

Шевченко-Макаренко О.П.<sup>1</sup>, Шостакович-Корецкая Л.Р.<sup>1</sup>, Галущенко С.А.<sup>1</sup>, Турчина О.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины, Днепр, Украина

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 21 имени проф. Е.Г. Попковой, Днепр, Украина

Shevchenko-Makarenko O.<sup>1</sup>, Shostakovich-Koretska L.<sup>1</sup>, Galushchenko S.<sup>1</sup>, Turchina O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup> Municipal Clinical Hospital No. 1 named after E.G. Popkova, Dnipro, Ukraine

## Клинические аспекты коморбидности у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С

Clinical Aspects of Comorbidity in Patients with Chronic Viral Hepatitis C

### Резюме

**Цель.** Изучить влияние коморбидной патологии на выживаемость и смертность от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) в Днепропетровском регионе в Украине.

**Материалы и методы.** Проведен анализ данных 4169 пациентов в возрасте старше 18 лет с ХВГС. Обработка и анализ данных проводились с помощью программного продукта Statistica v.6.1® и MedCalc v.19.0.7®.

**Результаты.** Тяжелые коморбидные состояния с индексом коморбидности Чарлсона (CCI) 6 и выше определялись у 258 человек (6,19% от всех наблюдаемых пациентов и 10,39% среди лиц с мультиморбидной патологией), а именно сахарный диабет – у 32 пациентов, туберкулез – 15, 11 человек находились на гемодиализе, онкопатология – у 42, из них гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) развилась у 14 пациентов, 12 из которых имели неблагоприятный исход, годичная кумулятивная доля выживших составила 14%. Семь пациентов умерло от цирроза печени, выживаемость методом Каплана – Мейера – 83%. Скорректированный по возрасту CCI в группе пациентов с циррозом печени составил от 3 до 5 баллов, а у пациентов с ГЦК – от 6 до 12 баллов. ROC-анализ показал значимую зависимость развития ГЦК у пациентов в зависимости от степени фиброза печени, площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,789 ( $p < 0,0001$ ), анализ смертности пациентов с ХВГС от ГЦК в зависимости от CCI при сумме баллов  $> 5$ , площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,988 ( $p < 0,0001$ ).

**Выводы.** Коморбидность является одним из факторов прогноза выживаемости и смертности от таких последствий ХВГС, как цирроз печени и ГЦК. Скорректированный по возрасту индекс Чарлсона представляется удобным инструментом и при CCI выше 2 оценивается как прогностически серьезный и влияет на неблагоприятный исход заболевания. CCI выше 6 у пациентов с ГЦК обладает прогностически высоким риском неблагоприятного исхода ( $p < 0,001$ ). Кривая дожития Каплана – Мейера показала годичную кумулятивную долю выживших среди пациентов с ГЦК (14%). Для дальнейшего внедрения стратегии ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов необходимо продолжать работу по выявлению новых случаев заболевания ХВГС и

назначению эффективных схем противовирусной терапии и лечения коморбидных состояний у пациентов для предотвращения развития цирроза печени и ГЦК.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, коморбидность, индекс коморбидности Чарлсона.

---

### Abstract

---

**Purpose.** To study the effect of comorbid pathology on survival and mortality from liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with chronic viral hepatitis C (CVHC) in the Dnipropetrovsk region in Ukraine.

**Materials and methods.** Data analysis of 4169 patients over 18 years of age with chronic hepatitis C was carried out. Data processing and analysis were carried out using the software Statistica v.6.1® and MedCalc v.19.0.7®.

