

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.1.113

УДК 616.36-07:619

ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Попова О. С. - к. вет. н., доц.каф. фармакологии и токсикологии (ORCID 0000-0002-0650-0837), Понамарев В.С.-асс., к.вет.н. (ORCID 0000-0002-6852-3110), Кострова А.В.-асп., Агафонова Л.А.- студ.ФВМ
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины»

Ключевые слова: гепатобилиарная система, клиничко-лабораторные синдромы, диагностика.

Keywords: hepatobiliary system, clinical and laboratory syndromes, diagnostics

Благодарности: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-26-00011, <https://rscf.ru/project/23-26-00011>



РЕФЕРАТ

В современной клинической ветеринарной практике в подавляющем большинстве случаев диагноз, связанный с патологиями гепатобилиарной системы устанавливается на основании совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных, что является достаточно трудоемким и экономически затратным процессом, что делает актуальным поиск новых методик с более релевантными. Лабораторная оценка гепатобилиарной системы преследует несколько целей, в том числе: определение наличия гепатобилиарной патологии, определение наличия заболевания печени, включая первичный или вторичный гепатиты, определение окончательного типа заболевания печени и мониторинг -ответ на терапию или прогрессирование заболевания.

Нами проведен комплексный анализ существующих методов исследования в сфере использования различных способов диагностики патологий гепатобилиарной системы, выявления наиболее перспективных подходов с точки зрения ветеринарной гепатологии для дальнейшего возможного их внедрения в отраслевую практику. Поиск и обработка научных публикаций был выполнен согласно рекомендациям Х. Снайдер [10] к написанию обзорных статей. Дана оценка положительным и отрицательным сторонам каждой методики.

На основе проанализированной литературы, можно сделать вывод что, не смотря на изученность вопросов гепатологии и диагностики заболеваний печени, остаются пробелы и слабые стороны в любой диагностической модели. Таким образом, одна из потенциальных моделей диагностики, которая перспективна, но мало изучена, является использование клиренс тестов. Функциональные тесты позволяют не только диагностировать и дифференцировать гепатопатологии, но и визуализировать их течение и восстановление печени. Так же в отличие от статистических тестов, клиренс-тесты позволяют оценить работу печени в динамике.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

В современной клинической ветеринарной практике в подавляющем большинстве случаев диагноз, связанный с патологиями гепатобилиарной системы

устанавливается на основании совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных, что является достаточно трудоемким и экономически затратным процессом, что делает актуаль-

ным поиск новых методик с более релевантными предикторными функциями в отношении вышеуказанных патологий [1,2,3,4].

К примеру, рассматривая наиболее распространённые метаболические маркеры, следует отметить, что в лабораторной практике в течение последних лет сформировано такое понятие как LFT, или тесты функции печени, также называемые печеночной панелью, которые являются по сути исследованиями определённых биохимических показателей крови, которые предоставляют информацию о состоянии гепатобилиарной системы. Эти тесты включают такие показатели как протромбиновое время (PT / INR), активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT), уровень альбуминов, билирубин (прямой и непрямой), активность аспартаттрансаминазы (AST или SGOT) и аланиновой трансаминазы (ALT или SGPT) и другие [5,6].

Лабораторная оценка гепатобилиарной системы преследует несколько целей, в том числе: определение наличия гепатобилиарной патологии, определение наличия заболевания печени, включая первичный или вторичный гепатиты, определение окончательного типа заболевания печени и мониторинг -ответ на терапию или прогрессирование заболевания[7,8]. Постановка диагноза на патологии данной системы, может представлять собой проблему по нескольким причинам. Во-первых, клинические признаки часто неспецифические, а у некоторых заболевших животных патологический процесс может протекать субклинически. Несмотря на эти проблемы, лабораторные тесты по настоящий момент играют важную роль в распознавании и диагностике заболеваний гепатобилиарной системы не только у домашних животных, но и у продуктивных [9]. Наиболее показательную ситуацию с диагностическими подходами демонстрирует тот факт, что укрепившийся в качестве «золотого стандарта» метод диагностики патологий гепатобилиарной системы, основанный на пункционной биопсии, до сих пор является са-

мым репрезентативным и информативным.

