

УДК 616.447-008.61

## ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

### Часть II

Л.В. Никонова, доцент, к.м.н.; В.Н. Волков, ассистент, к.м.н.;

С.В. Тишковский, ассистент, к.м.н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В лекции рассматриваются современные представления об этиологии, патогенезе, клинике гиперпаратиреоза. Приводится клиничко-патогенетическая классификация. Освещаются проблемы диагностики, дифференциальной диагностики и лечения данного заболевания.*

**Ключевые слова:** гиперпаратиреоз, паратгормон, паращитовидные железы, обмен кальция и фосфора.

*The current concepts of the etiology, pathogenesis, clinicopathogenetic classification and clinical manifestations of hyperparathyreosis are presented. Problems of the diagnostics, differential diagnosis and treatment of hyperparathyreosis are considered.*

**Key words:** hyperparathyreosis, parathormone, parathyroid glands, calcium and phosphorus metabolism.

#### Диагноз ГПТ

Диагностика гиперпаратиреоза, особенно в ранних стадиях заболевания, трудна. Она основана на оценке анамнеза, клинических, рентгенологических, биохимических и гормональных показателей. Патогномоничными клиническими признаками являются изменения органа зрения - обызвествления в области век, кератопатия.

Важные сведения для диагностики ГПТ дает рентгенологический метод исследования. Для характеристики состояния скелета в динамике используется повторная рентгенография костей с рентгеноконтрастами стандартной плотности, сканирование скелета с  $^{131}\text{J}$ -дифосфонатами, а также  $\gamma$ -фотонная абсорбциометрия.

Основу гиперпаратиреоза составляют нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Изучение биохимических показателей выявляет повышение содержания кальция в сыворотке крови, это важнейший признак для ГПТ. Нормальным считается уровень кальция 2,25-2,75 ммоль/л (9-11,5 мг%). При ГПТ он повышен до 3-4 ммоль/л, а в условиях гиперпаратиреозидного криза - до 5 ммоль/л и более. Иногда встречаются больные с нормокальциемическим ГПТ. Однако у большинства из них снижение содержания кальция в сыворотке крови наступает в поздних стадиях болезни и объясняется нарушением функции почек, прогрессирующим уровнем фосфата в сыворотке (из-за снижения его клиренса), что является плохим прогностическим признаком. Активной фракцией кальция сыворотки является ионизированный кальций. Его уровень составляет 1,12-1,37 ммоль/л. Эта фракция наибольшего биологического значения, примерно столько же кальция находится в связанном состоянии (преимущественно с альбумином, в меньшей степени - с глобулинами).

При оценке содержания общего кальция в сы-

воротке крови следует вносить поправку в зависимости от уровня альбумина при содержании альбумина в сыворотке менее 40 г/л к определяемому уровню общего кальция (в ммоль/л) добавляют 0,1 ммоль/л на каждые недостающие 6 г/л вещества. И, наоборот, при его содержании более 40 г/л отнимают 0,1 ммоль/л кальция на каждые избыточные 6 г/л альбумина.

Например, общий кальций в сыворотке 2,37 ммоль/л, альбумин 34 г/л, поправка -  $(2,37 \pm 0,1) = 2,47$  ммоль/л, кальций в сыворотке 2,64 ммоль/л, альбумин 55 г/л, поправка -  $(2,64 \pm 0,25) = 2,39$  ммоль/л, кальций в сыворотке 2,48 ммоль/л, альбумин 40 г/л, поправки не требуется. Это имеет особенно важное значение в условиях диспротеинемии. Активность связывания кальция с белками сыворотки зависит от pH и снижается в условиях ацидоза. При первичном ГПТ повышение концентрации хлоридов и ацидоз наблюдаются у 85-95 и 67 % больных соответственно.

Для гиперпаратиреоза характерна усиленная кальциурия (норма - 200-400 мг/сут). Содержание фосфора в сыворотке при ГПТ снижено и возрастает только при развитии хронической почечной недостаточности. Экскреция фосфора с мочой - величина непостоянная (и у здоровых людей, и при ГПТ) и четкого диагностического значения не имеет.