**Results.** Severe comorbid conditions with the Charlson comorbidity index (CCI) – 6 and higher, were determined in 258 people (6.19% of all observed patients and 10.39% among patients with multimorbid pathology). Namely, diabetes mellitus – 32, tuberculosis – 15 patients, 11 patients were on hemodialysis, oncopathology – in 42, of them, hepatocellular carcinoma (HCC) developed in 14 people, 12 of whom had an unfavorable outcome, the annual cumulative proportion of survivors was 14%. 7 patients died from cirrhosis of the liver, the survival rate by the Kaplan – Meier method was 83%. The age-adjusted CCI in the group of patients with liver cirrhosis ranged from 3 to 5 points, and in patients with HCC – from 6 to 12 points. ROC analysis showed a significant dependence of the development of HCC in patients depending on the degree of liver fibrosis, the area under the ROC curve (AUC) was 0.789 ( $p < 0.0001$ ), the analysis of mortality of patients with chronic hepatitis C from HCC depending on CCI with a score of  $> 5$ , area under the ROC curve (AUC) was 0.988 ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusions.** Comorbidity is one of the factors in the prognosis of survival and mortality from such consequences of CVHC as liver cirrhosis and HCC. The age-adjusted Charlson index appears to be a convenient tool and with a CCI higher than 2, it is assessed as prognostically serious and affects the poor outcome of the disease. A CCI higher than 6 in patients with HCC has a prognostically high risk of poor outcome ( $p < 0.001$ ). The Kaplan-Meier survival curve showed a 14% annual cumulative survival rate among HCC patients. To continue the implementation of the WHO strategy for the elimination of viral hepatitis, it is necessary to continue work on identifying new cases of chronic hepatitis C and prescribing effective antiviral therapy regimens and treatment of comorbid conditions in patients to prevent the development of liver cirrhosis and HCC.

**Keywords:** chronic viral hepatitis C, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, comorbidity, Charlson Comorbidity Index.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость и смертность от хронического вирусного гепатита С (ХВГС) в мире и Украине остается высокой, и прогноз развития эпидемического процесса неутешительный [1, 2]. В 2019 г. Украина присоединилась к Глобальной стратегии ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов до 2030 г., одним из индикаторов которой является изучение заболеваемости, распространенности, смертности от гепатита и его последствий. Каскад помощи пациентам с ХВГС с каждым годом растет [3]. Общее бремя болезней определяется по совокупности многих факторов, в том числе расчета специальных статистических показателей, таких как DALY (disability adjusted life years), которые рассчитываются в

сфере общественного здоровья. DALY – это количество лет качественного (здорового) образа жизни, утраченных вследствие наступления нетрудоспособности или преждевременной смерти в результате заболевания [4]. Общее бремя, связанное с гепатитом С, – это специальная совокупность причин, которая включает смерть и инвалидность вследствие острой инфекции гепатита С, цирроза и рака печени, является следствием хронической HCV-инфекции. Так, в 2019 г. гепатит С привел к 15 300 000 глобальных DALY и составил 0,6% от общей глобальной DALY. Острый гепатит, цирроз и рак печени составляли 1,7%, 79,5% и 18,9% к DALY из-за гепатита С соответственно. Цирроз и другие хронические заболевания печени, вызванные гепатитом С, привели к 12 200 000 глобальных DALY и отвечали за 26,3% от всех причин цирроза DALY. Острый гепатит С в 2019 г. составил 253 тыс. глобальных DALY, что соответствует 5–8% DALY из всех острых гепатитов. В общем, цирроз печени входит в 10 основных причин смерти и инвалидности (DALY) в мире и Украине. Так, в нашей стране ежегодно он занимает 3–4-е место [4, 5].

