

## КЛИНИЧЕСКИЕ И СОНОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ

Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Кадырходжаева Х.М., Абдуллаева Ф.Г., Икрамова Н.А., Валиева Н.К., Абдуллаева М.А., Кабулов Н.Ш.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент

### XULOSA

**Maqsad.** Bolalarda surunkali gepatit B rivojlanishini erta aniqlash va yuqori xavfni klinik va sonografik mezonlarini ishlab chiqish.

**Materiallar va usullar.** SGB bilan kasallangan 3-18 yoshdagi 90 nafar bola (62,7% o'g'il bolalar, 37,3% qizlar) tekshirildi. Kasallik faolligi: minimal – 26,6%, o'rtacha – 41,2%, yaqqol – 32,2%. Tashxis klinik-laborator va instrumental ma'lumotlar (dopplerografiya bilan ultratovush tekshiruvi, SWE/ASQ) asosida Metavir (F0-F4) shkalasi bo'yicha fibrozni baholash orqali qo'yildi. Fibrozning rivojlanishi APRI indeksi bo'yicha baholandi ( $\geq 0,85$  – xavf  $\geq F2$ ; o'sish  $\geq 0,3$ /yil). HBV verifikatsiyasi – IFA va PZR (HBV-DNA). Taqqoslash guruhi – 60 nafar shartli sog'lom bolalar. Statistik tahlil: Student t-mezoni,  $\chi^2$ , ANOVA, Tyuki testi;  $p < 0,05$ .

**Natijalar.** SGB bilan og'rigan bolalarda oltita yuqori ishonchli klinik simptomlar aniqlandi. SWE/ASQning yuqori diagnostik informativligi ko'rsatilgan, bunda faol fibroz markeri sifatida PDF eng muhim parametr hisoblanadi. Ikki bosqichli skrining ishlab chiqildi: I bosqich – yuqori xavf guruhini aniqlash uchun  $V \geq 1,8$  m/s (sezuvchanlik 100%); II bosqich –  $PDF \geq 2,0$  sh.b. (spetsifikligi 100%, aniqligi 96,05%) progressiv fibrozni tasdiqlash uchun. Dinamikaning qo'shimcha ko'rsatkichi sifatida IQRdan foydalanildi.

**Xulosalar.** Klinik ma'lumotlar va SWE ko'rsatkichlarining kombinatsiyasi bolalarda SGB rivojlanishini baholashning samarali noinvaziv mezonlarini shakllantirish imkonini beradi, bu esa noxush oqibatlarining oldini olish uchun erta tashxis qo'yish, tabaqalashtirilgan monitoring va terapiyani o'z vaqtida tuzatishni ta'minlaydi.

**Kalit so'zlar:** surunkali gepatit B, bolalar, siljish to'liqli fibroelastometriya.

Хронический гепатит В (ХГВ) остаётся одной из наиболее значимых глобальных проблем мирового здравоохранения, особенно в контексте детского возраста. По данным ВОЗ, более 290 миллионов человек по всему миру являются хроническими носителями HBV, из которых 5-10% инфицированы в детстве [1,2,3,4]. У детей, заражённых вирусом в раннем возрасте, риск хронизации достигает 90%, что делает детский возраст критически уязвимым для формирования осложнений [5,6,7,8,9].

### SUMMARY

**Objective.** To develop clinical and sonographic criteria for early detection and identification of high risk of progression of chronic hepatitis B (CHB) in children.

**Materials and methods.** A total of 90 children aged 3–18 years with CHB were examined (62.7% boys, 37.3% girls). Disease activity was minimal in 26.6%, moderate in 41.2%, and severe in 32.2%. The diagnosis was established based on clinical, laboratory, and instrumental data (ultrasound with Doppler, SWE/ASQ), with fibrosis assessed according to the METAVIR scale (F0–F4). Fibrosis progression was evaluated using the APRI index ( $\geq 0.85$  – risk of  $\geq F2$  fibrosis; increase  $\geq 0.3$ /year). HBV verification was performed by ELISA and PCR (HBV DNA). The comparison group included 60 conditionally healthy children. Statistical analysis was performed using Student's t-test,  $\chi^2$  test, ANOVA, and Tukey test;  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results.** Six highly significant clinical symptoms were identified in children with CHB. SWE/ASQ demonstrated high diagnostic value, with PDF being the most informative parameter as a marker of active fibrosis. A two-stage screening approach was developed: Stage I –  $V \geq 1.8$  m/s (sensitivity 100%) to identify high-risk patients; Stage II –  $PDF \geq 2.0$  units (specificity 100%, accuracy 96.05%) to confirm progressive fibrosis. IQR was used as an additional indicator of dynamic changes.

