

УДК 616.36-004-089.163

**ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ
ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОВ С
ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С ВАРИКОЗНО
РАСШИРЕННЫМИ ВЕНАМИ
ПИЩЕВОДА**

Корочанская Наталья Всеволодовна –
д.м.н.,
профессор
*МУЗ ГБ N2 «КМЛДО», Кубанский
государственный медицинский универси-
тет, Краснодар, Россия*

Дурлештер Владимир Моисеевич – д.м.н.,
профессор
*МУЗ ГБ N2 «КМЛДО», Кубанский
государственный медицинский универси-
тет, Краснодар, Россия*

Голуб Екатерина Андреевна
МУЗ ГБ N2 «КМЛДО», Краснодар, Россия

В статье обобщен опыт предоперационной подготовки пациентов с циррозом печени с варикозно расширенными венами пищевода, подвергшихся операции азигопортального разобщения, формирования арефлюксной кардии.

Ключевые слова: ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ,
ВАРИКОЗНОЕ РАСШИРЕНИЕ ВЕН
ПИЩЕВОДА, ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ
ПОДГОТОВКА

UDC616.36-004-089.163

**PRE-OPERATED TREATMENT OF
PATIENTS WITH HEPATIC
CIRRHOSIS COMPLICATED BY
ESOPHAGEAL VARICOSITY.**

Korochanskaya Natalia Vsevolodovna, MD,
Prof.

*City Hospital # 2 (KMMDA), Kuban State
Medical University, Krasnodar, Russia*

Durleshter Vladimir Moiseevich, MD, Prof.

*City Hospital # 2 (KMMDA), Kuban State
Medical University, Krasnodar, Russia*

Golub Ekaterina Andreevna
*City Hospital # 2 (KMMDA), Krasnodar,
Russia*

The experience of pre-operated treatment of patients with hepatic cirrhosis complicated by esophageal varicosity who underwent azigoportal division surgery with areflux cardia formation has been summarized.

Key words: HEPATIC CIRRHOSIS,
ESOPHAGEAL VARICOSITY, PRE-
OPERATED TREATMENT

Широкая распространенность циррозов печени, их прогрессирующее течение, высокая частота и тяжесть осложнений, приводящих к значительным экономическим потерям вследствие временной утраты трудоспособности, высокого уровня инвалидизации и летальности, определяют актуальность проблем, связанных с вопросами оказания медицинской помощи больным циррозами печени (ЦП) [1].

Неблагоприятным прогностическим признаком для пациентов с ЦП является развитие синдрома портальной гипертензии. Средняя продолжительность жизни после формирования этого синдрома составляет около 19 месяцев [2]. Среди мероприятий, направленных на улучшение качества жизни и снижение смертности больных ЦП и портальной гипертензией, большое значение имеют диагностика, профилактика и лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) [3].

Кровотечение из ВРВП является одним из самых грозных осложнений портальной гипертензии. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в их лечении, до сих пор летальность при этой патологии остается высокой и обуславливает пятую часть всех смертных случаев у больных ЦП [4]. При этом в 30-50% случаев первое такое кровотечение оказывается фатальным, а у выживших риск повторного кровотечения в течение года составляет в среднем 50-70% [5].

В настоящее время существуют три принципиальных подхода к лечению и предупреждению кровотечений из ВРВП. Первый – снижение портального давления с помощью лекарственных средств. Он включает применение неселективных β -блокаторов, у части больных – в сочетании с нитратами. Контроль эффективности лечения определяется показателями гемодинамики (уровень артериального давления и частота пульса) или градиентом печеночного венозного давления. Второй подход - декомпрессия портальной системы путем портокавального шунтирования. С этой целью используют различные виды сосудистых портокавальных анастомо-