Важным биохимическим показателем при ГПТ является изучение активности щелочной фосфатазы. Основная активность этого фермента характеризует интенсивность обменных процессов в костной ткани (костная фракция фермента). Наиболее высокие показатели активности (в норме 139-361 ммоль/л) определяются при фиброзно-кистозном остеоите (по сравнению с остеопоротической и тем более - висцеропатической формами). Показателями активности деструктивного процесса в

органической матрице кости являются содержание в крови сиаловых кислот и оксипролина, а также интенсивность выделения последнего с мочой. Оксипролин является продуктом деградации коллагена, уровень сиаловых кислот отражает интенсивность деструкции мукополисахаридов костной матрицы.

Прямым и более информативным методом диагностики является определение в крови уровня ПТГ, который при ГПТ всегда повышен. По нашим данным, I ГПТ протекает с увеличением содержания ПТГ в 8-12 раз по сравнению с верхней границей нормы и достигает 5-8 нг/мл и более.

Для диагностики ГПТ применяются функциональные тесты, позволяющие оценить степень автономии функционирования ОЩЖ. Большинство из них у здоровых людей и при отсутствии автономных аденом ОЩЖ вызывают повышение уровня ПТГ в крови, а при наличии аденомы существенно не изменяют и без того исходно повышенной активности секреции ГПТ:

1) с инсулиновой гипогликемией: инсулин в дозе 0,05 ЕД/кг (вводят внутривенно) вызывает в течение 15 мин повышение уровня ПТГ до 130 % по сравнению с базальным его содержанием;

2) с адреналином: в дозах 2,5-10 мкг/мин он повышает уровень ПТГ. Сведения об эффекте норадреналина на секрецию паратгормона противоречивы;

3) с секретинном: у здоровых резко повышается уровень ПТГ, не изменяя содержания кальция в крови, вероятно, в связи с кратковременностью действия;

4) с кальцитонином: повышает уровень ПТГ и снижает содержание кальция у здоровых людей; повышает уровень первого и снижает (но не до нормы) содержание второго при первичном ГПТ (уровень ПТГ не изменяется только при очень резком его исходном повышении и наличии аденомы ОЩЖ с полной автономией). При гиперкальциемии другой этиологии кальцитонин не влияет на содержание ПТГ в крови, что позволяет дифференцировать ГПТ от других форм гиперкальциемии;

5) определение остеокальцина - костного белка, содержащего  $\gamma$ -карбоксиглутаминовую кислоту (костный Глу-протеин) в сыворотке и  $\gamma$ -карбоксиглутаминовую кислоту ( $\gamma$ -Глу) в моче, отражающих повышенную резорбцию костной ткани и являющихся биохимическими маркерами I ГПТ.

С целью топической диагностики используют следующие виды исследования.

Неинвазивные методы:

1) рентгенография (томография) за грудного пространства с контрастированием пищевода бариевой взвесью (проба Рейнберга-Земцова), которая позволяет обнаружить аденомы ОЩЖ, приле-

гающие к пищеводу, диаметром не менее 1-2 см;

2) радиоизотопное сканирование ОЩЖ с  $^{158}\text{Se}$ -метионином, обладающим способностью активно накапливаться в ОЩЖ. Для блокирования также достаточно высокого включения в щитовидную железу  $^{158}\text{Se}$ -метионина, мешающего обнаружению паратиреоаденом; исследование проводят на фоне подавления функции щитовидной железы трийодтиронином. Для повышения активности ОЩЖ до пробы назначают диету с пониженным содержанием кальция;

3) ультразвуковое исследование (сонография) - метод высокочувствительный и специфичный;

4) компьютерная томография (томоденситометрия);

5) термография.

Инвазивные методы:

1) селективная ангиография с контрастными веществами и красителями. Наиболее предпочтителен 1 % раствор толуидинового синего в 5 % растворе глюкозы;

2) катетеризация вен с селективным забором крови для определения ПТГ.

#### Дифференциальный диагноз ГПТ

ГПТ - это заболевание с полиморфной симптоматикой, вовлекающее различные органы и системы организма. Оно может протекать под "масками" системных костных заболеваний генетического и обменного характера, имитировать хроническую почечную недостаточность, мочекаменную болезнь, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит, несахарный диабет и др. Наиболее сложна дифференциальная диагностика ГПТ с костными заболеваниями.