Цель: систематизировать уже опубликованные данные по лабораторным тестам, которые обычно используются для оценки гепатобилиарной системы, и проанализировать не только их сильные стороны и удобство применения, но и ограничения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ / MATERIALS AND METHOD

Научная новизна публикации заключается в комплексности проводимого обзора существующих исследований в сфере использования различных способов диагностики патологий гепатобилиарной системы, выявления наиболее перспективных подходов с точки зрения ветеринарной гепатологии для дальнейшего возможного их внедрения в отраслевую практику. Поиск и обработка научных публикаций был выполнен согласно рекомендациям, Х. Снайдер [10] к написанию обзорных статей.

Методология поиска информации базировалась на таких общенаучных методах познания, как: обзор специализированных поисковых систем и баз научных и исследовательских данных (Scopus, WoS, PubMed, научная электронная библиотека eLIBRARY.RU) за последние 10 лет, из которых были выбраны наиболее информативные, анализ выявленных результатов, их сравнение по релевантности. Статьи, опубликованные ранее 2013 года, использовались только в случае наличия в них критически важной для раскрытия темы информации, отсутствующей в более поздних публикациях.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Родоначальником всех методик, позволяющих оценить функциональное состояние гепатобилиарной системы, являются так называемые «Индикаторы гепатодепрессивного (гепатопривного) синдрома, или малой недостаточности печени». По данным некоторых исследователей, индикаторы гепатодепрессивного синдрома можно условно разделить на нагрузочные пробы и на пробы, в основе которых лежит установление концентраций

Таблица 1

Анализ отрицательных качеств современных диагностических подходов по оценке состояний гепатобилиарной системы

Наименование диагностического подхода	Основные недостатки
Изучение уровня/активности «классических» биохимических показателей сыворотки крови (общего белка, альбуминов, билирубина общего, щелочной фосфатазы, глюкозы, холестерина, общих желчных кислот, коэффициент де Ритиса)	Широкая вариабельность трактовки показаний исследования, так как некоторые биологически активные вещества могут быть неорганоспецифичными, либо зависеть от индивидуальных конституционных особенностей, либо представлять исследователю широкий спектр дифференциальных диагнозов, либо не изменяются в начальной стадии патологического процесса.
Пробы по синдромному принципу, т. е. по сущности нарушений гепатобилиарной системы	Невозможно достоверно утверждать об их предикторном потенциале в отношении конкретных патологий в связи с незначительным числом проведённых рандомизированных контролируемых исследований и низким уровне доказательности взаимосвязимостей (исследование серий случаев или исследования типа «случай-контроль»).
Ультрасонография, компьютерная и магнитно-резонансная томография	Требуют подготовки высококвалифицированных кадров, а также неприменимы в условиях промышленного животноводства в связи с трудоёмкостью.

(активности) различных компонентов сыворотки крови, являющихся метаболическими маркерами состояния гепатобилиарной системы [11].

Так, к нагрузочным пробам относятся зарекомендовавшие себя бромсульфалеиновая (проба Розенталя – Уайта) индоциановая и антипириновая, в основе предикторной функции которых лежит принцип либо полной (тотальной) конъюгации измеряемого реагента, вследствие чего он при отсутствии патологий печени перестаёт определяться, либо принцип нулевой конъюгации, когда реагент не подвергается химической трансформации при сохранённой функциональной способности печени, соответственно, количество введённого реагента будет совпадать с количеством элиминированного. Главные недостатки указанных методик - крайне узкая распространённость реактивов для их реализации, а также значительный функциональный резерв печени, действие

которого может обеспечивать ложноотрицательные реакции вплоть до поздних стадий развития патологий [12,13].

В отношении тех показателей гепатодепрессии, являющихся метаболическими маркерами патологий гепатобилиарной системы, связанных с установлением концентраций (активности) индикаторов гепатодепрессий, связанных с синтезом белка (альбумины сыворотки крови, фибриноген, α_1 -антитрипсин) или с углеводным обменом (сахарные кривые после нагрузки глюкозой, проба с внутривенной нагрузкой галактозой по B. Tengstrom), у исследователей до сих пор не сложилось единого мнения касаясь их предикторного потенциала. Так, большинство авторов [14,15] склоняется к гипотезе, согласно которой вышеуказанные пробы или имеют крайне широкую индивидуальную вариабельность, не позволяющую сделать достоверный вывод о корреляционных взаимодействиях между патологиями и

показателями тестов, или невозможно достоверно утверждать об их предикторном потенциале в отношении конкретных патологий в связи с незначительным числом проведённых рандомизированных контролируемых исследований и низким уровне доказательности взаимозависимостей (исследование серий случаев или исследования типа «случай-контроль»).

