

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ АМЕРИКАНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ КЛІНІЧНИХ ЕНДОКРИНОЛОГІВ (ААКЕ) СТОСОВНО ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ.

Огляд з аналізом клінічних випадків*

Редактор серії публікацій: B. A. Liang.

Опис клінічних випадків та коментар: S. Feld, J. G. Pritzker,
A. R. Lockett, M. Fendrick, C. B. Fish, L. D. Smith.

A Case-Based Review of the AACE Clinical Practice Guidelines for the
Management of Thyroid Disease. Hospital Physician, October 1996: 26-47

Втома, знижена активність та погіршення пам'яті в жінки в постменопаузальному періоді Клінічний випадок

Жінка 54 років звернулась до сімейного лікаря зі скаргами на прогресуючі симптоми втоми, зниженої активності та погіршення пам'яті. Раніше вона пов'язувала наявність цих симптомів із "старінням". Однак стан її прогресивно погіршується.

Пацієнтка є матір'ю 3 дітей. Менопауза в неї триває вже 4 роки. Через те, що менопауза супроводжувалась приступоподібними відчуттями жару (припливами), а сімейний анамнез обтяжений серцево-судинними захворюваннями та остеопорозом, їй було призначено постійну замісну терапію естрогенами (ЗТЕ). Поза тим її анамнез не обтяжений і якихось інших ліків вона не отримує. Фізикальне обстеження — без особливостей. Результати лабораторних досліджень:

- Загальний аналіз крові — в нормі;
- ЛФ сироватки — в нормі;
- Фолікулостимулюючий гормон плазми — 73 мОд/л (норма: 2,5-15 мОд/л);
- ТТГ сироватки — 8,2 мОд/л (норма: 0,35-4,5 мОд/л);
- Вільний T₄ — в нормі.

Пацієнтці призначено синтетичний L-тироксин (50 мкг/день). При обстеженні через 2 місяці відзначено зростання загальної активності, зменшення втоми та поліпшення пам'яті. Рівень ТТГ у неї знизився до 4,9 мОд/л.

Значення високочутливих лабораторних наборів на ТТГ у діагностиці субклінічного гіпотирозу

Ця 54-річна жінка в постменопаузальному періоді має субклінічний гіпотироз. Частота цієї патології зростає з віком, особливо у жінок, і у пацієнток віком понад 60 років може складати аж до 20%. Частота субклінічного гіпотирозу в загальній популяції — від 5 до 9%.

* Закінчення. Початок у січневому числі журналу.

Таблиця 2.
Клініка та оптимальні підходи до обстеження та лікування захворювань щитовидної залози відповідно до рекомендацій Американської асоціації клінічних ендокринологів (ААКЕ)

Гіпотироз	Гіпертироз
Клінічні симптоми	
Втома, втрата зацікавлень та/або задоволення від життя, забудькуватість Збільшення маси тіла Сухе, грубе волосся; суха шкіра; ламкі нігті Одутлість обличчя та повік, випадіння волосся на бровах (з латерального боку) Воло Брадикардія Погана переносимість холоду (мерзлякуватість) Тривалі та надмірні менструації Закрепи	Нервозність, дратівливість, дрібне тремтіння пальців рук, порушення сну Незрозуміла втрата маси тіла Теплі, вологі долоні; підвищена пітливість Екзофтальм, неморгаючий погляд Воло Тахікардія Погана переносимість високих температур Короткотривалі і незначні менструації Частий стілець
Обстеження (ААКЕ рекомендує проводити обстеження в такому порядку)	
Ретельний пошук мікросимптомів та структурних змін щитовидної залози; огляд та пальпація залози; детальний збір анамнезу та фізикальне обстеження Визначення ТТГ чутливим набором реактивів Визначення T_4 , вільного T_4 та T_3 RU Визначення автоантитіл до щитовидної залози (анти-ТПО, анти-ТГ) Радіоізотопне та/або ультразвукове дослідження	Огляд та пальпація щитовидної залози, детальний збір анамнезу та фізикальне обстеження (акценти — нервово-м'язова, серцево-судинна, лімфатична системи, шкіра, очі) Визначення ТТГ чутливим набором реактивів Визначення вільного T_4 , T_4 та T_3 RU Визначення T_3 (РТС) або вільного T_3 Дослідження титру автоантитіл до щитовидної залози* Тест поглинання радіоактивного йоду Сканування щитовидної залози
Лікування (в порядку зменшення пріоритетності, за рекомендаціями ААКЕ)	
Повинно бути індивідуалізованим Як звичайно, проводять замісну терапію T_4 (ААКЕ обстоює застосування високоякісних препаратів протягом всього курсу лікування) Пам'ятайте про можливу взаємодію з іншими ліками та порушення всмоктування	Радіоактивний йод Антитироїдні препарати Хірургічне лікування

* — Не завжди потрібно.

