

DOI: 10.21802/gmj.2016.4.20

УДК 616.36-003.826+616.12-005.4-056.52)-08-059.

*Карпишин Н.В.***Вплив комбінованої терапії аторвастатином та урсодезоксихолевою кислотою на перебіг ішемічної хвороби серця у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

**Резюме. Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) розглядають як незалежний предиктор серцево-судинних захворювань, що відіграє важливу роль у розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС). Для лікування цієї коморбідної патології найчастіше застосовують аторвастатин, що сприяє покращенню прогнозу життя і є важливим у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань. В якості альтернативної терапії пацієнтам з ІХС у поєднанні з НАЖХП та ожирінням для усунення побічного впливу статинів призначають урсодезоксихолеву кислоту (УДХК). Застосування УДХК як препарату гепатопротекторної терапії на фоні проведення комплексного базисного лікування сприяє покращенню стану серцево-судинної системи у хворих на ІХС, підвищенню ефективності лікування та покращує функціональний стан печінки, впливаючи на основні патогенетичні ланки хвороби.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив комбінованої гіполіпідемічної терапії у складі аторвастатину та урсодезоксихолевої кислоти на показники ліпідного спектру крові, рівня печінкових трансаміназ, функціонального стану печінки та перебіг НАЖХП у пацієнтів з ІХС та ожирінням.

**Матеріали і методи.** Обстежено 20 хворих з ішемічною хворобою серця в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням, які протягом 4 тижнів додатково до аторвастатину приймали урсодезоксихолеву кислоту. Всім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, ультрасонографію внутрішніх органів, визначення ліпідного спектру крові і рівня печінкових трансаміназ, <sup>13</sup>C-метацетиновий дихальний тест.

**Результати дослідження.** Виявили достовірне зменшення рівня проатерогенних фракцій ліпідного спектру крові ( $p < 0,01$ ) та покращення функціонального стану печінки за рахунок достовірного збільшення метаболічної ємності печінки і кумулятивної дози на 40 і 120 хвилинах після застосування урсодезоксихолевої кислоти ( $p < 0,01$ ).

**Висновки.** Призначення урсодезоксихолевої кислоти разом з аторвастатином пацієнтам з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з ІХС та ожирінням дозволяє уникати небажаного впливу гіполіпідемічної терапії на функціональний стан печінки.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, аторвастатин, урсодезоксихолева кислота, функціональний стан печінки.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Останнім часом все частіше з'являються дані про взаємозв'язок неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) із серцево-судинною патологією, атеросклерозом, дисліпопротеїнемією [6]. НАЖХП розглядають в якості незалежного предиктора серцево-судинних захворювань, що відіграє важливу роль у розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) [1,5]. Результати перехресних досліджень показують, що кількість серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з НАЖХП збільшується із підвищенням ступеня гістологічних змін в тканинах печінки [8]. У хворих на ІХС наявність НАЖХП достовірно збільшує прояви ішемії, частоту виникнення шлуночкових порушень ритму, погіршує показники вегетативної регуляції серцевої діяльності та сповільнює їх поліпшення [3].

Для лікування цієї коморбідної патології найчастіше застосовують аторвастатин, що сприяє покращенню прогнозу життя і є важливим у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань [9,10]. Доведена здатність статинів при їх довготривалому застосуванні знижувати ризик виникнення нестабільної стенокардії, інфаркту міокарда, раптової коронарної смерті на 30-40% (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, ASCOT-LLA) [13]. Використання статинів, відповідно до низки досліджень (REVERSAL, 2004; ASTEROID, 2006;

SATURN, 2011), зумовлює виражене зниження рівня холестерину та ліпопротеїдів низької щільності, швидкий регрес атеросклеротичних бляшок, ремоделювання серця та судин [12]. Разом з тим, при призначенні статинів у частини пацієнтів спостерігається явище "трансамініту", яке обумовлене ухиленням печінкових ферментів у кров, що може призводити до побічного впливу аторвастатину на функціональний стан печінки, особливо при розвитку стеатогепатиту [11].

Тому в якості альтернативної терапії пацієнтам з ІХС та ожирінням на тлі НАЖХП для усунення побічного впливу статинів призначають урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) [3].

