

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ - СКОПЈЕ  
ФИЛОЗОФСКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ  
ИНСТИТУТ ЗА ДЕФЕКТОЛОГИЈА

Владимир Е. Трајковски

**ИМУНОГЕНЕТСКИ АНАЛИЗИ КАЈ ЛИЦА СО АУТИЗАМ  
ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА**

- докторска дисертација -

Скопје, 2002 година

*Ментор:*

Проф. д-р Мирко Ж. Спирски

Институт за имунобиологија и хумана генетика, Медицински факултет, Скопје

*Членови на комисијата за одбрана:*

1. Проф. д-р Мирко Ж. Спирски

Институт за имунобиологија и хумана генетика, Медицински факултет, Скопје;

2. Проф. д-р Драгослав Копачев

Институт за дефектологија, Филозофски факултет, Скопје;

3. Проф. д-р Љупчо Е. Ајдински

Институт за дефектологија, Филозофски факултет, Скопје;

4. Доц. д-р Кристин Василевска

Институт за епидемиологија со биостатистика и медицинска информатика, Медицински факултет, Скопје;

5. Проф. д-р Драган Нинковиќ

Дефектолошки факултет, Универзитет во Белград, Белград.

*Датум на одбраната:*

*Датум на промоцијата:*

*Наука на која се стекнува тезата:* дефектологија

*На мое̑о̑ њочии̑увано семејсѡво и  
сии̑е висѡински вљубеници во наука̑а*

# БЛАГОДАРНОСТ

Во овој дел сакам да се заблагодарам на сите оние кои што на некој начин помогнаа во изработката на оваа докторска дисертација .

Особена благодарност му должам на мојот драг и почитуван ментор проф .д р Мирко Сипроски , кој несебично го одвојуваше своето време за давање бројни совети и континуирано ми помагаше во сите делови од изработката на овој труд .

Изразувам голема благодарност на рецензентската комисија во состав : проф .д р Мирко Сипроски , проф .д р Драгослав Кочанев , проф .д р Вукто Арѓински , доц .д р Кристина Василевска и проф .д р Драган Нинковиќ .

На колегите од Институтот за имунологија и хумана генетика им благодарам за помошта во изработката на анализите на крвта и за тоа што ми овозможија одлични услови за работа на Институтот во изминатите три години .

Им благодарам на колегите од Институтот за дефектологија за пријателството и стимулативната работна атмосфера .

На вработените во Заводот за ментално здравје и Заводот за рехабилитација на слух , говор и глас од Скопје им укажувам искрена благодарност за помошта во селектирањето на примерокот и овозможените просторни услови при земањето на крвта .

Министерството за образование и наука на Р. Македонија одигра огромна улога во оваа дисертација преку финансирањето на 2 научно - истражувачки проекти и затоа од сè срце му благодарам .

На доц .д р Кристина Василевска и должам голема благодарност за укажаната континуирана помош во методолошко статистичкото обмислување на овој труд .

Му се заблагодарувам на неодамна починатиот проф .д р Анастас Лакоски за позитивната рецензија на пријавата на докторската дисертација .

Едно големо благодарам на Ратко за коректурата и лектиурата на текстовите и на Дуле за укоритување на примероците .

Дружењето со долгогодишните пријатели ми влеваше доволнителна енергија да го издржам најороти во работата .

На крај , бескрајна благодарност им должам на членовите на моето потесно семејство за сè она што го сторија во изминатите години за мене , давајќи ми храброст и љубов да истраам со секојдневните проблеми со кои што се среќавав при изработката на овој докторски труд .

Септември , 2002год ., Скопје

Владимир Трајковски

## СОДРЖИНА

1.	ИЗВАДОК .....	8
2.	ABSTRACT .....	10
3.	ВОВЕД .....	12
4.	ТЕОРЕТСКИ ОСНОВИ .....	14
4.1	Дефиниција и класификација на аутизмот.....	14
4.2	Клинички карактеристики на аутизмот.....	17
4.2.1	Нарушувања во социјалната интеракција.....	17
4.2.2	Нарушувања во комуникацијата.....	18
4.2.3	Нарушувања во имагинацијата.....	18
4.2.4	Нарушена когнитивност.....	19
4.2.5	Нарушени сензомоторни симптоми.....	19
4.3	Дијагностика на аутистичниот синдром.....	20
4.3.1	Општи насоки во дијагностиката.....	20
4.3.2	ICD-10 дијагностички критериуми за аутистичното нарушување .....	21
4.3.3	DSM-IV дијагностички критериуми за аутистичното нарушување.....	22
4.3.4	Имунодијагностика на аутизмот .....	24
4.3.4.1	Мозочни автоантитела.....	24
4.3.4.2	Цитокински профил.....	24
4.3.4.3	Вирусна серологија.....	24
4.3.4.4	Антинуклеарни антитела.....	24
4.3.5	Дијагностички тестови со уште недокажана вредност.....	25
4.3.6	Дефектолошка дијагностика .....	25
4.4	Диференцијална дијагноза на аутизмот .....	26
4.5	Епидемиолошки карактеристики на аутизмот .....	26
4.6	Етиологија и патогенеза на аутизмот .....	29
4.6.1	Поврзаноста на аутизмот со болести и синдроми .....	30
4.6.2	Генетика на аутизмот .....	31
4.6.3	Структура на ХЛА молекулите и гените .....	32

4.6.4	Асоцијација на аутизмот со ХЛА.....	35
4.6.5	Имунолошки нарушувања кај аутизмот.....	37
4.6.5.1	Автоимуноста и аутизмот .....	38
4.6.5.1.1	Т клетки .....	38
4.6.5.1.2	Имуноглобулини .....	42
4.6.5.1.3	Мајчинско фетална толеранција и имунореактивност .....	44
4.6.5.2	Типови на имунолошка дефициентност што се среќаваат кај аутизмот.....	45
4.6.5.2.1	Миелопероксидазна дефициенција.....	45
4.6.5.2.2	Тешки комбинирани имунодефицентни заболувања (ТКИЗ).....	45
4.6.5.2.3	Селективен ИгА недостаток .....	45
4.6.5.2.4	Недостаток на ИгГ поткласите .....	46
4.6.5.2.5	Дефицит на комплементот .....	46
4.6.5.3	Глиотоксини и други имунотоксини од габите и фунгите како причина за аутизам .....	46
4.6.5.4	Алергии и аутизам .....	48
4.6.6	Биохемиски и други метаболни нарушувања кај аутизмот .....	50
4.7	Третман на аутизмот.....	51
5.	ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ .....	52
6.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ.....	53
6.1	Дефинирање на примерокот .....	53
6.2	Дефинирање на методологијата на работа.....	53
6.3	Место и време на истражувањето .....	54
6.4	Статистичка обработка на податоците .....	54
7.	РЕЗУЛТАТИ .....	56
7.1	Резултати од епидемиолошката анализа .....	56
7.2	Резултати од имуногенетската структура кај лицата со аутизам .....	72
7.3	Плазма концентрација на имуноглобулинските класи и поткласи .....	80
7.4	Плазма концентрација на специфичните алергични антитела .....	83
8.	ДИСКУСИЈА .....	87
8.1	Епидемиолошки особености на аутизмот .....	87

---

8.1.1	Преваленција.....	87
8.1.2	Пол.....	89
8.1.3	Возраст.....	89
8.1.4	Имигрантски статус.....	89
8.1.5	Социјално-економски статус.....	90
8.1.6	Сезона на раѓање.....	91
8.1.7	Морталитет.....	91
8.1.8	Други демографски карактеристики.....	91
8.1.9	Податоци за бременоста.....	92
8.1.10	Податоци за породувањето.....	92
8.1.11	Компликации во перинаталниот период.....	93
8.1.12	Исхрана на децата со аутизам.....	93
8.1.13	Развој на говорот.....	94
8.1.14	Моторика.....	94
8.1.15	Контрола на сфинктери.....	95
8.1.16	Образование на децата со аутизам.....	95
8.1.17	Минати и други асоцирани заболувања.....	96
8.1.18	Вакцинација и реакција на вакцинирањето.....	99
8.1.19	Протокол за родителите.....	100
8.2	Имуногенетска структура кај лицата со аутизам.....	101
8.3	Плазма концентрација на имуноглобулинските класи и поткласи.....	104
8.4	Асоцираност на алергените од храна со аутизмот.....	106
9.	ЗАКЛУЧОЦИ.....	110
10.	ПРИЛОЗИ.....	112
10.1	Прилог протокол за лицата со аутизам.....	112
10.2	Прилог протокол за родители.....	116
11.	ЛИТЕРАТУРА.....	117
12.	АВТОБИОГРАФИЈА.....	133

## 1. ИЗВАДОК

Трајковски Владимир. **Имуногенетски анализи кај лица со аутизам во Република Македонија**. Филозофски факултет, Скопје, 2002;

(Мак)

(Институт за дефектологија, Филозофски факултет, Скопје);

Аутизмот претставува широк континуум на поврзани когнитивни и невробихејвиорални нарушувања, вклучувајќи три карактеристики: нарушувања во социјализацијата, нарушувања во вербалната и невербалната комуникација и рестриктивни и репетитивни шеми на однесување.

Цели во оваа докторска дисертација се: анализирање на демографската структура на лицата со аутизам, креирање база на податоци за лицата со аутизам, ХЛА-ДНК типизација на лицата со аутизам и нивните семејства, одредување на нивото на имуноглобулински класи и поткласи во серумот и испитување на специфични алергични противтела.

Во периодот од април 2000 до април 2002 година беа анализирани 39 лица со аутизам, од кои крв беше земена од 35 лица, и од 22 нивни браќа/сестри, 27 мајки, 23 татковци, како и од 98 здрави роднински неповрзани лица (контролна група). Истражувањето претставува ретроспективна студија. Во обработката на пациентите употребен е епидемиолошко-имунолошкиот метод на работа. Имуногенетските и имунолошките анализи беа организирани и спроведени во лабораториите на Институтот за имунобиологија и хумана генетика при Медицинскиот факултет во Скопје. Беше земена по 10 мл крв со помош на стандардна венепункција во вакутејнери со ЕДТА ( $K_3$ ), а во времето на земање на крвта ниту едно од лицата со аутизам не земаше лекови или антипсихотици. Плазма примероците беа одвоени со центрифугирање на крвта и замрзнати на  $-20^{\circ}C$  се додека не беа започнати анализите. ХЛА-ДНК типизацијата е направена со високо резолутивните техники: RLS (Reverse Line Strip) за класа I гените, и SBT (Sequencing-based Typing) за класа II гените. Серумските имуноглобулински класи и поткласи се определени имунонефелометриски на автоматизиран Dade-Behring Nephelometer Analyzer. Серумските специфични алергени од храната се определувани со автоматскиот имунофлуоресцентен апарат со цврста фаза Pharmacia UniCAP 100. Статистичката анализа е направена со: дескриптивно статистички мерки како што се средна вредност, медијана, стандардна девијација и проценти на структура. Разликите меѓу нумеричките варијабли се анализирани со Student-ов t-тест. Непараметриските тестови на Колмогоров-Смирнов, Mann-



Whitney Kruskal-Wallis-овиот тест беа користени при асиметрична статистичка дистрибуција.