Анти-ТПО — антитіла до тиропероксидази; анти-ТГ — антитіла до тироглобуліну;

T_3 — трийодтиронін; T_4 — тироксин; T_3 (РТС) — рівень трийодтироніну в сироватці;

T_3 RU — показник поглинання радіоактивного трийодтироніну (T_3) іонообмінними смолами.

Діагностичним маркером у цієї пацієнтки є помірно підвищений рівень ТТГ поряд з нормальним рівнем T_4 . **Якщо в пацієнтів з неспецифічними симптомами втоми, зниженої активності та погіршення пам'яті як скринінговий тест визначати лише рівень T_4 , то діагноз субклінічного гіпотирозу не встановили б.** Отож, діагностика субклінічних захворювань щитовидної залози можлива за умови застосування високочутливих лабораторних наборів на ТТГ.

Діагностика та лікування тироїдиту Гашімото

Нозологічним діагнозом у цієї пацієнтки є хронічний тироїдит (тироїдит Гашімото). Це захворювання є наслідком автоагресії до тканини власної щитовидної залози (організм сприймає власну щитовидну залозу як інородний орган). Внаслідок дефекту в імунній системі утворюються автоантитіла, котрі руйнують щитовидну залозу або пригнічують продукцію тироїдних гормонів. У минулому реактиви для визначення цих антитіл були недосконалими і, отже, результати — неінформативними для надійної діагностики хронічного тироїдиту. **Нещодавно почали застосовуватись ультрачутливі тести на наявність антитіл до тироїдної пероксидази (анти-ТПО), котрі є позитивними у 85% хворих на хронічний тироїдит.** Все ж у частини хворих на тироїдит Гашімото вони можуть не виявлятися, зокрема на ранніх стадіях хвороби (очевидно, їх титр у цей період є ще недостатньо високим).

Для лікування тироїдиту Гашімото рекомендують ГЗТ левотироксином натрію середньою дозою 112 мкг/день. Цій пацієнтці призначили 50 мкг/день. Хоча симптоми захворювання послабились, рівень ТТГ все ще залишається помірно підвищеним, що свідчить про потребу збільшити дозу ГЗТ. Метою лікування є підтримувати рівень ТТГ в межах норми.

Особливі зауваження стосовно жінок

У вагітних жінок, а також у тих, котрі отримують ЕЗТ або застосовують оральні контрацептиви, зростає рівень тироксин-зв'язуючого глобуліну (ТЗГ). Це, своєю чергою, призводить до зростання рівня загального T_4 та зниження показника T_3RU . Тести на T_4 та T_3RU можуть бути недостатньо чутливими відповідно при високих та низьких значеннях. Як уже зазначалось, найчутливішим тестом функції щитовидної залози є чутливий або надчутливий тест на ТТГ. Саме цей тест слід застосовувати, обстежуючи жінок, котрі отримують ГЗТ. У процесі терапії доза препарату повинна бути такою, щоб рівень ТТГ перебував у межах норми. Пацієнт з помірно підвищеним рівнем ТТГ має субклінічний гіпотироз. Пацієнт з рівнем ТТГ, нижчим за нижню межу норми, має субклінічний гіпертироз. В обидвох випадках необхідно переглянути дозу L-тироксину для ГЗТ.

Нерегулярні і непередбачувані менструації в молодій жінки

Клінічний випадок

31-річна жінка звернулась до сімейного лікаря зі скаргами на те, що вона не може завагітніти. Пацієнтка занепокоєна порушеннями менструального циклу, які з'явилися відносно недавно. Вона також скаржиться на швидке збільшення маси тіла: +15 кг за останні 6 місяців.

Вперше затримку менструацій на 1 місяць зафіксовано 1 рік тому. До того часу вони були регулярними та прогнозованими. Анамнез життя — без особливостей, за

винятком холецистектомії з приводу холелітазу. У родині ніхто не мав ендокринних захворювань, однак зафіксовано випадки раку молочної залози та раку товстої кишки. Соціальний анамнез — без особливостей.