Коморбидные пациенты являются наиболее уязвимой группой с более высоким риском прогноза неблагоприятных исходов при ведении пациентов, в том числе с ХВГС. Существует много оценочных шкал для изучения коморбидных состояний у пациентов с различной патологией. Одна из них – это Charlson Comorbidity Index (CCI) = индекс коморбидности Чарлсона [6]. Его изучение могло бы помочь в оценке влияния различных факторов на исход гепатита.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние коморбидной патологии на выживаемость и смертность от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в Днепропетровском регионе.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали лица с хроническим вирусным гепатитом С, которые находились под динамическим наблюдением в Днепропетровском областном гепатологическом центре на базе Днепропетровской городской клинической больницы № 21 им. проф. Е.Г. Попковой (инфекционная больница). Пациенты были обследованы согласно клиническим протоколам. Проанализирована база данных пациентов – Реестр больных хроническим вирусным гепатитом С в Днепропетровском регионе (далее – Реестр). Учитывался генотип HCV, уровень фиброза печени, наличие коморбидных состояний, неблагоприятного исхода (смертность от последствий цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)). Оценивались проспективные данные в Реестре с учетом вовлечения ежегодно новых случаев за период с 2013 по 2020 г. [7]. Наличие у пациента сопутствующей патологии трактовалось как коморбидность. Количественную оценку коморбидных состояний выполняли с использованием шкалы Чарлсона (Charlson) и оценивали влияние количества полученных баллов (индекс коморбидности Чарлсона – CCI) на исход заболевания. Проанализированы данные 4169 пациентов в возрасте старше 18 лет с хроническим вирусным гепатитом С, средний возраст которых составил  $49,56 \pm 0,18$  года, границы возраста колебались от 18 до 87 лет. Изучение гендерного состава

определило незначительное преобладание в общей когорте мужчин. Так, соотношение женщин и мужчин (Ж:М) составило 1:1,23, женщин (Ж) было 1867 (44,8%), мужчин (М) – 2302 (55,2%). Распределение пациентов по возрасту в исследуемой когорте показало преобладание лиц трудоспособного возраста (18–59 лет), что составило 3347 (80,4%), из них Ж – 1965 (58,7%), М – 1382 (41,2%), коэффициент Ж:М=1,42:1, и лиц старше 60 лет – 822 (19,8%), из них Ж – 485 (59,0%), М – 337 (40,9%), Ж:М=1,44:1.

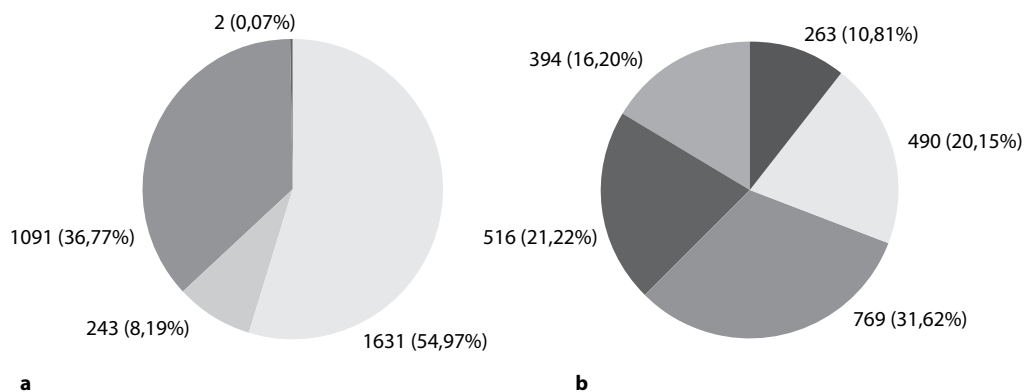
Обработка и анализ данных проводились с помощью программного продукта Statistica v.6.1® и MedCalc v.19.0.7®. Количественные данные представлены в виде диапазона значений (минимум – максимум), среднего арифметического и его стандартной ошибки ( $M \pm m$ ) при нормальном распределении и как медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR:  $Q_{25} - Q_{75}$ ) – в остальных случаях. Для сравнения средних величин применялись критерии Стьюдента (t) и Манна – Уитни (U), для относительных величин – двусторонний точный критерий Фишера (FET). Взаимосвязь между признаками оценивалась по коэффициентам ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Оценка функции выживаемости изучалась методом Каплана – Мейера. Диагностическую ценность ССИ и его влияние на исход заболевания для оптимизации прогнозирования выживаемости пациентов определяли с помощью ROC-кривых (англ. Receiver Operating Characteristic) с расчетом операционных характеристик ROC-анализа: площадь под ROC-кривой – AUC (англ. Area Under ROC Curve) с доверительными интервалами (CI 95%), индекс Юдена (Youden index – J), чувствительность (Se), специфичность (Sp) и диагностическая эффективность (ДЭ) модели. Критический уровень статистической значимости принимался <5% ( $p < 0,05$ ).