Доведена ефективність застосування УДХК при НАЖХП та ожирінні, що обумовлено її цитопротективною, імуномодулюючою та антиапоптоючою активністю. УДХК запобігає пошкодженню мембран холангіоцитів гідрофобними жовчаними кислотами та сприяє підвищенню антиоксидантного захисту за рахунок пригнічення активності каталази, глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази і підвищення синтезу глутатіону, попереджує розвитку апоптозу гепатоцитів, індукованому впливом гідрофобних жовчних кислот, етанолу та ін. Крім того, УДХК має протизапальні властивості, що обумовлені здатністю пригнічувати секрецію прозапальних цитокінів і продукцію імуноглобулінів [7].

Застосування УДХК як препарату гепатопротекторної терапії на фоні проведення комплексного базисного лікування сприяє покращенню стану серцево-судинної системи у хворих на ІХС: спостерігається регрес гіпертрофії та ремоделювання міокарда ЛШ та зростання швидкості систолічного руху мітрального кільця, зменшення проявів ішемії та частоти виникнення шлуночкових порушень ритму, що особливо важливо на фоні застосування статинотерапії і дозволяє проводити тривалу гіполіпідемічну терапію без побічних реакцій [2]. УДХК в комплексній терапії сприяє підвищенню ефективності лікування та покращує функціональний стан печінки, впливаючи на основні патогенетичні ланки хвороби [4].

**Метою дослідження** було вивчити вплив комбінованої гіполіпідемічної терапії у складі аторвастатину та урсодезоксихолевої кислоти на показники ліпідного спектру крові, рівня печінкових трансаміназ, функціонального стану печінки та перебіг НАЖХП у пацієнтів з ІХС та ожирінням.

**Матеріал і методи дослідження**

Обстежено 20 хворих з НАЖХП, у поєднанні з ІХС та ожирінням, які протягом 4 тижнів додатково до аторвастатину приймали урсодезоксихолеву кислоту.

Серед них 12 осіб (60%) було чоловічої статі і 8 осіб (40%) жіночої статі. Середній вік в обстежених хворих становив  $55,6 \pm 2,6$  років. Середня тривалість захворювання становила  $4,8 \pm 0,8$  років.

Усім хворим проводили загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження (антропометрію, визначення ліпідного спектру крові та рівня печінкових трансаміназ, електрокардіографію, ехокардіографію, ультрасонографію внутрішніх органів, <sup>13</sup>C-метацетиновий дихальний тест).

Під час проведення антропометрії усім пацієнтам вимірювали зріст та масу тіла, вираховуючи індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле:  $ІМТ = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$ .

Критеріями включення в дослідження були верифікована ІХС (стабільна стенокардія, постінфарктний кардіосклероз), рівень загального холестерину більше 5 ммоль/л, вміст ліпопротеїдів низької густини більше 3 ммоль/л, концентрація тригліцеридів сироватки крові не більше 3,5 ммоль/л.

Діагноз ІХС встановлювали на підставі попередньо проведеної коронарографії, раніше перенесеного інфаркту міокарда чи позитивної проби під час тремілі-тесту.

Для діагностики абдомінального типу ожиріння, згідно з рекомендаціями International Diabetes Federation (2005), вимірювали обвід талії (ОТ) на рівні пупка та проводили оцінку цього показника абдомінального ожиріння (окружність талії у чоловіків >94 см, у жінок >80 см).

Ліпідний спектр крові оцінювали за вмістом загального холестерину сироватки крові (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) та холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ). Активність аланінаміно-трансферази (АЛТ) та аспаратаміно-трансферази (АСТ) сироватки крові визначали за методом Райтмана-Френкеля із застосуванням набору "PLIVA-Lachema" (Чеська Республіка).

Ультрасонографію гепатобіліарної системи проводили натще на апараті Philips HDI – 1500 з датчиком для сканування із частотою 3,5 мГц. При цьому визначали розміри часток печінки, щільність її паренхіми, ступінь жирової інфільтрації, наявність фіброзу, діаметр ворітної вени (ВР). Жирову інфільтрацію печінки діагностували за умови збільшення розмірів печінки, дифузного однорідного підвищення її ехогенності, наявності ефекту дистального затінення, розширення діаметру ворітної вени.

Функціональний стан мікросомальних ензимних систем гепатоцитів визначали за допомогою <sup>13</sup>С-метацетинового дихального тесту, перорально призначаючи 75 г метацетину, міченого нерадіоактивним ізотопом вуглецю <sup>13</sup>С.

Ефективність призначеного лікування оцінювали після 4-тижневого застосування комбінації аторвастатину у дозі 20 мг 1 раз на добу та урсодезоксихолевої кислоти в дозі 15 мг на кг маси тіла, розділених на 3 прийоми на добу.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми "Microsoft Excel" з використанням t-критерію Ст'юдента та кореляційного аналізу Пірсона.