Зріст пацієнтки — 155 см, маса тіла — 107 кг. Щитовидна залоза не пальпується. Рівні ТТГ та пролактину — в межах норми. Хоріонічний гонадотропін (ХГТ) від'ємний при дворазовому тестуванні з інтервалом 10 днів. Проба з медроксипрогестероном позитивна: у пацієнтки з'явилася менструація після відміни препарату. У наступні 6 місяців її менструації стали регулярними та передбачуваними, однак вона не завагітніла.

Після чергової затримки на 10 тижнів пацієнтка знову звернулась до лікаря. При обстеженні: ХГТ — від'ємний, а рівень пролактину в межах норми. Однак ТТГ зріс до 44,6 мОд/л. Повторне дослідження ТТГ підтвердило його високий рівень. Вільний $T_4 = 12,2$ нмоль/л (норма: 11,6—34,7 нмоль/л). Пацієнтці призначено синтетичний L-тироксин дозою 100 мкг/день. Приблизно через 6 тижнів рівень ТТГ у неї знизився до 7,21 мОд/л. Менструальний цикл відновився без інших гормональних втручань.

Субклінічний гіпотироз і неплідність

Описана проблема трапляється часто, однак вона рідко правильно діагностується. У цієї молоді жінки з порушеним менструальним циклом є хронічний тироїдит з проявами субклінічного та/або періодично явного гіпотирозу. Ановуляція є раннім симптомом субклінічного гіпотирозу. У багатьох випадках неповне обстеження з приводу неплідності закінчується проведенням дорогих і не завжди вдалих процедур запліднення *in vitro*.

Той факт, що щитовидна залоза не була збільшеною, не має суттєвого значення. Наявність вола встановлюється при огляді та пальпації шиї. Збільшені щитовидні залози іноді мають м'яку консистенцію, що утруднює діагностику.

Раптовий стрімкий підйом рівня ТТГ до 44,6 мОд/л вказує на наявність в організмі антитіл, що блокують продукцію гормонів щитовидної залози та антитіл, які повільно руйнують залозу. Рівень блокуючих антитіл може коливатись, що призводить до непостійного гіпотирозу. Ви-

Як уже зазначалось, одним із перших порушень у молодих жінок, що мають субклінічний гіпотироз, є ановуляція. Деякі з цих жінок мають овуляцію, але в них скорочена та порушена фаза жовтого тіла, що також призводить до неплідності.

значення антитіл до тиропероксидази могло б суттєво допомогти в діагностиці захворювання цієї пацієнтки. Важливо, що через 6 тижнів від початку терапії рівень ТТГ у неї все ще залишався підвищеним (норма: 0,35—4,5 мОд/л), що вказує на відсутність повної компенсації, незважаючи на нормалізацію циклу. **Дозу L-тироксину слід добирати так, щоб рівень ТТГ був у межах норми.**

До того, як з'явилась можливість визначати рівні тироїдних гормонів (тобто до початку 60-х років), багатьом жінкам, котрі лікувались з приводу неплідності, призначали ГЗТ тироїдними препаратами. У багатьох випадках ця терапія призводила до відновлення овуляції і пізніше сприяла вагітності. Очевидно, значна частина цих пацієнток мала субклінічний гіпотироз. Як уже зазначалось, одним із перших порушень у молодих жінок, що мають субклінічний гіпотироз, є ановуляція. Деякі з

цих жінок мають овуляцію, але в них скорочена та порушена фаза жовтого тіла, що також призводить до неплідності.

Наростаюча втома та втрата здатності концентрувати увагу в молодого чоловіка

Клінічний випадок

36-річний чоловік звернувся до сімейного лікаря зі скаргами на загальне набрякання тіла, постійну втому та біль в обидвох ахіллових сухожилках. Пацієнт, за фахом механік, пов'язує біль із тим, що 7 років тому через його стопи переїхав автомобіль. Постійно наростаюча втома та порушення здатності концентрувати увагу тривають вже кілька років. Сімейний анамнез обтяжений гіпертонією та тиректомією в матері пацієнта (утвір щитовидної залози був доброякісним). Хворий курить, однак не вживає алкоголю.

