



УДК 616.36-004:616.15+519.237.7
DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.65-71

ВИКОРИСТАННЯ ФАКТОРНОГО АНАЛІЗУ ДЛЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ

*Сіткар А. Д.¹, Ростока Л. М.¹, Бурмістрова Я. Ю.¹, Максименко К. Ю.¹, Краснова А. А.²
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, ¹кафедра біохімії
та фармакології, ²кафедра факультетської терапії, м. Ужгород*

Резюме. Вступ. Цироз печінки (ЦП) є важливою медико-соціальною проблемою, актуальність якої зумовлена високою розповсюдженістю даної патології, виникненням тяжких ускладнень і летальністю. Під час ведення пацієнтів із ЦП проводять безліч лабораторних досліджень. Незважаючи на частоту їх проведення, оцінка перебігу даного захворювання завжди потребує комплексного підходу, чіткої інтерпретації отриманих даних та оцінки їх співвідношення з клінічною симптоматикою.

Мета дослідження. Оцінити структуру взаємозв'язків лабораторних показників крові у пацієнтів із ЦП за допомогою факторного аналізу та порівняти отримані інтегральні змінні з клініко-лабораторними синдромами, які супроводжують дану патологію.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів гастроентерологічного відділення Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака із діагнозом цироз печінки (n=50, частка чоловіків – 46%, жінок – 54%, середній вік – 51,2±9,5 року). Статистичний аналіз було виконано за допомогою програми IBM SPSS Statistics 23 з використанням факторного аналізу методом головних компонент з подальшою варимакс-ротацією факторних осей. Для його проведення в первинну кореляційну матрицю було включено такі лабораторні показники: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), гемоглобін (Hb), еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, активовані час рекальцифікації (АЧР), протромбіновий час плазми (ПЧП), протромбіновий індекс (ПІ), фібриноген, гематокрит (Ht), білірубін загальний, білірубін прямий, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспаратамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза (ЛФ), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), тригліцериди, холестерин, сечовина, креатинін, сечова кислота, білок загальний, альбумін.

Результати досліджень. Портальна гіпертензія була наявна у 100% пацієнтів, асцит мали 56%, варикозне розширення вен стравоходу (ВРВС) – 68%, кровотечу з ВРВС – 18%. На підставі кореляційної матриці методом «каменистого осипу» виділено 6 факторів, які обумовлюють 77,7% загальної дисперсії досліджуваних показників. Отримані фактори (компоненти, факторні комплекси) є новими незалежними величинами, що об'єднують в собі показники, які тісно корелюють та відповідають типовим клініко-лабораторним синдромам, що є складовими ЦП. Із 23 вихідних лабораторних показників виділено 6 факторів (компонент, комплексів показників), які компактно відображають інформацію про рівень їх складових. Результати факторного аналізу показали, що структура взаємозв'язків досліджуваних лабораторних показників є патогенетично обґрунтованою.

Висновки. Встановлено можливість використання факторного аналізу для оцінки структури взаємозв'язків між лабораторними показниками та клінічними синдромами у хворих на цироз печінки. Отримані результати свідчать про доцільність його застосування не тільки у пацієнтів із цирозом печінки, але й у коморбідних пацієнтів.

Ключові слова: цироз печінки, лабораторні показники, факторний аналіз.

Usage of factor analysis for characteristics of laboratory blood indicators in patients with liver cirrhosis

Sitkar A.D., Rostoka L.M., Burmistrova Ya.Yu., Maksymenko K.Yu., Krasnova A.A.

Abstract. Liver cirrhosis is an important medical and social problem, the relevance of which is due to the high prevalence of this pathology, the occurrence of severe complications and mortality. Many laboratory tests are performed in patients with cirrhosis. Regardless of the frequency of their implementation, the assessment the disease course of always requires a comprehensive approach, accurate interpretation of the data and assessment of their relationship with clinical symptoms.



Aim of study. To analyze the structure of the relationship of laboratory blood parameters in patients with liver cirrhosis using factor analysis and compare the obtained integral variables with clinical and laboratory syndromes that accompany this pathology.