**Conclusions.** The combination of clinical data and SWE parameters provides effective noninvasive criteria for assessing CHB progression in children, enabling early diagnosis, differentiated monitoring, and timely therapy adjustment to prevent adverse outcomes.

**Keywords:** chronic hepatitis B, children, shear wave elastography.

При этом прогрессирование ХГВ у детей продолжает оставаться серьёзной клинической проблемой в силу таких причин, как характерное бессимптомное течение заболевания и латентное прогрессирование фиброза печени до цирроза (15-25%) и гепатоцеллюлярной карциномы с 200-кратным повышением риска [10,11]. В педиатрической практике это значительно способствует снижению диагностической активности, поскольку трансаминазы могут оставаться в пределах нормы даже при наличии выраженного фиброза [12,13,14]. Кроме того, неинвазивные мето-

ды оценки степени фиброза (например, эхография, эластография) характеризуются отсутствием стандартизированных критериев прогрессирования у детей, адаптированных к особенностям их физиологии и темпу развития патологии [15,16,17]. В результате наблюдается поздняя диагностика и неоправданная стратегия ведения больных ХГВ [18].

В Республике Узбекистан проблемой диагностики, клинического течения и лечения хронического гепатита В занимаются более 30 лет, накоплен значительный научный и практический опыт наблюдения за пациентами различных возрастных групп, включая детей. Несмотря на это, вопросы ранней диагностики прогрессирования заболевания, особенно на доклинических стадиях, остаются актуальными и требуют дальнейшего совершенствования [1,2,5,7].

В связи с этим разработка клинико-инструментальных критериев раннего выявления прогрессирования ХГВ у детей становится не просто научной необходимостью, но и практическим приоритетом в педиатрической гепатологии [19]. Таким образом, актуальность исследования обусловлена острым дефицитом валидированных, доступных и применимых в повседневной практике диагностических критериев, способных идентифицировать детей с высоким риском прогрессирования ХГВ до развития необратимых структурных изменений печени. Решение данной проблемы позволит перейти от пассивного наблюдения к персонализированной стратегии ведения, возможно снизить бремя цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы в будущем и обеспечить улучшение качества жизни больным детям с ХГВ.

**ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ** явилась разработка клинических и сонографических критериев раннего выявления и высокого риска прогрессирования хронического гепатита В у детей.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 90 больных детей, больных ХГВ, в возрасте 3-18 лет, мальчиков – 62,7%, девочек – 37,3%. Распределение по активности основной нозологии: минимальная – 26,6%, умеренная – 41,2% и выраженная – 32,2%. Диагноз устанавливался на

основании клинических, лабораторных и инструментальных исследований (УЗИ с доплерографией сосудов портального тракта, сдвиговолновая фиброэластометрия SWE/ASQ) на аппарате «Philips» «ClearVue 650» (USA) с суммарным вычислением плотности в кПа и последующей оценкой по шкале Метамир (F0-F4). Для оценки прогрессирования фиброза при ХГВ у детей использовали индекс APRI, рассчитываемый по серийным данным каждые 6-12 месяцев, с интерпретацией по педиатрическим порогам (APRI  $\geq 0,85$  – высокий риск  $\geq F2$  фиброза) и динамикой прироста  $\geq 0,3$ /год [13].