зов, включая трансъюгулярное портосистемное шунтирование (transjugular intrahepatic portosystemic shunt - TIPS). Третий подход - разобщение портосистемных связей в зоне расположения ВРВП и желудка посредством выполнения различных хирургических операций: деваскуляризации пищевода и желудка, транссекции пищевода, прошивания и перевязки ВРВ в эзофагокардиальной области и т.д., а также малоинвазивных вмешательств: эндоскопического склерозирования или лигирования ВРВ. Цель этих операций - прервать как приток крови к ВРВ, находящимся в кардиоэзофагеальной области, так и кровоток по ним. Разобщающие операции дают вполне приемлемые ближайшие результаты. Для повышения эффективности этих операций в отдаленные сроки необходимо воздействие на другие патогенетические механизмы возникновения кровотечений из ВРВП, в частности, устранение гастроэзофагеального рефлюкса. С этой целью профессорами В.И.Оноприевым и В.М.Дурлештером разработаны 2 оперативные метода, защищенные патентами РФ №№ 2220663, 2223696: 1) суперселективная проксимальная ваготомия, полное поперечное пересечение пищевода с последующим анастомозированием, создание арефлюксной кардии; 2) суперселективная проксимальная ваготомия, продольная внеслизистая миотомия с прошиванием вен пищеводно-желудочного перехода, формирование арефлюксной кардии.

В связи с изложенным, целью настоящего исследования было патогенетически обосновать и индивидуализировать схемы предоперационной подготовки пациентов с ЦП с ВРВП.

Материал и методы исследования. Под нашим динамическим диспансерным наблюдением находилось 53 пациента с ЦП. В 1-ю группу (28 человек) вошли больные, у которых установлен диагноз ЦП различной этиологии, получавших консервативное лечение по месту жительства, в анамнезе которых отмечались эпизоды кровотечений из ВРВП; в дальнейшем они были прооперированы по оригинальным технологиям. 2-я группа (25

человек) была представлена пациентами со сходной этиологией ЦП и анамнезом заболевания, сопоставимой с 1-ой группой выраженностью портальной гипертензией и стадиями ВРВП; эти больные велись консервативно.

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение больных циррозом печени по полу и возрасту

Возрастная группа	1 группа (консервативное и хирургическое лечение)				2 группа (консервативное лечение)				Всего			
	м		ж		м		ж		м		ж	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%
25-40	4	14,3	3	10,7	2	8,0	1	4,0	6	11,3	4	7,5
41-50	4	14,3	2	7,1	7	28,0	1*	4,0	11	20,8	3*	5,7
51-60	5	17,9	7	25,0	4	16,0	4	16,0	9	17,0	11	20,8
61-70	1	3,6	2	7,1	2	8,0	4	16,0	3	5,7	6	11,3
Всего	14	50	14	50	15	60	10	40	29	54,7	24	45,3

Примечание: Здесь и далее скобках приводится доля в %, значения указаны в абсолютных числах. * представлены достоверные отличия ($p < 0,05$) от 1-й группы больных.

Из таблицы 1 видно, что во 2 -ой группе от 41 до 50 лет количество мужчин было достоверно больше, чем женщин этой же группы (28,0% и 4,0%, $p < 0,05$), а так же из общего числа обследуемых больных, количество мужчин в возрасте от 41 до 50 лет по сравнению с женщинами той же возрастной категории было достоверно больше (20,8% и 5,7 %, $p < 0,05$). Средний возраст пациентов составил $47,5 \pm 8,6$ года в 1 -ой группе и $51,0 \pm 10,3$ год во 2 –ой, условно-контрольной группе, то есть это были лица трудоспособного возраста. В общем, достоверных различий между группами по половому и возрастному составу выявлено не было.

Одним из грозных и опасных осложнений ЦП являются кровотечения из ВРВП и желудка. Большинство больных поступили в клинику из разных учреждений здравоохранения г. Краснодара и районов Краснодар-

ского края с явлениями состоявшегося кровотечения из ВРВП и желудка в анамнезе для дообследования и планового оперативного лечения.