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В анализируемой когорте пациентов с хроническим гепатитом Сотягощенный коморбидный фон и внепеченочные проявления гепатита наблюдались у 2484 (59,58%), из них в трудоспособном возрасте – у 1662 (66,9%), в том числе с коинфекцией ХВГВ + С – у 31 пациента. Согласно индексу Чарлсона, коморбидность, скорректированная по возрасту, наблюдалась у всех лиц старше 50 лет. С коинфекцией ВИЧ/ХВГС под наблюдением было 220 человек, из них женщин – 85 (38,64%), мужчин – 135 (61,36%), соотношение Ж:М составило 1:1,59. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами с ХВГС (Me) составила 4,0 года (IQR: 2,0; 5,0). С учетом каскада помощи пациентам в гепатологическом центре генотипирование было выполнено 2967 (71,17%) пациентам (рис. 1а), определение степени фиброза – 2432 (58,33%) (рис. 1б).

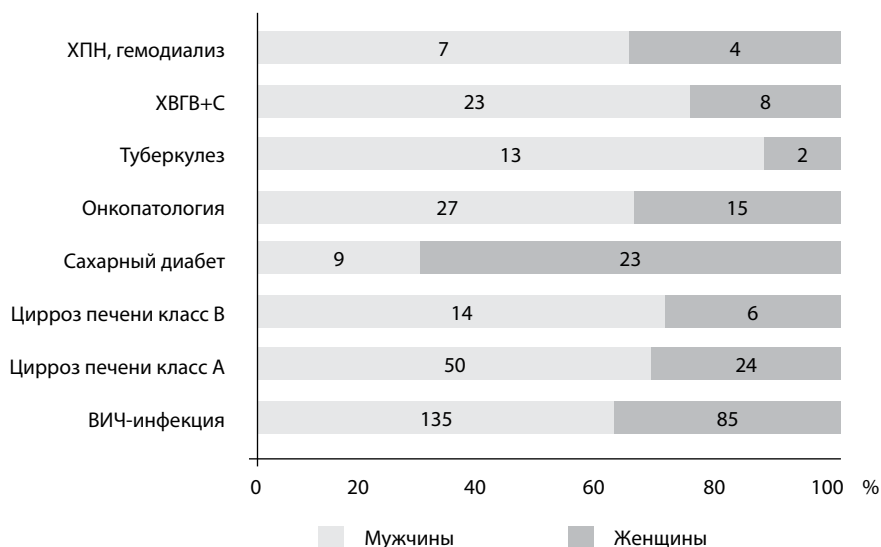
Как показано на рис. 1а, больше половины пациентов от общей когорты в Днепропетровском регионе имеют 1-й генотип HCV, а именно 1631 (54,97%). Следующим по распространенности является 3-й генотип HCV, составляющий больше трети пациентов в общей когорте, а именно 1091 (36,77%), 2-й генотип HCV зарегистрирован у 243 (8,19%) пациентов и 4-й генотип HCV является довольно редким по распространенности и зафиксирован только в 2 случаях (0,07%).

Как показано на рис. 1б, по степени фиброза по шкале METAVIR пациенты распределились следующим образом (количество (%)): F0 – 263 (10,81), F1 – 490 (20,15), F2 – 769 (31,62), F3 – 516 (21,22), F4 – 394 (16,20).