Фиброзная дисплазия - врожденное заболевание, проявляющееся с детства, в то время как ГПТ чаще поражает людей среднего возраста. Протекает с изменениями одной (монооссальная форма) или нескольких костей (полиоссальная форма), встречаются случаи с поражением костей одной половины тела. Очаги этого заболевания рентгенологически напоминают паратиреоидные кисты, но располагаются они на фоне неизмененного скелета. Нарушения общего состояния больного, грубых изменений кальциево-фосфорного обмена обычно не наблюдается.

Сочетание фиброзной дисплазии с ранним половым и физическим развитием и "кофейного" цвета пятнами на коже (преимущественно у девочек) составляет картину синдрома F. Albright. В 1978 г. S. Fankoni и S. Prader у больных с этим синдромом обнаружили нечувствительность к ПТГ как при псевдогипопаратиреозе I типа.

Болезнь Педжета (деформирующий, "обезображивающий" остеоит или остеоидистрофия) представляет трудности в дифференциальной диагностике,

особенно с "педжетоидной" формой ГПТ. Это заболевание неясной природы, характерное для людей пожилого и старческого возраста, приводящее к активной деструкции и интенсивному преобладающему обновлению костной ткани. Начинается бессимптомно и с легких болей в костях на фоне хорошего общего состояния. Содержание кальция и фосфора в крови неизменено, уровень щелочной фосфатазы повышен, нет общего остеопороза. Наоборот, перестроенная кость имеет множественные участки уплотнения с характерным "ватным" рисунком. Различна при этих заболеваниях и преобладающая локализация поражения. При болезни Педжета чаще изменены череп и подвздошные кости, почечные функции не нарушены. Нет склонности к нефролитиазу.

Несовершенный остеогенез - генетическое заболевание, выявляющееся в детском возрасте. По характерному цвету склер его называют "синдромом голубых склер". В большинстве случаев протекает с патологической ломкостью костей, развитием на их месте пышных костных мозолей, низкорослостью. Встречаются пороки развития костей, повышенная подвижность суставов, тугоухость. Общее состояние больных существенно не изменяется. Биохимические сдвиги наблюдаются лишь эпизодически, однако функциональные тесты могут дать те же показатели, что и при ГПТ.

При злокачественных опухолях разных органов с метастазами в кости метастатический процесс в костях приводит к развитию патологических переломов и компрессионных переломов позвонков. Рентгенологически выявляются четко очерченные очаги просветления на фоне неизменной костной структуры. Уровень кальция и фосфора в сыворотке обычно нормальный, но содержание кальция может быть и повышено. Следует учитывать способность некоторых видов опухолей эктопически продуцировать ПТГ или пептиды с ПТГ-подобной активностью (псевдогиперпаратиреоз) и простагландины, которые вызывают гиперкальциемию. Гиперкальциемическим действием обладают также некоторые цитостатические препараты. Заболевания системы крови также могут протекать с гиперкальциемией (например, хронические лейкозы).

Важным является дифференциальный диагноз с миеломной болезнью (плазмцитомой, болезнью Калера-Рустичко), которая имеет множество сходных признаков с ГПТ: уменьшение костной массы, кистоподобные просветления в костях, гиперкальциемия. Отличием является острота процесса при миеломной болезни, увеличенная СОЭ, наличие белка Бенс-Джонса (при секретирующей миеломе легких цепей) в моче, парапротеинемия, наличие М-градиента при электрофорезе.

### Лечение

Основным видом лечения первичного и третичного ГПТ является хирургическое вмешательство - удаление паратиреоаденомы или нескольких аденом. Особенно необходима операция (по экстренным показаниям) при развитии гиперпаратиреоидного криза. При вторичном ГПТ хирургическое вмешательство показано при сочетании стойкого повышения ПТГ и кальция крови, нарушении соотношения кальция и фосфора, наличии нарушений обмена в костной ткани, появлении кальцификации мягких тканей. При хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза, обусловленного раком ОЩЖ (4,5-5 % случаев), необходимо удаление опухоли вместе с прилегающей долей щитовидной железы. При ГПТ, связанном с гиперплазией ОЩЖ, показано субтотальное или полное их удаление (в последнем случае желательна их внутримышечная имплантация). Типичным послеоперационным осложнением является стойкий гипопаратиреоз (2-3 % наблюдений) и преходящий гипопаратиреоз.

