

13. Sarmiento J.M., Farnell M.B., Nagorney D.M., Hodge D.O., Harrington J.R. *Quality-of-life assessment of surgical reconstruction after laparoscopic cholecystectomy – induced bile duct injuries. What happens at 5 years and beyond.* In: Arch. Surg., 2004, nr. 139(5), p. 483-488.
14. Satoshi Hirano, Eiichi Tanaka, Takahiro Tsuchikawa. *Techniques of biliary reconstruction following bile duct resection.* In: Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 2012, no. 19, p. 203-209.
15. Schmidt S.C., Langrehr J.M., Hintze R.E. *Long-term results and risk factors influencing outcome of major bile duct injuries following cholecystectomy.* In: Brit. J. of Surgery, 2005, no. 1, p. 76-82.
16. Terblanche J., Worthley C.S., Spence R.A., Krige J.E. *High or low hepaticojejunostomy for bile duct strictures?* In: Surgery, 1990, no. 108(5), p. 828-834.
17. Tocchi A., Costa G., Lepre L., Liotta G., Mazzone G., Sita A. *The long-term outcome of hepaticojejunostomy in the treatment of benign bile duct strictures.* In: Ann. Surg., 1996, no. 224, p. 162-167.

Alexandru Ferdohleb,
Catedra Chirurgie nr. 2,
mob. 079401361

■ CZU: 616.34–002.44+616.36–002
COLITA ULCEROASĂ ȘI PATOLOGIA
HEPATICĂ VIRALĂ (ARTICOL DE SINTEZĂ)

Alina JUCOV,
Disciplina Gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Ulcerative colitis and viral liver diseases

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is associated with various hepatobiliary disorders, reported in both ulcerative colitis and Crohn's disease. The few epidemiological studies on UC and the interrelations with viral hepatic pathology which have been published, established the data not to be currently clear and represent a challenge for any researcher. The information generated from the studies on the analysis of HBV and / or HCV interrelationship in UC evolution conducted so far are unique and requires a new approach in the gastroenterologists' practice. The need for the conduct of such study occurred due to the lack of data available so far on the interrelation of viral hepatic pathology in the evolution of UC in patients in the Republic of Moldova.

Keywords: *ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, hepatobiliary disorders, hepatitis B, hepatitis C*

Резюме

Неспецифический язвенный колит и болезни печени

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) ассоциируются с различными гепатобилиарными нарушениями,

как при неспецифическом язвенном колите (ЯК), так и при болезни Крона. Немногочисленные публикации эпидемиологических исследований ЯК и его связи с вирусной патологией печени не проясняют данную ситуацию, вызывающую трудности у всех исследователей. Информация, полученная на основе исследований по анализу связи между ВГБ и/или ВГС с эволюцией ЯК, не систематизирована и предполагает иной подход в практике гастроэнтерологов. Необходимость проведения подобного исследования исходит из недостатка до настоящего времени имеющихся данных о взаимосвязи вирусной патологии печени и течения ЯК у пациентов в Республике Молдова.

Ключевые слова: *неспецифический язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, гепатобилиарная патология, гепатит В, гепатит С*

Introducere

Actualmente, asocierea dintre colita ulceroasă (CU) și bolile hepatice virale este studiată insuficient. Publicațiile privind analiza interrelației patologiei hepatice virale cu evoluția CU sunt puține la număr.

Primele cazuri de reactivare a VHB în bolile inflamatorii intestinale (BII) au fost descrise după tratamentul cu infliximab în combinație cu prednisolonul și/sau azatioprina [1]. În literatura de specialitate se atestă un singur caz raportat cu privire la reactivarea VHB la un pacient cu BC tratat cu metronidazol și mesalamină [2]; alt caz privind reactivarea VHB la un bolnav cu colită ulcerativă, tratat cu prednisolon și azatioprină, a avut ca urmare o insuficiență hepatică fulminantă, care a necesitat transplant de ficat [3].

Situația din țările în curs de dezvoltare, mai ales cea din China, este și mai gravă. S-a raportat că rata prevalenței infecției cu VHB în China de Sud constituie 16,7%, acesta fiind cel mai crescut indice din întreaga țară [4], mult mai mare decât indicii raportați în statele occidentale [5].