Таблица 2 - Распределение больных по количеству кровотечений в анамнезе пациентов циррозом печени

Количество кровотечений	Группы		Итого
	1 группа, n=28 (%)	2 группа, n=25 (%)	
Отсутствовали	7 (25,0)	18 (72,0)*	25 (47,2)
Отмечались в анамнезе	21 (75,0)	7 (28,0)*	28 (52,8)
Всего	28(100%)	25(100%)	53(100%)

* представлены достоверные отличия ($p < 0,05$) от 1-ой группы больных.

Из таблицы 2 видно, что в 1–ой группе подавляющее большинство пациентов имели однократный эпизод или повторные кровотечения из ВРВП и желудка, что достоверно выше, чем у больных 2 –ой группы (75% и 28%, $p < 0,05$). Среднее количество кровотечений в анамнезе у пациентов 1–ой группы составило $2 \pm 0,1$, а во 2–ой группе $1,7 \pm 0,2$, а у всех обследованных пациентов составило $1,9 \pm 0,2$. Подобное осложнение отмечалось в основном у лиц трудоспособного возраста, что имеет важное социально-экономическое значение.

Консервативное лечение проводилось всем наблюдавшимся пациентам. Больные, которым было показано хирургическое вмешательство, на проведение которого было получено согласие, получали его в качестве предоперационной подготовки. В послеоперационном периоде такие пациенты так же нуждались в продолжении посиндромной коррекции и курсовой медикаментозной терапии. Пациенты, ведение которых оставалось консервативным, в связи с отказом от оперативного лечения, не нуждающиеся в нем на момент осмотра или имеющие сопутствующую патологию (противопоказания к выполнению оперативного лечения) или с декомпенсированным циррозом печени, получали медикаментозные препараты постоянно.

Хирургическое лечение было проведено 28 больным ЦП и включало азигопортальное разобщение вен пищеводно-желудочного перехода с созданием арефлюксной кардии по оригинальной методике, разработанной В.И.Оноприевым, патенты № 2220663 от 08.04.2002 и № 2223696 от 17.09.2002г. Пациентам с явлениями гиперспленизма дополнительно была произведена спленэктомия.

Лечение ЦП складывалось из следующих мероприятий: лечение основного заболевания, коррекция нутритивного статуса больных, предупреждение развития осложнений (кровотечений из ВРВП, асцита, ПЭ, почечной недостаточности и спонтанного бактериального перитонита), лечение развившихся осложнений [6].

В нашей клинике больным вирусными ЦП этиологическое лечение не проводилось. Такие пациенты получали лечение в условиях Краснодарской городской инфекционной больницы перед операцией и, при необходимости, в отдаленном послеоперационном периоде. Целью предоперационной подготовки было – снизить класс цирроза печени по классификации Child-Pugh, перевести его в неактивную фазу и, по возможности, добиться прекращения репликации вирусов.

Комплекс терапевтических мероприятий, составляющих основу предоперационной подготовки больных с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, должен способствовать снижению риска операции, быть многофункциональным и направленным на коррекцию постгеморрагических нарушений гомеостаза, компенсацию функционального состояния печени и профилактику рецидива кровотечения [7].

Лечение ЦП в зависимости от стадии осуществляли согласно «Стандартам диагностики и лечения болезней органов пищеварения», утвержденным МЗ РФ в 2009г. Все лечебные мероприятия, проводимые нами, были направлены на основные звенья патогенеза ЦП и включали в себя:

1) оценку и коррекцию нутритивного статуса обследованных пациентов;

2) компенсацию цирроза печени (лечение синдрома холестаза, цитолиза, печеночно - клеточной недостаточности, гиперспленизма - нормализация показателей гемограммы);

3) коррекцию синдрома портальной гипертензии (консервативную профилактику кровотечений из ВРВП, устранение асцита и профилактику спонтанного бактериального перитонита, лечение печеночной энцефалопатии).