Зріст пацієнта — 185 см, маса тіла — 132 кг. Артеріальний тиск — 140/100 мм рт. ст., пульс — 76 уд/хв. Щитовидна залоза не збільшена. Ахіллові сухожилки чутливі з обидвох сторін. Набрякання стоп 2+, ділянок гомілково-ступневих суглобів 1+, а також дорзальної поверхні рук без утворення ямок при натисканні пальцем. Лабораторні дослідження: ТТГ — 140 мОд/л (норма: 0,35—4,5 мОд/л), загальний T_4 — 27 нмоль/л (норма: 58—160 нмоль/л), загальний холестерин сироватки — 9,6 ммоль/л, тригліцериди сироватки — 2,35 ммоль/л. Гемоглобін — 128 г/л; гематокрит — 39,5%.

Діагностовано гіпотироз і призначено L-тироксин, дозу якого (175 мкг/день) дібрано поступово. При динамічному спостереженні рівень ТТГ у хворого знизився до 0,54 мОд/л, а рівень T_4 зріс до 110 нмоль/л. Пацієнт схуд на 5 кг і відзначає прилив енергії та поліпшення здатності концентрувати увагу.

Характерні ознаки хронічного тироїдиту

Цей клінічний випадок вказує на кілька важливих моментів. Хронічний тироїдит може траплятися в чоловіків, однак у жінок — у 6 разів частіше. Прогресування хвороби — повільне та малопомітне. Багато пацієнтів не акцентують увагу на симптомах хвороби або пов'язують їх з іншими причинами. У цього пацієнта наявність хронічного тироїдиту можна було запідозрити з огляду на обтяжений сімейний анамнез. У такому випадку важливим є визначення автоантитіл до щитовидної залози: позитивний результат підтверджує діагноз хронічного тироїдиту.

Лікування клінічних наслідків

Гіпертензія. Гіпертензія у хворих на гіпотироз трапляється часто і може мати зворотний характер на тлі ГЗТ тироїдними препаратами. Після появи у хворого явного гіпотирозу (ТТГ > 10 мОд/л, T_4 < 58 нмоль/л) мікседема виникає принаймні через 6 місяців. Зникає мікседема так само повільно після призначення ГЗТ (приблизно через 6 місяців).

Гіперхолестеринемія. Це є суттєвим ускладненням явного та субклінічного гіпотирозу. Перш за все слід призначати ГЗТ тироїдними препаратами, а не починати з медикаментів, що знижують рівень холестерину.

Анемія. При явному гіпотирозі анемія має три очевидні причини. По-перше, у хворих бувають мікроскопічні кровотечі з шлунково-кишкового каналу. По-друге, внаслідок аутоімунного генезу хронічного тироїдиту в пацієнтів може бути перніціозна анемія. По-третє, внаслідок зниження концентрації циркулюючого тироїдного гормону продукція еритроцитів кістковим мозком знижується. Усі три етіологічні чинники у хворих з анемією на тлі явного гіпотирозу можуть діяти одночасно.

Рекомендації стосовно ГЗТ тироїдними препаратами

Левотироксин натрію (L-тироксин). L-тироксин є препаратом вибору для проведення тироїдної ГЗТ. Застосування препаратів, що містять ліофілізовану щитовидну залозу або комбінацію L-тироксину та T_3 , для проведення тироїдної ГЗТ не рекомендують. Всмоктування L-тироксину може порушуватись у хворих з мальабсорбцією, а також у людей похилого віку. Оскільки препарат має вузьку терапевтичну широту, незначні порушення всмоктування можуть призводити до субклінічного гіпотирозу або субклінічного гіпертирозу.

Взаємодія з іншими препаратами. Це також є проблемою. Деякі ліки (зокрема, холестирамін, сульфат заліза, сукральфат, антациди, що містять гідроксид алюмінію) порушують всмоктування L-тироксину. Інші (наприклад, антиконвульсанти, протитуберкульозний препарат рифампіцин) можуть прискорювати метаболізм L-тироксину, що вимагатиме збільшення дози при проведенні ГЗТ. Лікареві доводиться добирати дозу L-тироксину з урахуванням особливостей всмоктування та взаємодії з іншими препаратами. Невідповідна ГЗТ L-тироксином призводить до зростання вартості терапії через необхідність додаткових візитів до лікаря та проведення додаткових лабораторних тестів.