Со анализа на добиените резултати се заклучи дека преваленцијата на аутизмот во РМ изнесува 0.25 лица на 10.000 жители и машкиот пол е 2.5 пати почесто застапен од женскиот. Болестите на мајката во тек на бременоста и патолошкиот тек на истата се ризик фактори за развој на синдромот ( $p = 0.04$ ). Времетраењето на доењето и предвременото одбивање на мајчиното млеко се сигнификантно асоцирани со појавата на аутизмот ( $p < 0.01$ ). Утврдено е дека повозрасните родители имаат поголема шанса да имаат дете со аутизам ( $p < 0.001$ ). Имуногенетските анализи на лицата со аутизам покажаа дека ХЛА-Ц\*03 ( $p=0.03$ ) и ХЛА-ДРБ1\*01 ( $p = 0.012$ ) алелите се издвојуваат како асоцирачки фактори во појавата на аутизмот. Плазма концентрацијата на подкласата ИгГ4 имуноглобулини е сигнификантно покачена кај лицата со аутизам ( $p < 0.02$ ). Плазма концентрацијата на ИгГ противтелата против алфа-лакталбуминот, бета-лактоглобулинот и казеинот е статистички значајно повисоко кај лицата со аутизам во однос на родителите ( $p < 0.001$ ). Концентрација на ИгГ противтелата кон глијадинот кај лицата со аутизам беше статистички значајно повисока од таа на татковците и мајките ( $p < 0.04$ ). Средната вредност на плазма концентрацијата на ИгА противтелата против бета лактглобулинот кај лицата со аутизам се покажа статистички значајно повисоко од нивните браќа и сестри ( $p < 0.05$ ). Нивото на казеинските ИгА противтелата кај аутистичната група се покажа статистички значајно повисоко во однос на контролната група на татковци и мајки ( $p < 0.01$ ) и браќа/сестри ( $p < 0.05$ ). Нивото на специфични алергични ИгЕ противтела против казеинот и бета-лактоглобулинот во серумот на аутистичните пациенти беше сигнификантно повисоко отколку кај нивните браќа/сестри и нивните родители ( $p < 0.04$ ). Титарот на вкупните ИгЕ противтела беше статистички значајно повисок кај лицата со аутизам за разлика од мајките ( $p<0.04$ ), браќата и сестрите ( $p < 0.02$ ).

Детектирањето на асоцијацијата со двете ХЛА алели кај нашите лица со аутизам отвора нови димензии за натамошни истражувања во семејствата и евентуална примена на оваа методологија во генетското советување. Утврдените имунолошки и алерголошки нарушувања се само можност повеќе за спроведување на имунодијагностиката, имунотерапијата, како и започнување на третман со диета без алергенските продукти од храната во Република Македонија.

**Индексни зборови: аутизам, имуногеника, ХЛА-ДНК типизација, специфични алергиски противтела, имуноглобулини, Република Македонија.**

## 2. ABSTRACT

Trajkovski Vladimir. Immunogenetic Analyses In Persons With Autism In The Republic Of Macedonia. Faculty of Philosophy, Skopje, 2002;

(Eng)

(Institute of Defectology, Faculty of Philosophy, Skopje)

Autism is wide continuum of connected cognitive and neurobehavioral disorders, including three features: impairments in socialization, impairments in verbal and nonverbal communication, and restrictive and repetitive patterns of behavior.

The aims in this doctoral dissertation are: analyzing the demographic structure of persons with autism, creating data base for persons with autism, concerning HLA-DNA typization of persons with autism and their families, to found the serum level immunoglobulin classes and subclasses, and examination of specific allergic antibodies.

Thirty nine persons with autism have been analyzed, from 35 persons blood was taken, such as their brothers/sisters and parents (control group) in the period between the April 2000 to the April 2002 year. The survey is retrospective study. Epidemiological and immunological method of working is used in the data analyses of patients. Immunogenetic and immunological analyses have been organized and made at the laboratories of the Institute of Immunobiology and Human Genetics, Medical Faculty in Skopje. Ten milliliters of venous blood was drawn from each donor by the standard venipuncture in vacutaners with EDTA (K<sub>3</sub>). At the time of blood drawing, none of autistic children were receiving any medication or antipsychotic drug. Plasma samples were separated by centrifugation and stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  till the determination. HLA DNA typing was performed with high resolute techniques using a Reverse Line Strip method (RLS) for class I genes, and the Sequencing Based Typing method (SBT) was used for typing of class II genes. Serum immunoglobulin classes and subclasses are determined immunonephelometric by automated Dade-Behring Nephelometer Analyzer. Serum specific food allergens are determined by Pharmacia UniCAP 100 in vitro automated solid phase immunofluorescence. Statistical analysis is made by descriptive statistical measure such as: mean, median, standard deviation, and percentages. Differences between numeric variables are analyzed with Student t-test. Nonparametric tests of Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney, and Kruskal-Wallis tests have been used in asymmetric statistical distribution.

With the analyze of the results was concluded that the prevalence rate of autism in Macedonia is 0.25 persons on 10.000 citizens and in males it is 2.5 times more frequent then

in females. The diseases of pregnant mother and pathological pregnancy are risky factors for the development of syndrome ( $p = 0.04$ ). The nursing duration and the premature refusing a breast milk are significantly associated with autism ( $p < 0.01$ ). It was established that older parents have more chance to have a child with autism ( $p < 0.001$ ). Immunogenetic analyses in autistic persons shows that HLA-C\*03 ( $p = 0.03$ ) and HLA-DRB1\*01 ( $p = 0.012$ ) alleles are possible predictors for autism. Plasma concentration of IgG4 subclass immunoglobulin is significantly higher in persons with autism ( $p < 0.02$ ). Statistically significant higher plasma concentration of IgG antibodies against alfa-lactalbumin, beta-lactoglobulin and casein is found in autistic persons compared to their parents ( $p < 0.001$ ). The concentration of IgG gliadin antibodies in autistic persons was found to be higher compared to their mothers and fathers which is statistically significant ( $p < 0.04$ ). Plasma concentration of specific allergic IgA antibodies against beta-lactoglobulin in persons with autism is significantly higher compared to brothers and sisters ( $p < 0.05$ ). The level of casein IgA antibodies in autistic group was significantly higher compared with those of their mothers and fathers ( $p < 0.01$ ) and brothers/sisters ( $p < 0.05$ ). The level of casein and beta-lactoglobulin specific allergic IgE antibodies in the serum of autistic patients was significantly higher compared with those of their brothers/sisters and their parents ( $p < 0.04$ ). The level of total IgE antibodies was statistically significant higher in autistic persons compared to their mothers ( $p < 0.04$ ) and their brothers/sisters ( $p < 0.02$ ).

Detecting of association with both HLA alleles in our autistic persons opens new frontiers for further researching in the families and possible application of this methodology in genetic counseling. The established immunological and allergological disturbances give more opportunities for realization of immunodiagnostic, immunotherapy, and starting a diet without allergic products from the food in Republic of Macedonia.

**Index terms: autism, immunogenetics, HLA-DNA typization, specific allergic antibodies, immunoglobullins, Republic of Macedonia.**

## ABSTRACT

Trajkovski Vladimir. Immunogenetic Analyses In Persons With Autism In The Republic Of Macedonia. Faculty of Philosophy, Skopje, 2002;

(Eng)

(Institute of Defectology, Faculty of Philosophy, Skopje)

Autism is a wide continuum of connected cognitive and neurobehavioral disorders, including three features: impairments in socialization, impairments in verbal and nonverbal communication, and restrictive and repetitive patterns of behavior.

The aims in this doctoral dissertation were: analyzing the demographic structure of persons with autism, creating data base for persons with autism, HLA-DNA typing of persons with autism and their families, to determine the serum level immunoglobulin classes and subclasses, and to examine specific allergic antibodies.

Thirty nine persons with autism have been analyzed, from 35 persons blood was taken, such as their brothers/sisters and parents (control group) in the period between the April 2000 to April 2002. The survey is a retrospective study. Epidemiological and immunological methods were used in the data analyses of patients. Immunogenetic and immunological analyses have been organized and made at the laboratories of the Institute of Immunobiology and Human Genetics, Medical Faculty in Skopje. Ten milliliters of venous blood was drawn from each donor by the standard venipuncture in vacutaners with EDTA (K<sub>3</sub>). At the time of blood drawing, none of autistic children were receiving any medication or antipsychotic drug. Plasma samples were separated by centrifugation and stored at -20<sup>0</sup>C till the testing. HLA DNA typing was performed with high resolute techniques using a Reverse Line Strip method (RLS) for class I genes, and the Sequencing Based Typing method (SBT) was used for typing of class II genes. Serum immunoglobulin classes and subclasses are determined immunonephelometric by automated Dade-Behring Nephelometer Analyzer. Serum specific food allergens are determined by Pharmacia UniCAP 100 in vitro automated solid phase immunofluorescence. Statistical analysis was made by descriptive statistical measure such as: mean, median, standard deviation, and percentages. Differences between numeric variables are analyzed with Student t-test. Nonparametric tests of Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney, and Kruskal-Wallis tests have been used in the case of asymmetric statistical distribution.

The results showed that the prevalence rate of autism in Macedonia is 0.25 persons on 10.000 citizens and in males it is 2.5 times more frequent then in females. The diseases of

pregnant mother and pathological pregnancy are risky factors for the development of the syndrome ( $p = 0.04$ ). The nursing duration and the premature refusing breast milk are significantly associated with autism ( $p < 0.01$ ). It was noted that older parents have more chance to have a child with autism ( $p < 0.001$ ). Immunogenetic analyses in autistic persons showed that HLA-C\*03 ( $p = 0.03$ ) and HLA-DRB1\*01 ( $p = 0.012$ ) alleles are possible predictors for autism. Plasma concentration of IgG4 subclass immunoglobulin is significantly higher in persons with autism ( $p < 0.02$ ). Statistically significant higher plasma concentration of IgG antibodies against alfa-lactalbumin, beta-lactoglobulin and casein is found in autistic persons compared to their parents ( $p < 0.001$ ). The concentration of IgG gliadin antibodies in autistic persons was found to be higher compared to their mothers and fathers which is statistically significant ( $p < 0.04$ ). Plasma concentration of specific allergic IgA antibodies against beta-lactoglobulin in persons with autism is significantly higher compared to brothers and sisters ( $p < 0.05$ ). The level of casein IgA antibodies in autistic group was significantly higher compared with those of their mothers and fathers ( $p < 0.01$ ) and brothers/sisters ( $p < 0.05$ ). The level of casein and beta-lactoglobulin specific allergic IgE antibodies in the serum of autistic patients was significantly higher compared with those of their brothers/sisters and their parents ( $p < 0.04$ ). The level of total IgE antibodies was statistically significant higher in autistic persons compared to their mothers ( $p < 0.04$ ) and their brothers/sisters ( $p < 0.02$ ).