Также, на данное время выделяют пробы по синдромному принципу, т. е. по сущности нарушений гепатобилиарной системы, которые эти пробы отражают. Выделяют следующие синдромы: цитолизический синдром; синдром малой недостаточности печени, гепатодепрессивный синдром, гепатопривный синдром; мезенхимально-воспалительный синдром, синдром повышенной активности мезенхимы, иммуновоспалительный синдром; холестатический синдром, синдром нарушения секреции и циркуляции желчи; синдром портокавального шунтирования печени, синдром "отключения" печени; синдром регенерации и опухолевого роста печени. Указанные выше пробы можно отнести к группе «орфанных», их прогностическая ценность изучается с неоднозначными результатами [16].

Общеизвестно, что одним из основных инструментов для постановки диагноза является ультразвуковое исследование (ультрасонография), которое позволяет оценить внутреннюю структуру, анатомические особенности органов, выявить признаки воспаления и повреждений, камни (например, своевременно можно выявить холедохолитиаз), различные новообразования. Функциональные пробы позволяют отследить сократительную функцию желчного пузыря, особенности работы гепатобилиарной системы до и после приема пищи. В ветеринарной медицине наравне с УЗИ широко используются и другие современные способы выявления заболеваний печени, например, компьютерная и магнитно-резонансная томографии, которые, следует отметить, требуют подготовки высококвалифицированных кадров, а также неприменимы в условиях промышленного животновод-

ства в связи с трудоёмкостью [17,18,19,20].

Исходя из вышеизложенного, можно отметить, что есть профессиональные подходы и приборы, функциональные тесты, которые помогают с постановкой диагноза и его подтверждением. Но наряду с положительными характеристиками указанных методик, есть некоторые слабые места. Так, существующие методы клинической диагностики патологий печени в ветеринарной практике, отличаются либо большой трудоёмкостью (ультрасонография), либо на фоне высоких экономических затрат общепринятые методы (биохимический анализ крови, реакция гексеналового сна, тимоловая проба, проба с бромсульфалеином) не отличаются достаточной информативностью, а также трудновыполнимы в условиях крупных промышленных комплексов.

Согласно опубликованным данным, ученые и врачи всего мира создают новые подходы в диагностике гепатопатий, руководствуясь, в первую очередь, ориентацией на скорость диагностической процедуры, отсутствие инвазивности, и конечно на стоимость затрат на раннюю диагностику.

Так, динамические клиренс-тесты обеспечивают прямое измерение действительного, функционального состояния печени и позволяют оценить степень гепатобилиарной недостаточности на момент исследования. Животные с патологиями печени могут и не иметь значительного снижения функционального резерва печени, соответственно, и прогностическая ценность отдельных печёночных тестов незначительна. Только динамические или количественные тесты печёночной функции могут выявить функциональную недостаточность и более точно отразить прогноз заболевания.

Так, в 2021 г. в журнале «Lancet» [21], была опубликована статья, где учеными Китая, Японии, США и Лондона проведены исследования, которые доказали связь между изменениями со стороны органов зрения и различными основными гепато-

билиарными заболеваниями, что потенциально позволяет проводить автоматизированный скрининг и идентификацию различных патологий печени с использованием изображений щелевой офтальмологической лампы или глазного дна. Данные исследования лишь доказывают роль печени как метаболического центра организма и лишней раз подтверждают актуальность разработки новых методологических подходов. Прямое токсическое воздействие аномальных метаболитов, избыточный уровень нормальных метаболитов и дефицит энергетического метаболизма в печени могут привести не только к заболеваниям желудочно – кишечного тракта (дисбактериоз), центральной нервной системы (печеночная энцефалопатия), но и к глазным аномалиям.

В своей статье R. Ganesan и соавт. (2022), указывает на взаимосвязь микробиоты, иммунных клеток и гепатоцитов. В данной статье приведен обзор статистических данных многих ученых, которые пришли к выводу, что желчные кислоты представляют собой потенциальные биомаркеры метаболических нарушений. Изучение новых добавок или объединение кишечного микробиома и патологий печени может стать направлением для промежуточных исследований [22].

Так, на основе проанализированной литературы, мы сформировали таблицу (таб.1), где указали отрицательные стороны современных методик диагностики гепатобилиарной системы.