În studiul retrospectiv chinez au fost incluși 675 de pacienți cu BII – 449 cu boală coronariană (BC) și 226 cu CU – consecutiv în perioada iulie 2006 – iulie 2012. Pacienții cu BC/CU au fost divizați în două grupuri, în funcție de detectarea markerului serologic HBsAg: grupul HBsAg pozitiv și grupul HBsAg negativ. Bolnavii cu BII cu hepatită cronică HVB aveau, de regulă, o vârstă mai înaintată comparativ cu cei cu infecție cronică VHB. Ratele infecției cu HBV (HBsAg pozitiv) au fost de 13,6%, 16,8% și 13,8% la BC și CU, comparativ cu populația generală (P = 0,418). Nu a fost constatată o diferență semnificativă în ceea ce privește evoluția clinică între pacienții cu HBsAg pozitiv și HBsAg negativ. Funcția hepatică nu a fost afectată de aplicarea terapiei imunosupresoare la pacienții cu BII, HBsAg pozitiv.

Rata de sedimentare a eritrocitelor (VSH), proteina C reactivă (HsCRP) și trombocitele au fost

semnificativ mai scăzute la bolnavii cu BC cu HBsAg pozitiv, în comparație cu pacienții cu BC cu HBsAg negativ ($P < 0,05$). S-a constatat că infecția VHB nu afectează evoluția clinică la bolnavii cu BC și/sau CU. Pacienții cu BC cu HBsAg pozitiv au avut un număr mai redus de trombocite și au utilizat mai puțin infliximab decât cei cu BC cu HBsAg negativ [6]. De asemenea, nu a fost depistată o diferență semnificativă în ceea ce privește extinderea procesului patologic clasificat după Montreal [7] între grupurile cercetate ($P = 0.108$).

Studiul multicentric efectuat în Spania, în anul 2010 [8], a dovedit că disfuncția hepatică la pacienții cu BII tratați cu imunosupresoare a fost mai frecventă și mai severă la purtătorii VHB, iar imunosupresorul a fost un predictor independent al reactivării VHB la acești pacienți. Totodată, studiul coreean efectuat recent de S.H. Park și coaut. [9] a determinat că disfuncția hepatică la pacienții cu BII, HBsAg pozitiv, a fost mai frecventă la cei cu utilizare a imunosupresiei mai mult de 3 luni. De asemenea, au fost raportate reactivări virale cu insuficiențe hepatice fatale în cadrul unor terapii, cum ar fi azatioprină sau factorul de necroză antitumorală a (anti-TNF-a).

Nu există informații concludente cu privire la interrelația cu VHC în rândul pacienților cu BII. Analizând datele din literatura de specialitate și luând în considerație cele expuse anterior, am efectuat o cercetare pentru a estima interrelațiile activității colitei ulceroase cu patologia hepatică virală.

Scopul acestei cercetări constă în analiza interrelațiilor activității colitei ulceroase cu patologia hepatică virală.

Material și metode

Studiul a fost desfășurat în secția de gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican, or. Chișinău, Republica Moldova, în perioada 2014-2016. Au fost examinați 130 de bolnavi cu colită ulcerativă cu sau fără hepatite cronice virale asociate. Pacienții au fost divizați în două loturi: 1 – *de cercetare*, ce a cuprins 65 de bolnavi cu colită ulcerativă și patologie hepatică virală, diagnosticul de CU fiind confirmat conform criteriilor recomandate de ECCO [10]; 2 – *de control*, 65 de pacienți diagnosticați cu colită ulcerativă fără patologie hepatică.

Au fost analizate statistic cazurile adresate staționar sau ambulatoriu la baza Spitalului Clinic Republican, secția de gastroenterologie. Pentru fiecare pacient înrolat în studiu a fost completat un formular standardizat de înregistrare a datelor.

Numărul de persoane în fiecare lot a fost calculat prin aplicarea formulei pentru cercetările prospectiv-analitice:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}, \text{ unde:}$$

P_0 – conform datelor bibliografice, în medie în 32,5% cazuri ($P_0 = 0.325$) se întâlnește o asociere între colită și hepatită;

P_1 – presupunem că în lotul de cercetare valoarea va fi de 65,0% ($P_1 = 0,65$);

$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.4875$;

Z_α – valoarea tabelară; pentru semnificație statistică a rezultatelor de 95,0%, coeficientul $Z_\alpha = 1.96$;

Z_β – valoarea tabelară; pentru puterea statistică a comparației de 90,0%, coeficientul $Z_\beta = 1.28$;

f – proporția persoanelor care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f = 10,0\%$ (0,1).