Консервативное лечение до операции направлено на снижение уровня кальция в крови. Больным ГПТ необходимо назначать диету с повышенным количеством фосфатов и уменьшенным содержанием кальция. При остром ГПТ проводится капельное вливание изотонического раствора натрия хлорида (до 3-4 л/сут) для повышения клубочковой экскреции кальция. При отсутствии почечной недостаточности и обезвоживании внутривенно капельно вводят фуросемид (лазикс) по 80-100 мг через каждые 2-3 ч в сочетании с натрием и калием хлоридом и 5 % раствором глюкозы для форсирования экскреции кальция. Следует помнить, что для этих целей нельзя применять тиазидовые диуретики, так как они уменьшают экскрецию кальция и усиливают гиперкальциемию. Лечение диуретиками проводят под контролем уровня калия в крови (опасность гипокалиемии), других электролитов, применяют антагонист кальция - магния сульфат по 10 мл 25 % раствора внутримышечно. Для связывания кальция при отсутствии почечной недостаточности внутривенно вводят 2,5 % раствор натрия цитрата (до 250 мл капельно) или натрий-калий фосфатный буфер:

$\text{Na}_2\text{HPO}_4$  - 81 ммоль (11,583 г);  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  - 19 ммоль (2,622 г). 5 % раствор глюкозы - до 1000 мл (вместо раствора глюкозы можно добавить 1 л дистиллированной воды), pH 7,4.

В 1 л этого состава - 100 ммоль (3,18 г) атомарного фосфора, его вводят внутривенно в течение 8-12 ч. При необходимости состав можно применять повторно через 24 ч. Перорально дают:

$\text{Na}_2\text{HPO}_4$  - 3,6 г;  $\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  - 1 г; 6 мл фруктового сиропа / 60 мл воды. Эта пропись содержит

6,5 ммоль фосфора (0,203 г).  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  можно применять перорально, в капсулах по 1,5 г (до 12-14 г в сутки).

Для повышения фиксации кальция в костях при кризе применяют кальцитрин по 10-15 ед. внутривенно, капельно или по 5 ед. внутримышечно каждые 8 ч - под контролем уровня кальция в крови. Вводят глюкокортикоиды (гидрокортизон - до 100-150 мг/сут) для уменьшения реакции организма на метаболический стресс и подавления всасывания кальция в кишечнике; дифосфонаты. В качестве антагониста ПТГ при отсутствии эффекта от других препаратов у больных без почечной и печеночной недостаточности может быть использован митрамицин в дозе 25 мкг/кг массы тела внутривенно. По показаниям проводят перитонеальный диализ или гемодиализ с бескальциевым диализатом. При остром ГПТ кризе назначают симптоматическую кардиальную терапию, ведут борьбу с дегидратацией [Потемкин В. Н., 1984]. После удаления паратиреоаденомы или нескольких аденом нередко развивается тетания, лечение которой проводится по общим принципам.

Для быстрого восстановления костной структуры после операции рекомендуется обогащенная кальцием диета, препараты кальция (глюконат, лактат), витамин D3, анаболические стероиды, лечебная физкультура, массаж, электрофорез с кальция фосфатом на участки скелета с наибольшей декальцинацией.

В случае невозможности оперативного лечения в связи с наличием сопутствующих заболеваний или при отказе больных от операции проводится длительное консервативное лечение.

Главные недостатки медикаментозного лечения: невозможность прогнозировать течение болезни, невозможность предупредить прогрессирующую потерю массы костей, возрастание риска переломов. На совещании по гиперпаратиреозу, проведенном Национальным институтом здоровья США в 1991 г., были приняты следующие рекомендации:

1. Если нет противопоказаний, предпочтительным методом лечения первичного гиперпаратиреоза всегда является хирургическое вмешательство. Оно показано в первую очередь больным моложе 50 лет.