Detecting of association with two HLA alleles in our autistic persons opens new frontiers for further researching in the families and possible application of this methodology in genetic counseling. The established immunological and allergological disturbances give more opportunities for realization of immunodiagnostic, immunotherapy, and starting a diet without allergic products from the food in Republic of Macedonia.

**Index terms: autism, immunogenetics, HLA-DNA typing, specific allergic antibodies, immunoglobullins, Republic of Macedonia.**

### 3. **ВОВЕД**

Аутизмот е едно од најтешките развојни нарушувања кое се јавува во најраното детство и го загрозува нормалниот развој на детето и неговата адаптација во социјалната средина.

Аутизмот, како сложен општествен проблем го поттикнува интересот кај голем број стручњаци и научници од целиот свет, а посебно неговата комплексност и сложеност бара истражување на етиологијата, карактеристиките, можностите за едукација, подобрување во третманот и рехабилитацијата на овие лица.

Поимот аутизам потекнува од грчкиот збор „*autos*“, што значи сам, или може да се преведе и како повлеченост во себе и егоистично битисување. Иако аутизмот како термин е создаден во 20-от век, за неговото постоење има податоци уште многу порано. Во духовното дело на Италијанската класика од Св. Францис наречено „Малите цвеќиња на Св. Францис“ на мошне сликовит начин е покажана аутистичната симптоматологија на свештеникот Џунипер. Но, до почетокот на 19-от век никој сериозно не започнал со проучување на лицата кои покажувале тријада на нарушувања. Тогаш во јануари 1801 година, на францускиот доктор Jean Marc Garpard Itard му било дадено да се грижи за момче на возраст од околу 12 години, кое било најдено како живее диво во шума (дивото момче од Ејверон). Во старите лексикони аутизмот се дефинира како дневно сонување или душевна болест со халуцинации.

Leo Kanner во својот прв труд во 1943 година во кој дава опис на нова клиничка појава која ја нарекол **инфантилен аутизам**, опишува една необична и различна појава од сето тоа што дотогаш јавноста била информирана, опишувајќи ја како „*фасцинант̄на необичност̄*“ (1).

Hans Asperger, автор кој во исто време ја проучувал оваа „*фасцинант̄на појава*“ прашува: „Дали сè тоа што продира длабоко во човековата тајна е мистерија и дали сето тоа е можно во потполност да се разбере?“ (2).

Првиот труд за аутизмот во Македонија го објавуваат Копачев и сор. во списанието „Македонски медицински преглед“, каде што даваат јасен приказ на едно дете со аутизам (3). Во трудот на Ајдински Децата со аутизам и потребата од организацијата на нивниот третман во Република Македонија од 1999 година е даден поширок осврт на семинарот под наслов „Аутизмот и другите детски

психози“, каде што е дискутирано за етиологијата, клиничката слика, дијагностиката, третманот и потребата за организирани облици на овој третман во Република Македонија (4). Во последните три години во нашата држава објавени се повеќе трудови од областа на аутизмологијата од неколку автори. Петров и сор. го објавуваат трудот Третман на децата со аутизам (5) и брошурата За децата со аутизам (6), каде што се опишани карактеристиките, поставувањето на дијагноза, преваленцијата и третманот на децата со аутизам. Копачев со соработниците се осврнува на невропсихолошкиот приод во третманот на деца со аутизам (7) и асоцираноста на аутизмот со туберозната склероза (8). Автоимуноста, имунодијагностиката и имунотерапијата на аутизмот се тема за обработка во два одделни труда на авторите Трајковски и Спироски (9,10). Конечно, прегледот на референците завршува со неколку самостојни трудови објавени од авторот на овие редови, каде што тој дава акцент на новините во медикаментозната терапија на аутизмот (11), правата на лицата со аутизам (12), информациите за аутизмот достапни на Интернет мрежата (13) и имуногенетските аспекти на аутизмот (14).

Во овој дел значајно е да се напомене дека во нашата држава паралелно со оваа докторска дисертација се изведуваат два научно-истаржувачки проекти за аутизмот, финансиски поддржани од Министерството за образование и наука на РМ во времетраење од три години. Имено, се работи за проектите под наслов: „Серумски имуноглобулини и специфични алергени од храна кај лица со аутизам во Република Македонија“ (Ајдински и сор., 2000) и „ХЛА-ДНК испитувања кај фамилии со аутизам во Република Македонија“ (Копачев и сор., 2001).

## 4. ТЕОРЕТСКИ ОСНОВИ

### 4.1. Дефиниција и класификација на аутизмот

Разгледувајќи ги библиографските единици може да се дојде до повеќе дефиниции на аутизмот во кои се открива неговата суштина, комплексноста на проблемот и хетерогеноста на клиничката слика.

Така, според Светската здравствена организација (СЗО), детскиот аутизам претставува первазивно развојно нарушување кое се дефинира со постоење на ненормален или оштетен развој кој се манифестира пред третата година од животот со карактеристичен облик на патолошко функционирање во сите три области на социјалните интеракции, во комуникациите и со повторувачко однесување (15).

Американската психијатриска асоцијација (АПА) во 1994 год. го дефинира аутизмот како широк континуум на поврзани когнитивни и невробихејвиорални нарушувања, вклучувајќи три карактеристики: нарушувања во социјализацијата, нарушувања во вербалната и невербалната комуникација и рестриктивни и репетитивни шеми на однесување (16).

Frith (1993) и Bauer (1995) велат дека аутизмот е тешка форма на група на нарушувања наречени первазивни развојни нарушувања (ПРН). ПРН се карактеризираат со нарушувања во социјалните и комуникациските вештини и со присуство на необични активности и интереси како што се: ритуали, стереотипии и лоши игровни вештини. ПРН се појавуваат како невролошки нарушувања со мултипно потекло и може да се појават заедно со други развојни нарушувања (ментална ретардација, синдром на хиперактивно дете и епилепсија) (17,18).

Во 1943 год. во публикацијата на Leo Kanner, тој опишува 11 деца со т.н. „инфантилен аутизам“ или во денешната литература може да се сретне како Канеров аутизам. Овие деца се карактеризирале со екстремна осаменост, лоши комуникации и отпор кон промени. Терминот „аутизам“ го позајмил од описот на шизофренија од познатиот психијатар Eugene Bleuler, каде што исто така се забележува повлеченост од реалниот свет, што е заедничка карактеристика за двата ентитета. Оваа врска со шизофренијата води до неправилен заклучок дека „инфантилниот аутизам“ е рана форма на ова нарушување.



Класификацијата како процес на воспоставување на ред помеѓу комплексните податоци, со помош на групирање на тие податоци во одредени категории и тоа врз основа на заедничките карактеристики ја олеснува комуникацијата помеѓу стручните лица. Ниту една класификација досега не ги опфатила потполно сите психички нарушувања во детството и младоста, ниту како такви посебно не ги издвојува.

Истражувањата на Kolvin (19) и Rutter (20) покажале дека децата со рана пројавност на психоза во детството биле различни од тие со доцна пројавност на симптоматологијата, а се разликувале и во фамилијарната историја, невролошката анамнеза и исходот од нарушувањето. Во исто време, Lorna Wing го комплетираше нејзиното епидемиолошко истражување на аутизмот во Кембервел, каде што мошне внимателно ја опишува субгрупата на деца со аутизам и слични состојби на аутизмот (21). Таа јасно укажува на врската меѓу аутизмот и менталната ретардација, а не меѓу аутизмот и шизофренијата. Wing исто така јасно ја формулира тријадата на нарушувања во социјализацијата, социјалната комуникација и социјалната игра. Оваа тријада подоцна е преведена во концептот за „первазивни развојни нарушувања“ (ПРН), кои што се карактеризираат со слична, но понекогаш и различна тријада. Терминот ПРН се користи во официјалниот класификационен систем на АПА од 1980 година. ПРН се сметаше како генерички назив кој што вклучуваше поголем број на различни состојби вклучувајќи го аутизмот, резидуалниот аутизам и атипичниот аутизам (22). Терминот ПРН упатува на идејата дека нарушувањата во социјализацијата, комуникацијата и играта ги исполнуваат сите аспекти на детскиот живот и произлегуваат од развојното нарушување. Во почетокот на осумдесеттите години терминот ПРН беше непознат и нерешливо прашање за многу клиничари и родители. Освен тоа, имаше значајна контроверзност со неаутистичните форми на ПРН кои што беа специфицирани (23).

Во 1987 година DSM-III класификацијата беше ревидирана во DSM-III-R и беа направени две главни промени со што дијагностичките критериуми за аутизмот беа проширени и опфатија поширока варијација во експресијата. Неаутистичните форми беа собрани во единствена категорија наречена **ПРН-НДН** или ПРН-„*неспецифицирани на друг начин*“ (24). Ова водело до зголемување на бројот на децата со дијагнозата аутизам и ПРН-НДН. На пример, во Велс стапката на преваленција на дијагностицирани деца со аутизам пораснала 2-3 пати (25).

Во 1944 година, Hans Asperger- Виенски педијатар, опишал група на деца кои исто така имале потешкотии во реципрочната социјална интеракција и кои покажувале течен говор, но со лоши конверзациски особини и кои развивале невообичаени интензивни интереси. Тој исто така го позајмил терминот аутизам од Bleuler и сугерирал дека овие деца имаат некој тип на нарушување на личноста и затоа го користел терминот „**аутистична психопатија**“ (26). Описот даден од Asperger не го предизвикал вниманието на психијатрите од англиското говорно подрачје, сè додека не се појавил трудот на Lorna Wing во 1981 година. Во тој труд (27), таа опишува адулти со “Asperger-ов синдром“ кои претходно имале дијагноза аутизам. Важно е да се напомене дека Wing не го користела терминот “Asperger-ов синдром“ како специфична дијагностичка категорија, туку како различна клиничка презентација на аутизмот кај адултите, т.е. кај тие кои покажувале подобри комуникациски способности.