Кроме того у наших пациентов проводилось лечение сопутствующих заболеваний, и прежде всего воспалительных, эрозивно – язвенных поражений пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, хронического панкреатита, а также заболеваний других органов и систем (проводилось смежными специалистами: эндокринологом, кардиологом, урологом, неврологом).

Непосредственные мероприятия предоперационной подготовки включали постельный (при декомпенсированных) или полупостельный (при субкомпенсированных ЦП) режим, нормализация нутритивного статуса – стол № 5, бессолевой; энергетическая ценность рациона составляла 30 - 40 ккал/кг при количестве белка от 1 до 1,5 г/кг массы тела (у пациентов компенсированным ЦП), и 40 – 50 ккал/кг с количеством белка 1 - 1,8 г/кг при субкомпенсированном ЦП, а при декомпенсации ЦП белок ограничивался до 20 - 30 г/сутки. Долгосрочное ограничение содержания белка в рационе больных с печеночной энцефалопатией (ПЭ) в настоящее время не применяют, так как оно способствует катаболизму эндогенных белков и повышению в крови азотсодержащих соединений [6]. При выраженной недостаточности питания (у 3 - х из всех обследованных нами больных была гипотрофия 2 степени, индекс массы тела $16,3 \pm 0,1$) к лечению добавляли сбалансированные лечебные смеси для энтерального питания. В дополнение к

строгую соблюдение диеты и ограничению приема жидкости в сутки (1 – 1,5 л/сут.), всем больным добавлялись в рацион витамины, микроэлементы, а с пациентами, страдающими алкоголизмом, проводилась профилактическая беседа по поводу полного отказа от приема этанола и его продуктов.

Все пациенты ЦП, обследованные в нашей клинике, получали гепатопротекторы с учетом патогенетических механизмов развития заболевания. Пациенты с синдромом цитолиза получали эссенциальные фосфолипиды (эссенциален форте Н) дозе 2 капсулы 3 раза в день (пациенты с вирусным ПЦ - 9 человек и 2 с неуточненным ЦП) 1 месяц, S-адеметионин в дозе 400 - 800мг внутривенно 1 - 2 раза в день, 10 дней, затем таблетированные формы по 400 - 800мг 1- 2 раза в день в течение 1 месяца (с алкогольным, смешанным, вирусным ЦП). Пациенты с синдромом холестаза (с ЦП неуточненной, вирусной этиологии, ПБЦ, ВБЦ и 1 пациент с болезнью Вильсона – Коновалова) получали препараты УДХК (урсосан, урсофальк) в дозе 10- 15 мг/кг в сутки, 1 месяц (таблица 3).

Таблица 3 - Медикаментозное лечение гепатопротекторами пациентов циррозом печени

Этиология ЦП	Лекарственные препараты		
	Эссенциальные фосфолипиды	S-адеметионин	УДХК
Вирусные	9	2	18
Алкогольные	-	4	-
Вирусные и алкогольные	-	11	-
Первичный билиарный цирроз печени	-	-	3
Болезнь Вильсона – Коновалова	-	-	1
Вторичный билиарный цирроз	-	-	2
Неуточненной этиологии	2	-	1
Всего	11	17	25

Важным направлением комплексной терапии была коррекция асцита. У наших пациентов асцит был выявлен ультрасонографическим методом исследования и контроль за проведением терапии осуществлялся на основании физикальных показателей (измерение окружности живота, массы тела, наличия или отсутствия периферических отеков, уменьшение выраженности ПЭ), контроля суточного диуреза (соотношение выпитой жидкости и выделенной мочи в сутки), а также оценивались биохимические показатели изменения уровня натрия, калия, креатинина и мочевины. Выделяют малый, умеренный и выраженный асцит по данным УЗ-метода исследования. При выявлении асцита назначаются диетические мероприятия и медикаментозные препараты. Целью комплексной терапии является достижение отрицательного натриевого баланса с ежедневным уменьшением массы тела на 0,5 кг [6].

