

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ ПСИХІАТРІЇ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»



ЛІТВІНОВ ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.896 – 02 : 316.6

**КЛІНІКО – ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ ТА СОЦІАЛЬНО – ПСИХОЛОГІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРА У ПОВНОЛІТНІХ**

14.01.16 – психіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Науково-дослідний інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України»

Науковий керівник:

кандидат медичних наук, старший науковий співробітник **Марценковський Ігор Анатолійович**, Державна установа «Науково-дослідний інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України», завідувач відділу психічних розладів дітей та підлітків

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Пустовойт Михайло Михайлович**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра психіатрії та наркології, завідувач кафедри

доктор медичних наук, професор **Хаустова Олена Олександрівна**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра психіатрії, психотерапії та медичної психології, професор кафедри

Захист відбудеться «12» березня 2019 року о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 26.620.01 в Державній установі «Науково-дослідний інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України» (вул. Кирилівська 103, м. Київ, 04080)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Науково-дослідний інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України» (вул. Кирилівська 103, м. Київ, 04080)

Автореферат розісланий «7» лютого 2019 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, с.н.с.



О.П. Олійник

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Розповсюдженість розладів аутистичного спектра (РАС) серед дорослого населення становить 1,8 % серед чоловіків та 0,8 % серед жінок (Baird, Simonoff, Pickles, Chandler, Loucas, Meldrum, Charman, 2006). В кінці минулого століття аутизм вважався рідкісним захворюванням. В Україні аутизм майже не діагностувався до 2006 року (Я.Б. Бікшаєва, С.Ф. Глузман 2012; І.А. Марценковський, І.Я. Пінчук, В.Я. Пішель, О.О. Хаустова, 2013). Його діагностували як дитячу шизофренію, психози раннього віку. За останнє десятиріччя ситуація докорінно змінилася. Рівень діагностики стрімко зріс, була проведена низка досліджень РАС в різних вікових групах (С.І. Табачников, Р.В. Рахманов, 2016). Наразі, вони є одними з найпоширеніших інвалідизуючих захворювань в структурі сучасної психіатричної нозології (І.А. Марценковський, 2014).

Діагностована захворюваність на розлади аутистичного спектру в Україні, з 2006 по 2015 рік, зросла в 3,7 разів (І.А. Марценковський, 2014). Проте, рівень діагностики розладу залишається в нашій державі недостатнім (І. Я. Пінчук, Є.Л. Панічевська, В.Я. Пішель, М.Ю. Полив'яна, В.В. Сотніченко, 2013; І.А. Марценковський, 2014).

Беручи до уваги ранній початок та схожість клінічної картини РАС та шизофренії, можна оцінити важкість їх диференційної діагностики (І.А. Марценковський, 2013). Психозам, як і аутизму, притаманна соціальна ізоляція, порушення комунікації та поганий зоровий контакт, що в даному випадку є негативною симптоматикою (J. Posey, 2004). В той же час, хворі з РАС, при змінах рутини, які є для них стресовими, стають тривожними, афективно нестабільними, мають невпорядковане мислення та вольові порушення (Т.Р. Verney, 2000).

З часу введення дефініції РАС у міжнародні діагностичні класифікації парадигма аутизму декілька раз змінювалася, неодноразово переглядалися критерії діагностики, методи лікування та превенції. Наразі, загально визнаною є концепція порушеного нейророзвитку.

Незважаючи на прогрес в психіатрії за останні 10 років, більшість сучасних досліджень сфокусовані на дітях і лише окремі виконані на нечисленних вибірках дорослих хворих. Питання перебігу первазивних розладів розвитку в дорослому віці, питання їх кваліфікації та диференційної діагностики досліджено недостатньо.

Зростання кількості дорослих пацієнтів з РАС звертає на себе увагу суспільства, підвищуючи тим самим вимоги до якості медико-соціальних послуг та розширення їх спектра. На сучасному етапі розвитку системи охорони здоров'я України якість медичного обслуговування вважається основною цільовою функцією і, водночас розглядається як основа національної політики у сфері охорони здоров'я (Наказ МОЗ України від 01.08.2011р. №454 «Про затвердження концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я України на період до 2020 р.»).

Отже, недостатність клінічних знань про віковий патоморфоз РАС, недосконалість принципів соціально-медичної допомоги повнолітнім хворим та

соціальна значущість даного питання обумовили актуальність дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відділі психічних розладів дітей та підлітків Державної установи «Науково-дослідний інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України» в межах планової науково-дослідної роботи «Розробка комплексної системи організації медико-соціальної допомоги при психічних розладах з високими рівнями інвалідизації (на прикладі шизофренії та розладів спектру аутизму)», 2013-2015 рр, (№ держреєстрації 01113U00072).

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради Державної установи «Науково-дослідний інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України» від 30.01.2013 р. (протокол № 1).

Мета дослідження – науково обґрунтувати та удосконалити принципи медико-соціальної допомоги повнолітнім з розладами аутистичного спектра на основі дослідження їх клініко-психопатологічних особливостей, показників соціального функціонування, віку первинної діагностики та якості соціальної підтримки.

Для досягнення зазначеної мети поставлені наступні **задачі**:

1. Визначити особливості соціального і когнітивного функціонування, а також клінічної типології розладів аутистичного спектра і шизофренії в дорослому віці.

2. Визначити соціально-демографічні, клініко-пато психологічні особливості розладів аутистичного спектра у повнолітніх.

3. Дослідити вплив віку первинної діагностики та початку терапії на тяжкість симптоматики розладів аутистичного спектра та рівень соціального функціонування у повнолітніх хворих.

4. Дослідити взаємозв'язок між якістю соціальної підтримки та рівнем соціального функціонування повнолітніх пацієнтів з розладами аутистичного спектра.

5. Науково обґрунтувати та удосконалити принципи медико-соціальної допомоги хворим з розладами аутистичного спектра в дорослому віці.

Об'єкт дослідження – розлади аутистичного спектра (первазивні порушення розвитку) у повнолітніх.

Предмет дослідження – психічні розлади та обмеження соціального функціонування при розладах аутистичного спектра у повнолітніх, принципи медико – соціальної допомоги.