Многу од родителите покажувале големо незадоволство со терминот ПРН-НДН, бидејќи не можеле да прифатат нивното дете да има некое „**неспецифично нарушување**“. Тие фактички барале нешто посспецифично што ќе им ги објасни развојните потешкотии на нивните деца и ќе им даде поконкретен план за интервенција. Стручњаците и истражувачите кои го употребувале терминот ПРН сакале да упатат на една генеричка група на нарушувања од која аутизмот е само еден тип. Така, и во ставовите на многу родители, аутизмот и ПРН станале меѓусебно исклучувачки дијагностички категории.

Во исто време, одредени студии објавиле модели на симптоматологија кај Asperger-овиот синдром, атипичниот аутизам и дезинтегративното нарушување, кои се разликувале од тие кај аутизмот (28,29). Овие нарушувања заедно со Rett-овиот синдром се прикажани како други типови на ПРН во најновата DSM-IV класификација (16). Терминот ПРН-НДН се задржува и укажува на атипичен аутизам.

Szatmari (23) укажува на недостатоци во постоечкиот систем на класификација на ПРН видливи во DSM-IV и ICD-10 критериумите. Тој смета дека тие се базирани на погрешен медицински модел. Ова води до преокупираност со истражување на пресекот на разликите помеѓу субтипите на ПРН, стратегија која што не е корисна во класификацијата или клиничката практика. Тој мисли дека не е потребно сменување на дијагностичките

критериуми, туку потребно е поголема прецизност во диференцијацијата на аутизмот од Asperger-овиот синдром и ПРН-НДН.

Со други зборови аутизмот е спектрално нарушување чии што симптоми и карактеристики може да се презентираат во широк вариетет на комбинации, од лесни до многу тешки. Иако аутизмот е дефиниран со одреден начин на однесување, сепак децата и возрасните може да покажат било каква комбинација на однесување во било кој степен на оштетувањето. Две деца, со иста дијагноза може да реагираат различно едно од друго и да имаат различни способности. Заради тоа, не постои стандарден „тип“ или „типично“ лице со аутизам. Во литературата може да се сретнат различни термини кои го опишуваат овој спектар, како на пример: аутистични тенденции, аутистичен спектар, аутистичен континуум, високо функционирачки аутизам или ниско функционирачки аутизам. Дијагностичките критериуми се менуваат со текот на годините, како што напредуваат истражувањата, така што се очекуваат нови промени во DSM-IV и ICD-10 класификацијата во нивните наредни изданија. Како и да е, најприфатлив и најупотребуван е терминот **аутизам**.

## **4.2. Клинички карактеристики на аутизмот**

Децата со аутизам покажуваат квалитативно оштетување на реципрочните социјални интеракции и на обрасците за комуникација, со истовремено присуство на сиромашен, стереотипен, рецептивен репертоар на интересирања и активности (6).

### **4.2.1. Нарушувања во социјалната интеракција**

Лицето со аутизам покажува однесување како другите луѓе да не постојат, има мал или неприсутен контакт со очите и не одговара кога му се зборува. На неговото лице нема експресија со исклучок при екстремно задоволство, лутина или стрес и не дава одговор на милување. Ако нешто му е потребно, грижливо со рацете може да тргне кон предметот, а може како здраво дете да реагира на грубата игра, но потоа тој се враќа на повлеченото држење по страна и се чини дека живее во „свој сопствен свет“. Кај одредена група со полесни симптоми, детето прифаќа социјални приближувања, може да се сретне вкочанет поглед во другите луѓе и може да биде вклучено како пасивен дел од играта. Други потешкотии во однесувањето се: конфузија и страв во непознати околности,

немирно, деструктивно и агресивно однесување, врескање во јавноста проследено со вознемиреност и гнев (30).

#### **4.2.2. *Нарушувања во комуникацијата***

Користењето на говорот варира: од воопшто да го нема (во 20% од случаите) до многу добро ниво на говор. Вообичаените проблеми во говорот вклучуваат: повторување на зборови кои им се кажани (ехолалија), барање на работи со повторување на фрази кои асоцираат на акциите, на пример: „Дали сакаш чаша чај“ наместо „Јас сакам чаша чај“. Имаат недостаток на сврзници во реченицата како: „во“, „на“, „бидејќи“, „под“, така што на пример, детето може да каже „Идам кола продавница“, изоставувајќи ги сврзниците. Тоа објаснува во повеќе детали од потребното, дава долги одговори на прашањата искажани како да се научени од книга.

Како што варира говорот така варира и разбирањето на говорот. Дури и во најлошите случаи повеќето луѓе со аутизам можат да разберат дел од говорот. Потешкотиите се искажуваат во повеќе ситуации: кога предметот има повеќе од едно име, како што е сад (да се измие или јаде?), имаат конфузија во звучењето на зборовите, на пример: **мета** и **мете**. Литературната интерпретација може да претставува проблем, замислете да земете фраза како што е „врнеште мачки и кучиња“ или „дали си го изгубил твојот јазик“. Хуморот, посебно тој кој е поврзан со вербална двосмисленост може да претставува тешкотија за личностите со аутизам.

Говорот е само еден од многуте начини на кои луѓето комуницираат. Сите видови на гестикација придружени со говорот вклучуваат: суптилни придвижувања на очите, движења со дланките и рацете и промена на позите. Од друга страна луѓето со аутизам имаат основни пречки во комуникацијата кои не се задржуваат само на говорот. Оттука лицата со аутизам имаат помала веројатност да развијат дополнителни комуникациски способности, а пак оние со позначителни пречки, коишто нормално би научиле јазик со мануелни знаци, никогаш нема да го употребуваат спонтано (31).

#### **4.2.3. *Нарушувања во имагинацијата***

Децата со аутизам не знаат како да играат, односно неспособни се за игра или креирање на имагинарни активности (32). Така, камионот играчка станува средство за играње само ако вртењето на тркалото му обезбедува

стимулација. Недостатокот на имагинативна игра води кон ограниченост или неразбирање на емоциите на другите луѓе, така што луѓето со аутизам имаат тешкотии во делењето на среќа или тага со другите.

Многу луѓе со аутизам покажуваат стереотипни активности како што се: вкус, мирисање, чувствување или мек допир на разни површини, слушање на механички звуци како машина за перење, вклучување и исклучување на светло, вртење на предмети, удирање на главата, сложени телесни движења, редување на предмети што не може да се движат во долги низи, долги рутински активности пред спиење, распоред на седење на фамилијата за време на оброци на точно определени места, приврзување за чудни предмети како парчиња конец или лисја, собирање чудни објекти како што се полирани конзерви. Кај посposобните луѓе со аутизам може да се сретне фасцинираност од времето, распореди, броеви на возови, итн.

#### **4.2.4. *Нарушена когнитивност***

Околу 75% од лицата со аутизам се ментално ретардирани, нивното когнитивно ниво е сигнификантно асоцирано со тежината на нивните аутистични симптоми. Резултатите од невропсихолошките тестови откриваат типично нееднакви когнитивни профили, со супериорност во невербалните вештини над вербалните вештини. Креативноста е обично лимитирана. Многу мал број на лица со аутизам имаат изненадувачки добри музички, математички или други уметнички способности, наспроти другите длабоки дефицити во другите домени. Во случаите каде што овие способности се изненадувачки, тогаш ги нарекуваме **саванти** (31).

#### **4.2.5. *Нарушени сензомоторни симптоми***

Невролошкиот супстрат кај аутистичните дефицити сè уште е нејасен. Кај младите деца, чест наод е покачена хипотонија, апраксија, тромост, одење на прсти. Моторните стереотипии вклучуваат често удирање, треперење со рацете, трчање во круг, удирање на главата, вклучување и исклучување на светло, вртење на предмети. Самоповредувањата се екстремно тешка форма на стереотипии што оди во прилог на теоријата за покачени нивоа на ендорфините. Кај добро функционирачките возрасни индивидуи, стереотипиите од детството перзистираат во минијатурна форма, такашто може да поминат и незабележано (33).

### 4.3. Дијагностика на аутистичниот синдром

#### 4.3.1. Ойшии насоки во дијагностиката

Дијагнозата на аутизмот се базира на клиничките и лабораториските наоди. Клиничката проценка ги вклучува евалуацијата на комуникацијата, когнитивноста и социјалните искуства исто како и репетитивното однесување, активности и интереси. Во поставувањето на дијагноза учествуваат клинички психолог, логопед, социјален работник и лекар (педијатар, детски психијатар или детски невролог). Опсервацијата на децата треба да биде изведена во повеќе средини: во домашни услови, во училиште, во болница. При тоа може да биде користена и видео камера (34).

Како дијагностички инструменти се користат психолошки тестови (IQ и адаптивни скали), прашалници за однесување на детето и опсервациони скали, тестови за говор, аудиолошки и други испитувања на слух. Генерално психолошките тестови покажуваат дека децата со аутизам имаат релативно високи невербални вештини и ниски говорни вештини. Адаптивните рејтинг скали ќе покажат нарушување во играта, социјалните интеракции и однесувањето.

Многу локални авторитети во Велика Британија ја употребуваат **CHAT** скалата (**Checklist for autism in toddlers**) за рано откривање на аутизмот уште во 18 месец од животот. Ова е контролна листа за аутизам кај дете што заодува, развиена од Baron-Cohen, Alen i Gillberg во 1992 година. Првенствено е наменета на лекарите од општа практика кои не се посебно обучени за детекција на аутизмот (35).

Други стручњаци употребуваат различни техники за дијагноза на аутизмот кај деца од предучилишна возраст. Ова ги вклучува: Програмата за дијагностика и опсервација на аутизмот воспоставена од Lord Catherine (**ADOS-G** или **Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic**) (36), Ревидираното дијагностичко интервју за аутизам (**ADI-R** – **Autism Diagnostic Interview-Revised**), кое е опсежно интервју со родителите и го дополнува ADOS-G (37), Скалата за утврдување на степенот на аутистичното нарушување (**CARS** – **Childhood Autism Rating Scale**) им овозможува на клиничарите и истражувачите да ги проценат карактеристиките на аутизмот. Оваа скала се покажала доста ефикасна во надминувањето на ограничувањата на постоечките системи за класификација и

пружила можност за групирање на децата со аутизам во: благ, умерен и тежок облик на нарушување (38).

Лекарите прибираат анамнестички податоци за текот на породувањето и развојниот период на детето, изведуваат физикален, невролошки и психијатриски преглед за да ги исклучат останатите дијагнози. Позитивна фамилијарна анамнеза води кон генетски иследувања. За време на испитувањата лекарот треба да ги забележи абнормалностите во интеракциите на детето со неговата околина и другите луѓе.

Медицинските тестови генерално не се од голема помош. Евидентираната развојна регресија може да води кон метаболни испитувања, цитогенетски и молекуларно биолошки тестови, неврорадиолошки испитувања, ЕЕГ и други испитувања. Во секој случај може да се каже дека не постојат специфични скрининг тестови за дијагноза на аутизмот (39).

