології, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49044
E-mail: docdhas@gmail.com

Євсевський Сергій Донатович, завідувач пологового відділення, Комунальний заклад «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 9 ДОР», пр. Воронцова, 29, м. Дніпропетровськ, Україна, 49023

Макарчук Галина Михайлівна, лікар акушер-гінеколог, Комунальний заклад «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 9 ДОР», пр. Воронцова, 29, м. Дніпропетровськ, Україна, 49023

Чорноморець Світлана Миколаївна, лікар акушер-гінеколог, Комунальний заклад «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 9 ДОР», пр. Воронцова, 29, м. Дніпропетровськ, Україна, 49023

УДК 616.832-004.21-316.33

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.59256

ПАЛІННЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ: РЕЗУЛЬТАТИ КОГОРТНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ У ЖИТЕЛІВ ВОЛИНСЬКОЇ ОБЛАСТІ

© О. Д. Шульга

В статті наведені результати когортного дослідження (n=338) щодо впливу паління на ризик розвитку, прогресування розсіяного склерозу (РС) та ступеню неспроможності. Встановлено, що РС у курців виникає в молодшому віці. Не виявлено впливу куріння на тип перебігу та швидкість прогресування захворювання
Ключові слова: розсіяний склероз, паління, Волинь, неспроможність, фактори ризику, інвалідність, перебіг, прогресування

Smoking is the modified risk factor of the multiple sclerosis (MS) development. In spite of the low smoking percentage in the population of Volyn region the rates of MS prevalence and morbidity is there the one of the highest in the country.

Aim of research: to assess an influence of smoking in Volyn dwellers on the type of clinical course, progression quickness and the incapability degree in patients with MS.

Materials and methods: according to the smoking status all patients were divided into three groups: smokers, ex-smokers, non-smokers. There were assessed age, sexual differences, the age of the debut of disease, neurological deficiency degree, the disease progression quickness between groups. Statistical analysis was carried out with the help of Microsoft Excel, SPSS program for Windows using the standard descriptive statistics, correlative and regressive analysis. For analysis of events achievement there were used the plural assessments of Kaplan-Meier. The comparison of survival functions in two groups was carried out using Cox and Wilkinson F-criterion.

Results: there were examined 338 patients with multiple sclerosis from all districts of Volyn region among them – 220 (65,1 %) women. The men-women ratio was 1,87:1. The mean age of patients was 47±12,18 years old, the age of the MS first symptoms appearance – 30±9,19 years old. The age of patients at the time of diagnosis – 33±9,4 years old. The mean grade on EDSS scale – 4±2,04. There was established that patients in the group of smokers were younger, the first symptoms appeared earlier compared with those who never smoked or stopped smoking ($p < 0,05$). The disability level on EDSS scale was lower in the group of patients who never smoked ($p = 0,015$). There was not revealed the statistically significant difference for the next rates: the type of clinical course, type of debut of disease and progression quickness of disease.

Conclusion: the MS appears earlier in smoking patients. The incapability degree in ex-smokers is reliably higher comparing with patients who never smoked. There was not revealed any influence of smoking on the type of clinical course and progression quickness of disease. It is reasonable to study the combination of smoking factor with the other possible factors of the disease development

Keywords: multiple sclerosis, smoking, Volyn, incapability, risk factors, disability, clinical course, progression

1. Вступ

Розсіяний склероз (РС) – хронічне, прогресуюче, демієлінізуюче захворювання, ймовірно, аутоімунного походження зі складними механізмами поєднання генетичних, екологічних та вірусних факторів [1].

Одним з модифікованих факторів ризику розвитку РС є куріння. Згідно з опублікованими епідеміологічними дослідженнями куріння пов'язане з підвищеним ризиком розвитку РС на 50 % [2], високим ризиком конвертації з ремітуючого до вто-