Методи дослідження: соціально-демографічний, клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний, клініко-катамнестичний, статистичний.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено порівняльне дослідження особливостей клінічних проявів розладів аутистичного спектра у повнолітніх.

Вперше визначені фактори, що впливають на рівень соціального функціонування хворих з розладами аутистичного спектра в дорослому віці.

Вперше науково обґрунтовані та удосконалені принципи медико-соціальної допомоги хворим з розладами аутистичного спектра в дорослому віці.

Практичне значення мають виявлені та описані в роботі клініко-психопатологічні та соціально-психологічні індикатори розладів аутистичного спектра у підлітків та повнолітніх осіб, стратегії їх лікування та реабілітації, а також адаптація до стандартів національної системи охорони здоров'я.

Розроблені дисертантом науково обґрунтовані рекомендації щодо комплексної медико-соціальної допомоги даному контингенту пацієнтів дозволяють сформулювати комплекс заходів з профілактики несприятливого перебігу РАС, інвалідизації, забезпечити їх соціальну інклюзію.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження використані при підготовці Адаптованої клінічної настанови та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Розлади аутистичного спектра (Розлади загального розвитку)», Наказ МОЗ від 15.06.2015 № 341 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при розладах аутистичного спектра».

Результати дослідження впроваджені в практику ТМО «Психіатрія» в місті Києві, Київського міського психоневрологічного диспансеру № 2, Харківського міського психоневрологічного диспансеру № 3, Азербайджанської клініки BRIUT, а також в навчальний процес: кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини з курсом фізичного виховання та здоров'я Харківського національного медичного університету; Прилуцького гуманітарно – педагогічного коледжу ім. І.Я.Франка; кафедри здоров'я людини, фізичного виховання та спорту Кіровоградського інституту розвитку людини Університету «Україна».

Особистий внесок автора. Дисертація є самостійною науковою працею. Автором визначено актуальність теми, сформульовано мету та задачі дослідження, проведено аналітичний огляд наукової літератури за проблемою, що вивчалась.

Самостійно здійснено весь обсяг досліджень, в тому числі опрацювання отриманих результатів, їх узагальнення та інтерпретацію.

Дисертантом самостійно сформовано базу даних, виконано їх математично-статистичну обробку, оформлено таблиці та ілюстративний матеріал, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки.

Автором особисто розроблено основні теоретично-практичні положення дисертаційної роботи і проведено впровадження отриманих результатів в практику охорони здоров'я України.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації викладені в доповідях на конференціях, симпозіумах, семінарах: конференції недержавних організацій, батьків та фахівців, що опікуються людьми з розладами аутистичного спектра «Аутизм в Україні – виклики та шляхи вирішення» (Київ, 5 квітня 2013р.); семінарі Міністерства охорони здоров'я України для лікарів – дитячих психіатрів, лікарів–педіатрів, лікарів–дитячих неврологів Одеської, Херсонської, Миколаївської областей «Програмно – цільове обслуговування дітей з розладами спектру аутизму відповідно до клінічного протоколу МОЗ наказ від 15.02.2010 № 108» (Одеса, 26

червня, 2013); семінарі Міністерства охорони здоров'я України для лікарів – дитячих психіатрів, лікарів – педіатрів, лікарів – дитячих неврологів Дніпропетровської та Запорізької областей «Програмно – цільове обслуговування дітей з розладами спектру аутизму відповідно до клінічного протоколу МОЗ наказ від 15.02.2010 № 108» (Дніпропетровськ, 10 вересня, 2013); центрально-азіатському форумі «Аутизм – проблеми и решения» (Таджикістан, Душанбе, 6 лютого 2014 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання соціальної і судової психіатрії XXI століття» (Київ, 25-26 вересня 2014 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Методологічні та правові аспекти діагностики, терапії і соціальної допомоги при психічних та поведінкових розладах у різних вікових групах» (Київ, 23-24 квітня 2015 р.); науково-практичному семінарі «Розлади аутистичного спектру: впровадження сучасних терапевтичних стратегій в Україні» (Львів, 25 вересня 2015 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Від спеціалізованої психіатричної допомоги до системи охорони психічного здоров'я» (Київ, 14-15 квітня 2016 р.).

Публікації. Теоретичні та практичні матеріали дисертаційного дослідження викладено у 12 наукових працях, в тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях (згідно з переліком МОН України), з них 5 – одноосібних; 1 – в журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази даних.

Структура і обсяг дисертаційної роботи. Дисертацію викладено на 174 сторінках машинопису (обсяг основного тексту дисертації складає 132 сторінки). Робота складається із вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналітичної глави, висновків, списку використаних джерел, додатку А, додатку Б, додатку В. Матеріали дисертації проілюстровано 21 таблицею та 20 малюнками. Бібліографічний список містить 181 джерело, з яких 16 з кириличною та 165 з латинською символікою.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

Дизайн дослідження та характеристика обстежених. Дослідження було проведено у відділі психічних розладів дітей та підлітків Державної установи «Науково-дослідний інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України», на базі ТМО «Психіатрія» в місті Києві, а також Київської міської клінічної психоневрологічної лікарні №2 і Київського міського психоневрологічного диспансеру № 5. Діагностику психічних та поведінкових розладів здійснювали згідно з клінічними критеріями МКХ-10 шляхом стандартизованого інтерв'ю та спостереження, крім того, для визначення факторів ризику виникнення РАС ретельно вивчали дані анамнезу. Перед початком дослідження пацієнтів було рандомізовано за статтю, віком та згідно діагностичних категорій МКХ-10 (I 84.2 F 13.0) р. обстежено 92 пацієнта у віці 17 – 29 років.

Основну групу склав 61 пацієнт з РАС. Основна група представлена двома підгрупами: А та В. Підгрупа А – 31 підліток у віці 17 – 18 років (середній вік $17,61 \pm 0,10$ років), у яких РАС було діагностовано в дошкільному віці; підгрупа В – 30

повнолітніх у віці 19 – 27 років (середній вік $22,03 \pm 0,40$ років), у яких первинний діагноз був переглянутий та змінений на РАС по досягненні повноліття.