Најчесто клиничарите ги користат дијагностичките критериуми на **ICD-10** класификацијата застапена од Светската здравствена организација (1992), или **DSM-IV** критериуми користени од Американската психијатриска асоцијација (1994).

#### **4.3.2. ICD-10 дијагностички критериуми за аутистично нарушување**

Овие критериуми се востановени за прв пат во 1992 година од страна на Светската здравствена организација. Најмалку 8 од 16 специфицирани точки мора да се исполнети за да се постави дијагнозата аутизам (24).

**а. Квалитативни нарушувања во реципрочната социјална интеракција манифестирани со најмалку три од следните пет:**

1. недостаток адекватен на користење очи во очи вкочанет поглед, лицева експресија, држење на телото и гестикулација за регулирање на социјалната интеракција.
2. недостаток во развивање на квалитетни односи.
3. ретко барање и користење на другите луѓе за удобност и љубов во време на стрес или несреќа или нудење на удобност и љубов на другите кога тие покажуваат страдање или несреќа.
4. недостаток на споделено уживање во случај на посакувано задоволство во среќата на другите луѓе или спонтано барање за делење на сопственото уживање низ здружување со другите.
5. недостаток на социо-емоционален реципроцитет.

б. Квалитативни нарушувања во комуникацијата

1. недостаток на социјална употреба на било кој присутен јазик.
2. нарушувања во замислувањето и социјално имитативната игра.
3. сиромашна синхроност и недостаток на реципроцитет во размена на зборови.
4. сиромашна флексибилност во јазичното изразување и релативен недостаток на креативноста и фантазијата во мисловните процеси.
5. недостаток на емоционален одговор на вербални и невербални обиди на другите луѓе.
6. нарушена употреба на варијации во ритам или нагласување за да влијае на комуникативната модулација.
7. недостаток на придружни гестови за обезбедување на нагласување или помош во смисол на говорна комуникација.

в. Рестриктивни, повторувачки и стереотипни шеми на однесување, интереси и активности, манифестирани со најмалку две од следните шест:

1. вклучување на преокупација со стереотипни и ограничени шеми на интерес.
2. специфично поврзување за необични предмети.
3. компулсивно поврзување за специфични, нефункционални рутини или ритуали.
4. стереотипни и повторувачки манеризми.
5. преокупација со делови од предмети или нефункционални елементи од играчкиот материјал.
6. несреќа при промена на мали, нефункционални детали на средината.

г. За да се постави дијагноза во првите три години мора да биле присутни развојни абнормалности

**4.3.3. DSM-IV дијагностички критериуми за аутистично нарушување**

Овие критериуми се измена на претходните DSM-III-R употребени за прв пат во 1994 година од страна на Американската психијатриска асоцијација (25).

А. Вкупно 6 ( или повеќе) точки од (1), (2) и (3), со најмалку две од (1), и по една од (2) и (3)

**1. Квалитативно нарушување во социјалната интеракција манифестирано со најмалку две од следните:**

а. забележително нарушување во употреба на мултипли невербални однесувања како што е очи- во очи вкочанет поглед, лицева експресија, држење на тело, гестикулации за регулирање на социјална интеракција.



б. недостаток во развој на односи со врстници кои одговараат на развојното ниво.

в. недостаток на спонтана потреба да се сподели задоволството, интересите или успехот со другите луѓе (на прим. недостаток на покажување или обрнување на внимание на објектите од интерес).

г. недостаток на социјална или емоционална реципрочност.

**2. Квалитативни нарушувања во комуникацијата манифестирана со најмалку едно од следните:**

а. задоцнување или тотален недостаток во говорниот јазик не придружен со обид за компензација низ алтернативни начини на комуникација како што се: гестикулацијата или мимиката.

б. кај индивидуи со сочуван говор значајни нарушувања во способноста за започнување или прифаќање на конверзација со другите.

в. недостаток на различна, спонтана привидна игра или социјална имитативна игра одговарачка на развојното ниво.

**3. Ограничени, повторувачки и стереотипни шеми на однесување, интереси и активности манифестирани со најмалку едно од следните:**

а. преокупација со една или повеќе стереотипии, ограничени шеми на интерес што е ненормално во интензитетот или фокусот.

б. нефлексибилна приврзаност за специфични нефункционални рутини или ритуали.

в. стереотипни и повторувачки моторни манеризми (на пример: треперење и свиткување на рацете и прстите или сложени движења на целото тело).

г. постојана преокупација со делови од предмети.

Б. Доцнење или абнормално функционирање во најмалку една од следните области со пројавност до 3 години

1. социјална интеракција.
2. говор што е користен во социјалната комуникација.
3. симболична или имагинативна игра.

В. Нарушувањето не е подобро споредено со Ретовото пореметување или со дезинтегративните растројства во детството.

#### **4.3.4. Имунодијагностика на аутизмот**

Бидејќи мозокот е афектираниот орган кај аутизмот, автоимуниот одговор ќе биде директно насочен кон овој орган. Овој одговор се идентификува со постоењето на мозочно-специфични противтела, вирусни противтела, испитување на цитокински профил или имунолошки активни маркери, како и со автонуклеарни противтела. Со анализа на крвта може да се утврди дали пациентот покажува автоимуност кон мозочното ткиво, дали е кандидат за експериментална имунолошка терапија и дали одговорот на терапијата е ефективен. Заради тоа, овој тип на имунолошка евалуација е многу важен во помошта на децата со аутизам (40).

**4.3.4.1. Мозочни автoпрoтивтeлa:** овој тест ги детектира противтелата кон два мозочни протеина, наречени миелин базичен протеин и неврон-аксон филаментозен протеин. Инциденцијата на МБП противтелата во аутистичната популација се среќава кај 70%, што е 20 пати повисока отколку во нормалната популација (3%). Инциденцијата на НАФП противтелата кај пациентите со аутизам изнесува 55% што е за два пати повеќе од здравите лица (27%), што го прави НАФП секундарен маркер за автоимуноста кај аутизмот, а МБП е примарен. Се препорачува овие два маркери да бидат тестирани симултано.

**4.3.4.2. Цитокински профил:** двата имунолошки активирани маркери или цитокини наречени интерлеукин-12 (ИЛ-12) и гама интерферон ( $\gamma$ -ИФН), играат улога во индукцијата на автоимуните заболувања и во отпочнувањето на автоимуната реакција. Тие се селективно покачени кај пациентите со аутизам и претставуваат знак за алтериран клеточен автоимунитет.

**4.3.4.3. Вирусна серологија:** со овој тест се мерат нивоата на противтелата против рубела вирусот (РВ), морбили вирусот (МВ) и хуманиот херпес вирус-6 (ХХВ-6), кои што кај аутизмот се покачени и претставуваат знак за постоечка инфекција, мината инфекција или реакција на МПР (морбили-паротит-рубела) вакцината. ХХВ-6 и МВ се етиолошки врзани со аутизмот, бидејќи тие се поврзани со автопротивтелата кон мозокот и демиелинизирачките болести.

**4.3.4.4. Антинуклеарни прoтивтeлa:** овој тест се однесува на антинуклеарните противгени (АНА). Тие се неспецифични противтела, но често се среќаваат кај

пациентите со автоимуно заболување. Апроксимативно, 1/3 од децата со аутизам имаат позитивни титри на АНА.

#### **4.3.5. Дијагностички тестови со уште недоказана вредност**

Има податоци за одредени клинички тестови кои би можеле да помогнат во дијагностицирањето, но уште се непотврдена валидност. Така, Wecker и сор. (41) испитуваат во косата на индивидуите со аутизам елементи во трага, Ravone и колегите ги истражуваат целијачните противтела (42). Lucarelli и сор. (43) прават алергиски тестови на одредени продукти од храната како што се глутен, казеин, candida и други алергени. Cook и неговиот тим ги тестираат неврохемиските абнормалности (44), а микронутрицијентите како што се концентрациите на витамините се анализирани од страна на Findling и сор. (45). Понатаму следуваат испитувањата за зголемената цревна пропустливост (46), анализи на фецесот и уринарните пептиди (47), анализа на лактати и пирувати во трудот на Lombard кој претпоставува дека аутизмот можеби е митохондријално нарушување (48), тестови за тироидната функција (49) и студии за еритроцитната глутатион пероксидаза (50).

#### **4.3.6. Дефектолошка дијагностика**

Програмот на дефектолошка дијагностика се спроведува во три меѓусебно поврзани целини: земање на хетероanamнестички податоци, опсервација и тријажа. Задача на дефектолошката дијагностика е да ги открие „здравите основи“ кај детето и спрема тоа да се упати во установа каде што ќе му се пружи одреден третман и рехабилитација.

Опсервативната постапка заради природата на аутистичното нарушување се спроведува во долг временски период. Во текот на опсервацијата се користат методи на набљудување во структурирани и неструктурирани ситуации, групно и индивидуално.

Во текот на набљудувањето како инструменти се користат: анкети, прашалници, развојни скали и тестови (говорен статус).

Основни подрачја кои се опфатени со опсервацијата се: психомоториката, културно-хигиенските навики, социјализацијата, говорот и сознанијата.

Психомоториката вклучува проценка на макро и микро моториката и графомоториката. Во подрачјето на културно-хигиенските навики се проценува нивото на изградба на лична автономија, усвоени вештини, миење, облекување и

соблекување, контрола на сфинктерите и самостојност во хранењето. Подрачјето на социјализација го опфаќа однесувањето на детето: комуникација со околината, однос спрема работата (мотивација и внимание), како и проблемите во однесувањето (агресија, автоагресија и стереотипии). На проценката на говорот се дава големо значење. Како што е познато говорот е она подрачје на комуникацијата каде што децата со аутизам покажуваат дефицит и често е во несразмерност со останатите функции. При опсервација на експресивниот говор се набљудува гласот, ритамот, темпото и артикулацијата на говорот. Набљудувањето на јазикот во себе ги содржи лексичкото ниво, семантиката и граматичноста. Рецептивноста на говорот се однесува на разбирање на вербалниот говор. Подрачјето на сознанијата го опфаќа утврдувањето на нивоата на усвоено знаење, способностите и можностите на детето адекватно да ги примени (51).

#### **4.4. Диференцијална дијагноза на аутизмот**

Диференцијалната дијагноза вклучува разликување на аутизмот од останатите состојби кои имаат абнормалности во говорот, играта и социјалниот развој. Користејќи ги податоците собрани од различни евалуации, стручњаците мораат да помислат на можно постоење на други коморбидни нарушувања. Во диференцијалната дијагноза на аутизмот треба да се помисли на менталната ретардација која не е асоцирана со аутизам, на развојните говорни нарушувања, опсесивно компулсивните нарушувања (39), шизофренијата, Rett-овиот синдром, дезинтегративни нарушувања во детството, реактивните нарушувања во врзувањето, дезинхибираните нарушувања во врзувањето (24), селективниот мутизам, сензорните нарушувања, глувоста (52), невродегенеративните нарушувања, Asperger-овиот синдром (34), и останатите психијатриски нарушувања како што се: хиперкинетското нарушување, Tourette-овиот синдром, нарушување заради недостаток во вниманието (53).