Materials and methods. A retrospective analysis of case histories of patients diagnosed with liver cirrhosis of the gastroenterology department of the Transcarpathian Regional Clinical Hospital (n = 50, part of male – 46%, part of female – 54%, medium age – 51,2±9,5 years). Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 23 using factor analysis by principal components, followed by varimax-rotation of factor axes. For its implementation, the primary correlation matrix included the following laboratory parameters: erythrocyte sedimentation rate, hemoglobin, erythrocytes, leukocytes, platelets, activated recalcification time, prothrombin time of plasma, prothrombin index, fibrinogen, hematocrit, total bilirubin, direct bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (APh), gamma-glutamyltransferase (GGT), triglycerides, cholesterol, urea, creatinine, uric acid, total protein, albumin.

Results. Portal hypertension was present in 100% of patients, ascites had 56%, varicose veins of the esophagus – 68%, varicose veins of the esophagus – 18%. Based on the correlation matrix by the scree plot method, 6 factors were identified, which determine 77,7% of the total variance of the studied indicators. The obtained factors (components, factor complexes) are new independent values that combine indicators that are closely correlated and correspond to typical clinical and laboratory syndromes that are components of liver cirrhosis. Out of 23 initial laboratory indicators, 6 factors (components, indicator complexes) were identified, which compactly reflect information about the level of their components. The results of factor analysis showed that the structure of the relationships of the studied laboratory parameters is pathogenetically justified.

Conclusions. The possibility of using factor analysis to assess the structure of the relationship between laboratory indicators and clinical syndromes in patients with liver cirrhosis has been established. The obtained results testify to the expediency of its use not only in patients with liver cirrhosis, but also in comorbid patients.

Key words: liver cirrhosis, laboratory indicators, factor analysis.

Вступ

Цироз печінки (ЦП) є важливою медико-соціальною проблемою, актуальність якої зумовлена високою розповсюдженістю даної патології, виникненням тяжких ускладнень та летальністю. Поширеність ЦП становить від 4,5% до 9,5% у світі, а в Україні близько 1% [1, 2]. ЦП займає 11 місце у структурі смертності загалом та є 5-ою найбільш поширеною причиною смерті серед людей у віці 45–65 років, причому чоловіки хворіють у 2 рази частіше, ніж жінки. За даними ВООЗ, щорічно від ЦП та його ускладнень помирає понад 1 млн осіб [2, 3]. Під час ведення пацієнтів із ЦП проводять безліч лабораторних досліджень. Незважаючи на частоту їх проведення, оцінка перебігу даного захворювання завжди потребує комплексного підходу, чіткої інтерпретації отриманих даних та оцінки їх співвідношення з клінічною симптоматикою. Множинні кореляції між досліджуваними лабораторними показниками та їх взаємна зміна в динаміці можуть бути обумовлені наявністю та впливом прихованих (латентних) факторів. Для аналізу структури взаємозв'язків показників та визначення цих факторів використовують багатовимірні статистичні методи, у тому числі факторний аналіз [4, 5]. Даний метод також дозволяє зменшити кількість досліджуваних показників для подальшого статистичного аналізу, виокремивши нові інте-

гральні змінні за допомогою яких більш доцільно оцінювати перебіг захворювання.

Мета дослідження

Оцінити структуру взаємозв'язків лабораторних показників крові у пацієнтів із ЦП за допомогою факторного аналізу та порівняти отримані інтегральні змінні з клініко-лабораторними синдромами, які супроводжують дану патологію.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів гастроентерологічного відділення Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака із діагнозом цироз печінки (n=50, частка чоловіків – 46%, жінок – 54%, середній вік – 51,2±9,5 року). Оцінювали результати клінічного та біохімічного аналізів крові, фіброгастроуденоскопії (ФГДС), ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та нирок. Враховуючи варіабельність лабораторних показників досліджуваної вибірки, середні значення зображали як $M \pm SD$, так і у вигляді Me (25%; 75%). Статистичний аналіз було виконано за допомогою програми IBM SPSS Statistics 23 з використанням факторного аналізу методом головних компонент з подальшою варимакс-ротацією факторних осей [6]. Для його проведення в первинну кореляційну матрицю було



включено такі лабораторні показники: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), гемоглобін (Hb), еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, активований час рекальцифікації (АЧР), протромбіновий час плазми (ПЧП), протромбіновий індекс (ПІ), фібриноген, гематокрит (Ht), білірубін загальний, білірубін прямий, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза (ЛФ), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), тригліце-

риди, холестерин, сечовина, креатинін, сечова кислота, білок загальний, альбумін.