Воло та приступоподібні відчуття жару в молодій мамі

Клінічний випадок

36-річна жінка через 8 місяців після пологів звернулась до терапевта зі скаргами на збільшення розмірів шиї та короткотривалі епізоди приступоподібного відчуття жару (припливи). Вона заперечує наявність тахікардії, тремору, порушення стільця чи проблем із зором.

При фізикальному огляді жінка виглядає здоровою, без ознак гострого захворювання. Артеріальний тиск — 110/80 мм рт. ст., пульс — 68 уд/хв, ритмічний. Екзофтальм відсутній. Натомість виявлено симетрично збільшену щитовидну залозу, в якій немає вузлів. Серце — без особливостей. Глибокі сухожильні рефлексії — нормальної висоти, симетричні. У результатах лабораторного дослідження: ТТГ — 93,8 мОд/л; T_4 — 27 нмоль/л; T_3RU — 22%.

Діагностовано післяпологовий тироїдит. Пацієнтка відмовилась приймати ГЗТ, обравши динамічне спостереження. Через 2 місяці при контрольному обстеженні: ТТГ — в межах норми, щитовидна залоза зменшилась.

Діагностика післяпологового тироїдиту

Тироїдит після пологів розвивається у 10-15% жінок. Післяпологовий тироїдит має дві фази: гіпертироїдну та гіпотироїдну. Вираженість симптомів може бути різною в обидвох фазах. Однак у багатьох пацієнток хвороба має безсимптомний перебіг, за винятком збільшеної щитовидної залози. Лікарі повинні пам'ятати про високу частоту післяпологового тироїдиту та застосовувати для діагностики чутливі та надчутливі лабораторні набори на ТТГ.

Післяпологова депресія фактично є наслідком тироїдиту. Дослідження ТТГ допомагає уточнити фазу захворювання. Якщо рівень ТТГ знижений, пацієнтка має прояви гіпертирозу, якщо ТТГ підвищений — у пацієнтки гіпотироз. Правильна діагностика дає змогу цим пацієнткам уникнути багатьох проблем та додаткових витрат.

Післяпологовий тироїдит — захворювання, яке переважно має здатність до самообмеження. У більшості пацієнок відновлюється нормальна функція щитовидної залози (як це спостерігалось і в цьому клінічному випадку). Однак необхідним є динамічне спостереження, оскільки в деяких випадках хвороба може перейти в постійний первинний гіпотироз. Термін, у який розвивається гіпотироз, може бути різним.

Хронічна діарея в молодій жінки

Клінічний випадок

34-річна жінка звернулась до лікаря зі скаргами на діарею впродовж останніх 10 місяців. Особливості діареї — 5—7 водянистих випорожнень у ранкові години. Вага пацієнтки суттєво не змінилась. Протягом останніх 3—4 місяців у хворої іноді спостерігались прискорене серцебиття та тремтіння рук. Вона також відзначає втрату активності, а її чоловіка непокоять різкі коливання настрою дружини. Пацієнтка заперечує непереносимість тепла, натомість каже, що іноді вона мерзне. В анамнезі — екстирпація матки та видалення лівого яйника.

Обстеження з приводу діареї не виявило паразитів та їх яєць, а також лейкоцитів у копрологічному аналізі. Бактеріологічні дослідження калу — без особливостей. Антитіла до тироглобуліну, мітохондріальні та антимікросомальні антитіла — від'ємні.

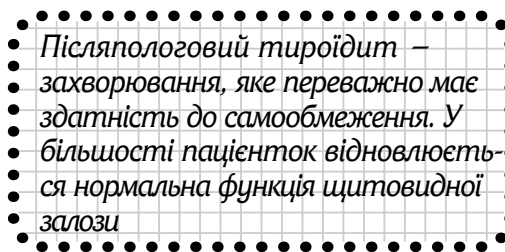
Результати інших лабораторних досліджень:

- Сечовина крові — 2,5 ммоль/л (норма: 2,8—8,6 ммоль/л);
- ЛФ сироватки — 162 Од/л (норма: 35—130 Од/л);
- Загальний T_4 сироватки — 193 нмоль/л (норма: 58—160 нмоль/л);
- T_3RU — 43,1% (норма: 25—35%);
- ТТГ сироватки — < 0,03 мОд/л (норма: 0,35—4,5 мОд/л).