Верификация HBV-спектра – методами ИФА (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcorAb total) и ПЦР RT (HBV-DNA). Группа сравнения – 60 условно здоровых детей. Статистический анализ проводился с использованием методов вариационной статистики: для сравнения непрерывных переменных применялся t-критерий Стьюдента, а для категориальных данных – критерии хи-квадрат ( $\chi^2$ ), ANOVA и Тьюки. Диагностическая точность (чувствительность/специфичность) рассчитана методом Altman D.G. (1994). Анализ выполнялся в Microsoft Excel 2016; уровень статистической значимости  $P < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ течения ХГВ в зависимости от активности заболевания показал (рис. 1), что из клинических синдромов у больных детей с выраженной активностью акцентировались такие как астеновегетативный (100%) с превалированием жалоб на слабость и быструю утомляемость, сухость и бледность кожи, нарушение сна; геморрагический (89,6%) с доминированием носовых кровотечений и холестатический (82,7%) – субиктеричностью склер/кожи и увеличением размеров печени  $>5$ см с спленомегалией (по 100%,  $p < 0,01-0,001$  к другим группам). В группе детей с умеренной активностью клинические синдромы соответствовали средней частоте выявления клинической симптоматики (40,9-77,2%), среди которых доминировали астеновегетативный (77,2%), геморрагический (63,6%) и гепатоспленомегалия (63,2%-68,2%).

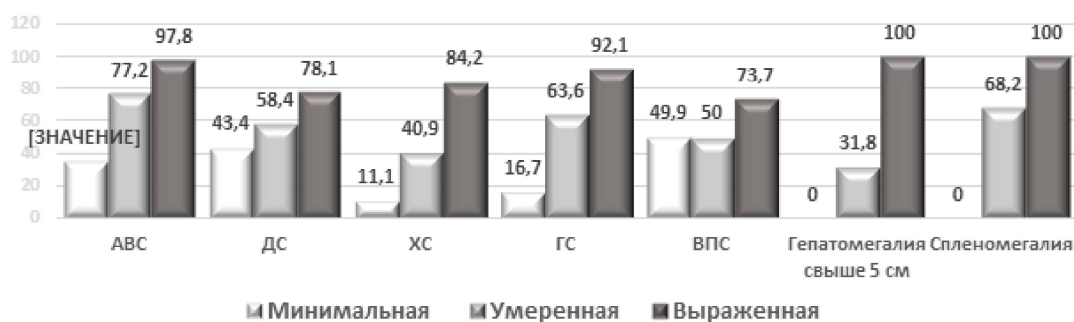


Рис. 1. Частота клинических синдромов ХГВ у детей в зависимости от активности заболевания. Достоверность различий между группами соответствует  $p < 0,05-0,001$ .

Тогда как в группе больных с минимальной ак-

тивностью, где синдромы встречались значительно

реже, обращали на себя внимание – диспепсический (43,4%) с такими симптомами как снижение аппетита (44,2%), тошнота (38,2% и нарушение стула в виде запоров (47,8%).

При клиническом анализе согласно индексу APRI, обращало на себя внимание увеличение частоты развития прогрессирующих форм ХГВ по мере нарастания активности заболевания (рис.2). Если у больных детей с выраженной активностью, частота

прогрессирующих форм заболевания составила 89% (APRI=1,77±0,44), то у детей с умеренной активностью регистрировались только в половине случаев (51%, APRI=0,89±0,08). Наименьшая характерность прогрессирования была выявлена среди детей с минимальной активностью – 12% (p<0,05-0,01 между исследуемыми группами). Таким образом, в целом 42 (46,7%) больных имели прогрессирующее течение заболевания, а 48 (53,3%) – стабильное.

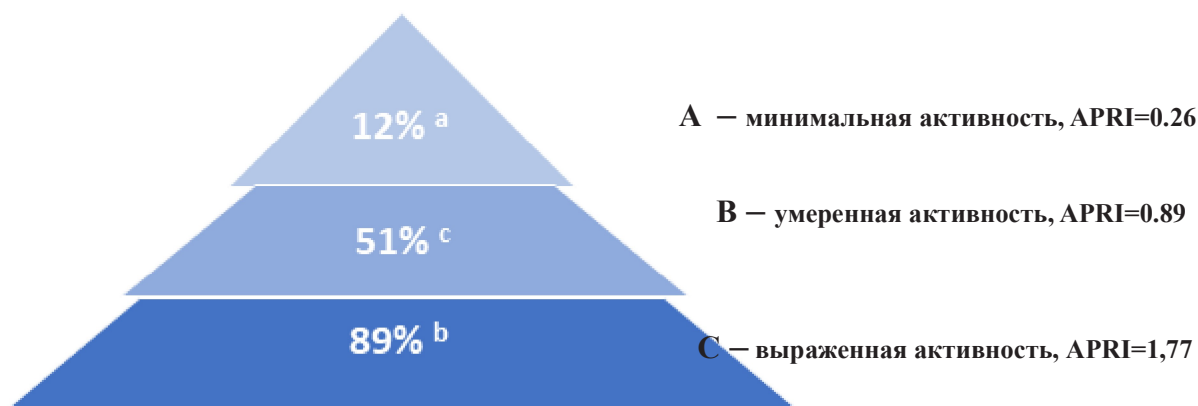


Рис.2. Частота прогрессирующих форм ХГВ у детей в зависимости от активности заболевания.  
a, b, c - достоверность различий между группами: a – A/B; b – B/C; c – A/C (p<0,05-0,001).