Результати досліджень

Середні значення лабораторних показників крові досліджуваної вибірки наведені в таблиці 1. Портальна гіпертензія була наявна у 100%, пацієнтів, асцит мали 56%, варикозне розширення вен стравоходу (ВРВС) – 68%, кровотечу з ВРВС – 18%.

Таблиця 1

Середні значення лабораторних показників крові пацієнтів

№	Показник	M	SD	Min	Max	25%	Me (50%)	75%
1	ШОЕ, мм/год	20,30	17,65	3,00	65,00	5,00	14,00	32,25
2	Гемоглобін, г/л	115,30	22,62	64,00	171,00	102,00	113,50	130,00
3	Еритроцити, $10^{12}/л$	3,58	0,81	1,64	5,36	3,09	3,40	3,95
4	Лейкоцити, $10^9/л$	7,14	6,49	0,86	39,93	3,73	5,48	7,78
5	Тромбоцити, $10^9/л$	156,96	102,93	16,00	444,00	86,25	119,50	214,75
6	АЧР, с	84,76	16,66	58,00	170,00	75,00	80,00	90,00
7	ПЧП, с	29,34	3,31	24,00	40,00	27,00	29,00	31,00
8	ПІ, %	67,94	7,63	50,00	83,00	64,00	68,00	74,00
9	Фібриноген, г/л	3,41	1,45	1,50	8,00	2,20	3,40	4,30
10	Гематокрит	0,40	0,08	0,20	0,58	0,36	0,40	0,45
11	Білірубін загальний, мкмоль/л	67,53	77,48	9,10	466,95	28,96	47,50	70,82
12	Білірубін прямий, мкмоль/л	32,11	43,70	3,79	236,34	8,95	16,20	32,32
13	АЛТ, Од/л	57,54	36,18	17,61	203,67	34,33	46,05	72,75
14	АСТ, Од/л	87,95	54,35	25,17	279,56	47,33	80,95	105,98
15	Лужна фосфатаза, Од/л	189,30	127,93	47,73	842,90	124,65	158,70	202,88
16	Гамма-глутамілтрансфераза, Од/л	171,37	207,66	13,25	935,90	34,89	91,60	238,78
17	Тригліцериди, ммоль/л	1,09	0,67	0,32	4,00	0,70	0,89	1,27
18	Холестерин, ммоль/л	4,24	1,38	2,28	7,90	3,17	3,98	5,29
19	Сечовина, ммоль/л	5,88	2,53	2,40	15,60	4,48	5,40	6,73
20	Креатинін, мкмоль/л	74,77	20,43	44,50	137,68	58,93	70,63	82,76
21	Сечова кислота, мкмоль/л	317,61	140,53	116,98	823,18	211,40	284,95	389,31
22	Білок загальний, г/л	68,29	8,92	51,30	84,80	60,63	68,75	75,20
23	Альбумін, г/л	32,42	6,09	19,10	46,70	27,60	33,05	36,10

Результати розрахунків критерію Кайзера-Мейера-Олкіна (величина становила 0,637) та критерію сферичності Бартлетта ($\chi^2=916,254$, $df=253$, $p<0,001$) вказують на за-

довільну адекватність досліджуваної вибірки щодо проведення факторного аналізу.

На підставі кореляційної матриці методом «каменистого осипу» (рис. 1) виділено 6



факторів, які обумовлюють 77,7% загальної дисперсії досліджуваних показників. Отримані фактори (компоненти, факторні комплекси) є новими незалежними величинами,

що об'єднують в собі показники, які тісно корелюють. Показники, які ввійшли до різних факторів, слабо корелюють між собою [5].