Таким образом исходя из данных таб.1, можно сделать вывод о том, что часть методик имеет слабые стороны с практической точкой зрения, например, такие как трудоемкость подготовки кадров, оборудования и широкая вариабельность трактовки. Данные по клиренс – тестам не указаны в таблице, так как существующий единственный недостаток — это то, что их прогностическая функция недостаточно изучена, несмотря на колоссальный предикторный потенциал.

В ветеринарной практике есть так же утвердившие свою практическую значимость методы, основанные на индикации

функции микросомальной фракции гепатоцита и стремление оценивать систему цитохрома Р-450 и других его соединений породили большое количество новых, далеко не равноценных по клинической значимости проб, построенных на этом же принципе. Так, кроме вышеуказанных проб исследуют и дают оценку содержанию печеночных ферментов в сыворотке, индикаторов цитолитического синдрома, основу которой составляют 6 ферментов: аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза, γ -глутамилтрансфераза, глутаматдегидрогеназа, идиолдегидрогеназа (сорбитдегидрогеназа) и лактатдегидрогеназа, которые достаточно широко применяются в клинической практике [23]. Другие ферменты какой-либо новой существенной диагностической информации не несут и применяются обычно только для решения частных задач [24,25,26].

Имеются данные о применении метода исследования способности печени к глюконеогенезу *in vitro*, а также о содержании гликогена в гепатоцитах при оценке функционального состояния органа на фоне развития жирового гепатоза [27].

Золотым стандартом диагностики болезней, связанных с дистрофическими процессам в печени, является биопсия с последующим гистологическим исследованием. На сегодняшний день также применяются неинвазивные методы – ультразвуковое исследование, эластография печени, а также различные клинические методы исследования уступают в эффективности результатам гистологического исследования биоптата. Однако применение искусственного интеллекта, машинного обучения, использование массивов данных Big Data весьма перспективно для оптимизации и повышения эффективности неинвазивных инструментальных методов, таких как МРТ, КТ, УЗИ и эластографии печени при диагностике фиброза и стеатоза печени [28].

Сегодня учёные разных стран приходят к мнению, что искусственный интеллект в гепатологии показал огромные перспективы для планирования надлежа-

щего ведения и, следовательно, улучшения результатов лечения. Изучаются модели и алгоритмы интегрирования ИИ с различными клиническими, лабораторными, инструментальными методами исследования, а также параметрами визуализации для диагностики болезней печени. [29].

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

На основе проанализированной литературы, можно сделать вывод что, не смотря на изученность вопросов гепатологии и диагностики заболеваний печени, остаются пробелы и слабые стороны в любой диагностической модели. Таким образом, одна из потенциальных моделей диагностики, которая перспективна, но мало изучена, является использование клиренс тестов. Функциональные тесты позволяют не только диагностировать и дифференцировать гепатопатологии, но и визуализировать их течение и восстановление печени. Так же в отличие от статистических тестов, клиренс-тесты позволяют оценить работу печени в динамике. В отличие от других методов, динамические клиренс-тесты являются неинвазивными, не требующими специально оборудования или высококвалифицированного персонала для их реализации, а также экономически эффективны в связи с невысокой стоимостью реагентов скорость их проведения позволяет реализовывать их в масштабах крупных животноводческих комплексов.

Не стоит забывать о возможностях искусственного интеллекта, и велика вероятность, что после собранных данных о содержании основных показателей крови на «печеночную панель», и клиренс тесты, можно будет включить эти данные в Big Data для обработки корреляций и структурирования данных, что позволит вовремя проводить своевременную диагностику, в том числе на основе динамических изменений метаболических маркеров.

USE OF MODERN METHODS FOR DIAGNOSTICS OF DISEASES OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM. Popova O.S. - Ph.D. of Veterinary Science, Associate

Professor Pharmacology and Toxicology (ORCID 0000-0002-0650-0837), Ponamarev V.S. Ph.D. (ORCID 0000-0002-6852-3110) – ass., Ph.D. of Veterinary Science, Kostrova A.V. - graduate student, Agafonova L.A. - student FVM «FSBEI HE St.Petersburg SUVM»

Acknowledgments: The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-26-00011, <https://rscf.ru/project/23-26-00011>.

ABSTRACT

In modern clinical veterinary practice, in the overwhelming majority of cases, the diagnosis associated with pathologies of the hepatobiliary system is established on the basis of a combination of clinical, laboratory and instrumental data, which is a rather laborious and cost-intensive process, which makes it relevant to search for new methods with more relevant. Laboratory assessment of the hepatobiliary system has several goals, including: determining the presence of hepatobiliary pathology, determining the presence of liver disease, including primary or secondary hepatitis, determining the definitive type of liver disease, and monitoring response to therapy or disease progression.