Хворій призначено пропілтіоурацил (по 100 мг тричі на добу), дозу препарату через місяць зменшено до 50 мг тричі на добу. Ендокринолог обговорив з пацієнткою можливі варіанти лікування, після чого вона обрала для себе абляційну терапію радіоактивним йодом.

Діагностика гіпертирозу

Ендокринні захворювання можуть проявлятися по-різному. Часто захворювання перебігає малосимптомно і діагностується випадково. **Якщо лікар підозрює можливість прихованого захворювання щитовидної залози, для підтвердження необхідно визначити рівень ТТГ. Чутливі та надчутливі методи визначення ТТГ суттєво допомагають у діагностиці субклінічних захворювань щитовидної залози.** До винайдення цих тестів лікарям доводилось застосовувати набори на ТТГ першого покоління, які не давали змоги розрізнити нормальні та низькі рівні ТТГ. Чутливі набори другого покоління дають змогу відрізнити знижений рівень ТТГ від його рівня на нижній межі норми. Набори третього покоління (надчутливі) диференціюють незначно знижені рівні ТТГ від нормальних. Це дало змогу виявити, що у пацієнтів можуть бути нормальні рівні T_4 і T_3RU і все ж у



Післяпологовий тироїдит — захворювання, яке переважно має здатність до самообмеження. У більшості пацієнок відновлюється нормальна функція щитовидної залози

них є прояви гіпертирозу, якщо рівень ТТГ незначно знижений, так званий субклінічний гіпертироз. **Пацієнти з субклінічним гіпертирозом можуть мати виражені клінічні прояви, що зумовлює проведення зайвих дорогих досліджень для пошуку інших захворювань.** У цьому клінічному випадку рівень ТТГ знижений, а рівні T_4 та T_3RU підвищені, що дає змогу легко діагностувати захворювання.

Визначення високого титру антитіл до щитовидної залози при хворобі Грейвса має менше значення, ніж при хронічному тироїдиті. І все ж таки, якщо їх визначення планують провести, тестом вибору є виявлення антитіл до ТПО. У цьому клінічному випадку проводилось дослідження мітохондріальних, антимікросомальних антитіл та антитіл до тироглобуліну.

Оптимальне лікування хвороби Грейвса

Аблятивна терапія радіоактивним йодом. ААКЕ вважає аблятивну терапію радіоактивним йодом методом вибору в лікуванні гіпертирозу. Цей підхід підтримує більшість клінічних ендокринологів США. **Абляція щитовидної залози радіоактивним йодом є швидким, надійним та дешевим способом терапії хвороби Грейвса.** На жаль, наслідком такої терапії є пожиттєвий гіпотироз. Слід зауважити, що доза радіоактивного йоду повинна бути достатньою, щоб у короткий термін надійно провести абляцію. Помірні дози відтермінують процес виникнення гіпотирозу іноді до 10 років. Надто малі дози можуть не викликати бажаного ефекту або призводити до рецидивування гіпертирозу, що зумовлює необхідність повторного лікування та підвищує вартість лікування.

Динамічне спостереження. На думку ААКЕ, лікар-експерт в такому методі лікування (наприклад, клінічний ендокринолог) повинен визначити дозу радіоактивного йоду та спостерігати за пацієнтом після її прийому. Таке динамічне спостереження дає змогу вчасно перейти до ГЗТ відповідною дозою L-тироксину, не допускаючи ускладнень від гіпотирозу, що розвивається. Коли доза ГЗТ буде стабільно дібраною, подальше спостереження може проводити терапевт.

Протипокази. Вік не повинен бути фактором, який визначає можливість чи неможливість застосування терапії радіоактивним йодом. У тому числі дітородний вік не є протипоказом. Попередні застереження щодо дітородного віку не отримали об'єктивного підтвердження. Однак пацієнтка не повинна вагітніти протягом 6 місяців після проведення терапії радіоактивним йодом. Виявилось також, що це лікування не збільшує ризику виникнення раку чи лейкемії.

Підсумок

Цей огляд засвідчує складність перебігу захворювань щитовидної залози і пропонує діагностичні та терапевтичні підходи. Субклінічні захворювання щитовидної залози часто залишаються нерозпізнаними. Вчасно запідозривши ці стани, призначивши відповідні обстеження та лікування, вдається досягти оптимального та дешевого варіанту їх контролю.

Переклад *Ігоря Грицюка*

Translated and reprinted with kind permission from
Turner Write Communications, Inc. ©.

All rights reserved.