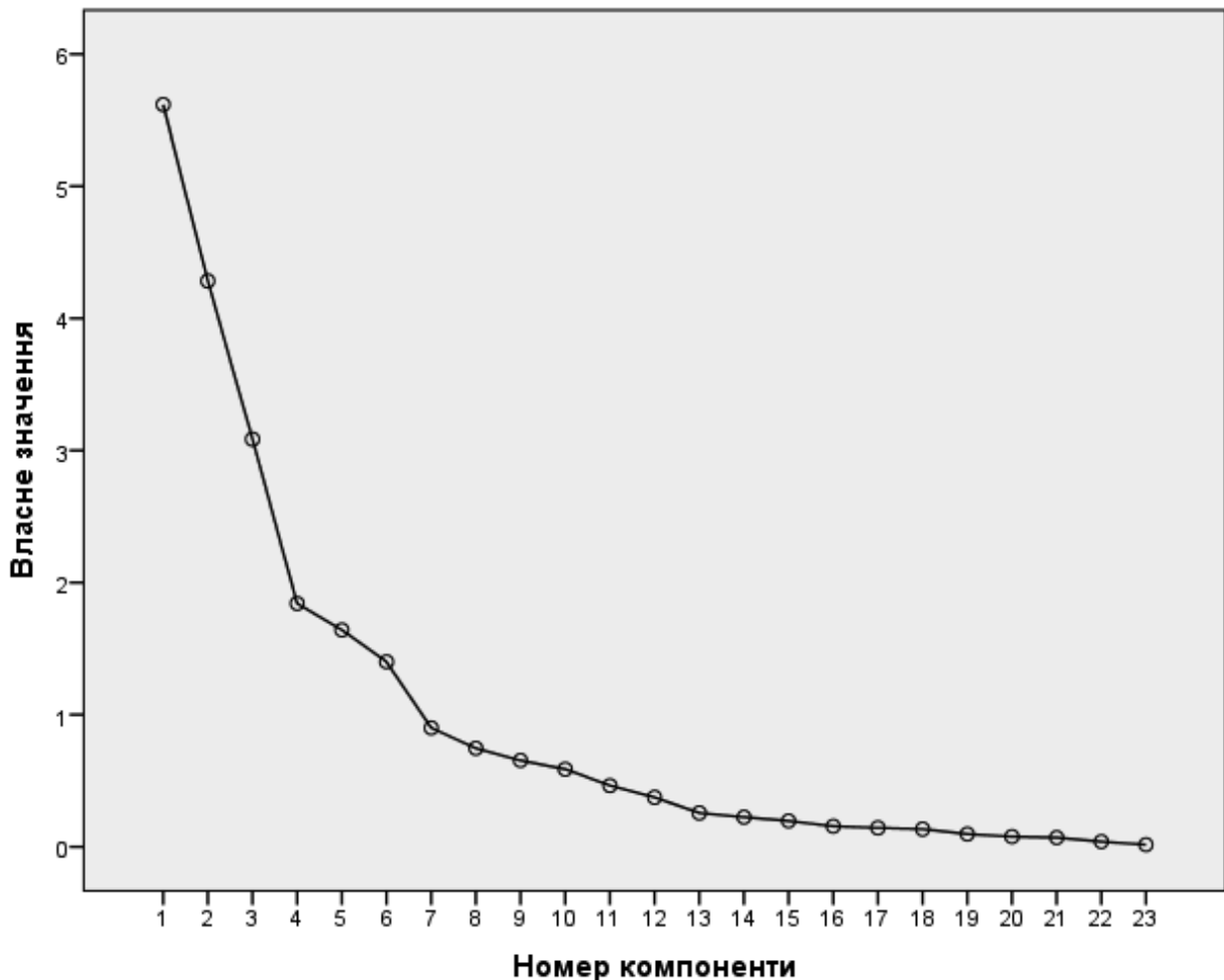


Рис. 1. Діаграма власних значень.

Під час аналізу факторних навантажень (табл. 2) встановлено, що фактор 1 мав високий кореляційний зв'язок із такими показниками: лейкоцити, загальний та прямий білірубін, АЛТ, АСТ. Частка дисперсії від загальної у фактора 1 становила 24,4%. З огляду на показники, які навантажувати фактор 1, його було вирішено назвати «компонента некротично-запального синдрому». Фактор 2 був пов'язаний з рівнем ШОЕ, гемоглобіном, еритроцитами та гематокритом, отримавши назву «компонента анемії» (частка дисперсії від загальної становила 18,6%). До фактору 3 ввійшли показники коагулограми (АЧР, ПЧП, ПІ), частка дисперсії становила 13,4%. З огляду на те, що показник тромбоцитів корелював із 3 та 4 факторами майже однаково, то він був віднесений саме до фактору 3, що є логічнішим. Фактор 3 було названо «компонента

коагулопатії». З фактором 4, частка дисперсії якого складала 8,0%, мали зв'язок показники фібриногену, загального білку, холестерину та альбуміну, який також був пов'язаний із фактором 2, що ймовірно обумовлено кореляцією з гематокритом, оскільки саме альбумін підтримує онкотичний тиск плазми та утримує рідку частину крові в судинному руслі [7]. Холестерин мав зв'язок з фактором 4, так як при цирозі виникає порушення синтезу ліпопротеїдів та лецитинхолестеринацилтрансферази [8]. Фактор 4 було вирішено назвати «компонента порушень білоксинтетичної функції». До фактору 5 (частка дисперсії 7,1%) ввійшли такі показники: ЛФ, ГГТ, тригліцериди. Також помірна кореляція була і щодо холестерину, що може бути обумовлено порушенням його екскреції [7, 8]. Фактор 5 було названо «компонента холестазу». Фактор 6 (частка дисперсії



6,1%) показав високі факторні навантаження із показниками сечовини, креатиніну і сечової

кислоти, отримавши назву «компонента порушень азотистого обміну».