### Результати дослідження та їх обговорення

У всіх хворих відзначено висцерально-абдомінальний тип відкладення жирової тканини. ІМТ в середньому складав 32,78±0,91 кг/м<sup>2</sup>. Згідно з анамнестичними даними, 17 пацієнтів (85,0%) при амбулаторному зверненні скаржилися на відчуття важкості в правому підребер'ї, 16 пацієнтів (80,0%) – на загальну слабкість, 15 (75,0%) – на швидку втомлюваність, 18 (90,0%) – на здуття живота, 12 (60,0%) – на нудоту та 16 (80,0%) – на відчуття гіркоти в роті. При об'єктивному обстеженні у 18 випадках (90,0%) нижній край печінки виходив за межі реберної дуги. За даними ехолокації внутрішніх органів, у 90,0% пацієнтів виявлялася гепатомегалія різного ступеня, у 85,0% випадків визначалась гіперехогенність паренхіми печінки. Важливою ознакою було виявлення перегину шийки жовчного міхура у 55,0% із застоєм жовчі у 80,0% пацієнтів. Таким чином, у пацієнтів цієї групи, за даними анамнезу, об'єктивного обстеження та ультрасонографії внутрішніх органів спостерігалися ознаки жирової інфільтрації печінки.

Призначення протягом 4 тижнів комбінованої терапії аторвастатину з урсодезоксихолевою кислотою пацієнтам з ІХС, у поєднанні з НАЖХП, зумовлювало достовірне зменшення рівня проатерогенних фракцій ліпідного спектру крові (p<0,01) (табл. 1).

У 30,0% пацієнтів спостерігалось підвищення рівня АСТ та у 20,0% – рівня АЛТ. Разом з тим, вірогідних відмінностей показників печінкових трансаміназ знайдено не було, хоча простежувалася тенденція до зменшення середнього рівня АЛТ з 0,61±0,06 до 0,53±0,03 мкмоль/л та середнього рівня АСТ з 0,50±0,04 до 0,46±0,02 мкмоль/л (p>0,05).

При оцінці функціонального стану мікросомальних ензимних систем гепатоцитів за допомогою <sup>13</sup>С – метацетинового дихального тесту у пацієнтів з коморбідною патологією виявлено вірогідне збільшення метаболічної ємності печінки та кумулятивної дози на 40 та 120 хвилинах після застосування урсодезоксихолевої кислоти (p<0,01) (табл. 2).

Результати дослідження показали, що призначення комбінованої терапії аторвастатином та УДХК пацієнтам з

**Таблиця 1. Показники ліпідогамі та рівня печінкових трансаміназ у пацієнтів з ІХС, у поєднанні з НАЖХП та ожирінням до та після прийому комбінованої терапії**

Показники ліпідогамі	До лікування, n=20	Після лікування, n=20	Достовірність різниці, p
ЗХ, ммоль/л	6,28±0,23	5,32±0,31	<0,01
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,22±0,07	1,23±0,08	>0,05
ХС ЛПНГ, ммоль/л	4,31±0,21	3,48±0,27	<0,01
ТГ, ммоль/л	2,22±0,28	1,85±0,21	<0,01
АЛТ, мкмоль/л	0,61±0,06	0,53±0,03	>0,05
АСТ, мкмоль/л	0,50±0,04	0,46±0,02	>0,05

Примітка: n – кількість пацієнтів у групі

даною коморбідною патологією сприяло покращенню загального стану хворих. З одного боку, УДХК зменшувала явища застою у жовчевивідних шляхах, а з іншого – спостерігалось пригнічення аторвастатином проатерогенних фракцій ліпідного спектру крові. Комбінована терапія аторвастатином та УДХК виявилась більш ефективною у зменшенні рівня тригліцеридів, ніж застосування самого аторвастатину.

Однак найбільш важливими виявились достовірні позитивні зміни показників <sup>13</sup>С – метацетинового дихального тесту, що проявлялись у зростанні швидкості метаболізму печінки та кумулятивних доз на 40 і 120 хвилинах.

Таким чином, призначення УДХК разом з аторвастатином у пацієнтів з ІХС, у поєднанні з НАЖХП та ожирінням, дозволяє зменшувати небажані впливи гіполіпідемічної терапії при порушенні функціонального стану печінки.