Групу порівняння склав 31 хворий у віці 18 – 29 років (середній вік $23,38 \pm 0,67$ років), яким діагностовано шизофренію у дошкільному віці.

Дослідження виконувалося в три етапи.

На першому етапі – пошуково-теоретичному – проведено аналітичний огляд наукової медичної літератури, оцінено стан проведених досліджень та сформовано напрямок дослідження; визначені мета, завдання та дизайн дослідження.

На другому етапі – дослідницькому – отримано та опрацьовано результати дисертаційної роботи.

На третьому етапі – проведено аналіз та узагальнення результатів отриманих в ході дослідження; сформульовано висновки та розроблено рекомендації щодо принципів надання медико-соціальної допомоги пацієнтам з РАС; проведено впровадження результатів дослідження.

Методи дослідження. Патопсихологічна симптоматика оцінена за клінічною шкалою позитивних та негативних симптомів шизофренії (PANSS, S.Kay, L.Opler, A.Fiszbein, 1987). Формалізована структурована оцінка ознак, властивих первазивним порушенням розвитку відбувалася з використанням скороченого переліку оціночних категорій напівструктурованого діагностичного інтерв'ю аутизму (ADI-R, A.LeCouteur, C.Lord, M.Rutter, 2003). Також Для оцінки інтелекту використовували тест Д. Векслера (WAIS, D. Wechsler, 1955). Обстеження також включало соціально-демографічний, клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний, клініко-катамнестичний, і статистичний методи.

Достовірність отриманих значень була перевірена за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Достовірним вважали рівень значення $p < 0,05$. Наявність статистичних взаємозв'язків була обчислена за методом коефіцієнту рангової кореляції Спірмена. За допомогою підтверджуючого факторного аналізу проведено пошук прихованих взаємозв'язків між досліджуваними параметрами.

Також, на всіх етапах роботи, дизайн дисертаційного дослідження включав в себе використання авторського психометричного інструментарію (уніфікована карта обстеження хворих). Карта була розроблена нами у відділі психічних розладів дітей та підлітків Державної установи «Науково-дослідний інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України».

Оцінювання за картою проводилося за дев'яти категоріями:

- фактори ризику виникнення розладів аутистичного спектра;
- особливості перебігу захворювання в дитячому віці;
- порушення соціальної реципрокності;
- порушення комунікації;
- повторювана поведінка;
- когнітивне функціонування;
- соціальне функціонування;
- коморбідні психічні розлади;
- коморбідні епілептиформні розлади.

Кожна оціночна категорія мала від 3 до 13 ознак. Наявність тієї чи іншої ознаки оцінювалась в балах, що були ранжирувані за шкалою від «0» до «4».

При розробці уніфікованої карти обстеження були використані психодіагностичні рейтингові шкали: напівструктуроване діагностичне інтерв'ю аутизму (Autism Diagnostic Interview, Revised – ADI-R, A.LeCouteur, C.Lord, M.Rutter, 2003); напівструктуроване інтерв'ю афективних розладів і шизофренії (The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – SADS, J.Endicott, R.L. Spitzer, 1978); шкала позитивних та негативних симптомів (Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia – PANSS, S.Kay, L.Opler, A.Fiszbein, 1987); шкала загального клінічного враження (Clinical Global Impression Scale – CGI, W.Guy, 1976); шкала адаптивної поведінки Вайнленд (Vineland Adaptive Behavior Scale, Second Edition – Vineland – II, S. S.Sparrow, D.V. Cicchetti, D.A. Balla, 2005).

Результати дослідження. Серед рандомізованих пацієнтів обтяженість сімейного анамнезу спостерігалася лише в 5 випадках ($8,7 \pm 3,5 \%$) в основній групі дослідження та 12 випадках ($38,7 \pm 8,7 \%$) в групі хворих на шизофренію. В групі шизофренії у всіх випадках батьки або сиблінги пацієнтів хворіли на ендогенно-процесуальне захворювання. В групі PAC в 4 випадках спостерігалась спадковість обтяжена шизофренією та одному – первазивним порушенням розвитку. Наведені цифри можуть свідчити про різний вплив обтяженої спадковості на розвиток кожного з досліджуваних розладів.

Перинатальна патологія, як було з'ясовано за результатами нашого дослідження, належала до патологічних чинників, більш притаманних преморбіді аутизму і склала $90,2 \pm 3,8 \%$; при розладах спектра шизофренії $32,2 \pm 13 \%$.

Щодо віку виникнення перших клінічних проявів, то статистичні дані екстраполюються на результати нашого дослідження (табл. 1). Маніфестація психозів відбувалась після 5 років в більшості випадків, середній вік $11,91 \pm 5,81$ років. Основний вік встановлення перших симптомів PAC 1 – 3 роки, середній вік $0,86 \pm 1,18$ років. Наведені розбіжності мають високу діагностичну та статистичну значущість ($p < 0,001$).

Таблиця 1

Порівняння віку маніфестації PAC та шизофренії, міс.

Вік виникнення перших симптомів, міс.	Основна група PAC, n = 61, кільк.хв.	Група порівняння Sch., n = 31, кільк.хв.
До 6	14	0
6 – 12	3	3
12 – 36	44	6
Старше 36	0	22

Оцінювання когнітивного функціонування проведено з використанням теста Д. Векслера (WAIS, D. Wechsler, 1955). Рівень IQ у пацієнтів з шизофренією знаходився в межах від 63 до 112 балів, середнє значення – 88 балів. В групі PAC варіабельність інтелекту виявилася більш екстенсивною: від високих показників до важкої когнітивної недостатності (IQ = 20 – 34). В більшості випадків ($57,3 \pm 6,3 \%$)

рівень IQ хворих з РАС відповідав рівню легкої розумової відсталості, або межував із нею; середній бал – 69,3.

Незважаючи на такий низький середній бал інтелекту, рівень когнітивного функціонування респондентів групи РАС був вищим за рівень соціального функціонування, навіть в тих випадках, де IQ був значно нижчим за норму (< 70). Отже, у випадку з РАС, показник IQ може вважатися предиктором рівня соціального функціонування хворих, але не когнітивного. У хворих на шизофренію рівень соціального функціонування, в цілому, відповідав рівню когнітивного функціонування, а подекуди, був вищим.