Таблиця 2

Матриця повернутих компонент

№	Показник	Фактор (компонента)					
		1	2	3	4	5	6
1	ШОЕ	0,005	-0,707	0,102	0,494	-0,035	0,315
2	Гемоглобін	0,082	0,870	-0,091	0,286	0,129	-0,022
3	Еритроцити	-0,081	0,886	0,044	0,170	0,055	-0,139
4	Лейкоцити	0,793	-0,065	0,216	0,329	-0,012	0,135
5	Тромбоцити	0,371	-0,110	0,413	0,438	0,301	0,091
6	АЧР	-0,096	-0,040	-0,787	-0,213	0,123	-0,079
7	ПЧП	-0,022	0,053	-0,896	-0,082	-0,242	-0,086
8	ПІ	0,082	0,060	0,873	0,078	0,297	0,028
9	Фібриноген	0,378	-0,159	0,207	0,625	0,172	0,278
10	Гематокрит	-0,011	0,909	0,053	-0,071	-0,016	-0,083
11	Білірубін загальний	0,896	-0,091	-0,005	-0,190	-0,067	-0,017
12	Білірубін прямий	0,869	-0,129	0,079	-0,202	-0,044	0,062
13	АЛТ	0,735	0,212	-0,008	0,168	0,378	-0,080
14	АСТ	0,744	0,053	0,007	0,123	0,392	-0,072
15	Лужна фосфатаза	0,040	0,084	0,183	-0,100	0,846	-0,139
16	Гамма-глутаміл-трансфераза	0,071	-0,008	0,089	0,189	0,844	0,003
17	Тригліцериди	0,378	0,105	0,241	0,232	0,577	0,205
18	Холестерин	0,043	0,254	-0,024	0,653	0,471	0,045
19	Сечовина	0,275	-0,061	0,114	-0,122	-0,116	0,847
20	Креатинін	-0,095	-0,129	0,144	0,281	-0,051	0,808
21	Сечова кислота	-0,092	-0,179	-0,039	-0,043	0,094	0,843
22	Білок загальний	-0,118	0,243	0,289	0,759	-0,046	-0,108
23	Альбумін	-0,272	0,543	0,213	0,505	0,084	-0,101

Із 23 вихідних лабораторних показників виділено 6 факторів (компонент, комплексів показників), які компактно відображають інформацію про рівень їх складових. Отримані фактори (компоненти) відповідають типовим клініко-лабораторним синдромам, що є складовими ЦП (рис. 2). Компонента некротично-запального синдрому (фактор 1) є проявом руйнування гепатоцитів із подальшим виходом ферментів (АЛТ, АСТ) та білірубину в кров'яне русло [8, 9]. Кореляція даних показників із рівнем лейкоцитів свідчить про активацію клітин ретикуло-ендотеліальної системи – так зване імунне запалення [8]. Ця компонен-

та відповідає цитолітичному і мезенхімально-запальному синдрому та частково синдрому холестази. Компонента анемії, до якої ввійшли показники ШОЕ, гемоглобіну, еритроцитів та гематокриту, може бути проявом кровотечі з ВРВС, гіперспленізму [10] та зниження участі печінки в процесі еритропоезу [7, 8]. Компонента коагулопатії виражає порушення синтезу факторів згортання крові [11], так як кореляційний зв'язок був знайдений щодо показників АЧР, ПЧП, ПІ та рівня тромбоцитів. Компонента порушень білоксинтетичної функції, з якою були пов'язані рівні загального білку, альбуміну, фібриногену і холестерину, ха-



рактизує синдром печінково-клітинної недостатності [8, 9, 11]. Компонента холестазу є проявом відповідного синдрому, який характеризується порушенням екскреторних процесів, вторинними реактивними змінами епіте-

лю жовчовивідних шляхів та зростанням рівня відповідних ферментів – ЛФ та ГГТ [8, 12]. Компонента порушень азотистого обміну відображає залучення до патологічного процесу нирок (гепаторенальний синдром) [10].