Сравнительный анализ клинических проявлений выявил ряд симптомов, достоверно ассоциированных с прогрессированием заболевания (табл.1). Наиболее высокой статистически значимой ассоциацией с прогрессированием ХГВ являлись такие симптомы как нарушение сна (90,5% в группе прогрессирования против 35,4% детей группы стабильного течения;  $\chi^2=28,72$ ; p<0,0001), повышенная утомляемость (100% против 45% соответственно,  $\chi^2=27,44$ ; p<0,0001) и снижение массы тела (76,2% против 31,3%;  $\chi^2=26,38$ ; p<0,0001). Данные симптомы, часто игнорируемые как вторичные, выступили как мощный индикатор хронической интоксикации и нарушения нейровегетативной регуляции, связанной с дисфункцией печени.

Также высокая степень ассоциации с прогрессированием ХГВ выявлена в клинических признаках нарушения гомеостаза - экхимозы (88,1% против 31,3%;  $\chi^2= 24,76$ ; p<0,0001) и портальной гипертензии - венозные коллатерали (92,9% против 31,3%,  $\chi^2=28,61$ ; p<0,0001) и спленомегалия (88,1% против 18,8%,  $\chi^2=29,82$ ; p<0,0001). Эти клинические проявления указывали на выраженное воспаление, нарушение синтетической функции печени, включая дефицит факторов свёртывания, и служили ранними клиническими маркерами декомпенсации. Относительно менее выраженная ассоциация с прогрессированием заболевания отмечалась в клинических признаках как носовые кровотечения (95,2% против 60,4% со-

ответственно;  $\chi^2=15,71$ ; p<0,0001), гепатомегалия свыше 5 см (64,3% против 18,8%,  $\chi^2=20,14$ ; p<0,001) и синдрома холестаза - иктеричность склер (83,3% в группе прогрессирования против 35,4% в группе стабильного течения;  $\chi^2=22,86$ ; p<0,0001). Интересно, что субиктеричность кожи была выражена у 76,% детей с прогрессирующим течением против 54,2% в группе стабильного течения ( $\chi^2=10,94$ , p<0,001), однако её отсутствие у 22% больных не исключало прогрессирования, что подчёркивает важность оценки не только синдрома холестаза, но и других высоко ассоциированных клинических проявлений.

Симптомы общей интоксикации чаще отмечались среди больных в группе прогрессирования - тошнота (76,2% против 37,5% соответственно;  $\chi^2=13,58$ , p<0,001) и рвота (42,9% против 18,8%;  $\chi^2=6,19$ , p<0,02), что указывало на нарастающую гепатоцеллюлярную недостаточность, но были статистически менее выражены относительно всех вышеперечисленных симптомов. Среди внепеченочных признаков, пальмарная эритема (100% против 83,3%;  $\chi^2=7,44$ ; p<0,01) и капиллярная сеть на щеках (92,9% против 70,8%;  $\chi^2=8,25$ ; p<0,005) также менее выражены были характерны для прогрессирующей формы ХГВ, что свидетельствовало о развитии портальной гипертензии. Тогда как бледность (100% против 79,2%;  $\chi^2=9,85$ , p<0,002) и сухость кожи (100% против 85,4%;  $\chi^2=6,13$ , p<0,025) выявлены как дополнительные маркеры, связанные с хроническим повре-

ждением печени. В то же время такие симптомы, как снижение аппетита (по 100%), обложенность языка (100% против 97%), боли в животе (69% против 58%), не продемонстрировали статистически значи-

мой связи с прогрессированием заболевания ( $\chi^2=0,23$ ,  $p>0,05$ ), что позволило исключить их как специфические прогностические маркеры.