У таблиці 2 представлені порівняльні данні клінічного поліморфізму пацієнтів із РАС та розладами спектра шизофренії.

Хворі на шизофренію характеризувалися більшою тяжкістю позитивних симптомів за PANSS за шістьма оціночними категоріями, навіть в стані ремісії.

Таблиця 2

Порівняння основної та контрольної груп за PANSS (позитивні симптоми)

Ознаки	Основна група РАС, n=61		Група порівняння Sch., n=31		P
	сер.бал	$\pm m$	сер.бал	$\pm m$	
Маячення	1	0	3,03	0,04	$<0,001$
Розлади мислення	1,51	0,02	3,51	0,03	$<0,001$
Галюцинації	1	0	2,51	0,06	$<0,001$
Збудження	2,65	0,03	2,51	0,03	0,045
Ідеї величчі	1	0	1,5	0,02	$<0,001$
Підозрілість	1,14	0,06	3,87	0,04	$<0,001$
Ворожість	2,18	0,05	3,41	0,03	$<0,001$

Маячна та галюцинаторна симптоматика у рандомізованих нами хворих із РАС встановлена не була. Поодинокі згадування про розлади відчуття в архівній медичній документації, які ніби то мали місце в дитячому віці, були пов'язані з помилковою кваліфікацією лікарями даної симптоматики при оцінюванні психічного стану хворих.

При проведенні кореляційного аналізу, звертає на себе увагу статистично достовірний прямий зв'язок між «маяченням» та «активною соціальною відстороненістю» в групі хворих на шизофренію ($R=0,894$; $p<0,001$). Очевидно, що при РАС неможливим було обчислення даного зв'язку, внаслідок відсутності такого порушення мислення як маячення у рандомізованих пацієнтів. Хоча, за пунктом «G.16» хворі з РАС отримали $3,88 \pm 0,05$ бали проти $4,16 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) в групі шизофренії.

Таким чином, наведені дані свідчать про різний механізм формування недостатності соціальної реципрокності в групі РАС та групі розладів спектра шизофренії.

При оцінюванні дезорганізації процесу мислення, порушення були більше виражені в групі хворих на шизофренію, ніж у пацієнтів з РАС (середні бали $3,51 \pm 0,03$ та $1,51 \pm 0,02$ відповідно). Особливістю було те, що у хворих на шизофренію,

на відміну від пацієнтів основної групи, серед порушень мислення були присутні резонансність, паралогії та амбівалентність.

Пункти субшкали негативних симптомів (N.2;N.3;N.4) клінічної шкали PANSS дозволили чітко розмежувати спектри розладів при РАС та шизофренії (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняння основної та контрольної груп за PANSS (негативні симптоми)

Ознаки	Основна група РАС, n=61		Група порівняння Sch., n=31		P
	сер.бал	± m	сер.бал	± m	
Притуплений афект	1,61	0,02	4,48	0,02	<0,001
Емоційна відгородженість	2,77	0,03	4,61	0,02	<0,001
Труднощі у спілкуванні	4,75	0,03	4,09	0,05	<0,001
Пасивно-апатична соціальна відгородженість	5,22	0,07	4,83	0,01	<0,001
Порушення абстрактного мислення	1,56	0,02	4,48	0,04	0,055
Порушення спонтанності та плавності мовлення	3,05	0,01	3,67	0,08	<0,001
Стереотипне мислення	1,46	0,05	3,83	0,02	0,346

Окрім різниці у кількісних показниках, були також встановлені відмінності у походженні соціально-комунікативного дефіциту.

Недостатня вербальна продукція в групі хворих на шизофренію була наслідком зниження вольових мотивацій, або резидуальними проявами галюцинаторно-маячних переживань. В групі РАС джерелом зниження якості соціальної взаємодії та комунікабельності були перцепторні порушення, які з віком зменшувалися.

Дисоціативні проблеми пацієнтів групи порівняння, як і решта пунктів субшкали негативної симптоматики, корелювали із екзацербациєю ендогенного патологічного процесу та вагомо переважали результати групи хворих на РАС ($4,48 \pm 0,04$ проти $1,56 \pm 0,02$).

Симптомокомплекси, асоційовані з тривогою, депресією та моторною загальмованістю носили облігатний характер у хворих на шизофренію. В групі хворих з РАС вони були факультативними та характеризували коморбідні порушення у деяких пацієнтів.

Треба зауважити, що у хворих на РАС «активна соціальна відстороненість» мала прямий кореляційний зв'язок з тяжкістю порушень концентраційної функції уваги ($R = 0,898$; $p < 0,001$) та зворотною кореляцією з наявністю і тривалістю антипсихотичної терапії ($R = - 0,561$; $p < 0,001$).

Результати нашого дослідження свідчать про те, що диференційна діагностика має спиратися на анамнестичні данні, дослідження наявних у дорослому віці

психічних розладів, рівня соціальної компетентності та соціально-адаптивної поведінки.

При дослідженні клінічних особливостей підлітків та повнолітніх з РАС, за допомогою кореляційного аналізу було з'ясовано, що тяжкість симптоматики значною мірою пов'язана з віком діагностики пацієнтів (рис.1).