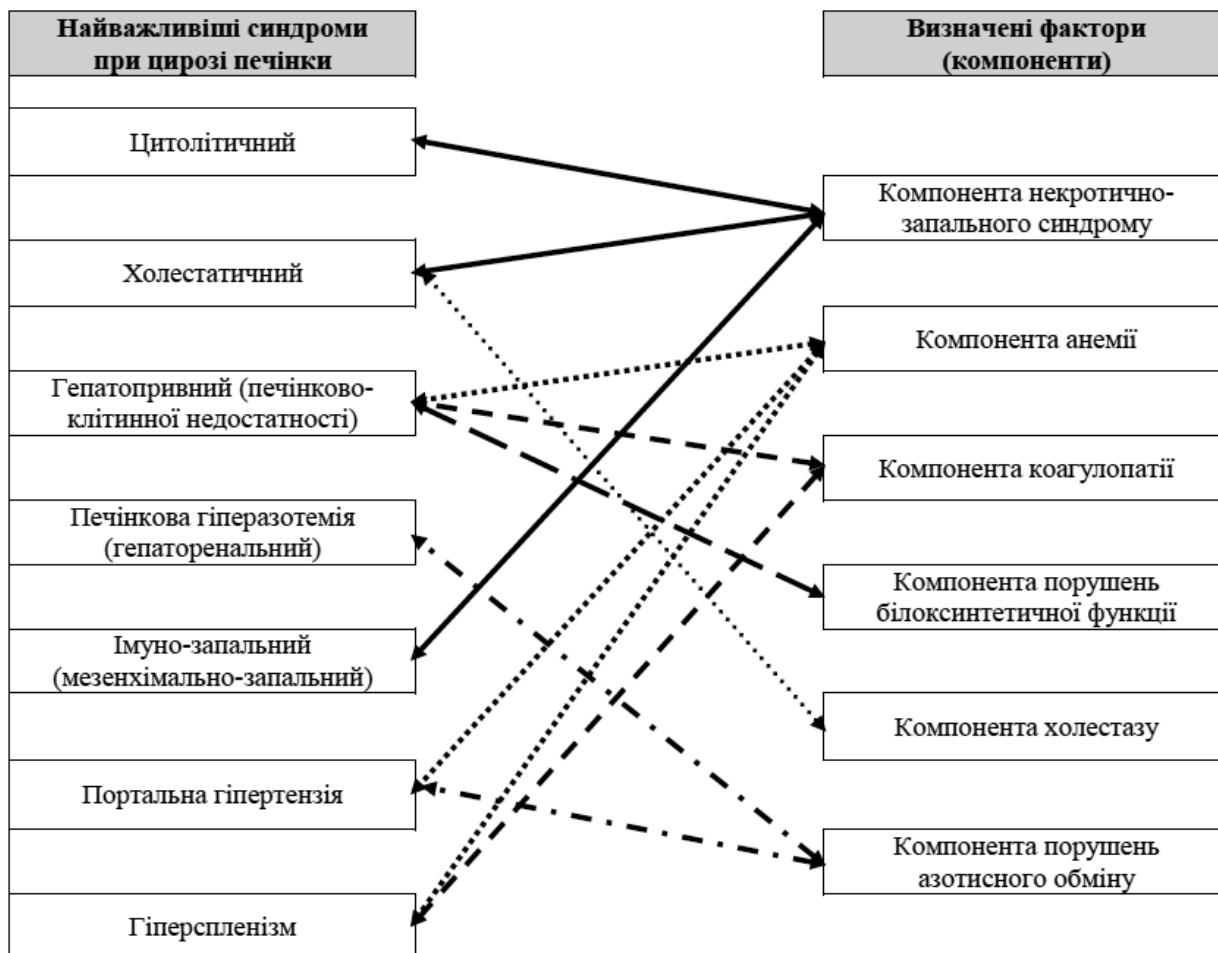


Рис. 2. Патогенетичні зв'язки між компонентами та клініко-лабораторними синдромами.