We have comprehensively analyzed existing studies in the field of using various methods for diagnosing pathologies of the hepatobiliary system, identifying the most promising approaches from the point of view of veterinary hepatology for their further possible introduction into industry practice. The search and processing of scientific publications was carried out according to the recommendations of H. Snyder [10] for writing review articles. An assessment is given to the positive and negative sides of each technique.

Based on the analyzed literature, it can be concluded that, despite the knowledge of the issues of hepatology and the diagnosis of liver diseases, there are gaps and weaknesses in any diagnostic model. Thus, one potential diagnostic model that is promising but little studied is the use of clearance tests. Functional tests allow not only to diagnose and differentiate hepatopathologies, but also to visualize their course and liver recovery.

Also, unlike statistical tests, clearance tests allow you to evaluate the work of the liver in dynamics.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Белоновская, О.С. Биохимия печени и лабораторная оценка ее физиолого-биохимического состояния: учебно-методическое пособие / О. С. Белоновская, А. А. Лисицына, Л. Ю. Карпенко, А. А. Бахта. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2014. – 116 с. – EDN VNEEQQL.

2. Воинова, А.А. Этиология и клиническое проявление гепатоза у коров / А. А. Воинова, С. П. Ковалев, В. А. Трушкин, Г. С. Никитин // Международный вестник ветеринарии. – 2017. – № 4. – С. 91-96. – EDN ZWTUUT.

3. Курдеко, А. П. Распространение и клинико-гематологическая характеристика гепатоза у высокопродуктивных коров / А. П. Курдеко // Международный вестник ветеринарии. – 2016. – № 3. – С. 133-138. – EDN WNEATL.

4. Бахта, А. А. Взаимосвязь белкового обмена и состояния печени у коз зааненской породы в зависимости от месяца сукозности / А. А. Бахта, Л. Ю. Карпенко // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2015. – № 3. – С. 112-114. – EDN ULKBQL.

5. Кириллов, А. А. Этиология, распространение и экономический ущерб при заболеваниях печени у коров / А. А. Кириллов, П. Н. Юшманов, А. Я. Батраков // Международный вестник ветеринарии. – 2015. – № 1. – С. 7-12. – EDN RSHTIM.

6. Резниченко, А.А. Влияние гипоксена на гистологические изменения в печени белых крыс при использовании модели токсического гепатита / А. А. Резниченко, Л. В. Резниченко, А. В. Косов, Е. Н. Рябцева // Международный вестник ветеринарии. – 2020. – № 4. – С. 175-180. – DOI 10.17238/issn2072-2419.2020.4. – EDN NOQRXU.

7. Воинова, А.А. Изменение показателей пигментного обмена при лечении коров, больных хроническим гепатозом / А. А. Воинова, С. П. Ковалев, В. А. Трушкин,

Г. С. Никитин // Международный вестник ветеринарии. – 2018. – № 1. – С. 114-118. – EDN YUCIMS.

8. Yuri A. Lawrence, Jörg M. Steiner, Laboratory Evaluation of the Liver, Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. -V. 47.-I.3, 2017.-P. 539-553

9. Карпенко, Л. Ю. Особенности биохимического статуса коз зааненской породы в зависимости от месяца сукозности / Л. Ю. Карпенко, А. А. Бахта, А. Б. Балыкина // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2017. – Т. 53, № 2. – С. 173-176. – EDN ZHUBDX.

10. Snyder H. Literature Review as a Research Methodology: An Overview and Guidelines. Journal of Business Research. 2019;104:333-339.

11. Semenenko, M.P. Methodology of development and diagnostic efficiency of expert systems in animal hepatopathies / M. P. Semenenko, E. V. Kuzminova, K. A. Semenenko, N. D. Kuzminov // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science : conference proceedings, Krasnoyarsk, Russia, 13–14 ноября 2019 года / Krasnoyarsk Science and Technology City Hall of the Russian Union of Scientific and Engineering Associations. Vol. 421. – Krasnoyarsk, Russia: Institute of Physics and IOP Publishing Limited, 2020. – P. 52038. – DOI 10.1088/1755-1315/421/5/052038. – EDN XEHUXQ.