ринно-прогресивних форм РС [3], пришвидшенням перетворення від клінічно ізольованого синдрому до підтвердженого РС та більшої неспроможності у встановлених прогресивних форм РС [4]. Результати мета-аналізу показали, що ризик розвитку РС в 1,51 більший для курців в порівнянні з тими, хто не палить [5]. Було досліджено, що активні курці мають більш високий ризик розвитку РС, ніж пасивні курці, тоді ж як пасивні курці мають вищий ризик, ніж ті, що не палять [6]. Дослідження з застосуванням магнітно-резонансної томографії показали, що у курців з РС збільшується проникність гемато-енцефалічного бар'єру, об'єм вогнищ демієлінізації є більшим та процеси атрофії швидшими порівняно з тими, хто не палить [7]. Це пов'язано з тим, що компоненти тютюнового диму мають очевидні імунологічні ефекти. Сигаретний дим впливає на важливі в патогенезі РС Т-клітини і В-клітини [8]. Крім того, тютюновий дим містить окис азоту та ціанід, обидва з яких мають важливу роль в виникненні дегенерації аксонів і демієлінізації. В той же час відмічено протективний ефект нюхання тютюну на ризик виникнення РС [9].

2. Обґрунтування дослідження

Світове споживання сигарет зросло більш ніж в 3 рази в період між 1950 і 2000 [10], що співпадає з ростом захворюваності та поширеності РС.

Відповідно досліджень Світового банку 2010 року 36 % українців палили. Найнижчий відсоток курців спостерігався в західних областях України – 24,6 %, найвищий в східних – 34 % [11]. Цікавим є факт, що показники поширеності куріння у жителів Волинської області одні з найнижчих в країні, хоча рівні захворюваності та поширеності РС – одні з найвищих [1, 11–13].

На фоні зростання рівня поширеності паління серед жінок в другій половині 20-го століття зросло співвідношення жінки:чоловіки при аутоімунних захворюваннях, в тому числі і при РС. Однак, в окремих країнах, а саме, в Норвегії, Швеції та Новій Зеландії, рівень споживання сигарет чоловіками та жінками однаковий [11, 14, 15], а показник співвідношення жінки:чоловіки з РС поступово знижується.

Найвні результати досліджень, що заперечують негативний вплив куріння. Так, в проведеному в Нідерландах дослідженні, куріння не впливало на рівень конверсії рецидивуюче-ремітуючого РС у вторинно-прогресуючий РС, не було виявлено позитивної асоціації між курінням та важкістю РС як по типам перебігу, так і по швидкості наростання інвалідації за шкалою EDSS [16]. Проведене дослідження в Томській області Російської Федерації за методом «випадок-контроль» теж не виявило зв'язку між курінням і ризиком розвитку РС [17]. Недавно проведене дослідження щодо впливу куріння на перебіг РС у жителів Прикарпаття показало, що тютюнопаління не впливає на вік початку РС, прогресування захворювання за шкалою EDSS чи перехід ремісивно-рецидивного перебігу у вторинно-прогресивний [18].

Дані щодо впливу куріння на розвиток РС не є повними. Дослідження в регіонах України, за виключенням Прикарпаття, щодо впливу куріння на ступінь неспроможності та швидкість прогресування РС не проводились.

3. Мета дослідження

Оцінити вплив паління у жителів Волині на тип перебігу, швидкість прогресування та ступінь неспроможності у пацієнтів з РС

4. Матеріали і методи

На базі Волинського обласного центру розсіяного склерозу проведене когортне дослідження хворих з РС. З 2012 року проводиться повна і систематична диспансеризація хворих з РС та оновлення електронного реєстру. Початок захворювання визначався по даті появи перших симптомів. Час діагнозу визначався по року встановленим неврологом.

Для оцінки впливу паління на ризик розвитку та перебіг РС пацієнти заповнювали розроблений нами опитувальник. Всього було отримано відповіді від 338 хворих, що надали відповідь про статус куріння та згоду на використання інформації в формі наукового звіту (51,8 % від всієї популяції хворих з достовірним діагнозом РС за критеріями McDonald 2010 з поправкою Polman [19]. При визначенні типу захворювання було використано визначення F.Lublin [20], що включає в себе чотири варіанти перебігу: ремітуюче-рецидивуючий, ремітуюче-прогресуючий, первинно-прогресивний та вторинно-прогресивний перебіг. Для оцінки важкості клінічного стану використовували шкали Functional System Scales (FSS) та Expanded Disability Status Scale (EDSS). Для оцінки швидкості наростання неврологічного дефіциту розраховувався індекс прогресування – відношення показника FS до тривалості захворювання в роках [21]. Відповідно статусу паління, пацієнти були поділені на три групи: курці, екс-курці, не-курці. Оцінювали вікові, статеві відмінності, вік дебюту захворювання, ступінь неврологічного дефіциту, швидкість прогресування захворювання між групами. Статистичний аналіз проводили за допомогою програми Microsoft Excel, SPSS for Windows використовуючи стандартні описові статистики, кореляційний та регресійний аналіз. Для аналізу досягнення подій використовували множинні оцінки Каплана-Майєра. Порівняння функцій виживання в двох групах проводилось з застосуванням F-критерію Кокса та Вілкоксона. Статистично значущими вважались результати при $p < 0,05$.