2. Медикаментозное лечение может быть назначено больным старше 50 лет с умеренной гиперкальциемией, нормальной или незначительно сниженной массой костей и нормальной или незначительно нарушенной функцией почек.

## II. Хирургическое лечение

### 1. Показания:

- Клинические проявления гиперкальциемии.
- Концентрация общего кальция в сыворотке на 0,25-0,4 ммоль/л превышает норму, установленную

в данной лаборатории для данной возрастной группы.

- Гиперкальциемические кризы в анамнезе (например, на фоне дегидратации или сопутствующих заболеваний).

- Снижение СКФ более чем на 30% по сравнению с нормой, установленной в данной лаборатории для данной возрастной группы.

- Мочекаменная болезнь, подтвержденная рентгенографически.

- Снижение массы костей более чем на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы.

- Суточная экскреция кальция > 10 ммоль.

- Возраст < 50 лет.

- Невозможность длительного наблюдения за больным.

2. Радикальное лечение - удаление всех паращитовидных желез с немедленной аутотрансплантацией части измельченной паратиреоидной ткани в мышцы предплечья. Паратиреоэктомию приводит к излечению в 90-95% случаев. У большинства больных в 1-2 сутки после операции наблюдается бессимптомная гипокальциемия.

### Осложнения:

- Синдром голодных костей - тяжелая проходящая гипокальциемия, обусловленная быстрым захватом кальция остеобластами. Чаще всего встречается после операции у больных с тяжелой гиперкальциемией.

- Стойкий гипопаратиреоз.

- Повреждение возвратного гортанного нерва.

3. Паллиативное лечение. При гиперплазии или аденоме одной железы удаляют только пораженную железу, проводят биопсию остальных желез и исследуют замороженные срезы. Паллиативные операции сложнее, чем радикальные, поскольку необходимо обеспечить нормальное кровоснабжение оставшихся желез. Поэтому эти операции должен проводить хирург, имеющий большой опыт лечения гиперпаратиреоза.

## III. Другие инвазивные методы лечения

1. В одном специализированном центре удалось добиться излечения первичного гиперпаратиреоза путем инъекции больших количеств рентгеноконтрастных средств в артерии, питающие паращитовидные железы.

2. В нескольких центрах применяли чрескожное введение этанола в аденому паращитовидной железы под контролем УЗИ. Такое лечение сопровождалось различными осложнениями, в частности - повреждением возвратного гортанного нерва.

3. Медикаментозное лечение назначают после безуспешной операции, при противопоказаниях к операции или отказе больного от операции.

- Фосфаты (в пересчете на фосфор) назначают в дозах 0,5-3 г/сут. Иногда таким способом удает-

ся устранить гиперкальциемию и предупредить образование почечных камней из оксалата кальция и гидроксиапатита. Это лечение противопоказано при почечной недостаточности, концентрации общего кальция в сыворотке  $> 3$  ммоль/л, дегидратации. Лечение фосфатами нередко повышает уровень ПТГ и может приводить к образованию почечных камней из фосфата кальция.

- Эстрогены в сочетании с прогестагенами или без них устраняют гиперкальциемию у женщин с первичным гиперпаратиреозом в постменопаузе.

- Дифосфонаты подавляют резорбцию кости. Эти препараты по структуре сходны с естественным метаболитом - пирофосфатом. Все дифосфонаты связываются с гидроксиапатитом костной ткани и уменьшают его растворимость, а также снижают активность остеокластов. К первому поколению дифосфонатов относятся производные клодроновой и этидроновой кислот, ко второму - производные памидроновой, алендроновой и тилудроновой кислот. Препараты второго поколения менее токсичны; они не только подавляют резорбцию кости, но и стимулируют остеобласты.

· Этидронат натрия для приема внутрь и в/в введения. При лечении гиперкальциемии этот препарат назначают в виде ежедневных 4-часовых в/в инфузий в дозе 7,5 мг/кг; длительность лечения 3-7 сут. Этидронат натрия для приема внутрь неэффективен при лечении гиперкальциемии.