12. Scott, J. Review article: epidemiology, pathogenesis and management of liver disease in adults with cystic fibrosis / J. Scott, K. Piper Hanley, V. S. Athwal, A. M. Jones // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2022. – Vol. 55, No. 4. – P. 389-400. – DOI 10.1111/apt.16749. – EDN HACQNY.

13. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. World J Gastroenterol. 2015 Nov 7;21(41):11567-83. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11567.

14. Enomoto H, Bando Y, Nakamura H, Nishiguchi S, Koga M. Liver fibrosis mark-

- ers of nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 28;21(24):7427-35. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7427.
15. Review on plantar data analysis for disease diagnosis / J. A. Ramirez-Bautista, A. Hernández-Zavala, S. L. Chaparro-Cárdenas, J. A. Huerta-Ruelas // *Biocybernetics and Biomedical Engineering.* – 2018. – Vol. 38, No. 2. – P. 342-361. – DOI 10.1016/j.bbe.2018.02.004. – EDN YFJIGT.
16. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J.* 2019 Jun;95(1124):314-322. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-136316.
17. Шишова, И. А. Эхогенность и коэффициент жесткости печеночной ткани в сравнении с аналогичными показателями почечной паренхимы как раннее проявление метаболического синдрома / И. А. Шишова // *Актуальные проблемы медицины.* – 2021. – Т. 44, № 1. – С. 16-27. – DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-1-16-27. – EDN HTJAFG
18. Неалкогольные болезни печени: современные возможности ультразвуковой диагностики / И. П. Пономарева, Е. М. Дьякова, О. С. Путивцева, О. Н. Лебедева // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2021. – № 4. – С. 41-45. – DOI 10.17513/mjpf.13201. – EDN VKIQQF
19. Breath-taking perspectives and preliminary data toward early detection of chronic liver diseases / A. Murgia, Y. Ahmed, K. Sweeney [et al.] // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, No. 11. – DOI 10.3390/biomedicines9111563. – EDN NHSUIL.
20. Viviers, D. Initial in-vivo results considering rayleigh damping in magnetic resonance elastography / D. Viviers, E. E. W. Van Houten, M. D. J. McGarry [et al.] // *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition, Proceedings : 2009 ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition, IMECE2009, 13–19 ноября 2009 года. – Lake Buena Vista, FL, 2010. – P. 493-501. – EDN ODWOF.*
21. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol.* 2019 Oct 28;25(40):6053-6062. doi: 10.3748/wjg.v25.i40.6053.
22. Ultrasonic techniques for medical imaging and tissue characterization / W. C. D. A. Pereira, C. B. Machado, C. A. Negreira, R. Canetti // *Piezoelectric Transducers and Applications,* 2008. – P. 433-465. – DOI 10.1007/978-3-540-77508-9_17. – EDN VKLNAT.
23. Xiao W, Huang X, Wang JH, Lin DR, Zhu Y, Chen C, Yang YH, Xiao J, Zhao LQ, Li JO, Cheung CY, Mise Y, Guo ZY, Du YF, Chen BB, Hu JX, Zhang K, Lin XS, Wen W, Liu YZ, Chen WR, Zhong YS, Lin HT. Screening and identifying hepatobiliary diseases through deep learning using ocular images: a prospective, multicentre study. *Lancet Digit Health.* 2021 Feb;3(2):e88-e97. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30288-0
24. Raja Ganesan, Ki Tae Suk, Diagnostic and molecular portraits of microbiome and metabolomics of short-chain fatty acids and bile acids in liver disease, *Process Biochemistry,* V. 123.-2022.-P. 70-75
25. Veenhuizen JJ, Drackley JK, Richard MJ, Sanderson TP, Miller LD, Young JW. Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental fatty liver and ketosis in cows. *J Dairy Sci.* 1991 Dec;74(12):4238-53. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(91)78619-0. PMID: 1787194.)
26. Decharatanachart P, Chaiteerakij R, Tiyyarattanachai T, Treeprasertsuk S. Application of artificial intelligence in chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2021 Jan 6;21(1):10. doi: 10.1186/s12876-020-01585-5. PMID: 33407169; PMCID: PMC7788739.
27. Kalapala R, Rughwani H, Reddy DN. Artificial Intelligence in Hepatology- Ready for the Primetime. *J Clin Exp Hepatol.* 2023 Jan-Feb;13(1):149-161. doi: 10.1016/j.jceh.2022.06.009. Epub 2022 Jun 29. PMID: 36647407; PMCID: PMC9840075.)
28. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des.* 2018;24(38):4574-4586. doi: 10.2174/1381612825666190117102111.