5. Результати досліджень

З 652 пацієнтів, зареєстрованих в Волинському обласному реєстрі хворих з достовірним діагнозом РС станом на 01.01.2016 року, статус щодо куріння надали 338 хворих з усіх районів області, з них – 220 (65,1 %) жінок. Співвідношення жінки:чоловіки склали 1,87:1. Середній вік хворих $47 \pm 12,18$ років, вік появи перших симптомів РС – $30 \pm 9,19$ років. Вік хворих

на час постановки діагнозу – 33±9,4 років. Середній бал за шкалою EDSS – 4±2,04.

В залежності від фактору ризику куріння, пацієнти були поділені на три групи: першу групу склали курці (n=44), другу групу склали некурці (n=226), а третю групу склали колишні курці (n=61). В групах курців, та тих, що кинули палити переважали чоловіки. В групі осіб, що не палять переважали жінки. Отримані рівня куріння є типовими для популяції жителів Волинської області.

Клініко-демографічні характеристики хворих представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика досліджуваних

Дані	Курці	Некурці	Екс-курці
Середній вік, роки	43±9,98	47±11,41	47±15,7
Вік на час дебюту, роки	28±8,95	30±9,29	30±8,93
Тривалість захворювання, роки	16±9,05	17±9,76	17±15,59
Ступінь інвалідизації за шкалою EDSS, бали	4±2,05	4±2,08	4±1,92
Швидкість прогресування, бали/рік	0+0,25	0+0,24	0+0,19

Було встановлено, що пацієнти в групі курців є молодшими, час появи перших симптомів у них виникає раніше, порівняно з тими, хто не палив ніколи та кинув палити (p<0,05). Рівень інвалідизації за шкалою EDSS є нижчим у групі пацієнтів, що не палили ніколи (p=0,015). Статистично значущої різниці не було виявлено для наступних показників: типу перебігу захворювання, типу дебюту захворювання та швидкості прогресування хвороби.

Застосування методу лінійної регресії для оцінки впливу показника куріння не показало значущої різниці між групами. Також було встановлено, що куріння на впливає на час досягнення 3 і 6 балів за шкалою EDSS (табл. 2)

є достовірно нижчим. Однак гіпотеза щодо більшої швидкості прогресування захворювання у курців не підтвердилась. Наші результати співпадають з проведеними в Прикарпатті. Однак сила проведених досліджень є помірною. Група курців в нашій когорті складала лише 13 %. Це є характерною особливістю нашого регіону, однак показник може значно варіювати в межах країни. Результати підтверджує той факт, що протягом 2000-х років в Україні і до сьогодні спостерігається чітка тенденція до суттєвого зниження активного та пасивного куріння серед підлітків. Куріння перестало бути трендовою ознакою вищого соціально-освітнього рівня і поступово стає поведінкою менш успішних осіб [22]. Тому у в групі пацієнтів віком до 30 років відсоток курців є значно нижчим, порівняно з пацієнтами старшого віку. В даній роботі ми не розглядали кількість випалених цигарок протягом доби, що також може впливати на результати дослідження.

Причина конфліктних результатів досліджень в Україні та в країнах Європи до кінця не є зрозуміла та може бути пов'язана з відмінностями розміру та складу вибірки, різними віковими межами вибірки, типом опитування. В майбутньому при проведенні проспективних досліджень ми вважаємо доцільним порівняння поколінь, а не вікових або гендерних груп.

Результати проведеного дослідження можуть використовуватись в санітарно-просвітній роботі лікувально-профілактичних закладів країни, а також серед навчальних закладів. Доцільним є створення рекомендацій для пацієнтів щодо можливих факторів ризику та прогресування захворювання. Пацієнтам з РС з наявною супутньою патологією доцільно рекомендувати відмову від куріння.