### Висновки

1. Урсодезоксихолева кислота в комбінації з аторвастатином призводить до достовірного зменшення проатерогенних фракцій ліпідного спектру крові у пацієнтів з коморбідною патологією – НАЖХП, у поєднанні з ІХС та ожирінням.

2. Комбінована терапія із застосуванням аторвастатину та УДХК у пацієнтів з коморбідною патологією зумовлює достовірне покращення функціонального стану печінки за рахунок підвищення метаболічної ємності печінки, швидкості метаболізму на 40 та 120 хвилинах.

**Перспективи подальших розробок** полягають у розробці критеріїв відбору пацієнтів з коморбідною патологією – ІХС у поєднанні з НАЖХП та ожирінням для курсового призначення статинотерапії.

### Література

- Бабак О.Я. Неалкогольна жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск: современный взгляд на проблему. Оптимизация терапии / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова. // Новости медицины и фармации. – 2012. – №8. – С. 33-38.
- Базилевич А.Я. Особенности течения ишемической болезни сердца в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени: механизмы формирования, диагностика, оптимизация лечения, прогноз : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д.м.н.: спец. 14.01.03 «Внутрішні хвороби» / Базилевич А.Я. – Львів, 2011. – 30с.

**Таблиця 2. Показники <sup>13</sup>С – метацетинового дихального тесту у пацієнтів з ІХС, у поєднанні з НАЖХП та ожирінням до та після прийому комбінованої терапії**

Показники <sup>13</sup> С-метацетинового дихального тесту	До лікування, n=20	Після лікування, n=20	Достовірність різниці, p
Швидкість метаболізму печінки (% <sup>13</sup> С/год)	15,81±0,84	21,36±1,48	<0,01
Кумулятивна доза на 40 хвилин (% <sup>13</sup> С)	7,33±0,50	9,55±0,56	<0,01
Кумулятивна доза на 120 хвилин (% <sup>13</sup> С)	13,57±1,03	17,61±1,22	<0,01

Примітка: n – кількість пацієнтів у групі

3. Базилевич А.Я. Прогностичне значення впливу лікування урсодезоксихолевою кислотою на прояви ішемії, серцевий ритм та стан вегетативної нервової системи у хворих на ішемічну хворобу серця комбіновану з неалкогольною жировою хворобою печінки / Базилевич А.Я. // Практична медицина. – 2011. – Т.17, №2. – С.103-109.

4. Вірстюк Н.Г. Діагностичне значення імунореактивного інсуліну, лептину і альдостерону у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі ожиріння і хронічного некаменного холециститу / Вірстюк Н.Г., Сенютювич Н.Р. // Галицький лікарський вісн. – 2010. – Т.17, №4. – С.15-16.

5. Івачевська В.В. Оцінка якості життя пацієнтів із поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та стабільними формами ішемічної хвороби серця / В.В. Івачевська, І.В. Чопей // Гастроентерологія. – 2014. – №3. – С.35-37.

6. Колесникова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы / Колесникова Е.В. // Укр. мед. часопис. – 2014. – №3. – С.61-66.

7. Степанов Ю.М., Абагуров О.Є., Завгородня Н.Ю., Скирда І.Ю. Неалкогольна жирова хвороба печінки у дітей: сучасний погляд на можливості діагностики та лікування (II частина) / Ю.М. Степанов, О.Є. Абагуров, Н.Ю. Завгородня, І.Ю. Скирда // Гастроентерологія. – 2015. – №3. – С. 99-107.

8. Фадєєнко Г.Д. Ранні ознаки атеросклерозу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / Г.Д. Фадєєнко, Т.А. Соломенцева, І.Е. Довганюк, К.А. Ситник // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – №4. – С. 32-37.

9. Area M. Treating statin-intolerant patients / M.Area, G.Pigna // Diabet Metab Syndr Obes. – 2011. – Vol.4. – P.155-66.

10. Athyros V.G. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis / V.G. Athyros, K. Tziomalos, T.D. Gossios [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376, № 9756. – P. 1916-1922.

11. Cardiovascular risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and carotid artery intima-media thickness in an adolescent population in southern Italy / A.C. Carmelo, M.P. Gaspare, A. Angela et al. // Amer. J. Epidemiol. — 2010. — Vol. 171, № 11. — P. 1195-1202.

12. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis; the ASTEROID trial / S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol.295, №13. – P.583 – 584.

13. Gaspardone A. Atorvastatin: its clinical role in cerebrovascular prevention / A. Gaspardone, M. Area // Drugs. – 2007. – Vol.67, Suppl.1 – P.55-62.