При малом и умеренном асците возможно проведение комплексной терапии в амбулаторных условиях по следующей схеме:

Диета с ограничением поваренной соли до 2 г/сут.

Ограничение потребления жидкости до 1 л/сут.

Адекватное содержание белка и витаминов в пище.

Осмотр и взвешивание больного каждую неделю до исчезновения асцита (потеря веса 2-4 кг в неделю).

Назначение калийсберегающих диуретиков (спиронолактон) 100мг/сутки каждые 4-5 дней, с возможным повышением дозы до 400 мг/сут.

При отсутствии эффекта от выше указанных мероприятий или при наличии выраженного асцита проводятся следующие мероприятия в течение 4-х дней:

Постельный режим.

Бессолевая диета.

Спиронолактон в дозе 200 мг/сут.

Ежедневное взвешивание, контроль диуреза, биохимических показателей крови (электролиты, мочевина и креатинин).

Снижение массы на 1 кг/сутки у больного с отеками и 0,5 кг/сут. без отеков свидетельствует об адекватности лечения, которое следует продолжить без изменений, а при снижении веса менее указанных цифр необходимо дозу спиронолактона увеличить до максимальной (400 мг/сут.). С 5-го по 10-й день при неэффективности лечения к назначенному лечению добавляют фуросемид в дозе 40- 80 мг/сут., 1 раз в 2-3 дня. Соотношение диуретиков должно составлять 100 мг спиронолактона и 40 мг фуросемида в сутки, что сводит к минимуму вероятность развития электролитного дисбаланса.

Максимальная доза препаратов составляет 400мг спиронолактона и 160 мг фуросемида в сутки. Побочные действия диуретиков включают в себя: сонливость, тошноту, головокружение, кожную сыпь, атаксию, гинекомастию, мышечные судороги.

При неэффективности комплексной терапии в максимальных дозах асцит расценивается как рефрактерный и возникает необходимость в проведении парацентеза. Терапевтический парацентез проводится с одновременным внутривенным введением коллоидных растворов (200 мл полиглюкина и 10 мг альбумина на 1 литр асцитической жидкости). Рекомендуется удалять до 3 литров асцитической жидкости в день, 3 дня, или одномоментное удаление. Введение коллоидных растворов предупреждает развитие гипотензии и гепаторенального синдрома.

На рисунке 1 отражены сроки лечения и наличие асцита по данным УЗИ на фоне назначенной терапии мочегонными препаратами.