Таблица 1

**Частота клинических симптомов у детей с прогрессирующим и стабильным течением ХГВ**

Клинические симптомы	Клиническое течение ХГВ		$\chi^2$	Р-значение
	Прогрессирующее, n=42	Стабильное, n=48		
<b>Астеновегетативный синдром</b>				
Утомляемость, слабость	100	45,0±5,2	27,44	<0,0001
Нарушение сна	90,5±4,4	35,4±6,8	28,72	<0,0001
Головная боль	71,0±1,4	54,0±7,1	2,17	<0,02
Сухость кожи	100	85,4±5,0	6,13	<0,025
Бледность кожи	100	79,2±5,8	9,85	<0,002
<b>Диспепсический синдром</b>				
Тошнота	76,2±6,5	37,5±6,9	13,58	<0,001
Рвота	42,9±7,6	18,8±5,5	6,19	<0,02
Боли в животе	69,0±7,0	58,0±7,0	0,21	>0,05
Снижение аппетита	100	100	0,0	>0,05
Обложенность языка	100	97,0±2,4	0,17	>0,05
Метеоризм	90,5±4,4	85,4±5,0	0,24	>0,05
Нарушение стула (запоры/поносы)	100	85,4±5,0	1,99	<0,05
<b>Холестатический синдром</b>				
Субиктеричность склер	83,3±5,7	35,4±6,8	22,86	<0,0001
Иктеричность кожи	76,2±6,5	54,2±7,1	10,94	<0,001
<b>Геморрагический синдром</b>				
Носовые кровотечения	95,2±3,1	60,4±7,0	15,71	<0,001
Экхимозы	88,1±4,8	31,3±6,6	24,76	<0,0001
<b>Внепеченочные признаки</b>				
Пальмарная эритема	100	83,3±5,2	7,44	<0,01
Капиллярная сеть на щеках	76,0±6,5	70,8±6,5	8,25	>0,05
Сосудистые звездочки	42,9±7,6	22,9±6,0	4,17	<0,05
Венозные коллатерали	92,9±3,8	31,3±6,6	28,6	<0,0001
<b>Гепатолиенальный синдром</b>				
Гепатомегалия > 5 см	64,3±6,5	18,8±5,5	20,14	<0,0001
Спленомегалия	88,1±4,8	18,8±5,5	29,82	<0,0001
<b>Синдром снижения массы тела</b>				
Снижение массы тела	76,2±6,5	31,3±6,6	26,38	<0,0001

Таким образом, на основании достоверных статистических данных, прогрессирование ХГВ у детей проявляется четко выраженной клинической картиной, включающей четыре ключевых синдромов как астеновегетативный (нарушение сна, утомляемость), нарушения гемостаза (экхимозы), портальной гипертензии (венозные коллатерали, спленомегалия) и снижение массы тела. Данные признаки могут служить ранними, доступными и неинвазивными индикаторами прогрессирования заболевания у детей. Они позволяют своевременно проводить обследование на фиброз печени неинвазивными методами (SWE/ASQ) и принимать решения об оптимальной терапии до развития цирроза и декомпенсации патологического процесса.

В связи с этим, на следующем этапе нами проведена оценка сдвиговой волны фиброэластометрии (SWE) с количественной оценкой акустической структуры печени (ASQ), которая показала статисти-

чески значимые различия в сонографических параметрах гемодинамики печени между группами больных детей с различным клиническим течением ХГВ у детей (табл.2). Так, при стабильном течении отмечалось умеренное, но достоверное повышение всех параметров по сравнению с контролем ( $p<0,05$ ): V увеличилась до 1,49±0,13 м/с (+35,5%), IQR до 0,99±0,18 усл.ед. (+35,6%), ASQ до 1,58±0,09 усл.ед. (+56,9%), PDF – до 1,2±0,14 усл.ед. (+76,7%), что свидетельствовало о развитии гиперперфузии и микроциркуляции в печени, характерных для активного воспалительного процесса при сохранении компенсированной функции печени. В группе с прогрессирующим течением ХГВ наблюдались наиболее выраженные изменения (табл.2), значительно превышающие как контроль, так и группу стабильного течения ( $p<0,001$ ), где скорость кровотока была на 42% выше, чем при стабильном течении ( $\chi^2=52,43$ ,  $df=1$ ,  $p<0,0001$ ), IQR – на +39%, PDF – на +40,1% по сравнению со стабильной

формой ХГВ ( $\chi^2=51,7$ ,  $df=1$ ,  $p<0,0001$ ), что указывало на деструктивные изменения в микрососудистом русле и, вероятно, на ранние признаки фиброгенеза и микроциркуляторной дисфункции. Таким образом, SWE с ASQ выступают как надёжные неинва-

зивные маркеры, которые могут служить ранними индикаторами прогрессирования заболевания, что открывает перспективы для персонализированного мониторинга и своевременной коррекции терапии у детей с ХГВ.