**Рис. 1. Распределение пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в исследуемой когорте: а – по генотипам HCV; б – по степени фиброза, где F0–F4 – степень фиброза по шкале METAVIR**

Причем при детальном изучении группы пациентов с фиброзом F4 установлено, что 300 (76,14%) лиц имели клиничко-лабораторные признаки хронического гепатита без системных проявлений цирроза печени (синдромов портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности), а клиничко-лабораторные признаки цирроза печени имели только 94 (23,86%) пациента. Наиболее частые коморбидные состояния у пациентов, учитываемые по шкале Чарлсона, представлены на рис. 2.



**Рис. 2. Частые коморбидные состояния пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в исследуемой когорте, где ХПН – хроническая почечная недостаточность**

Из рис. 2 видно, что клинические проявления цирроза печени (ЦП) с портальной гипертензией, внепеченочными проявлениями и т. д. отмечались у 94 пациентов, из них Ж – 30, М – 64, Ж:М=1:2,13. Цирроз печени класса А по Чайлд – Пью (Child – Pugh) имели 74 пациентов, мужчин – 50, женщин – 24, Ж:М=1:2,08. ЦП по Чайлд – Пью имели 20 лиц, из них Ж – 6, М – 14, соответственно, Ж:М=1:2,33. Стадия цирроза печени класса А по классификации Чайлд – Пью была установлена у 74 пациентов, что составило 1,78% от общей когорты пациентов, 18,78% от лиц с фиброзом F4, 78,72% от пациентов с клинически выраженным циррозом печени. Некоторые из этих пациентов имели в анамнезе признаки суб-, декомпенсации, а именно спленомегалию с признаками гиперспленизма (носовые кровотечения, тромбоцитопения), портальную гипертензию, управляемый асцит, начальные признаки печеночно-клеточной недостаточности и печеночной энцефалопатии (бессонница ночью, изменения почерка), полинейропатии, астеновегетативного синдрома и др. У 5 пациентов зарегистрирована спленэктомия, у одного пациента – трансплантация печени, выполненная в 2013 г. на фоне коинфекции ХВГВ + С. У 20 пациентов была установлена стадия цирроза печени класса В по классификации Чайлд – Пью, что соответствует 0,48% от общей когорты пациентов, 5,08% от пациентов с фиброзом F4, 21,28% – с клинически выраженным циррозом печени.

Тяжелые коморбидные состояния с высоким индексом коморбидности Чарлсона (6 и выше), который, по данным литературы, позволяет прогнозировать риск смерти в течение года до 85% у пациентов, определялись у 258 человек (6,19% от всех наблюдаемых пациентов) и 10,39% среди лиц с мультиморбидной патологией), а именно у 157 мужчин и 101 женщины. Сахарный диабет был у 32 пациентов, из них Ж – 23, М – 9, Ж:М = 2,56:1. Из этих пациентов сахарный диабет I типа был зарегистрирован у 4 мужчин и 3 женщин, Ж:М = 1:1,3. Туберкулез в анамнезе установлен у 15 человек, из них мужчин – 13, женщин – 4, соотношение Ж:М составило 1:3,25. У 11 человек была терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН) и они находились на гемодиализе, в том числе мужчин – 7, женщин – 4, соотношение Ж:М составило 1:1,75. Онкопатология (лейкоз, лимфомы, солидные опухоли различной локализации, метастазы солидных опухолей, в т. ч. в печень) была зарегистрирована у 42 пациентов, из них Ж – 15, М – 27, Ж:М = 1:1,8. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) развилась у 14 человек, 12 из которых имели неблагоприятный исход, а именно 11 – мужчин и 3 – женщины, Ж:М = 1:3,67.

Также регистрировались следующие коморбидные состояния – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, хронический холецистит, алкогольная болезнь печени, в анамнезе отмечался инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, гипотиреоз, бронхиальная астма, хроническое обструктивное заболевание легких, тромбоз вен нижних конечностей, алопеция, псориаз, полиноз, синдром Жильбера, гемофилия А и другие. СС1 регистрировался от 0 до 12 баллов.