29. Azmaiparashvili, E. Spatial architecture of biliary tree in mammals: Fractal and Euclidean geometric features / E. Azmaiparashvili, L. Patarashvili, I. Bebiashvili [et al.] // - 2021. - Vol. 239, No. 3. - P. 682-692. - DOI 10.1111/joa.13441. - EDN ZJONCY.

30.

REFERENCES

1. Belonovskaya O.S. Biochemistry of the liver and laboratory assessment of its physiological and biochemical state: teaching aid / O. S. Belonovskaya, A. A. Lisitsyna, L. Yu. Karpenko, A. A. Bakhta. - St. Petersburg: St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, 2014. - 116 p. - EDN VNEQL.
2. Voinova, A.A. Etiology and clinical manifestation of hepatosis in cows / A. A. Voinova, S. P. Kovalev, V. A. Trushkin, G. S. Nikitin // International Veterinary Bulletin. - 2017. - No. 4. - P. 91-96. - EDN ZWTUYY.
3. Kurdeko, A.P. Distribution and clinical and hematological characteristics of hepatosis in highly productive cows / A.P. Kurdeko // International Veterinary Bulletin. - 2016. - No. 3. - P. 133-138. - EDN WNEATL.
4. Bakhta, A. A. Relationship between protein metabolism and the state of the liver in goats of the Zaanen breed depending on the month of pregnancy / A. A. Bakhta, L. Yu. Karpenko // Issues of legal regulation in veterinary medicine. - 2015. - No. 3. - P. 112-114. - EDN ULKBQL.
5. Kirillov, A. A. Etiology, distribution and economic damage in liver diseases in cows / A. A. Kirillov, P. N. Yushmanov, A. Ya. Batrakov // International Veterinary Bulletin. - 2015. - No. 1. - P. 7-12. - EDN RSHTIM.
6. Reznichenko, A.A. Influence of hypoxen on histological changes in the liver of white rats using the model of toxic hepatitis / A. A. Reznichenko, L. V. Reznichenko, A. V. Kosov, E. N. Ryabtseva // International Veterinary Bulletin. - 2020. - No. 4. - P. 175-180. - DOI 10.17238/issn2072-2419.2020.4. - EDN NOQRXU.
7. Voinova A.A. Changes in pigment metabolism in the treatment of cows with chronic hepatosis / A. A. Voinova, S. P. Kovalev, V. A. Trushkin, G. S. Nikitin // International Veterinary Bulletin. - 2018. - No. 1. - P. 114-118. - EDN YUCIMS.
8. Yuri A. Lawrence, Jörg M. Steiner, Laboratory Evaluation of the Liver, Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. - V. 47. - I.3, 2017. - P. 539-553
9. Karpenko, L. Yu. Features of the biochemical status of goats of the Zaanen breed depending on the month of pregnancy / L. Yu. Karpenko, A. A. Bakhta, A. B. Balykina // Uchenye zapiski of an educational institution Vitebsk Order Badge of Honor State academy of veterinary medicine. - 2017. - T. 53, No. 2. - S. 173-176. - EDN ZHUBDX.
10. Snyder H. Literature Review as a Research Methodology: An Overview and Guidelines. Journal of Business Research. 2019;104:333-339.
11. Semenenko, M.P. Methodology of development and diagnostic efficiency of expert systems in animal hepatopathies / M. P. Semenenko, E. V. Kuzminova, K. A. Semenenko, N. D. Kuzminov // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science : conference proceedings, Krasnoyarsk, Russia, 13– November 14, 2019 / Krasnoyarsk Science and Technology City Hall of the Russian Union of Scientific and Engineering Associations. Vol. 421. - Krasnoyarsk, Russia: Institute of Physics and IOP Publishing Limited, 2020. - P. 52038. - DOI 10.1088/1755-1315/421/5/052038. - EDN XEHUXQ.
12. Scott, J. Review article: epidemiology, pathogenesis and management of liver disease in adults with cystic fibrosis / J. Scott, K. Piper Hanley, V. S. Athwal, A. M. Jones // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. - 2022. - Vol. 55, no. 4. - P. 389-400. - DOI 10.1111/apt.16749. - EDN HACQNY.
13. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. World J Gastroenterol. 2015 Nov 7;21(41):11567-83. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11567.
14. Enomoto H, Bando Y, Nakamura H, Nishiguchi S, Koga M. Liver fibrosis markers of nonalcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol. 2015 Jun 28;21(24):7427-35. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7427.