Introducem datele în formulă și obținem:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 1.28)^2 \times 0.4875 \times 0.5125}{(0.325 - 0.65)^2} = 55$$

În concluzie, L1 (lotul de studiu) a inclus 65 de pacienți cu colită asociată cu hepatită; L0 (lotul de control) a inclus 65 de bolnavi cu colită.

Pentru a aprecia severitatea bolii, am aplicat indicele de severitate modificat, care include mai multe criterii la analiza cărora se obține un scor final.

Extinderea procesului patologic a fost evaluată conform clasificării Montreal, 2005 [20], care include: proctita (extinderea inflamației conform tabloului microscopic, limitată la rect), colita pe stânga (extinderea inflamației distal de flexura lienală), colita extensivă (răspândirea inflamației proximal de flexura lienală).

Analiza endoscopică a fost evaluată în conformitate cu scorul Mayo endoscopic.

Pentru evaluarea sindromului imunoinflamator au fost analizate: VSH, numărul de leucocite, neutrofile (neselectate și selectate), trombocite și proteina C reactivă.

Sindromul hepatopriv a fost evaluat prin examinarea proteinei totale, albuminelor serice și protrombinei.

Materialul acumulat a fost analizat statistic prin metodele: media variabilei statistice, eroarea standard, intervalul de încredere, nivelurile de semnificație, gradele de libertate, frecvența absolută, frecvența relativă, testul χ^2 , analiza dispersională, ceea ce a permis analiza datelor obținute.

Rezultate și discuții

Repartizarea pacienților în funcție de sex nu a scos în evidență o diferență statistică, fiecare grup conținând 29 (44,6%) de femei și 31 (55,4%) de bărbați.

Am determinat o diferență de vârstă între pacienții din loturile studiate: în lotul de cercetare, vârsta medie constituie $47,2 \pm 1,51$ ani, iar în lotul de control – $39,3 \pm 1,78$ ani ($p < 0,001$). Datele obținute coincid cu datele altor cercetători, care au determinat că pacienții cu BII cu infecție HVB au avut o vârstă mai înaintată, comparativ cu cei care au fost infectați cu VHB.

Comparând loturile de studiu, am determinat că localizarea porțiunii intestinale afectate de boală este relativ uniformă. Cea mai afectată este localizarea E2: 42 cazuri (64,6%; ÎI 95% [53,0-76,2]) în lotul de cercetare și 47 cazuri (72,3%; ÎI 95% [61,4-83,2]) în cel de control. Următoarea poziție după frecvența afectării este E3: 20 cazuri (30,8%; ÎI 95% [19,5-42,0]) în lotul de cercetare și 16 (24,6%; ÎI 95% [14,1-35,1]) în lotul de control. Nu a fost atestată o diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2 = 0,925$, $gl = 2$, $p > 0,05$).

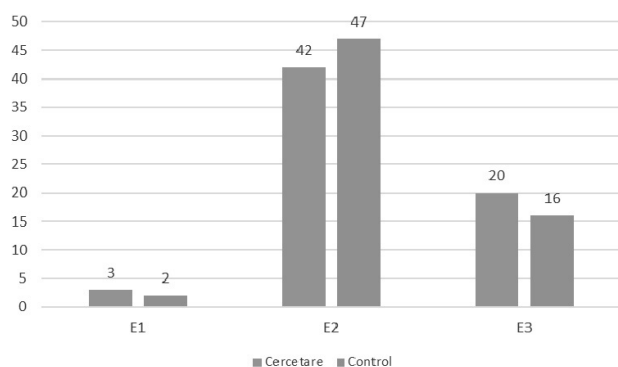


Figura 1. Repartizarea pacienților în funcție de localizarea CU și lotul de studiu (abs.)

Pentru aprecierea indicelui de severitate modificat după Truelove Witts, parametrii constituitori au fost analizați separat. În ceea ce privește numărul de defecații pe zi, nu există o diferență statistic semnificativă între loturi.

În lotul de cercetare, diaree nocturnă au avut 32 pacienți (49,2%; ÎI 95% [37,1-61,4]); în lotul de control mai puțini – 25 (38,5%; ÎI 95% [26,6-50,3]), însă o diferență statistic semnificativă nu se atestă ($\chi^2 = 1,531$, $gl = 1$, $p > 0,05$).