*Карпишин Н.В.*

**Влияние комбинированной терапии аторвастатином и урсодезоксихолевой кислотой на течение ишемической болезни сердца в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени и ожирением**

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

**Резюме. Введение.** Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривают в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистых заболеваний, что играет важную роль в развитии ишемической болезни сердца (ИБС). Для лечения этой коморбидной патологии чаще всего применяют аторвастатин, что способствует улучшению прогноза жизни и является важным в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве альтернативной терапии пациентам с ИБС в сочетании с НАЖБП и ожирением для устранения побочного влияния статинов назначают урсодезоксихолевою кислоту (УДХК). Применение УДХК как препарата гепатопротекторного действия на фоне проведения комплексного базисного лечения способствует улучшению состояния сердечно-сосудистой системы у больных ИБС, повышению эффективности лечения и улучшает функциональное состояние печени, воздействуя на основные патогенетические звенья болезни.

**Цель исследования.** Изучить влияние комбинированной гиполлипидемической терапии в составе аторвастатина и урсодезо-

ксихолеовой кислоты на показатели липидного спектра крови, уровня печеночных трансаминаз, функционального состояния печени и ход НАЖБП у пациентов с ИБС и ожирением.

**Материалы и методы.** Обследовано 20 больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с ишемической болезнью сердца и ожирением, которые в течение 4 недель дополнительно к аторвастатину принимали урсодезоксихолевою кислоту. Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, ультрасонографию внутренних органов, определение липидного спектра крови и уровня печеночных трансаминаз, <sup>13</sup>C-метациетинный дыхательный тест.

**Результаты исследования.** Обнаружили достоверное снижение уровня проатерогенных фракций липидного спектра крови ( $p < 0,01$ ) и улучшение функционального состояния печени за счет достоверного увеличения метаболической емкости печени и кумулятивной дозы на 40 и 120 минутах после применения урсодезоксихолеовой кислоты ( $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Назначение урсодезоксихолеовой кислоты с аторвастатином пациентам с ИБС в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени и ожирением позволяет избежать нежелательного влияния гиполлипидемической терапии на функциональное состояние печени.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, аторвастатин, урсодезоксихолевая кислота, функциональное состояние печени.

*N.V. Karpushyn*

**Effect of Combination Therapy with Atorvastatin and Ursodeoxycholic Acid on the Course of Ischemic Heart Disease with Co-Existent Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Obesity**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

**Abstract.** Non-alcoholic fatty liver disease is considered as an independent predictor of cardiovascular diseases which plays an important role in the development of ischemic heart disease. The drug most frequently used for treating this comorbidity is atorvastatin which favours better survival outcomes and is essential in the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Ursodeoxycholic acid is prescribed as an alternative therapy for ischemic heart disease with co-existent non-alcoholic fatty liver disease and obesity to eliminate statin side effects. The use of ursodeoxycholic acid as a hepatoprotector in comprehensive basic treatment contributes to the improvement of the cardiovascular system in patients with ischemic heart disease as well as the increase in treatment efficacy; it improves the functional status of the liver affecting the major pathogenic mechanisms of the disease.

**The objective** of the research was to study the effect of combined hypolipidemic therapy with atorvastatin and ursodeoxycholic acid on the indices of blood lipids, liver transaminase levels, functional status of the liver and the course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with ischemic heart disease and obesity.

**Materials and methods.** 20 patients with ischemic heart disease, co-existent non-alcoholic fatty liver disease and obesity were examined. They received ursodeoxycholic acid in addition to atorvastatin for four weeks. All the patients underwent clinical tests, visceral ultrasonography, blood lipid test, liver transaminase test and <sup>13</sup>C-methacetin breath test.

**Results.** The study revealed a significant decrease in the level of the pro-atherogenic fractions of blood lipids ( $p < 0.01$ ) as well as an improved functional status of the liver due to a significant increase in metabolic capacity of the liver and cumulative dose on the 40<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> minutes after ursodeoxycholic acid administration ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** The use of ursodeoxycholic acid in addition to atorvastatin in patients with ischemic heart disease, co-existent non-alcoholic fatty liver disease and obesity makes it possible to avoid the adverse effect of hypolipidemic therapy on the functional status of the liver.

**Keywords:** ischemic heart disease; non-alcoholic fatty liver disease; atorvastatin; ursodeoxycholic acid; functional status of the liver.

Надійшла: 21.11.2016

Завершено рецензування: 8.12.2016

Прийнято до друку: 9.12.2016