Таблица 2

Динамика параметров SWE с ASQ у обследованных детей в зависимости от формы течения ХГВ

УЗ-параметры	Клиническое течение ХГВ		Контроль
	Стабильное, n=42	Прогрессирующее, n=48	
V (Скорость распространения волны), м/с	1,49±0,13*	2,12±0,06 * **	0,96±0,02
	$\chi^2=52,43$ , $df=1$ , $p<0,0001$		
IQR (Интерквартильный размах), усл.ед	0,99±0,18*	1,58±0,20 *	0,72±0,02
ASQ (Индекс плотности), усл.ед.	1,58±0,09 *	1,69±0,35 * **	0,68±0,03
	$\chi^2=4,77$ , $df=1$ , $p<0,05$		
PDF (Плотность распределения вероятностей)	1,2±0,14 *	2,99±0,70 * **	0,28±0,05
	$\chi^2=51,7$ , $df=1$ , $p<0,0001$		

Достоверность различий \* - к контролю; \*\* – между группами со стабильным и прогрессирующим течением ХГВ ( $p<0,05-0,0001$ ).

Для установления диагностической эффективности теста нами проведен анализ параметров SWE с ASQ, где наибольшая общая точность (96.05%) была достигнута при использовании параметра PDF, который также характеризовался абсолютной специфичностью (100%), что свидетельствовало о практическом отсутствии ложноположительных результатов и делает данный параметр исключительно ценным для подтверждения прогрессирования ХГВ у детей. Параметр V показал максимальную чувствительность (100%) при очень высокой специфичности (99,1%), что обусловило его общую точность на уров-

не 99,55% и дало основание для рассмотрения его как идеальным скрининговым инструментом выявления прогрессирования ХГВ. Параметр IQR продемонстрировал сбалансированные и высокие показатели ( $Se=91,9\%$ ,  $Sp=95,7\%$ ) с точностью 93,80%.

В отличие от них, в параметрах ASQ отмечались относительно более низкие значения всех диагностических показателей ( $Accuracy=66,30\%$ ), что свидетельствовало о низкой диагностической эффективности и указывало на высокий риск ложноотрицательных результатов и непригодность для клинического применения.

Таблица 3

Диагностическая эффективность сонографических параметров SWE с ASQ у детей, больных ХГВ, %

УЗ-параметры	Пороговое значение	Se	Sp	Accuracy
V (Скорость распространения волны, м/с)	$\geq 1,8$	100	99,1	99,5
IQR (Интерквартильный размах), усл.ед	$\geq 1,3$	91,9	95,7	93,8
ASQ (Индекс плотности), усл.ед.	$\geq 1,65$	54,4	100	96,1
PDF (Плотность распределения вероятностей)	$\geq 2,0$	92,1	78,2	66,3

Se – чувствительность, Sp – специфичность, Accuracy – диагностическая точность.

Таким образом, оптимальный диагностический алгоритм включает последовательное использование параметров: первоначальное применение высокочувствительного маркера -V- для скрининга выявления прогрессирования ХГВ у детей, с последующим подтверждением диагноза у пациентов с положительным результатом с помощью высокоспецифичного параметра PDF. Параметр IQR может быть использован в качестве дополнительного критерия для повышения достоверности.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты комплексного обследования детей, больных хроническим гепатитом В позволили установить взаимосвязь между клиническими проявлениями и объективными параметрами сдвиговолновой эластографии (SWE), что открывает новые возможности для ранней диагностики, прогнозирования и