Тяжкість симптоматики, в балах

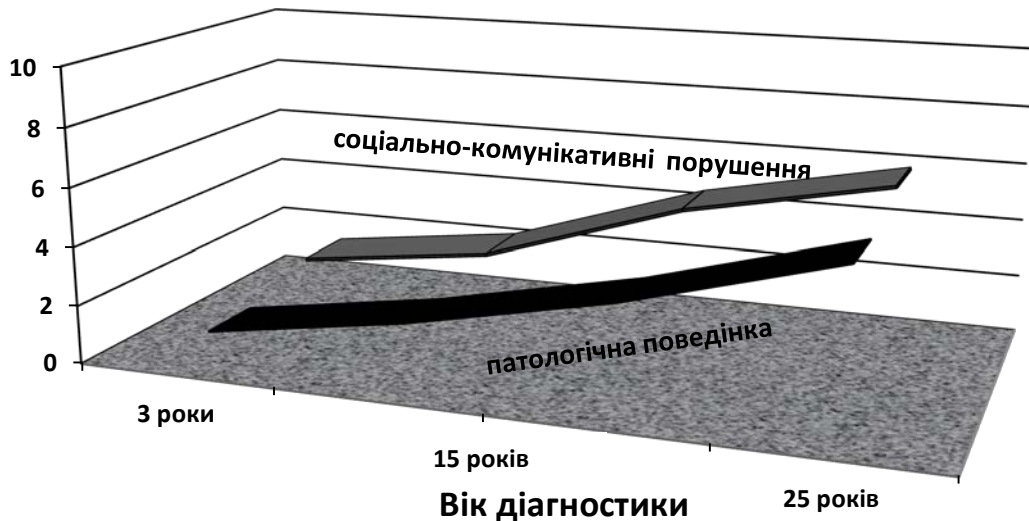


Рис. 1 Графік кореляції тяжкості симптоматики залежно від віку діагностики РАС

Приблизно в третині випадків були виявлені затримка психофізичного розвитку та регрес, тобто втрата надбаних навичок і мовлення. Відповідно, в підгрупі «А» вони становили $28 \pm 8 \%$ та $35,5 \pm 8,5 \%$; в підгрупі «В» – $26,6 \pm 8 \%$ та $33,3 \pm 8,6 \%$.

Серед підлітків сертифікат про середню освіту здобули 17 респондентів. 15 повнолітніх пацієнтів також отримали середню освіту, 8 – середньо-спеціальну, 2 закінчили навчання у вишах. Діапазон інтелекту в досліджених підгрупах коливається від норми до важкої його недостатності (F 72). В 2/3 випадків IQ хворих знаходився на рівні легкої розумової відсталості (F 70), або межував із нею. Середній бал в групі підлітків склав 69, серед повнолітніх – 71.

Треба відзначити той факт, що когнітивні можливості рандомізованих пацієнтів були вище ніж в середньому у хворих з інтелектуальною недостатністю без РАС. Це підтверджується наведеними вище анамнестичними даними про кількість респондентів, що отримали освіту. Однак, рівень адаптації та соціального функціонування був значно гіршим в тих випадках, де IQ нижче за норму (< 70).

Згідно даних обстеження пацієнтів за ADI-R, в домені «мовленнєве та комунікативне функціонування» підгрупа підлітків отримала дещо відмінні результати від дорослих пацієнтів. Відхилення по всім пунктам незначні ($p < 0,05$), але, в цілому, повнолітні хворі мали кращі показники.

Порушення рецептивної мови в підгрупі «В», в більшій мірі, ніж у підлітків поєднувалися з порушеннями якості соціальної вербалізації та взаємного

спілкування. Однак, повнолітні пацієнти виявили більшу компетентність у володінні експресивною мовою та інструментальними жестами, використовуючи навички вербальної та невербальної комунікації в різноманітних контекстах з метою спілкування.

Що стосується «соціального розвитку», то згідно наших даних, із дорослішанням, коли соціальні вимоги середовища зростали, пацієнти відчували додаткові обмеження у спонтанній організації своєї діяльності.

Серед повнолітніх пацієнтів низька якість соціальних ініціатив поєднувалася з неадекватністю соціального реагування.

Підлітки частіше за дорослих мали стійкий зоровий контакт, використовували вокалізацію з метою спілкування, але, в більшості випадків, гірше розуміли звернену мову, мали гірші навички підтримання діалогу.

Розуміння звернених емоцій, вміння використовувати міміку та жести для їх експресії, за результатами дослідження, виявився більш повнішим у пацієнтів підліткового віку. Серед повнолітніх пацієнтів він частіше був обмеженим; проте, недоречні вирази обличчя зустрічалися майже з однаковою частотою серед пацієнтів обох вікових груп.

В домені «прояви обмеженої патологічної поведінки» обидві підгрупи мали подібні показники при оцінюванні розладів. Дана сфера порушень проявилася зокрема у наявності соціально неприйнятних форм реактивної поведінки. Проте відстежується відмінність за деякими пунктами ADI-R та вікова кореляція.

В підгрупі підлітків переважала демонстрація агресивної поведінки. Повнолітні рандомізовані хворі виявилися більш активними у здійсненні ритуалів та компульсивних дій.

Також дані дослідження вказали на те, що, чим старшими за віком були хворі, тим нижче був рівень емоційної когніції та потенціал адаптаційних механізмів.

Таким чином, з віком зростала питома вага емоційно – поведінкових порушень високого еволютивного рівня, в той час, як серед рандомізованих підлітків переважали більш прості форми опозиційної поведінки, асоційовані із сенсорними інтересами.

Підсумовуючи результати ретроспективного оцінювання хворих за ADI – R, можна прослідити патоморфоз РАС та встановити певні відмінності клінічної картини в різних вікових групах. Вони полягають в редукції всіх основних клінічних проявів РАС із збільшенням віку хворих.

У повнолітніх пацієнтів нами було зафіксовано поліпшення показників в усіх осьових симптомах РАС: в комунікації, соціальній взаємодії та поведінці. Однак, незважаючи на загальну тенденцію до редукції симптоматики, дані покращення були незначними і мали пряму кореляцію з рівнем якості та своєчасності діагностики і медико – соціальної допомоги. Це, в свою чергу, залишає залежною від втручань направленість прогностичного вектору рівня соціальної адаптації пацієнтів.

Коморбідна патологія при РАС була представлена такими психічними розладами як тривога, депресія, СДУГ, ОКР, розлади особистості. Варіативність коморбідної патології була притаманна як неповнолітнім так і дорослим пацієнтам.

В таблиці 4 приводяться числові значення розподілу коморбідних розладів серед обох підгруп.

Найчастіше РАС супроводжувалися депресивними розладами ($62,29 \pm 5$ %). Діагностичні критерії за МКХ-10 одного з тривожних розладів виконувалися майже в половині спостережень ($45,9 \pm 5,3$ %). Присутність епілептичного процесу в анамнезі хворих відмічено в $4 \pm 4,5$ % випадків.