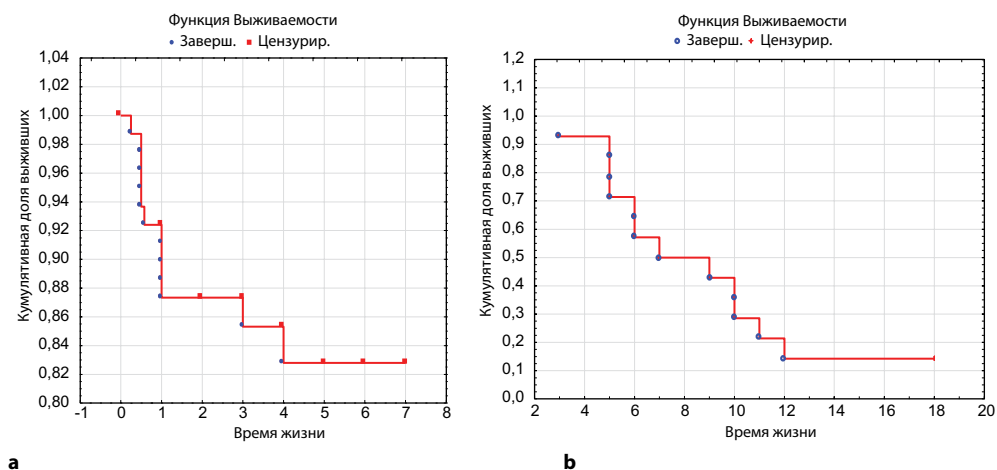
Среди пациентов с обозначенной мультиморбидной патологией от исходов, связанных с HCV, умерло 19 человек, 12 из которых имели ГЦК

и 7 – неблагоприятное последствие течения ЦП с проявлениями асцита, анасарки или кровотечения из вен пищевода. Причем после установленного диагноза ГЦК больше года прожили 2 пациента.

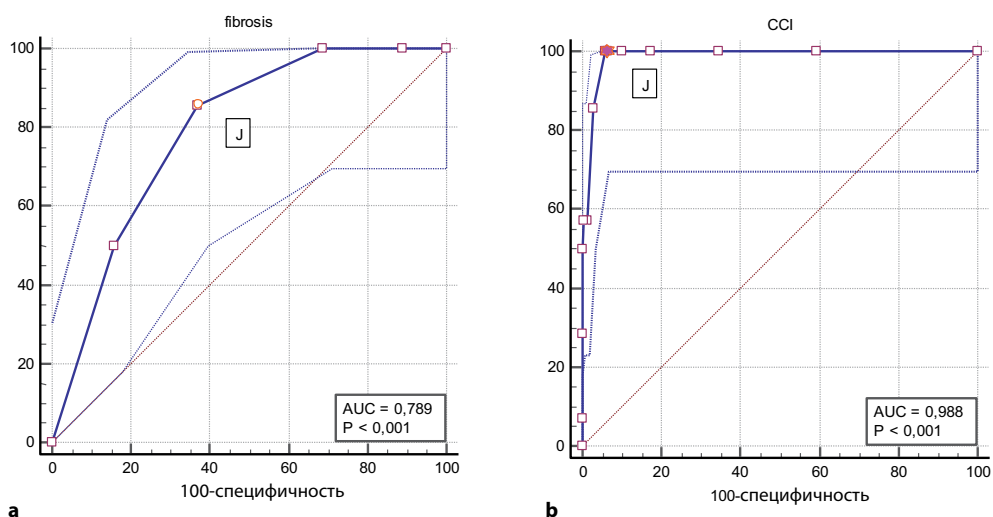
В группе пациентов с циррозом печени (n=94) не было выявлено достоверных различий среди выживших и умерших по полу (p=0,662 по критерию U); возрасту (p=0,667, U), генотипу HCV (p=0,199, U), времени динамического наблюдения за пациентом (p=0,056, U); однако отмечены отличия в группах в зависимости от сроков установки и уточнения окончательного диагноза (p=0,014, U). Скорректированный по возрасту CCI составил от 3 до 5 баллов и достоверно отличался в группах выживших и с летальным исходом (p=0,0002 по критерию U).