Враховуючи, що куріння є модифікованим фактором ризику, необхідна більш масштабна оцінка його впливу на ризик розвитку захворювання. Доцільним є вивчення поєднання фактору куріння з поліморфізмом генів та іншими можливими факторами розвитку захворювання а також в комбінації з біомаркерами РС.

Таблиця 2

Показники досягнення 3.0 та 6.0 балів за шкалою EDSS

Групи досліджуваних	Час досягнення EDSS 3.0			Час досягнення EDSS 6.0		
		95% CI			95% CI	
		Нижня межа	Верхня межа		Нижня межа	Верхня межа
Курці	18,32±1,47	15,44	21,21	27,28±1,97	23,4	31,15
Не палять	19,76±0,74	18,28	21,2	29,21±1,76	25,75	32,68
Екс-курці	20,44±2,16	15,32	25,5	44,23±10,52	23,59	64,87
Критерій Мантель-Кокс	0,812			0,910		
Критерій Вілкоксона	0,639			0,966		

6. Обговорення результатів дослідження

В результаті проведеного нами когортного дослідження було встановлено, що в курців РС настає в порівняно молодшому віці. Також встановлено, що показник інвалідизації в осіб з РС, що не палять

- 7. Висновки**
1. РС у активних курців виникає достовірно в молодшому віці порівняно з екс-курцями та такими, що не палили ніколи.
 2. Ступінь неспроможності за шкалою EDSS у екс-курців є достовірно вищим порівняно з тими, що не палили ніколи.
 3. Не виявлено впливу фактору куріння на тип перебігу та швидкість прогресування захворювання.
 4. Доцільним є вивчення поєднання фактору куріння з іншими можливими факторами розвитку захворювання.
 5. Пацієнтам з РС з наявною супутньою патологією доцільно рекомендувати відмову від куріння.