Privind prezența sângelui în scaun, loturile de studiu nu diferă semnificativ din punct de vedere statistic. În ambele loturi de studiu, la majoritatea pacienților se atestă absența totală sau prezența ocazională a sângelui în scaun. Totuși, în lotul de cercetare mai mulți bolnavi menționează incontinența fecală – 22 cazuri (33,8%; ÎI 95% [22,3-45,3]) față de 15 în cel de control (23,1%; ÎI 95% [12,8-33,3]), dar fără diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2 = 1,863$, $gl = 1$, $p > 0,05$).

Durere abdominală severă s-a depistat la 1 pacient din lotul de cercetare și la 3 din lotul de control,

pe când durerea moderată este mai frecvent atestată în lotul de cercetare – 26 cazuri (40,0%; ÎI 95% [28,1-51,9]), comparativ cu 20 (30,8%; ÎI 95% [19,5-42,0]) în cel de control.

Starea generală a pacienților este apreciată în ambele loturi drept „excelentă” sau „bună” de același număr de persoane, însă în lotul de cercetare sunt mai puțini bolnavi cu stare „satisfăcătoare” – 37 cazuri (56,9%; ÎI 95% [44,9-69,0]), comparativ cu 45 cazuri (69,2%; ÎI 95% [58,0-80,5]) în lotul de control. Totodată, în lotul de cercetare sunt de două ori mai mulți bolnavi cu stare generală de „gravitate medie” (21,5%; ÎI 95% [11,5-31,5]) decât în lotul de control (9,2%; ÎI 95% [2,2-16,3]). În procesul de desfășurare a studiului, stare generală „extrem de gravă” nu a fost atestată în niciun lot.

Administrare de preparate antidiareice sau narcotice au necesitat doar 3 pacienți din lotul de cercetare (4,6%; ÎI 95% [-0,5-9,7]), dar aceste date nu creează o diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2 = 3,071$, $gl = 2$, $p > 0,05$).

În loturile de studiu nu a fost observat defansul muscular sever, iar defansul ușor-moderat localizat sau difuz s-a întâlnit în ambele loturi în proporții egale.

În baza parametrilor descriși mai sus am apreciat gradul de severitate a CU conform indicelui modificat Truelove & Witts. Am determinat că în lotul de cercetare sunt mai mulți bolnavi cu grad de severitate ușor-mediu – 42 cazuri (64,6%; ÎI 95% [53,0-76,2]), iar în lotul de control – 38 cazuri (58,5%; ÎI 95% [46,5-70,4]). Totodată, în lotul de control sunt mai mulți pacienți cu grad sever al maladiei – 10 cazuri (15,4%; ÎI 95% [6,6-24,2]) – decât în lotul de cercetare (10,8%; ÎI 95% [3,2-18,3]) (figura 2). Între loturi nu există o diferență statistic semnificativă ($\chi^2 = 0,760$, $gl = 2$, $p > 0,05$).

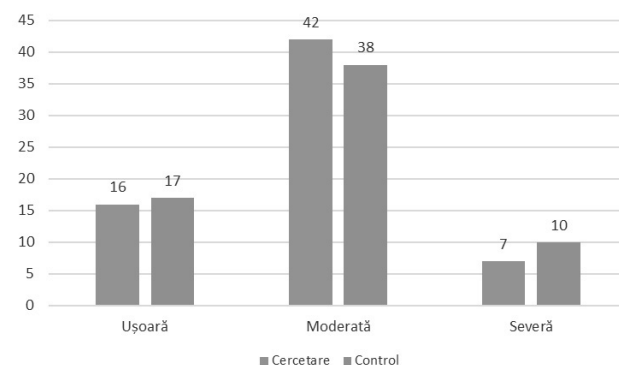


Figura 2. Repartizarea pacienților în funcție de lotul de studiu și gradul de severitate a maladiei conform indicelui modificat Truelove & Witts (abs.)

Indicele Mayo include: numărul de defecații în zi, prezența sângelui în scaun, starea generală a pacientului analizată în cadrul indicelui modificat

Truelove & Witts, precum și datele endoscopice. Tabloul endoscopic asigură o evaluare obiectivă a manifestărilor colitei ulcerative. În lotul de control sunt de două ori mai mulți pacienți cu tablou endoscopic normal, comparativ cu lotul de cercetare, și mai mulți bolnavi cu friabilitate și eroziuni – 30 versus 27. Totodată, în lotul de cercetare sunt de două ori mai mulți pacienți cu ulcerații și hemoragii decât în cel de control. Aceste diferențe între loturile de studiu nu sunt însă statistic semnificative (tabelul 1).