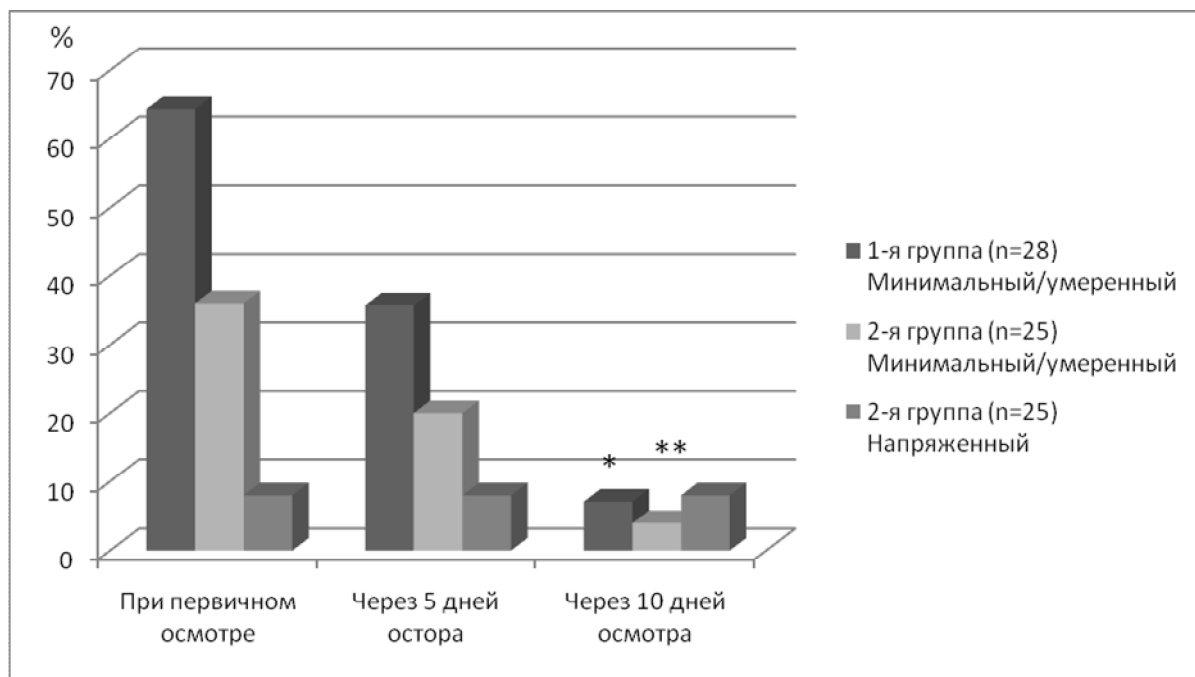


Рисунок 1 - Сроки лечения мочегонными препаратами и наличие гидроперитонеума у больных циррозом печени по данным УЗ - исследования
 Примечание: (*)отмечены достоверные отличия показателей до и через 10 дней после лечения в 1 –ой группе ($p<0,05$), (**)отмечены достоверные отличия показателей до и после лечения через 10 дней во второй группе ($p<0,05$).

У 18 человек в 1 – ой группе и у 9 во 2 – ой при первичном осмотре на УЗИ был малый или умеренный гидроперитонеум, а у двух во 2 – ой группе – выраженный. Пациентам с малым и умеренным асцитом назначался спиронолактон (верошпирон) в дозировке 100 мг/сутки и проводился контроль диуреза и окружности живота, показателей мочевины, креатинина и электролитов в течение 5 дней, затем назначали УЗ - контрольное исследование. У 10–ти в 1–ой группе и у 5–ти во 2–ой группе количество жидкости в брюшной полости сохранялось на прежнем уровне, достоверных отличий в эти сроки лечения между пациентами 1–ой группы выявлено не было. Таким пациентам была увеличена доза спиронолактона до 200мг/сутки - 300мг/сутки под контролем тех же показателей. К 10–ому дню при проведении УЗ - контроля у трех пациентов в обеих группах сохранялся гидроперитонеум, в связи с чем к лечению был добавлен фуросе-

мид в дозировке 80 мг в сутки через день. К 15–ому дню на УЗИ органов брюшной полости признаков гидроперитонеума у этих пациентов не было. Достоверные отличия в уменьшении асцита после 10 дней лечения были выявлены у больных в 1–ой группе с минимальным /умеренным гидроперитонеумом и во 2–ой группе с таким же асцитом ($p < 0,05$).

У пациентов во 2–ой группе с напряженным асцитом дозировка спиронолактона была 200 мг/сутки, под контролем тех же показателей. К 5–ому дню при контроле УЗИ динамики не было, в связи с чем к лечению добавлен был фуросемид 80 мг/сут., увеличена доза спиронолактона до 400 мг/сутки. К 10–ому дню у этих же больных положительная динамика так же отсутствовала, и им выполнили парацентез с введением коллоидных растворов в течение нескольких дней. К 15–ому дню наблюдения были удалены дренажные трубки у таких пациентов и продолжена консервативная терапия, отмечалась положительная динамика, подтвержденная УЗИ.

У пациентов с наличием гидроперитонеума высока вероятность возникновения такого осложнения как спонтанный бактериальный перитонит (СБП) - инфекционного осложнения ЦП, по данным литературы, его выявляют у 8-32% больных [5].