Література

1. Міщенко, Т. С. Розсіяний склероз: глобальні перспективи [Текст] / Т. С. Міщенко, О. Д. Шульга, Н. В. Бобрик, Л. А. Шульга // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 3. – С. 84–87.
2. Manouchehrinia, A. Constantinescu CS Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study [Text] / A. Manouchehrinia, C. R. Tench, J. Macted, R. H. Bibani, J. Britton, C. S. Constantinescu // Brain. – 2013. – Vol. 136, Issue 7. – P. 2298–2304. doi: 10.1093/brain/awt139
3. Roudbari, S. A. Smoking as a risk factor for development of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A study in IRAN, Guilan [Text] / S. A. Roudbari, M. M. Ansar, A. Yousefzad // Journal of the Neurological Sciences. – 2013. – Vol. 330, Issue 1-2. – P. 52–55. doi: 10.1016/j.jns.2013.04.003
4. Arikanoğlu, A. Impact of cigarette smoking on conversion from clinically isolated syndrome to clinically definite multiple sclerosis [Text] / A. Arikanoğlu, E. Shugaiv, E. Tüzün, M. Eraksoy // International Journal of Neuroscience. – 2013. – Vol. 123, Issue 7. – P. 476–479. doi: 10.3109/00207454.2013.764498
5. Hawkes, C. H. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis [Text] / C. H. Hawkes // Multiple Sclerosis. – 2007. – Vol. 13, Issue 5. – P. 610–615. doi: 10.1177/1352458506073501
6. Ascherio, A. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors [Text] / A. Ascherio, K. L. Munger // Annals of Neurology. – 2007. – Vol. 61, Issue 6. – P. 504–513. doi: 10.1002/ana.21141
7. Zivadinov, R. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis [Text] / R. Zivadinov, B. Weinstock-Guttman, K. Hashmi, N. Abdelrahman, M. Stosic, M. Dwyer et. al // Neurology. – 2009. – Vol. 73, Issue 7. – P. 504–510. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b2a706
8. Fusby, J. S. Cigarette smoke-induced effects on bone marrow B-cell subsets and CD4+:CD8+ T-cell ratios are reversed by smoking cessation: influence of bone mass on immune cell response to and recovery from smoke exposure [Text] / J. S. Fusby, M. D. Kassmeier, V. L. Palmer, G. A. Perry, D. K. Anderson, B. T. Hackfort et. al // Inhalation Toxicology. – 2010. – Vol. 22, Issue 9. – P. 785–796. doi: 10.3109/08958378.2010.483258
9. Hedstrom, A. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis [Text] / A. Hedstrom, M. Baarnhielm, T. Olsson, L. Alfredsson // Multiple Sclerosis Journal. – 2011. – Vol. 17, Issue 7. – P. 788–793. doi: 10.1177/1352458511399610
10. Birkett, N. J. Trends in smoking by birth cohort for births between 1940 and 1975: A reconstructed cohort analysis of the 1990 Ontario Health Survey [Text] / N. J. Birkett // Preventive Medicine. – 1997. – Vol. 26, Issue 4. – P. 534–541. doi: 10.1006/pmed.1997.0169
11. Gender, Health, Tobacco and Equity [Electronic resource]. – World Health Organization. – 2010. – Available at: http://www.who.int/tobacco/publications/gender/gender_tobacco_2010.pdf
12. Шульга, О. Д. Клініко-епідеміологічна характеристика розсіяного склерозу у Волинській області [Текст] / О. Д. Шульга // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2015. – № 1. – С. 16–18.
13. Шульга, О. Д. Особливості перебігу розсіяного склерозу у жителів Волині [Текст] / О. Д. Шульга // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – № 3. – С. 120–122.
14. World Health Organization Tobacco Free Initiative [Electronic resource]. – Cigarette consumption. – 2010. – Available at: <http://www.who.int/tobacco/en/atlas8.pdf>
15. World Health Organization Tobacco Free Initiative [Electronic resource]. – Female smoking. – 2002. – Available at: <http://www.who.int/tobacco/en/atlas6.pdf>
16. Koch, M. Cigarette smoking and progression in multiple sclerosis [Text] / M. Koch, A. van Harten, M. Uyttenboogaart, J. De Keyser // Neurology. – 2007. – Vol. 69, Issue 15. – P. 1515–1520. doi: 10.1212/01.wnl.0000277658.78381.db
17. Алифирова, В. М. Анализ факторов риска развития рассеянного склероза в Томской области [Текст] / В. М. Алифирова, М. А. Титова // Неврологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 20–22.
18. Оринчак, Л. Б. Вплив індексу маси тіла та куріння на перебіг розсіяного склерозу у населення Прикарпаття [Текст] / Л. Б. Оринчак, Т. І. Негрич // Український неврологічний журнал. – 2014. – № 3-4. – С. 36–41.
19. Polman, C. H. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria [Text] / C. H. Polman, S. C. Reingold, B. Banwell, M. Clanet, J. A. Cohen, M. Filippi et. al // Annals of Neurology. – 2011. – Vol. 69, Issue 2. – P. 292–302. doi: 10.1002/ana.22366
20. Lublin, F. D. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey [Text] / F. D. Lublin, S. C. Reingold // Neurology. – 1996. – Vol. 46, Issue 4. – P. 907–911. doi: 10.1212/wnl.46.4.907
21. Verjans, E. Clinical parameters and intrathecal IgG synthesis as prognostic features in multiple sclerosis. Part I [Text] / E. Verjans, P. Theys, P. Delmotte, H. Carton // Journal of Neurology. – 1983. – Vol. 229, Issue 3. – P. 155–165. doi: 10.1007/bf00313739
22. Контроль над тютюном в Україні. Другий національний звіт [Текст]. – Міністерство охорони здоров'я України. – Київ, 2014. – 128 с. – Режим доступу: <http://moz.gov.ua/docfiles/Zvit-tutun-control2.pdf>

References

1. Mishhenko, T. S., Shul'ga, O. D., Bobryk, N. V., Shul'ga, L. A. (2014). Rozsijanyj skleroz: global'ni perspektyvy. Ukr. med. Chasopys, 3, 84–87.
2. Manouchehrinia, A., Tench, C. R., Macted, J., Bibani, R. H., Britton, J., Constantinescu, C. S. (2013). Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. Brain, 136 (7), 2298–2304. doi: 10.1093/brain/awt139
3. Roudbari, S. A., Ansar, M. M., Yousefzad, A. (2013). Smoking as a risk factor for development of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A study in IRAN, Guilan. Journal of the Neurological Sciences, 330 (1-2), 52–55. doi: 10.1016/j.jns.2013.04.003
4. Arikanoğlu, A., Shugaiv, E., Tüzün, E., Eraksoy, M. (2013). Impact of cigarette smoking on conversion from clinically isolated syndrome to clinically definite multiple sclerosis. International Journal of Neuroscience, 123 (7), 476–479. doi: 10.3109/00207454.2013.764498
5. Hawkes, C. H. (2007). Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. Multiple Sclerosis, 13 (5), 610–615. doi: 10.1177/1352458506073501