#### **4.5. Епидемиолошки карактеристики на аутизмот**

Епидемиолошките студии на аутизмот започнале во средината на шеесеттите години во Англија (54). Оттогаш наваму се направени многу епидемиолошки истражувања во многу земји од светот. Во одредени епидемиолошки студии спроведени во Англија, Шведска, Данска, Франција и

САД е пронајдено дека преваленцијата на аутизмот изнесува 4-5 деца на 10.000 живородени (52,55,56). Наспроти ова, други автори (57,58,59) заклучуваат дека преваленцијата изнесува 10 на 10.000 деца, вклучувајќи пошироки критериуми во дијагностицирањето. Едно истражување на 21.610 деца од Јапонија следени од раѓањето до три годишна возраст открива 1,3 деца со аутистично нарушување на 1.000 деца (60). Во Нова Шкотска најдена е преваленција од 1 дете на 1.000 деца во студија која опфаќа 20.800 деца на возраст од 6-14 години (61). Во една Шведска студија Rapin објавува преваленција од 1-2 деца со аутизам на 1.000 живородени на возраст од 3 до 17 години, што претставува висока стапка и индиректно проценува дека во САД бројот на децата со аутизам на возраст од 1 до 15 години изнесува помеѓу 58.000 и 115.000, а во Велика Британија има околу 6.500 деца под 18 години, или вкупно заедно со возрасните околу 28.500 лица (62).

На Балканот се мошне ретки податоците за инциденција и преваленција на аутизмот. Сепак постојат истражувања за преваленцијата на аутизмот во Хрватска која што изнесува 7 на 10.000 деца. Студијата е направена со лонгитудинален метод, каде што се испитани 1269 деца од општината Центар во Загреб на возраст од 1 месец до тргнување на училиште. Од таа група издвоени се 52 деца со дијагнозата аутизам (63).

Досега најсеопфатна епидемиолошка студија е таа на Eric Fombonne (64), во која авторот дава пресек на 23 епидемиолошки студии, публикувани на англиски јазик, спроведени ширум светот во периодот меѓу 1966 и 1998 година. Во овие студии опфатени се четири милиони индивидуи, од кои 1533 лица со аутизам. Проценката на преваленцијата се движи во ранг од 0,7/10.000 до 21/10.000, со вредност за медијаната од 5,2/10.000 деца. Во некои од овие студии е пресметана стапката според возраста. Стапката на преваленција за предучилишни деца е пресметана во пет студии и изнесува 0,81, за училишните деца во 11 студии со вредност од 1,30 и стапка од 0,99 за младинската возраст одредена во 7 студии.

Некои истражувачи сметаат дека има можност стапката на аутизам да биде поголема меѓу имигрантите (65,66). Пет од 17 деца со аутизам идентификувани во студијата од Кембервел (65) имале Карибско потекло со стапка на преваленција од 6,3/10.000, а останатата популација 4,4/10.000, но сепак таа разлика не се покажала статистички значајна. Во студијата од Гетеборг се забележува еден покачен миграционен флуks во осумдесеттите години во таа област, но како и во претходната студија, обете се базираат на мал број деца од

имигрантски родители (66). Другите студии вклучени во епидемиолошкото истражување на Fombonne ја отфрлаат хипотезата за асоцираност помеѓу имигрантскиот статус и аутизмот.

Во дванаесет од вкупно 23 студии се дадени информации за социјалната класа на фамилиите на децата со аутизам. Од нив во четири студии се сугерира дека аутизмот е поврзан со социјалната класа и образованието на родителите. Но, сите четири студии се пред 1980 година кога сè уште не биле јасно издиференцирани критериумите за дијагностика, а можни се и грешки во пристапноста на податоците од институциите и во методологијата на прибирањето на податоците. Сепак, останатите 8 студии не покажуваат асоцираност со социјалната класа и образованието (64).

Во односот на полот се забележува дека машките се почесто засегнати од женските и тој однос се движи од 2,1:1 до 3,9:1 во корист на машките (67). Во опсежната студија на Fombonne (64) како средна вредност се зема односот 3,8:1, бидејќи некои студии даваат екстремно висока стапка од 16:1 машки/женски деца (21).

Сезоната на раѓање воглавно не е поврзана со појавата на аутизмот, иако во некои истражувања може да се сретне дека тој зачестено се појавува во пролетта и раното лето (68), или во месеците март и август во истражувањето на Mouridsen и сор. (69). Сепак, овие податоци за сезонското влијание врз развојот на аутизмот се прилично недостаточни и не се потврдени со други анализи на временските трендови.

Стапката на инциденција на аутизмот помалку се иследува од стапката на преваленција. Но, може да се сретнат истражувања на инциденцијата на инфантилниот аутизам и аутистичниот спектар на нарушувања кај предучилишни деца во две области на Западен Мидланд во Велика Британија во периодот од 1991 до 1996 година. Powel и сор. откриваат дека годишната инциденција на аутистичниот спектар на нарушувања е во постојан пораст и изнесува 8,3 на 10.000 деца, а за инфантилниот аутизам изнесува 3,5 на 10.000 во шест годишниот период во Западен Мидланд (70).

Исто така и Taylor и сор. (71) покажуваат сигнификантно покачување на кумулативната инциденција на инфантилниот и атипичниот аутизам во периодот од 1979 до 1992 година во областа на Северна Темза во Велика Британија.

Овие податоци покажуваат необјаслива промена во инциденцијата на нарушувањето, или голема промена во спремноста и способноста на

клиничарите што работат со предучилишните деца во поставувањето на дијагнозата на аутизмот.

Стапката на морталитетот претставува интерес на Shavelle и Strauss во една студија на лица со аутизам во Калифорнија испитувани во периодот од 1980 до 1996 година. Тие покажуваат глобална стапка на морталитет од 213%. Кај женските индивидуи стапката на морталитет е 490% и е многу повисока од истата кај машките која што изнесува 167%. Оваа разлика е високо статистички значајна и релативно конзистентна помеѓу возрастните групи. Причините за ова не се очевидни, но сепак заслужуваат понатамошни иследувања (72).

#### 4.6. Етиологија и патогенеза на аутизмот

Проблемот на етиопатогенезата на аутизмот сè уште останува отворено прашање. Само неколку години откако Kanner и Asperger ги дефинирале симптомите на аутизмот на сцена стапила **психогената** теорија која брзо почнала да напредува. Оваа теорија која се задржала и во шеесеттите години сугерира (со постоење на малку податоци) дека начинот на кој родителите ги одгледуваат своите деца може всушност да го предизвика аутизмот. Ова е времето на претпоставените „ладни“ родители на децата со аутизам и на „шизофреногените“ мајки. Некои автори како Bruno Bettelheim оделе дури дотаму, што предлагале овие деца да бидат одвоени од нивните родители како дел од третманот (73,74,75). Со денешното ниво на знаење оваа психогена теорија наполно се отфрла.

За разлика од претходната, **биолошката** теорија непрекинато добива сè повеќе докази. Sprema биолошката теорија кај аутизмот постојат една или повеќе абнормалности во мозокот, а нив ги предизвикува еден или повеќе биолошки фактори (гени, компликации во текот на бременоста и породувањето, вирусни инфекции и др.).

Постојат неколку причини за ставот дека во основа на аутизмот е некоја биолошка абнормалност. Најзначајна е таа што аутизмот често е асоциран со знаци на невролошко оштетување, ментална ретардација, метаболички нарушувања, епилепсија, хромозомски и генски нарушувања, потешкотии во бременоста и при породувањето, вирусни инфекции и синдроми на конгенитални аномалии (73).

#### **4. 6. 1. Поврзаноста на аутизмот со болести и синдроми**

Аутизмот има многу дефинирани биолошки причини, но ниту една особено води до појава на ова нарушување. Се споменуваат некои пренатални фактори: интраутерина рубела, туберозна склероза, Cornelia de Lange синдромот, хромозомски абнормалности како што се: фрагилниот X синдром, Angelman синдромот и мозочните абнормалности како на пример хидроцефалусот (62). Перинаталните трауми играат многу мала улога во етиологијата на аутизмот (76). Најчесто цитирани постнатални состојби асоцирани со аутизмот се: нетретираната фенилкетонурија, инфантилните спазми, херпес симплекс енцефалитис и многу ретко фокални мозочни лезии како што е тумор на мозокот (77).

Големината на пропорцијата на сите случаи со аутизам поврзани со овие различни фактори зависи од дијагностичките критериуми, ширината на медицинската евалуација и дефинирањето на различните фактори и таа може да варира од 10-30% (78,79).

Rutter и колегите ја нагласуваат генетската компонента на аутизмот и докажуваат дека помеѓу 10 и 12% од индивидуите со аутизам имаат вродена медицинска состојба (болест или синдром), која што го зафаќа централниот нервен систем (ЦНС) и може да придонесе до појава на аутизам. Оваа група забележува силна асоцијација меѓу аутизмот и медицинските нарушувања, која во многу зависи од степенот на интелигенцијата, што укажува дека потешко ретардираните деца со или без аутизам се повеќе изложени на некаква поврзаност со медицински состојби (79).

Ritvo и сор. (77) наоѓаат 12% аутистични пациенти кои имаат позната медицинска состојба што го афецира ЦНС во една епидемиолошка студија во Јута. Просечниот IQ кај овие пациенти бил понизок, отколку кај тие без ЦНС-асоцирани медицински состојби. Епидемиолошката студија на Steffenburg во 1991 година открива слични наоди. Кај 43% од аутистичните индивидуи со тешка ментална ретардација, наспроти 18% без тешка ментална ретардација можеле да се докажат познати медицински состојби (80). Фактички, овој модел на зголемување на преваленцијата на медицинските состојби со намалување на степенот на IQ кај ментално хендикепираните лица е добро документиран во литературата (81).



Од друга страна, втора група на истражувачи покажуваат повисока фреквенција на асоцијација помеѓу аутизмот и медицинските состојби. Gillberg и колегите утврдуваат дека таа асоцијација се движи од 24 до 37% случаи со аутизам кои се потенцијално етиолошки поврзани со познати медицински состојби (82,83). Овие автори не ги вклучуваат само генетските, туку исто така и метаболните, имунолошките и другите заболувања. Овој повисок процент се должи на екстензивните медицински испитувања што се направени кај пациентите, вклучувајќи ги лумбалната пункција и КТ скенот, а што се спроведени од оваа група. Овие истражувачи нашле дека без овие испитувања процентот на медицинските состојби опаѓа од 37 на 18%. Оваа разлика во преваленцијата се должи на варијабилноста на дијагностичките критериуми што се употребувани, а и во тоа кои медицински нарушувања се сметани за значајни во етиологијата на аутизмот (84).