При детальном изучении группы пациентов с ГЦК (n=14) не было выявлено достоверных различий среди выживших и умерших по полу (p=0,523, U); возрасту (p=0,083, U); генотипу HCV (p=0,171, U); уровню фиброза печени (p=0,235, U), который отмечался на уровне F2–F4; по срокам динамического наблюдения за пациентом (p=0,648, U); индексу CCI (p=0,171, U), где он колебался от 6 до 13 баллов; и, тем не менее, отмечены отличия в группах, в зависимости от сроков установки и уточнения окончательного диагноза (p=0,035, U). Функция выживания, изученная методом Каплана – Мейера среди пациентов с циррозом печени и ГЦК, представлена на рис. 3.

Как изображено на ступенчатой кривой, четырехлетняя выживаемость от цирроза печени, ассоциированного с HCV, составила 83% (рис. 3а), а среди лиц с подтвержденным диагнозом ГЦК (рис. 3б) годовая кумулятивная доля выживших составила 14%. Порог 50%-й выживаемости от ГЦК составил 7 месяцев, медиана выживаемости – 7 (IQR: 5–10) месяцев. Прогноз развития ГЦК у пациентов с ХВГС в зависимости от уровня фиброза печени, а также смертность от ГЦК в зависимости от индекса коморбидности представлены на рис. 4.



**Рис. 3. Кривая выживаемости Каплана – Мейера: а – в группе пациентов с циррозом печени (n=94), лет; б – среди пациентов с установленным диагнозом ГЦК (n=14), мес.**



**Рис. 4. Кривая ROC с CI 95% у пациентов с ХВГС: а – развитие ГЦК в зависимости от степени фиброза печени, б – смертность в зависимости от индекса коморбидности, где J – индекс Юдена ( $p < 0,001$ )**

Рис. 4а демонстрирует ROC-анализ и значимую зависимость развития ГЦК у пациентов в зависимости от степени фиброза печени, связанный критерий – при фиброзе  $>2$ , причем площадь под кривой ROC (AUC) и осью доли ложных положительных классификаций составила 0,789 (CI 95% 0,773–0,805), показывающая среднее качество данного классификатора при достоверном уровне значимости ( $p < 0,0001$ ), при индексе Юдена (J) равном 0,486, Se=85,71%, Sp=62,86%, ДЭ=74,29%. Оптимальный критерий  $>4$ , Se=0%, Sp=100%, ДЭ=50%.

На рис. 4б продемонстрирован ROC-анализ смертности пациентов с ХВГС от ГЦК в зависимости от индекса коморбидности Чарлсона, связанный критерий – при сумме баллов CCI  $>5$ , площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,988 (CI 95% 0,984–0,991), что показывает высокое качество данного классификатора при достоверном уровне значимости ( $p < 0,0001$ ), при индексе Юдена (J) равном 0,9416, Se=100%, Sp=94,13%, ДЭ=97,07%. Оптимальный критерий  $>5$  до  $>6$ , Se=50%, Sp=99,93%, ДЭ=74,97%.

ROC-анализ смертности пациентов с ХВГС от цирроза печени в зависимости от CCI показал, что площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,909 (CI 95% 0,900–0,918), что демонстрирует высокое качество данного классификатора при достоверном уровне значимости ( $p < 0,0001$ ), при индексе Юдена (J) равном 0,825, Se=100%, Sp=82,51%, ДЭ=91,26%, связанный критерий – при сумме баллов CCI  $>2$ .

Итак, общая смертность от последствий ХВГС составила 0,46% от общей когорты наблюдаемых пациентов, ЦП, ассоциированный с HCV, регистрировался у мужчин в 2,13 раза чаще. Наиболее тяжелая коморбидная патология также была зарегистрирована чаще у мужчин (от 1,3 до 1,75 раза). Смертность от ЦП, ассоциированного с HCV, составила 0,02 на 10 тыс. населения, а смертность от ГЦК – 0,04 на 10 тыс. населения.