Наши пациенты с классом С по Child – Pugh, с асцитом, нейтрофилезом принимали ципрофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в день 10 дней, а пациенты с минимальным гидроперитонеумом и отсутствием сдвига в лейкоформуле с профилактической целью принимали этот же препарат в дозе 750 мг 1 раз в день. Больные с резистентным асцитом получали цефотаксим 2 грамма 3 раза в день внутривенно, в течение 7 суток, с переходом на пероральный прием фторхинолонов. Ни у одного из обследованных нами больных развития СБП не наблюдалось.

Лечение и предупреждение ПЭ сводится к комплексу мероприятий:

Первичная (при отсутствии кровотечений в анамнезе) и вторичная (при их наличии в анамнезе) профилактика кровотечений из ВРВП и желудка.

При развившемся кровотечении для предупреждения спонтанного бактериального перитонита и сепсиса показано назначение антибактериальных средств.

Профилактика запора, назначение небольших доз лактулозы.

Исключение седативных и наркотических средств.

Предупреждение печеночной декомпенсации и электролитных нарушений: почечной недостаточности, метаболического алкалоза, гипокалиемии, дегидратации, чрезмерного диуретического эффекта [5].

У наших пациентов применялись различные препараты, с учетом их показаний, противопоказаний, наличия сопутствующей патологии, индивидуальной переносимости. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Препараты, используемые у пациентов циррозом печени для лечения и предупреждения печеночной энцефалопатии

Препараты	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=25)
	абс.(%)	абс.(%)
Лактулоза	22 (78,8)	20 (80,0)
Орнитин - аспарат	17 (60,7)	18 (72,0)
Ципрофлоксацин	18 (64,3)	9 (36,0)
Метронидазол	8 (28,6)	11 (44,0)

Больные получали лактулозу, орнитин-аспартат, антибактериальные средства, а препараты флумазенил и инактиваторы аммиака в крови нами использованы не были. Лактулозу получали 78,8% больных в 1 – ой группе и 80% во 2 – ой. Дозировка препарата подбиралась индивидуально от 20 до 100 мл в сутки. Отсутствие 100% приема объяснялось плохой субъективной переносимостью препарата, так же его не принимали больные с сахарным диабетом. Эти пациенты принимали орнитин – аспартат в дозе 9 – 18

мг в сутки. Этот препарат принимали больные с более выраженными проявлениями ПЭ (1 - 2 стадии), так как возможен внутривенный прием. Кроме того, использовалась комбинация препаратов, лактулоза и антибактериальные средства, орнитин – аспартат совместно с лактулозой и метронидазолом или ципрофлоксацином у пациентов с ПЭ 2 стадии и асцитом (умеренным и напряженным).

Заключение. Пациенты с ЦП различной этиологии нуждаются в активной комплексной предоперационной подготовке, которую следует продолжать в послеоперационном периоде.

Литература

1. *Абдурахманов Д.Т.* Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода: профилактика и лечение // Клиническая гепатология. – 2006. - № 1. – С. 19-22.
2. *Ерамишанцев А.К.* Хирургическое лечение портальной гипертензии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. – 1997. - № 3. – С. 72-75.
3. *Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю.* Лечение кровотечений, обусловленных портальной гипертензией // Consilium Medicum.- 2001. - № 11.
4. *Ткачев А.В.* Состояние оказания гастроэнтерологической помощи населению Южного Федерального округа // Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спецвыпуск. – 2007. – С. 9-15.
5. *Фуркало С.Н., Кондратюк В.А.* Портальная гипертензия: современные интервенционные методики лечения // Місцево Лікуванню. – 2004. - №6. – С. 11.
6. *Ханевич М.Д., Хрупкин В.И., Жерлов Г.К.* и др. Кровотечения из хронических гастродуоденальных язв у больных с внутрипеченочной портальной гипертензией. – Новосибирск: Наука, 2003. – 198 с.
7. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices: a prospective multicenter study // N. Engl. J. Med. – 1988. – Vol. 319. – P. 983-989.