Во студијата на Fombonne и сор. се среќава следната процентуална застапеност на медицински состојби асоцирани со аутизмот: 1,1% туберозна склероза, 2,9% хромозомски абнормалности вклучувајќи го фрагилниот X-синдром, 2,9% церебрална парализа, 4,6% сензорни оштетувања, 0,6% неврофиброматоза, 0,6% конгенитална рубела и 1,7% Down-ов синдром. Во комбинираниот примерок од 328 деца со аутизам најголема асоцијација со аутизмот покажала туберозната склероза (85).

#### **4. 6. 2. Генетика на аутизмот**

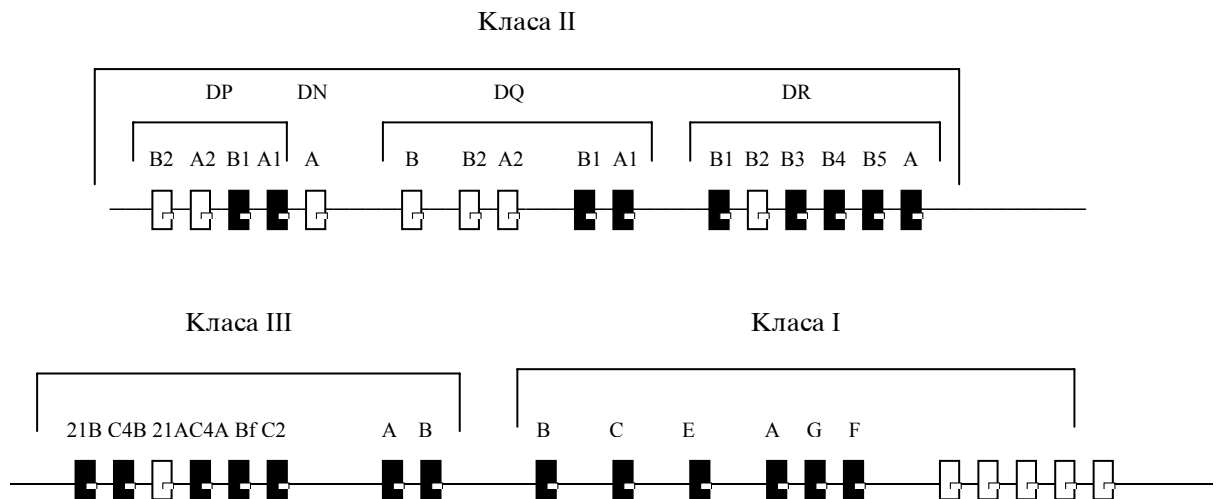
Генетиката дава некои правци за понатамошни истражувања и размислувања за аутизмот. Генетската основа на аутизмот се утврдува преку фамилијарните студии, студиите на близнаци, квантитативно генетичките и молекуларно генетичките иследувања.

По раѓањето на едно дете со аутизам, ризикот за повторно појавување на аутизмот во семејството кај браќата и сестрите изнесува 2-3%, или 45 пати поголем од општата популација (86). Епидемиолошките студии на еднојајцеви близнаци сугерираат дека покачениот фамилијарен повторувачки ризик има генетска основа. Конкордантноста за аутизам кај еднојајцевите близнаци изнесува од 36 до 90%. Во најголемата студија Bailey и сор. откриваат дека 92% од монозиготните близнаци се конкордантни за широк спектар на социјални и когнитивни абнормалности. Ова е во спротивност со 10% конкордантност кај дизиготните парови (87).

Генетските механизми кои предиспонираат аутизам се непознати, но ниту нивото на фамилијарен ризик, ниту многу различната конкордантна стапка кај монозиготните и дизиготните близнаци е компатибилна со едноставен моноген модел на трансмисија. Можно е дека Менделовото моногено наследување учествува кај мал број од индивидуите, но кај повеќето од случаите изгледа дека се должи на база на мултипли сусцептибилни гени, познато уште како полигенетско наследување. Во вакви комплексни генетски нарушувања, функционални варијанти на сусцептибилните гени имаат само слаб или умерен ефект: тие даваат зголемен ризик за развој на нарушување, но секој локус е неспособен сам да предизвика цел клинички фенотип. Може да постои хетерогеност со сусцептибилност во прилог на неколку, можно препокриени сетови на меѓусебно поврзани гени. Создадени се модели кои користат податоци за фамилии и близнаци со аутизам и поврзани фенотипови, сугерирајќи дека помеѓу 2 и 10 локуси може да се вмешани во етиологијата (88), а моделот со три меѓусебно поврзани локуси најмногу одговара. Други генетски механизми како што се повторување на триплет на бази или импринтинг може да доведе до комплексност во наследувањето и фенотипската варијабилност (89).

#### **4.6.3. Структура на HLA молекулиите и гениите**

Подрачјето кое го зафаќаат гените на HLA се наоѓа на кусиот крак на 6-от хромозом (бр 21). Тоа вклучува околу  $3,5 \times 10^6$  базни парови на ДНК (3500 килобази), што е многу бидејќи одговара на големината на целиот геном на бактеријата *E. coli*. Генетички кажано HLA е долг 4 центиморгани, а тоа значи дека кросинговерот внатре во HLA се случува со фреквенција од 4% во секоја мејоза (90). Во мапирањето на HLA на 6-от хромозом корисни биле гените за два изоензима: глиоксилаза и изомер 3 фосфоглукомутаза. Гените на HLA, односно молекулите може да се групираат од функционални причини на три класи: I, II, III. Притоа класите I и II се многу поважни, а нивните функции се строго имунорегулациски и комплементни. Првата класа ја сочинуваат гените: HLA-A, HLA-B, HLA-C, а втората класа: HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ (слика 1).



*Слика 1: HLA систем: Локусите содржат функционални гени (црни квадрати) и псевдогени (бели квадрати). Постојат две групи DR молекули. Првите настануваат со асоцијација на производите од локусот A и B1, а другите со асоцијација на производите од локусот A со производите на локусите B3, B4 и B5.*

Основни карактеристики на молекулите е таа што тие се изградени од полиморфни гликопротеини. Протеинскиот дел на молекулот се состои од два различни полипептидни синџири (**хетеродимери**) и тие ја чинат основата на HLA молекулите. Помеѓу тие синџири постои нековалентна поврзаност. Релативно најголем дел од HLA молекулите, односно полипептидните синџири се наоѓа надвор од клетката, а помал дел поминува низ клеточната мембрана (т.н. мембрански дел) и завршува во цитоплазмата. Ориентацијата на полипептидните синџири е таква што почетниот дел или amino крајот се наоѓа надвор од клетката, а завршниот дел или карбоксилниот крај е во цитоплазмата. Вонклеточниот дел на секој полипептиден синџир е извиткан и се состои од еден, два или три полутопчести делови- **домени**. Кај молекулите од класа I потешкиот, или поголемиот (алфа- $\alpha$ ) полипептид се состои од 338 до 341 аминокиселини (44 kD). Конфигурациски вонклеточниот дел на потешкиот ланец се состои од три домени, кои се означуваат со комбинација на буквата “ $\alpha$ ” и со број. Така на amino крајот започнува  $\alpha 1$  доменот, а по него следат  $\alpha 2$  и  $\alpha 3$ . Постојат повеќе локуси во HLA, кои ги одредуваат тешките полипептиди, на пример локусите “HLA-A”, “B”, односно “C”. Тие тешки полипептидни синџири го сочинуваат делот на молекулата “HLA-A”, “-B”, односно “-C”. Понатаму за секој локус постојат алели-полиморфизам. Со поголемиот полипептид односно

со  $\alpha 3$  доменот, нековалентно се поврзува помалиот полипептид. Тоа е т.н. **бета 2 микроглобулин**, кој се состои од 99 аминокиселини (12 kD) и не покажува полиморфизам. Ова упатува на тоа дека алореакцијата првенствено е насочена кон потешкиот синцир, односно против антигенските детерминанти на тешкиот синцир. Конфигурацијата на бета 2 микроглобулинот е таква што содржи само еден домен, а освен тоа не минува низ клеточната мембрана. Локусот што го одредува за разлика од другите локуси на HLA, се наоѓа на 15-от хромозом. Тродимензионалната структура на молекулите од класа I е одредена во 1987 година, каде што е покажано дека  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$  домените се наоѓаат релативно подалеку од клеточната мембрана во однос на бета 2 микроглобулинот и доменот  $\alpha 3$ , а  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$  домените со еден дел прават т.н. бета набрана плоча која е паралелна со клеточната мембрана. На врв од таа плоча, од преостанатиот дел од секој домен постои извиеност во облик на два напоредни  $\alpha$ - синцири. Така, конфигурациски на врвот на молекулата настанува вдлабнатина во која се наоѓаат нековалентно врзани фрагменти на противгените или на сопствените молекули (91). Со други зборови, постои комплекс помеѓу делот на молекулите од класа I и пептидот, а него го препознаваат T лимфоцитите преку својот рецептор за противгени (**МНС-рестрикција**). За молекулите од класа II, исто така се претпоставува дека имаат слична конфигурација како и молекулите од класа I, односно на нивниот врв постои вдлабнатина во која се наоѓаат пептидите на противгените или сопствените молекули.

Кај луѓето постојат три вида молекули од класата II: HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR, кои што структурно се доста слични. Полипептидите на тие хетеродимерни молекули се викаат **алфа** и **бета**. Секој има вонклеточен, трансмембрански и цитоплазматски дел. Вонклеточниот дел се состои од два домени ( $\alpha 1$  и  $\alpha 2$ , односно  $\beta 1$  и  $\beta 2$ ). Алфа синцирот го сочинуваат 229-232 аминокиселини (околу 34 kD), а бета синцирот 229-237 аминокиселини (околу 29 kD). Разликата во молекулската тежина е причинета заради различната количина на јагленихидрати. Локусите за алфа и бета синцирите се наоѓаат во HLA регијата и се означуваат со буквата “A”, односно буквата “B”. Секој вид на молекули од класата II има свои A и B локуси. Во асоцијацијата на алфа и бета полипептидите постои структурно ограничување, така што асоцираат само тие кои ја чинат молекулата. На пример, асоцираат заедно полипептидните синцири DR-бета и DR-алфа или DP-бета со DP-алфа, а не може да асоцираат DR-бета со DP-алфа итн.