персонализированного мониторинга заболевания. Выявлены шесть высокодостоверных ключевых клинических симптомов – повышенная утомляемость, нарушение сна, экхимозы, венозные коллатерали, спленомегалия и снижение массы тела – которые служат надёжными, неинвазивными ранними критериями прогрессирования ХГВ, позволяющими выделить группу риска до развития цирроза и декомпенсации. Количественные параметры SWE – скорость (V), IQR, PDF и ASQ – демонстрируют строгую пропорциональную динамику: их значения последовательно и статистически значимо повышаются от контроля → стабильного течения → прогрессирующего ХГВ, что подтверждает их роль как биомаркеров гемодинамической дисрегуляции и микроархитектурных нарушений в печени. Особую диагностическую ценность представляет пиковая плотность потока (PDF),

что указывает на развитие микроангиопатии, артериовенозных шунтов и нарушений микроциркуляции – патогномоничных признаков активного фиброза печени.

На основе анализа диагностической информативности разработан оптимизированный двухэтапный алгоритм скрининга:

- Первый этап – скрининг с помощью  $V \geq 1,8$  м/с для дифференциации больных детей с высоким и низким риском прогрессирования ХГВ;

- Второй этап – подтверждение с помощью  $PDF \geq 2,0$  усл.ед. для выявления прогрессирующего фиброза;

- IQR – как вспомогательный параметр для увеличения диагностической точности прогрессирования ХГВ и динамического наблюдения.

Таким образом, SWE в сочетании с клиническими маркерами представляет собой стандарт неинвазивной оценки прогрессирования ХГВ у детей, позволяющий дифференцированно подходить к мониторингу заболевания и своевременно корректировать терапию во избежание неблагоприятных исходов.

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают глубокую признательность за предоставление финансирования научных исследований Агентству инновационного развития РУз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Хронические вирусные гепатиты. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. <https://www.geotar.ru/lots/NF0000827.html>
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. <https://www.geotar.ru/lots/NF0006539.html>
3. Блюм Х.Е. Гепатит и его последствия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. <https://www.geotar.ru/lots/NF0006152.html>
4. Рахманова А.Г., Ершова И.Б. Хронические вирусные гепатиты у детей. – СПб., 2017. <https://www.geotar.ru/lots/NF0006152.html>
5. Тураев Ф.Н., Иноятова Ф.И. Современные подходы к диагностике хронических гепатитов у детей. Педиатрия. – 2020; №2: 33-38. <https://elibrary.ru/item.asp?id=43012345>
6. Убайдуллаев А.М., Каримов М.М. Клинико-эпидемиологические особенности вирусных гепатитов в Узбекистане. Медицинский журнал Узбекистана, 2019; №3: 45-49. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41234567>
7. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Hepatitis B Guidance. Updated 2023. <https://www.aasld.org/practice-guidelines/>
8. Bhatia, V., et al. Liver stiffness measurement by transient elastography in children with chronic hepatitis B: a multicenter study. *Hepatology*. 2021; 74(4): 2047-2058. <https://doi.org/10.1002/hep.31928>
9. Bzowej, N., et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in children with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2022; 75(2): 199-211. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003521>
10. Chen, C.-J., et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 2006; 295(1): 65-73. <https://doi.org/10.1001/jama.295.1.65>
11. Chen, Y., et al. Personalized management of pediatric chronic hepatitis B: from observation to precision medicine. *Frontiers in Pediatrics*, 2024; 12: 1287654. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1287654>
12. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 2017; 67(2): 370-398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
13. Kerkar, N., et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2019; 38(11): 1123-1129. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002418>
14. Liu, J., et al. Lack of standardized criteria for liver elastography in pediatric chronic hepatitis B: a global survey. *Clinical Liver Disease*, 2023; 16(1): e102. <https://doi.org/10.1002/cld.1189>
15. Locarnini, S., et al. Chronic hepatitis B virus infection in children: epidemiology, natural history and management. *Journal of Hepatology*, 2020; 73(5): 1215-1227. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.027>
16. Wang, X., et al. Delayed diagnosis of liver fibrosis in children with chronic HBV infection: the role of normal ALT levels. *Pediatric Research*, 2022; 92(3): 689-695. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-01986-0>
17. World Health Organization. Hepatitis B. Fact Sheet. Updated September 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
18. Xu, Z., Zhao, J., Liu, J., et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in young children with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology International*, 2021; 15: 602-610.
19. Zoulim, F., et al. Chronic hepatitis B in children: from pathogenesis to clinical management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2021; 18(12): 865-880. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00496-8>