Результати факторного аналізу показали, що структура взаємозв'язків досліджуваних лабораторних показників є патогенетично обґрунтованою. Це вказує на доцільність використання факторного аналізу для пошуку нових (прихованих, латентних) компонент, які впливають на лабораторні показники. Перспективним є використання отриманих інтегральних змінних (компонент) для подальшого аналізу – характеристики самої вибірки або ж порівняння пацієнтів залежно від певної ознаки, так як зміна фактору (компоненти) відповідає зміні всіх показників, які

до нього входять. Також актуальним є застосування факторного аналізу щодо оцінки показників у коморбідних хворих.

Висновки

Встановлено можливість використання факторного аналізу для оцінки структури взаємозв'язків між лабораторними показниками та клінічними синдромами у хворих на цироз печінки. Отримані результати свідчать про доцільність його застосування не тільки у пацієнтів із ЦП, але й у коморбідних пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sarin S.K., Maiwall R. Global burden of liver disease: a true burden on health sciences and economies. World Gastroenterology Organisation web site. Accessed 15 Aug 2020.
2. Бенца Т.М. Цироз печінки: сучасний погляд на проблему. *Львівський клінічний вісник*. 2020;3(31):53-61.



3. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of Liver Diseases in the World. *J Hepatol.* 2019;70(1):151-171.
4. Бахрушин В.Є. Методи аналізу даних: навчальний посібник для студентів. Запоріжжя: КПУ; 2011. 268 с.
5. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терещенко С.Н., составители. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. Москва: РКНПК; 2012. 42 с.
6. Наследов А.Д. IBM SPSS Statistics 20 и AMOS: профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер; 2013. 416 с.
7. Janson L.W., Tischler M. Medical Biochemistry: The Big Picture. The McGraw-Hill Companies; 2012. 431 p.
8. Камышников В.С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2019. 96 с.
9. Долгов В.В. (ред.) Клиническая лабораторная диагностика; в 2 т. (т. 1). Москва: Лабдиаг. 2017. 464 с.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):406-460.
11. Kwo Paul Y., Cohen Stanley M., Lim Joseph K. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J of Gastroenterol.* 2017 Jan;112(1):18-35. DOI: 10.1038/ajg.2016.517. Epub 2016 Dec 20.
12. Newsome Ph.N., Cramb R., Davison S.M., Dillon J.F., Foulerton M., Godfrey E.M. et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut.* 2018;67:6-19. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314924. Epub 2017 Nov 9.

REFERENCES

1. Sarin S.K., Maiwall R. Global burden of liver disease: a true burden on health sciences and economies. World Gastroenterology Organisation web site. Accessed 15 Aug 2020.
2. Bentsa T.M. Tsyroz pechinky: suchasnyi pohliad na problemu. *Lvivskyi klinichniy visnyk.* 2020;3(31):53-61 [in Ukrainian].
3. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of Liver Diseases in the World. *J Hepatol.* 2019;70(1):151-171.
4. Bakhrushyn V.Ye. Metody analizu danykh: navchalnyi posibnyk dlia studentiv. Zaporizhzhia : KPU; 2011. 268 s. [in Ukrainian].
5. Kochetov A.G., Lyang O.V., Masenko V.P., Zhiron I.V., Nakonechnikov S.N., Tereschenko S.N. sost. *Metodyi statisticheskoy obrabotki meditsinskih dannyih: metodicheskie rekomendatsii dlya ordinatorov i aspirantov meditsinskih uchebnyih zavedeniy, nauchnyih rabotnikov.* Moskva: RKNPK; 2012. 42 s. [in Russian].
6. Nasledov A.D. IBM SPSS Statistics 20 i AMOS: professionalnyi statisticheskiy analiz dannyih. SPb.: Piter; 2013. 416 s. [in Russian].
7. Janson L.W., Tischler M. Medical Biochemistry: The Big Picture. The McGraw-Hill Companies; 2012. 431 p.
8. Kamyishnikov V.S. Kliniko-laboratornaya diagnostika zabolevaniy pecheni. 3th ed. Moskva: MEDpress-inform; 2019. 96 s. [in Russian].
9. Dolgov V.V. editor. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika; vol. 1-2(1).* Moskva: OOO «Labdiag», 2017. 464 s. [in Russian]
10. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):406-460.
11. Kwo Paul Y., Cohen Stanley M., Lim Joseph K. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J of Gastroenterol.* 2017 Jan;112(1):18-35. DOI: 10.1038/ajg.2016.517. Epub 2016 Dec 20.
12. Newsome PhN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut.* 2018;67:6-19. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314924. Epub 2017 Nov 9.