· Памидронат натрия для в/в введения. Это более активный препарат. Его вводят однократно, в дозе 90 мг за 24 ч либо в дозе 15-45 мг/сут на протяжении 3-6 сут. Дозы: Взрослые, в/в инфузия, 2 ч. Умеренная гиперкальциемия (12-13 мг%): 60-90 мг в течение 2-24 ч. Выраженная гиперкальциемия ( $>13,5$  мг%): 90 мг в течение 2-24 ч; повторяют через 7 сут. и более, обычно 1 раз в 2-3 нед. или 1 раз в 2-3 мес., в зависимости от выраженности гиперкальциемии. Болезнь Педжета: 60 мг в течение 2-24 ч, повторяют 1 раз в 2 нед до общей дозы 180 мг.

· Тилудронат натрия для приема внутрь. Максимальная суточная доза - 400 мг. Пока используется только для лечения болезни Педжета.

· Алендронат натрия для приема внутрь. Максимальная суточная доза - 40 мг. Применяется главным образом для лечения паранеопластической гиперкальциемии.

В Европе для длительного лечения гиперкальциемии применяют также производные клодроновой и памидроновой кислот для приема внутрь.

Сравнительная оценка эффективности дифосфонатов затруднена из-за применения разных схем лечения. Успешность лечения зависит от дозы препарата и тяжести основного заболевания. При подборе и коррекции схемы лечения ориентируются на исходный уровень и скорость снижения уровня кальция в сыворотке. Памидронат натрия, в отличие от этидроната натрия, устраняет гиперкальциемию при приеме внутрь. При в/в введении оба препарата хорошо переносятся, побочные эффекты незначительны. Основной недостаток всех дифосфонатов - кратковременность действия, поэтому при длительном лечении гиперкальциемии требуется их постоянное введение. Масштабные проспективные исследования эффективности длительного применения дифосфонатов не проводились. В одном из клинических центров показали, что длительное применение этидроната натрия может нарушать минерализацию костей и вызывать остеомаляцию.

Для лечения гиперкальциемии при первичном гиперпаратиреозе чаще всего применяют памидронат натрия. Однократное в/в введение 60-90 мг препарата позволяет нормализовать уровень кальция на срок до нескольких недель у 80-100% больных.

#### Литература

1. Александрович Г.А., Морозова Н.Н., Янакова Е.Ф. К вопросу об остеопорозе при заболеваниях паращитовидных желез // Сборник науч. трудов "Здоровье - системное качество человека". - Ставрополь. - 1999. - С. 230-231.
2. Барьяш В.В., Кобяк С.Л., Демидчик Ю.Е., Анищенко С.Л. Топографическая анатомия паращитовидных желез у детей // Здоровье. - 1998. - № 8. - С. 18-20.
3. Клиническая эндокринология: руководство. Под ред. Н.Т. Старковой. - СПб: Питер, 2002. - 576 с.
4. Эндокринология. Под ред. Н. Лавин. - Москва: Практика, 1999.
5. Brown E.M., Chen C.J. Calcium, magnesium and the control of PTH secretion. *Bone Miner* 5:249, 1989.
6. Brown E.M. Mutations in the calcium-sensing receptor and their clinical implications. *Horm Res* 48:199, 1997.
7. Coe F.L., Favrus M.J. (eds). *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. New York: Raven, 1992.
8. Econs M.J. et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12p13. *J Clin Invest* 100:2653, 1997.
9. Mundy G.R. *Calcium Homeostasis: Hypercalcemia and Hypocalcemia* (2nd ed). London: Martin Dunitz, 1990. Pp. 1.
10. Pak CYC. Metabolic bone disease. *Semin Nephrol* 12:77, 1992.
11. Pollak M.R. et al. Three inherited disorders of calcium sensing. *Medicine (Baltimore)* 75:115, 1996.
12. Potts J.T. et al. (eds): *Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism*. *J Bone Miner Res* 6(Suppl 2):S1, 1991.
13. Rating D., Langhans C.D. Breath tests: concepts, applications and limitations. *Eur J Pediatr* 156:Suppl 1:S18, 1997.
14. Rowe P.S. Molecular biology of hypophosphatemic rickets and oncogenic osteomalacia. *Hum Genet* 94:457, 1994.
15. Shipani E. et al. Constitutively activated receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *N Engl J Med* 335:708, 1996.