Таблиця 4

Представленість коморбідної патології в підгрупах «А» та «В» основної групи дослідження

Супутня патологія	Група РАС, Підгрупа «А», Підлітки, n=31		Група РАС, Підгрупа «В», Повнолітні, n=30	
	%	$\pm m$	%	$\pm m$
Депресивний розлад	31,15	4,08	31,14	5,92
Тривожний розлад	26,22	5,63	19,67	5,08
ОКР	-	-	9,83	3,81
СДУГ	29,5	5,83	8,19	3,51
Епілептичний розлад	3,27	2,27	1,63	1,62

Плотність коморбідних психічних розладів була однаковою, як серед низькофункціональних так і високофункціональних ($IQ > 70$) пацієнтів.

Не беручи до уваги різницю показників, дані дослідження дозволяють припустити подібність спектрів коморбідних психічних розладів у підлітків та дорослих хворих з РАС.

Медико-соціальна допомога повнолітнім з РАС.

Медико-соціальна допомога підліткам та дорослим повинна надаватися мультидисциплінарною командою фахівців з РАС, яка має включати: психіатрів; клінічних психологів; медсестер; логопедів; фахівців з трудотерапії; соціальних працівників; допоміжний персонал (наприклад, персонал, який забезпечує доступ до фінансових консультацій, житла, освітніх служб та роботи, і особистих і суспільних навичок безпеки).

Медико-соціальна допомога підліткам та повнолітнім з РАС повинна спиратися на стандартну психіатричну оцінку. Вона має включати напівструктуроване інтерв'ю з пацієнтом, людьми з групи його підтримки; оцінювання поведінки, рівня соціальної компетентності. Окремо мають бути оцінені рівень пізнавальних функцій (IQ), наявність коморбідних тривожних, депресивних, поведінкових розладів. Коморбідні розлади психіки, насамперед депресивні, порушення уваги, obsesivні розлади можуть більше ускладнювати порушення соціальної адаптації ніж симптоми безпосередньо аутичного спектра.

Медична та медико-соціальна допомога підліткам та дорослим з РАС повинна надаватися переважно в амбулаторних умовах. Стаціонарна спеціалізована допомога, якщо така потрібна, повинна мати місце у багатопрофільних лікарнях, спеціалізованих медичних центрах.

Медико – соціальною допомогою при РАС повинні бути ранні втручання у віці до 3 років (після включення пацієнта до групи ризику або діагностики у нього розладу), акцентованого на соціалізації та нав'язуванні комунікації, тренінгу соціальної компетенції в підлітковому віці, формуванні навичок самостійного життя з підтримкою після досягнення повноліття.

Дорослі та підлітки з РАС різного інтелектуального рівня потребують: групові та індивідуальні соціальні програми навчання, спрямовані на поліпшення соціальної взаємодії; групові та індивідуальні психосоціальні інтервенції, зосереджені на життєвих навичках; групові та індивідуальні структуровані програми дозвілля, з урахуванням інтересів та здібностей пацієнтів; втручання з керування гнівом; антивіктимізаційні втручання; програми підтримуваного працевлаштування.

Якщо відповідь на психосоціальні інтервенції відсутня або обмежена, можливе поєднання психосоціальних втручань з використанням психотропних лікарських засобів, відповідно до вимог клінічного протоколу.

При порушеннях активності, уваги та гіперкінетичній симптоматиці мають застосовуватись стимулянти (метилфенідат і атомоксетин). При коморбідних епілепсіях – протиепілептичні препарати (солі вальпроєвої кислоти, ламотриджин, левитирацетам, топирамат). При супутніх обсесях, депресіях, при наполегливих аутоstimуляціях та виражених стереотипіях у повнолітніх пацієнтів застосовують селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну (СИЗС).

Всі види допомоги мають бути скеровані на основні симптоми, коморбідні емоційно-поведінкові розлади, психічну і соматичну патологію.

Не менш важливе місце посідає профілактика виникнення РАС. Профілактика виникнення розладів загального розвитку має на увазі проведення моніторингу психомоторного розвитку дитини до трьох років, яка має фактори ризику порушень психомоторного розвитку.

Після встановлення діагнозу та призначення лікувальних заходів потрібно проводити моніторинг виконання індивідуальних програм реабілітації, фармакологічного лікування, побічних ефектів та ускладнень.

Обов'язковим є диспансерне спостереження пацієнтів з РАС. Під час диспансеризації проводиться моніторинг асоційованих з РАС захворювань, нівелюються фактори ризику несприятливого перебігу РАС.

ВИСНОВКИ

1. В роботі наведено теоретичне обґрунтування і вирішення актуальної науково-практичної задачі, що полягала у розробці принципів надання комплексної медико-соціальної допомоги пацієнтам з РАС, на основі дослідження їх клініко-психопатологічних особливостей, показників соціального функціонування, віку первинної діагностики та якості соціальної підтримки, клінічного патоморфозу розладу.

2. Клініко-динамічні особливості перебігу первазивних порушень розвитку (розладів аутистичного спектра) та ендогенно-процесуальних захворювань (розладів спектра шизофренії), віковий патоморфоз клінічних проявів, особливості

формування когнітивного дефіциту та соціальної дезадаптації дозволяють розмежувати ці розлади, як в дитячому так і в дорослому віці.

2.1 Рівень когнітивного функціонування визначався набутою соціальною компетентністю і зростав з віком. При шизофренії когнітивний дефіцит збільшувався з віком, що супроводжувалося втратою навичок соціальної компетентності та погіршенням соціальної інклюзії.

На відміну від групи шизофренії, де рівень когнітивного функціонування мав слабкий кореляційний зв'язок із рівнем соціального благополуччя хворих ($R = 0,472$; $p < 0,05$), при первазивних порушеннях розвитку не встановлена залежність соціального функціонування від IQ, навіть в тих випадках, де інтелект був значно нижчим за норму (< 70).

2.2 Рівень соціального функціонування хворих із шизофренією мав прямі кореляційні зв'язки з раннім початком захворювання ($R = 0,839$; $p < 0,001$) та безперервністю антипсихотичної терапії ($R = 0,972$; $p < 0,001$).