Применение индекса коморбидности как простого инструмента балльной оценки увеличивает достоверность прогноза смертности ( $p < 0,001$ ) благодаря его высокой специфичности и чувствительности. Определение ССИ позволяет персонализировать исход заболевания и лечение, назначать более эффективные схемы терапии с его установленным нормативным значением (более 5) и формировать группы риска по ГЦК. Результаты исследования позволили предположить, что определение ССИ имеет значение оценочного маркера для пациентов с ХВГС.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидность является одним из факторов прогноза выживаемости и смертности от таких последствий ХВГС, как цирроз печени и ГЦК. Скорректированный по возрасту индекс Чарлсона представляется удобным инструментом, и при ССИ выше 2 оценивается как прогностически серьезный и влияет на неблагоприятный исход заболевания.

ССИ выше 6 у пациентов с ГЦК обладает прогностически высоким риском неблагоприятного исхода,  $Se=50\%$ ,  $Sp=99,93\%$ ,  $ДЭ=74,97\%$  при  $p < 0,001$ . Кривая дожития Каплана – Мейера показала 14%-ю годовую кумулятивную долю выживших среди пациентов с ГЦК.

Для продолжения внедрения стратегии ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов необходимо продолжать работу по выявлению новых случаев заболевания ХВГС и назначению эффективных схем противовирусной терапии и лечения коморбидных состояний у пациентов для предотвращения развития цирроза печени и ГЦК.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Global Hepatitis Report. Geneva (2017). April, 13–14. [Electronic resource]. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf;jsessionid=1325BE28DB7D6667E5D40D85D9CB48D6?sequence=1>
2. Shevchenko-Makarenko O. (2018) Prognoz epidemichnogo protsesu hepatytu C na 2018–2020 rr. v Dnipropetrovskomu rehioni ta Ukraini [Prognosis of development of hepatitis C epidemic process in 2018–2020 in the Dnipropetrovsk region and Ukraine] *Infektsiyni khvoroby*, 2, 28–35. Available at: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.2.9031>
3. Shostakovich-Koretskaya L.R., Shevchenko-Makarenko O.P., Tkachenko V.D., Shtepa A.P., Bredikhina M.A. (2018) Kaskad uslug patsiyentam s khronicheskimi virusnymy gepatitom C [Cascade of services for patients with chronic viral hepatitis C]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*, 7(1): 107–117.
4. (2020) Diseases and Injuries Collaborators. GBD 2019 / Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 396(10258):1204–1222. doi: 10.1002/hep.27584. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25348499. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. PMID: 33069326; PMCID: PMC7567026. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.2.9031> DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.1.9232>
5. Shostakovych-Koretska L.R., Shevchenko-Makarenko O.P., Tymofeyeva L.V., Tkachenko V.D. (2018) Problemnii pytannya efektyvnosti likuvannya khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt S za Derzhavnyu prohramoyu ta shlyakhy yikh vyrishennya [Problematic issues of the effectiveness of treatment of patients with chronic viral hepatitis C according to the State program and the ways of their solution]. *Medycini perspektivi*, 23(3), 84–92. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3.147962>
6. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*, 40 (5), 373–383. Available at: [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
7. Shostakovych-Koretska L.R., Shevchenko-Makarenko O.P., Shevelova O.V., Tkachenko V.D. (2018) Dosvid stvorennia reiestru khvorykh na khronichni virusni hepatyty v Dnipropetrovskomu rehioni dlia optymizatsii reiestratsii, sposterzhennia i likuvannya khvorykh [Experience of creating register of patients with chronic viral hepatitis in the Dnipropetrovsk region to optimize registration, monitoring and treatment of patients]. *Medychni perspektivy*, 23 (1), 101–107. Available at: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1.124946>.

---

Поступила/Received: 21.12.2020

Контакты/Contacts: [dsmainfect@ukr.net](mailto:dsmainfect@ukr.net)