Tabelul 1

Repartizarea pacienților conform tabloului endoscopic pentru aprecierea scorului Mayo în funcție de lotul de studiu

	Lotul de cercetare, n=65		Lotul de control, n=65		P
	abs.	%	abs.	%	
Normal	2	3,1	4	6,2	$\chi^2=3,245$, gl=3, p>0,05
Eritem, edem	22	33,8	24	36,9	
Friabilitate, eroziuni	27	41,5	30	46,2	
Ulcerații, hemoragii	14	21,5	7	10,8	

Pentru evaluarea sindromului imunoinflamator au fost analizate: VSH, numărul de leucocite, de neutrofile (nsegmentate și segmentate), de trombocite și proteina C reactivă. În loturile de studiu, o diferență statistic semnificativă între valorile medii a fost observată doar la parametrul VSH și la numărul de neutrofile segmentate (tabelul 2).

Accelerarea VSH la pacienții cu CU poate fi explicată prin activitatea bolii. Compararea valorilor celorlalți indici ce caracterizează sindromul imunoinflamator (leucocite, trombocite și proteina C reactivă) nu a atestat prezența diferenței veridice între loturi.

Tabelul 2

Valorile medii ale parametrilor sindromului imunoinflamator în funcție de lotul de studiu

	Lotul de cercetare	Lotul de control	F	p
	Media±ES	Media±ES		
VSH, mm/oră	17,2±1,58	11,5±1,26	8,022	p<0,01
Leucocite, x 10 ⁹ /l	5,05±0,38	4,8±0,47	1,002	p>0,05
Nesegmentate, %	9,2±2,65	9,9±1,91	0,053	p>0,05
Segmentate, %	52,8±1,85	58,6±1,44	6,317	p<0,05
Trombocite, ‰	280,1±14,56	286,1±11,86	0,102	p>0,05
Proteina C reactivă, mg/l	22,0±5,428	18,96±5,37	0,160	p>0,05

Parametrii sindromului hepatopriv – proteina totală, albuminele serice, protrombina – și ureea nu diferă în loturile de studiu (tabelul 3).

Tabelul 3

Valorile medii ale parametrilor sindromului hepatopriv în funcție de lotul de studiu

	Lotul de cercetare	Lotul de control	F	p
	Media±ES	Media±ES		
Proteină totală, g/l	68,1±0,99	69,5±1,62	0,547	p>0,05
Albuminele serice, g/l	49,9±1,38	38,9±1,18	0,832	p>0,05
Protrombina, %	85,5±2,71	89,3±1,74	1,421	p>0,05

De maladii concomitente suferă 56 de pacienți (86,2%; Îl 95% [77,8-94,6]) din lotul de cercetare și 47 (72,3%; Îl 95% [61,4-83,2]) din cel de control. Dintre comorbidități, în ambele loturi predomină afecțiunile tractului gastrointestinal, dar în cel de cercetare este foarte frecventă gastroduodenita – 30 de cazuri versus 2 în lotul de control.

Bolnavii incluși în studiu mai suferă de maladii endocrine (diabet zaharat, tireoidită autoimună și obezitate). În lotul de cercetare am depistat 4 pacienți cu hipertensiune arterială și insuficiență renală cronică (figura 3).

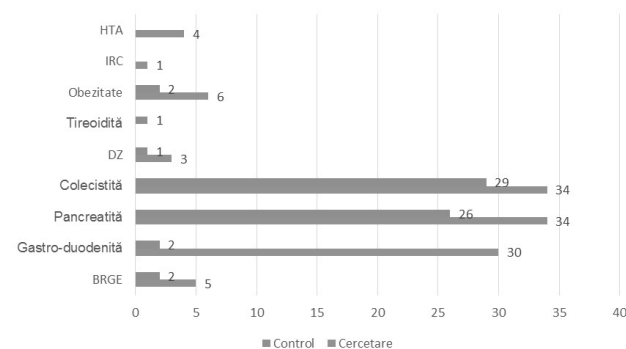


Figura 3. Prezența comorbidităților la pacienți în funcție de lotul de studiu (abs.)