2.3 Вираженість психопатологічної симптоматики за PANSS була вищою при шизофренії ніж при РАС. За позитивними симптомами $20,34 \pm 0,2$ проти $10,48 \pm 0,1$ ($p < 0,001$); за негативними $29,99 \pm 0,2$ проти $20,42 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

2.4 Хворі з розладами аутистичного спектра та спектра шизофренії потребують відмінних стратегій лікування та реабілітації, мають різні прогнози щодо соціальної адаптації.

3. Встановлено, що при досягнення повноліття пацієнтами з РАС спостерігається достовірно значуща редукція симптоматики аутистичного спектра: на $10,43 \pm 3,91$ % ($p < 0,001$) порушень соціальної реципрокності; на $5,23 \pm 2,85$ % ($p < 0,001$) порушень комунікації; на $11,02 \pm 4$ % ($p < 0,001$) повторюваної поведінки. Зменшення вираженості специфічної для первазивних порушень розвитку симптоматики супроводжується зростанням рівня соціального функціонування.

4. Доведено вплив віку первинної діагностики та початку терапії на тяжкість симптоматики РАС та рівень соціального функціонування у повнолітніх хворих.

4.1 Рання діагностика та терапія з використанням методів «відновлюваного онтогенезу» позитивно корелюють з рівнем соціального функціонування ($R = 0,832$; $p < 0,001$; $R = 0,943$; $p < 0,001$).

4.2 Рівень соціального функціонування пацієнтів з РАС мав зворотню кореляцію з пізнім віком діагностики ($R = -0,421$; $p < 0,001$) та терапією в дитячому віці нейролептичними препаратами ($R = -0,573$; $p < 0,001$).

5. За результатами багатовимірного кореляційного аналізу доведено виражений взаємозв'язок між якістю соціальної підтримки та рівнем соціального функціонування повнолітніх пацієнтів з РАС ($R = 0,981$; $p < 0,001$).

6. Визначені та науково обгрунтовані принципи комплексної медико-соціальної допомоги повнолітнім хворим на РАС.

6.1 Медико-соціальна допомога підліткам та дорослим з РАС повинна надаватися переважно в амбулаторних умовах мультидисциплінарною командою фахівців; включати первинну профілактику в групах специфічного ризику, ранні

інтервенції, скринінг розвитку та його корекцію з використанням методу відтвореного онтогенезу, тренінги соціальної компетентності та комунікації.

6.2 Профілактика повинна бути спрямована на нівелювання факторів ризику несприятливого перебігу РАС, виявлення і терапію супутніх соматичних та неврологічних захворювань.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Літвінов О.О. Розлади спектру аутизму у дорослих / О.О. Літвінов // Архів психіатрії. – 2013. – № 4(75). – С. 78 – 80.
2. Літвінов О.О. Віковий поліморфізм при первазивних порушеннях розвитку / О.О. Літвінов // Архів психіатрії. – 2014. – № 1 (76). – С. 28 – 35. Літвінов О.О.
3. Літвінов О.О. Первазивні порушення розвитку та шизофренія: аспекти диференційної діагностики / О.О. Літвінов // Архів психіатрії. – 2014. – № 2 (77). – С. 96 – 99.
4. Літвінов О.О. Розлади спектру аутизму у дорослих / О.О. Літвінов // Вісник асоціації психіатрів України. – 2014. – № 2 – 3. – С. 36 – 39.
5. Літвінов О.О. Особливості клінічного перебігу розладів аутистичного спектру в різних вікових групах / О.О. Літвінов // Архів психіатрії. – 2015. – № 2 (81). – С. 99 – 103.
6. Літвінов О.О. Клініко – динамічні особливості розладів аутистичного спектра у повнолітніх / О.О. Літвінов // Ліки України. – 2015. – № 4 (25). – С. 108 – 110.
7. Соціальна та медична допомога хворим на аутизм в дорослому віці (вітчизняні реалії та світовий досвід) / О.О. Літвінов, І.А. Марценковський // Здоров'я України. – 2013. – № 4 (27). – С. 42 – 43.
8. Літвінов О.О. Розлади спектру аутизму у підлітків та дорослих / О.О. Літвінов // Нейроньюс. – 2014. – № 1 (56). – С. 2 – 3.
9. Літвінов О.О. Розлади спектру аутизму у підлітків та дорослих / О.О. Літвінов // «Очерки детской психиатрии. Аутизм», Здоров'я України. Медичні журнали. – Київ, 2014. – С. 187 – 191.
10. Літвінов О.О. Розлади аутистичного спектра та ендогенно – процесуальна патологія: тільки факти / О.О. Літвінов // Архів психіатрії. – 2015. – № 3 – 4 (82 – 83). – С. 34 – 40.
11. Літвінов О.О. Клінічний поліморфізм первазивних порушень розвитку у підлітків та дорослих / О.О. Літвінов // Нейроньюс. – 2015. – № 6 (70). – С. 56 – 58.
12. Літвінов О.О. Особливості клінічного перебігу та соціальної дезадаптації при первазивних порушеннях розвитку у повнолітніх. Диференціація із шизофренією / О.О. Літвінов // Архів психіатрії. – 2015. – № 2 (81). – С. 128.

АНОТАЦІЯ

Літвінов О.О. Клініко – психопатологічні та соціально – психологічні особливості розладів аутистичного спектра у повнолітніх. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.16 – психіатрія. – Державна установа «Науково-дослідний інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України», Київ, 2019.

Проведено комплексне порівняльне дослідження 92 підлітків та повнолітніх хворих з розладами аутистичного спектру (РАС) та шизофренією.

Група хворих на шизофренію характеризувалася продуктивною та негативною симптоматикою та ознаками дисгармонійного дефіциту психічних функцій. У структурі первазивних розладів переважали есенціальні соціально-комунікативні, сенсорно-моторні та специфічні перцептивні порушення.

В підлітковому віці у пацієнтів з РАС, в більшій мірі, переважали комунікативно – мовленнєві порушення. У дорослих хворих мало місце зниження якості соціальних ініціатив, на тлі емоційно-поведінкових порушень.

На відміну від групи шизофренії, де рівень когнітивного функціонування мав слабкий кореляційний зв'язок із рівнем соціального благополуччя хворих ($R = 0,472$; $p < 0,05$), при первазивних порушеннях розвитку не встановлена залежність соціального функціонування від IQ.