6. Ascherio, A., Munger, K. L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of Neurology*, 61 (6), 504–513. doi: 10.1002/ana.21141
7. Zivadinov, R., Weinstock-Guttman, B., Hashmi, K., Abdelrahman, N., Stosic, M., Dwyer, M. et. al (2009). Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*, 73 (7), 504–510. doi: 10.1212/wnl.0b013e3181b2a706
8. Fusby, J. S., Kassmeier, M. D., Palmer, V. L., Perry, G. A., Anderson, D. K., Hackfort, B. T. et. al (2010). Cigarette smoke-induced effects on bone marrow B-cell subsets and CD4 + :CD8 + T-cell ratios are reversed by smoking cessation: Influence of bone mass on immune cell response to and recovery from smoke exposure. *Inhalation Toxicology*, 22 (9), 785–796. doi: 10.3109/08958378.2010.483258
9. Hedstrom, A., Baarnhielm, M., Olsson, T., Alfredsson, L. (2011). Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 17 (7), 788–793. doi: 10.1177/1352458511399610
10. Birkett, N. J. (1997). Trends in Smoking by Birth Cohort for Births between 1940 and 1975: A Reconstructed Cohort Analysis of the 1990 Ontario Health Survey. *Preventive Medicine*, 26 (4), 534–541. doi: 10.1006/pmed.1997.0169
11. Gender, Health, Tobacco and Equity (2010). World Health Organization. Available at: http://www.who.int/tobacco/publications/gender/gender_tobacco_2010.pdf
12. Shul'ga, O. D. (2015). Kliniko-epidemiologichna harakterystyka rozsijanogo sklerozu u Volyns'kij oblasti. *Problemy bezperervnoi' medychnoi' osvity ta nauky*, 1, 16–18.
13. Shul'ga, O. D. (2014). Osoblyvosti perebigu rozsijanogo sklerozu u zhyteliv Volyni. *Ukrai'ns'kyj naukovo-medychnyj molodizhnyj zhurnal*, 3, 120–122.
14. World Health Organization Tobacco Free Initiative (2010). Cigarette consumption. Available at: <http://www.who.int/tobacco/en/atlas8.pdf>
15. World Health Organization Tobacco Free Initiative (2002). Female smoking. Available at: <http://www.who.int/tobacco/en/atlas6.pdf>
16. Koch, M., van Harten, A., Uyttenboogaart, M., De Keyser, J. (2007). Cigarette smoking and progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 69(15), 1515–1520. doi: 10.1212/01.wnl.0000277658.78381.db
17. Alifirova, V. M., Titova, M. A. (2012). Analiz faktorovriska razvitija assejannogo skleroza v Tomskoj oblasti. *Nevrologicheskij zhurnal*, 3, 20–22.
18. Orynychak, L. B., Negrych, T. I. (2014). Vplyv indeksu masy tila ta kurinnja na perebig rozsijanogo sklerozu u naselejnja Prykarpattja. *Ukrai'ns'kyj nevrologichnyj zhurnal*, 3-4, 36–41.
19. Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M. et. al (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69 (2), 292–302. doi: 10.1002/ana.22366
20. Lublin, F. D., Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*, 46 (4), 907–911. doi: 10.1212/wnl.46.4.907
21. Verjans, E., Theys, P., Delmotte, P., Carton, H. (1983). Clinical parameters and intrathecal IgG synthesis as prognostic features in multiple sclerosis. Part I. *Journal of Neurology*, 229 (3), 155–165. doi: 10.1007/bf00313739
22. Kontrol' nad tjtjunom v Ukraini. Drugyj nacional'nyj zvit (2014). Ministerstvo ohorony zdorov'ja Ukrainy. Kyiv, 128. Available at: <http://moz.gov.ua/docfiles/Zvit-tutun-control2.pdf>

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Школьник В. М.
Дата надходження рукопису 14.12.2015*

Шульга Ольга Дмитрівна, кандидат медичних наук, лікар-невропатолог, відділення неврології, Волинська обласна клінічна лікарня, пр. Грушевського, 21, м. Луцьк, Україна, 43005
E-mail: shulgaolga@ukr.net