15. Review on plantar data analysis for disease diagnosis / J. A. Ramirez-Bautista, A. Hernández-Zavala, S. L. Chaparro-Cárdenas, J. A. Huerta-Ruelas // *Biocybernetics and Biomedical Engineering*. - 2018. - Vol. 38, no. 2. - P. 342-361. - DOI 10.1016/j.bbe.2018.02.004. - EDN YFJIGT.
16. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2019 Jun;95(1124):314-322. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-136316.
17. Shishova, I. A. Echogenicity and stiffness coefficient of the hepatic tissue in comparison with similar indicators of the renal parenchyma as an early manifestation of the metabolic syndrome / I. A. Shishova // *Actual problems of medicine*. - 2021. - T. 44, No. 1. - S. 16-27. - DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-1-16-27. - EDN HTJAFG
18. Non-alcoholic liver diseases: modern possibilities of ultrasound diagnostics / I. P. Ponomareva, E. M. Dyakova, O. S. Putivtseva, O. N. Lebedeva // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. - 2021. - No. 4. - P. 41-45. - DOI 10.17513/mjpf.13201. - EDN VKIQQF
19. Breath-taking perspectives and preliminary data towards early detection of chronic liver diseases / A. Murgia, Y. Ahmed, K. Sweeney [et al.] // *Biomedicines*. - 2021. - Vol. 9, no. 11. - DOI 10.3390/biomedicines9111563. - EDN NHSUIL.
20. Viviers, D. Initial in-vivo results considering rayleigh damping in magnetic resonance elastography / D. Viviers, E. E. W. Van Houten, M. D. J. McGarry [et al.] // *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition, Proceedings : 2009 ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition, IMECE2009, November 13-19, 2009. - Lake Buena Vista, FL, 2010. - P. 493-501. - EDN ODWOFB*.
21. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 28;25(40):6053-6062. doi: 10.3748/wjg.v25.i40.6053.
22. Ultrasonic techniques for medical imaging and tissue characterization / W. C. D. A. Pereira, C. B. Machado, C. A. Negreira, R. Canetti // *Piezoelectric Transducers and Applications*, 2008. - P. 433-465. - DOI 10.1007/978-3-540-77508-9_17. - EDN VKLNAT.
23. Xiao W, Huang X, Wang JH, Lin DR, Zhu Y, Chen C, Yang YH, Xiao J, Zhao LQ, Li JO, Cheung CY, Mise Y, Guo ZY, Du YF, Chen BB, Hu JX, Zhang K, Lin XS, Wen W, Liu YZ, Chen WR, Zhong YS, Lin HT. Screening and identifying hepatobiliary diseases through deep learning using ocular images: a prospective, multicentre study. *Lancet Digital Health*. 2021 Feb;3(2):e88-e97. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30288-0
24. Raja Ganesan, Ki Tae Suk, Diagnostic and molecular portraits of microbiome and metabolomics of short-chain fatty acids and bile acids in liver disease, *Process Biochemistry*, V. 123.-2022.-P. 70-75
25. Veenhuizen JJ, Drackley JK, Richard MJ, Sanderson TP, Miller LD, Young JW. Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental fatty liver and ketosis in cows. *J Dairy Sci*. 1991 Dec;74(12):4238-53. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(91)78619-0. PMID: 1787194.)
26. Decharatanachart P, Chaiteerakij R, Tiyyaratanchai T, Treeprasertsuk S. Application of artificial intelligence in chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2021 Jan 6;21(1):10. doi: 10.1186/s12876-020-01585-5. PMID: 33407169; PMCID: PMC7788739.
27. Kalapala R, Rughwani H, Reddy DN. Artificial Intelligence in Hepatology- Ready for the Primetime. *J Clinic Exp Hepatol*. 2023 Jan-Feb;13(1):149-161. doi: 10.1016/j.jceh.2022.06.009. Epub 2022 Jun 29. PMID: 36647407; PMCID: PMC9840075.)
28. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des*. 2018;24(38):4574-4586. doi: 10.2174/1381612825666190117102111.
29. Azmaiparashvili, E. Spatial architecture of biliary tree in mammals: Fractal and Euclidean geometric features / E. Azmaiparashvili, L. Patarashvili, I. Bebiashvili [et al.] // . - 2021. - Vol. 239, no. 3. - P. 682-692. - DOI 10.1111/joa.13441. - EDN ZJONCY.