Pentru tratamentul specific al colitei ulcerative au fost utilizate câteva grupe de medicamente cu diferită formă de prezentare: antiinflamatoare, corticosteroizi și citostatice. Dintre antiinflamatoarele intestinale am utilizat sulfasalazină în pastile și mesalazină sub diferite forme: pastile, supozitoare, clisme. Câte 56 pacienți (86,2%; Îl 95% [77,8-94,6]) din fiecare lot au primit sulfasalazină în pastile. Următorul preparat după frecvența administrării a fost mesalazina în supozitoare – 36 de pacienți în lotul de cercetare și 35 în cel de control.

În ambele loturi au fost indicate și alte preparate în proporții relativ egale. Citostaticul azathioprine a fost prescris pentru 7 pacienți din lotul de cercetare și 3 din cel de control. Probiotice și antibiotice nu au fost administrate. O diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă (tabelul 6).

Tabelul 6

Medicația prescrisă pacienților cu colită ulcerativă în funcție de lotul de studiu

Preparatul	Lotul de cercetare, n=65		Lotul de control, n=65		P
	abs.	%	abs.	%	
5 ASA oral	56	86,2	58	89,2	$\chi^2=1,87$, gl=4, p>0,05
5 ASA rectal	40	61,5	41	63,1	
Corticosteroizi oral	9	13,8	8	12,3	
Corticosteroizi parenteral	11	16,9	13	20,0	
Azathioprine	7	10,8	3	4,6	

Concluzii

1. În studiul prospectiv analitic au fost incluși 65 de pacienți cu colită ulcerativă și patologii hepatice virale. Lotul de control a fost constituit din 65 de pacienți diagnosticați cu colită ulcerativă fără patologii hepatice; pentru fiecare pacient inclus în studiu a fost completat protocolul clinic standardizat.

2. Vârsta medie la momentul includerii în studiu a constituit $47,2 \pm 1,51$ ani în lotul de cercetare și $39,3 \pm 1,78$ ani în cel de control și această diferență a fost semnificativă statistic ($p < 0,001$).

3. A fost constatată o corelație certă între activitatea, caracterul evoluției CU și activitatea și caracterul leziunii hepatice virale la bolnavii cercetați.

4. La pacienții cu patologie asociată colitei ulcerative cu boli hepatice virale, sindromul imuno-inflamator este mai pronunțat, fapt confirmat prin factorul VSH majorat ($F=8,022$, $p < 0,01$) și numărul neutrofilelor segmentate ($F=6,317$, $p < 0,05$).

Bibliografie

1. Colbert C., Chavarria A., Berkelhammer C. *Fulminant hepatic failure in chronic hepatitis B on withdrawal of corticosteroids, azathioprine and infliximab – treated*

Chrons diseases. In: *Inflam. Bowel Dis.*, 2007, nr. 13, p. 1453-1454.

- Esteve M., Loras C., Gonzalez-Huiz F. *Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B on infliximab – treated Chrons diseases patient*. In: *Inflam. Bowel Dis.*, 2007, nr. 13, p. 1450-1451.
- Zeits J., Mullhaupt B., Fruehauf H. et al. *Hepatic failure due to hepatitis B reactivation in a patient with ulcerative colitis treated with prednisone*. In: *Hepatology*, 2009, nr. 50, p. 653-654.
- Beasley R.P., Lin C.C., Chien C.S., Chen C.J., Hwang L.Y. *Geographic distribution of HBsAg carriers in China*. In: *Hepatology*, 1982, nr. 2, p. 553-556.
- Ott J.J., Stevens G.A., Groeger J., Wiersma S.T. *Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity*. In: *Vaccine*, 2012, nr. 30, p. 2212-2219.
- Yao He, Pingping Xu, Yujun Chen, et al. *Prevalence and influences of hepatitis B virus infection on inflammatory bowel disease: a retrospective study in southern China*. In: *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, nr. 8(5), p. 8078-8085.
- Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., et al. *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease*. Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. In: *Can. J. Gastroenterol.*, 2005, nr. 19, suppl. A, p. 5A-36A.
- Loras C., Gisbert J.P., Minguez M., et al. *Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy*. In: *Gut*, 2010, nr. 59, p. 1340-1346.
- Park S.H., Yang S.K., Lim Y.S., et al. *Clinical courses of chronic hepatitis B virus infection and inflammatory bowel disease in patients with both diseases*. In: *Inflam. Bowel Dis.*, 2012, nr. 18, p. 2004-2010.
- Dignass A., Eliakim R., Magro F. et al. *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions and diagnosis*. In: *J. Crohn's and Colitis*, 2012, nr. 6(10), p. 965-990.
- Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T. et al. *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease*. Report of a working party of the 2005.