Доведено виражений взаємозв'язок між якістю соціальної підтримки та рівнем соціального функціонування хворих з РАС ($R=0,981$; $p < 0,001$).

Медико-соціальна допомога підліткам та дорослим з РАС повинна надаватися переважно в амбулаторних умовах мультидисциплінарною командою фахівців; включати первинну профілактику в групах специфічного ризику, ранні інтервенції, скринінг розвитку та його корекцію, тренінги соціальної компетентності та комунікації.

Ключові слова: розлади аутистичного спектра, шизофренія, психопатологія, підлітки, повнолітні, соціальна взаємність, комунікація, соціально-адаптивна поведінка.

АНОТАЦІЯ

Литвинов А.А. Клинико – психопатологические и социально – психологические особенности расстройств аутистического спектра у совершеннолетних. – На правах рукописи.

Дисертація на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – психиатрия. – Государственное учреждение «Научно-исследовательский институт психиатрии Министерства здравоохранения Украины», Киев, 2019.

Проведено комплексное сравнительное исследование 92 подростков и совершеннолетних пациентов с расстройствами аутистического спектра (РАС) и шизофренией. В ходе исследования изучен клинический полиморфизм данных расстройств и особенности социального функционирования пациентов с РАС в разных возрастных группах.

Выявлены концептуальные различия в структуре полиморфных психопатологических образований РАС и эндогенно-процессуальной патологии. Группа больных шизофренией характеризовала себя преимущественно продуктивной

психотической и негативной симптоматикой и признаками дисгармоничного дефицита психических функций. В структуре первазивных расстройств преобладали эссенциальные социально-коммуникативные, сенсорно-моторные и специфические перцептивные нарушения.

Результаты исследования указали на предрасполагающую роль средовых и онтогенетических факторов, как предикторов риска возникновения РАС, которые определили соответственно $91,80 \pm 3,51$ % и $29,50 \pm 5,83$ % удельного веса влияния.

С точки зрения возрастных особенностей рандомизированных пациентов, клиническая типология РАС проявилась гетерогенной группой психических нарушений. В подростковом возрасте, в большей мере, преобладали коммуникативно-речевые нарушения, которые, совместно с нарушениями поведения, вели к снижению уровня адекватности социального реагирования и ухудшению социальной интеграции. У взрослых имело место снижение качества социальных инициатив, на фоне эмоционально-поведенческих нарушений, при относительно нормальном уровне коммуникации.

В отличие от группы шизофрении, где уровень когнитивного функционирования имел слабую корреляционную связь с уровнем социального благополучия пациентов ($R = 0,472$; $p < 0,05$), при первазивных нарушениях развития не установлена зависимость социального функционирования от IQ.

Доказана выраженная взаимосвязь между качеством социальной поддержки и уровнем социального функционирования больных с РАС ($R=0,981$; $p < 0,001$).

Использование прикладного математического анализа позволило найти зависимость уровня адаптации от возраста пациентов с РАС. Адаптационный потенциал был ниже, чем старше были пациенты, хотя степень тяжести клинических проявлений РАС нивелировалась при взрослении респондентов.

С помощью ранговой корреляции по Спирмену доказана выраженная взаимосвязь между качеством социальной поддержки и уровнем социального функционирования рандомизированных пациентов с РАС ($R=0,981$; $p < 0,001$). Улучшение качества социализации пациентов происходило с повышением уровня поддержки.

Определены и научно обоснованы принципы медико-социальной помощи подросткам и взрослым с РАС. Медико-социальная помощь должна оказываться в амбулаторных условиях мультидисциплинарной командой специалистов, включать скрининг развития и его коррекцию, тренинги социальной компетентности и коммуникации. Психосоциальные интервенции при РАС должны проходить в рамках когнитивно-поведенческой терапии. Если психосоциальные вмешательства не эффективны, возможно использование комбинированного метода объединения интервенций с антипсихотическими препаратами. Диспансеризация должна быть направлена на нивелирование факторов риска неблагоприятного течения РАС, выявление и терапию сопутствующих соматических и неврологических заболеваний.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, шизофрения, психопатология, подростки, совершеннолетние, социальная взаимность, коммуникация, социально-адаптивное поведение.

ABSTRACT

Litvinov A.A. Clinical - psychopathological and social - psychological characteristics of autism spectrum disorders in adults. - On the rights of the manuscript.

The dissertation for the degree of the candidate of medical sciences in specialty 14.01.16 – psychiatry. – State Enterprise «Scientific-Research Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine», Kiev, 2019.

A comprehensive comparative study of 92 adolescents and adults with autism spectrum disorders (ASD) and schizophrenia examined clinical polymorphism and futures of the social functioning of patients in different age groups.

Cohort of schizophrenia manifested itself primarily by psychotic symptoms or by the deficits of the mental functions. In the structure of pervasive disorders prevailed essential social communicative, sensoric-motoric and perceptual disturbances.

The adolescents mostly dominated in communicative and speech violations. Adults showed a decline of the quality of social initiatives, on a background of emotional and behavioral disorders with intermediate level of the communication.

It was determined that the IQ-level of the patients with ASD was a predictor just of the cognitive functioning in both age groups, but not of the social functioning.

It's proved strong interconnection between the quality of social support and the level of the social functioning of randomized patients with ASD ($R = 0,981$; $p < 0.001$). Improving the quality of socialization of patients occurred with higher level of support.

Scientifically grounded and improved the principles of the medical and social care for patients with ASD in adulthood. It is necessary to provide screening of the any developmental disorders and organize early interventions. Psychosocial intervention in ASD should have a form of the cognitive-behavioral therapy.

Keywords: autism spectrum disorders, schizophrenia, psychopathology, adolescents, adults, social reciprocity, communication, social and adaptive behavior.

Підписано до друку 23.01.2019р. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Ум. друк. арк.0,9.
Наклад 100 прим. Зам. № 0123/5-19.

Надруковано з готового оригінал-макету у друкарні ФОП В. В. Петров
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.
Запис № 2480000000106167 від 08.01.2009 р.
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к.137, тел. (057)78-17-137.
e-mail: bookfabrik@mail.ua