Постоечките податоци за примарната структура на МНС молекулите упатуваат на тоа дека разликата во редоследот на аминокиселините помеѓу нив, кај молекулите од класа I е воглавно во подрачјето на  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$  домените на тешкиот синцир, а кај молекулите од класа II во домените  $\alpha 1$  и  $\beta 1$ . Тие делови на МНС молекулите се важни за интеракција со фрагментите на противгените и за интеракција со антиген специфичните рецептори на Т лимфоцитите. Спрема тоа треба да се очекува дека производите на разни алели ќе покажуваат не само разлики во врзувањето на одредени антигенски фрагменти, туку и различност во интеракцијата со антиген специфичниот рецептор на Т лимфоцитите.

Молекулите од класа I се наоѓаат на повеќе клетки и ткива со тоа што постои квантитативна разлика во експресијата (92). Тие највеќе се застапени на лимфоцитите, моноцитите и макрофагите, релативно малку ги има во мускулните клетки, фибробластите, нервните клетки, а ги нема во еритроцитите. Молекулите од класа II немаат така широка распределба, а може да се најдат на Б лимфоцитите, макрофагите и фоликуларните дендритични клетки. Можно е да дојде до индукција на експресијата на молекулите од класа II и на некои други клетки, на пример на Т лимфоцитите, ендотелните клетки, клетките на бубрежните тубули и бета клетките на панкреасот. Лимфокините се познати како потентни индуцирачки агенси, така што ектопична експресија може да се очекува во тек на едно воспаление. Субпопулацијата на Т лимфоцитите покажува дихотомија спрема МНС молекулите. Така, во принцип ЦД4 субпопулацијата на Т лимфоцити ги препознава противгените воглавно во склоп на молекулите од класа II, а ЦД8 субпопулацијата во склоп на молекулите од класа I. Ефекторната фаза на алореактивноста (ЦД8 лимфоцитите) е насочена воглавно против молекулите од класа I.

#### **4.6.4. Асоцијација на аутизмот со HLA**

Првата асоцираност меѓу аутизмот и HLA е воспоставена во 1980 година од Stubbs и Magenis, автори кои откриваат дека кај татковците на 20 деца со аутизам, сигнификантно е повисока фреквенцијата на HLA-A10 антигенот (93).

Warren Reed професор по имунологија и психијатрија ја предводи групата истражувачи од Јута Универзитетот, кои ги истражуваат имуногенетските причини на аутизмот. Тој пронашол дека аминокиселинската секвенца во гените на главниот хистокомпатибилен комплекс се појавува многу почесто кај лицата со аутизам отколку кај контролната група. Оваа секвенца е одговорна за

развојот на имунолошкиот одговор кон противгените и таа е главната врска со останатите автоимуни заболувања. Има два начина преку кои гените на имунолошкиот систем водат до аутизам. Едниот начин е тој што противтелата се сврзуваат слабо или нецелосно за одредени патогени, оставајќи ги патогените агенси слободни, така што овие го оштетуваат мозокот. Вториот начин е дека патогените агенси можат да го откочат имунолошкиот одговор, водејќи до автоимуно оштетување на ЦНС (94).

Истражувачите прикажале асоцијација помеѓу алелите на HLA системот и аутизмот, што не било случај и со контролната група (95,96). Имено, тие откриваат зачестено појавување на хаплотипот B44-SC30-DR4 кај 22 лица со аутизам. Овој хаплотип B44-SC30-DR4 е составен од 44 алели од HLA-B регијата и тоа: 5 алелите на BF генот, 3 алелите на C2 генот, 3 алели за C4A генот, 0 (нултиот) алел за C4B генот, 4 алели за HLA-DR регијата и 7 алели за DQ регијата.

Утврдено е дека C4B нултиот алел е сигнификантно асоциран со аутизмот. C4B генот е тесно поврзан со C4A генот и тие обата се високо полиморфични и обата содржат нулти алел кој што функционално не произведува протеини. Хомозиготноста за нултиот алел на C4A или C4B, што е многу ретка е поврзана со редуцирани нивоа во серумот на C4 компонентата од комплементот (97,98). Продуктите на C4A и C4B гените играат круцијална улога во активацијата на комплементниот систем, кој што е одговорен за одбраната на организмот од вируси, бактерии и останати инфективни агенси. Покачената фреквенција на C4B нултиот алел води кон намалена синтеза на C4B протеинската компонента на комплементот, а последица на тоа се вирусни инфекции, автоимун хроничен активен хепатитис, бактериски менингитис и др. (99,100,101). C4 протеините можат да се врзат за патогените агенси директно без помош на останатите компоненти од комплементот или противтелата. Актуелната поврзаност на C4B нултиот алел со индукцијата на аутизмот е сеуште непозната. Веројатно со наследувањето на еден или два C4B нулти алела, организмот не е во состојба да ги уништи вирусите кои што го напаѓаат централниот нервен систем.

HLA-DR молекулите се градени од  $\alpha$  синџир (што содржи две поединици  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$ ) и  $\beta$  синџир (со поединиците  $\beta 1$  и  $\beta 2$ ).  $\beta 1$  синџирот на HLA-DR молекулите е високо полиморфичен со повеќе од 50 познати алелни варијации. Структурните и секвенционалните анализи покажале дека овие синџири имаат

единствена организација со полиморфни аминокиселински супституции групирани во три хиперваријабилни региони: HVR 1, 2 и 3. Третата хиперваријабилна регија (HVR-3) која припаѓа на класата II од HLA-DR $\beta$ 1 регијата овозможува врзување на антигенските пептиди и прикажување на Т лимфоцитите. HVR-3 регијата е неопходна за развој на специфично клеточно-посредуваниот и хуморалниот одговор спрема патогените и туѓите противгени. Warren и сор. (94) пронаоѓаат дека HVR-3 регијата покажува силна асоцираност со аутизмот (релативниот ризик за **алелот 1** изнесува 19.8, а за **алелот 3** изнесува 4.2). Значењето на класата II DR $\beta$ 1 HVR-3 регијата во развојот на аутизмот е сè уште непозната. Веројатно, терциерната структура резултирајќи со примарниот аминокиселински распоред на овие регии, не може да го врзе (или слабо го врзува) специфичниот вирус или пептид од друг патоген. Ова не му овозможува на патогенот да биде презентираан на Т лимфоцитите што ќе резултира без појава на специфичен имун одговор. Патогенот ќе перзистира и ќе се распространи во ЦНС, инфицирајќи го ткивото и стимулирајќи автоимун одговор. Алтернативната можност за причина на ваквата асоцијација на HVR-3 регијата со аутизмот е таа што терциерната структура резултира со врзување со непознат сопствен антиген со силен афинитет, доволно силен да го откочи автоимуниот одговор насочен кон ЦНС.

#### ***4.6.5. Имунолошки нарушувања кај аутизмот***

Имунолошкиот систем игра многу важна улога во борбата против инфекциите со различни инфективни агенси како што се: бактериите, вирусите, габите, фунгите и други. Неодамнешните истражувања на повеќе научници покажуваат дека децата со аутизам имаат сериозни абнормалности во овој многу важен систем (102). Некои сугерираат дека можните имунолошки абнормалности и можниот автоимун патогенетски механизам се причина за ненормален развој на мозокот и за појава на аутизам (103,104). Имунолошките абнормалности вклучуваат докази за: намален одговор на митогена стимулација на лимфоцитите (105,106), редуцирана функција на клетките природни убијци (107), депресија во функцијата на Т помагачките клетки и нивните подкласа супресор-индуктор клетки (108,109), инхибиција на макрофагната миграција во присуство на миелин базичен протеин (110), ненормална функција на Т и Б клетките во *in vitro* услови (111), лоша продукција на противтела со ниски нивоа на ИгГ и ИгА поткласите (112) и ненормални нивоа на цитокините во серумот

(108). Јасен доказ за автоимуноста е секако присуството на антимоноцни, антимиелински, како и циркулирачки противтела против серотонинските рецептори во мозокот, кои што се наоѓаат во серумот на лицата со аутизам (112,113,114).

#### 4.6.5.1. Автоимуноста и аутизмот

**Vijendra Singh**, невроимунолог работи на проблемот на имунолошката основа и имунолошката терапија на мозочните и менталните заболувања. Тој го проучува аутизмот како автоимуно нарушување во последните 15 години и цврсто верува дека повеќе од 80% од случаите со аутизам се предизвикани со ненормална имунолошка реакција позната како **автоимунитет**. Автоимуниот процес кај аутизмот резултира со комплетна интеракција помеѓу имунолошкиот и нервниот систем. Тој ги поставил постулатите за „**невроавтоимуниот модел на аутизмот**“, каде што ја имплементира хипотезата за автоимуната реакција кон мозочните структури, односно кон миелинската обвивка, што игра критична улога во предизвикувањето на невролошките оштетувања кај пациентите со аутизам. Тој укажува дека имунолошкиот инсулт на миелинот во развој (после природна инфекција или вакцинација) предизвикува „**засеци**“ или мали промени на миелинската обвивка. Овие промени водат кон долготрајни нарушувања во високите ментални функции како што се: учењето, меморијата, комуникацијата, социјалната интеракција (115).

Студиите кои ја потврдуваат автоимуната хипотеза опфаќаат три широки категории. Интересот на едните се клеточните елементи на имунолошкиот систем и тие се фокусирани на Т-клетките и на КПУ-клетките. Во други студии се обработуваат хуморалните елементи и тие се фокусираат на титарот на противтелата и специфичните автопротивтела. Во третата категорија студии интересот е насочен кон мајчинско-плодовата толеранција и имунореактивност (116).

**4.6.5.1.1. Т-клетки.** Т-лимфоцитите се клетки што учествуваат во клеточниот имунитет. Т-клетките ги убиваат туѓите ткива или ткивата инфицирани со вирус и тие произведуваат **лимфокини**. Лимфокините се големи молекули на протеини што помагаат во зголемувањето на имунолошкиот одговор. Некои од овие протеини се нарекуваат интерлеукини (ИЛ), а ги има околу 18 различни типови. Други протеини кои се произведуваат од белите



крвни клетки се интерферонот, гранулоцит-макрофаг колонизирачкиот стимулирачки фактор (ГМ-КСФ) и тумор некротизирачкиот фактор (ТНФ). Концентрациите на ИЛ-12 и гама интерферонот се многу повисоки во крвта на децата со аутизам отколку кај нормалните деца, што покажува имунолошко активирање (117).

Во студија на деца со аутизам кај 5 од 13 пациенти не се забележува одговор со противтела на вакцинацијата со рубела. Овој наод е во спротивност со резултатите кои се добиени кај контролните субјекти, каде што се забележува нормален титар на противтела после вакцинацијата. Тоа води до констатацијата дека децата со аутизам имаат изменет имунолошки одговор.

Stubbs Gene дава две алтернативни објаснувања за супримирааниот имунолошки одговор. Прво, примарната вирусна инфекција на плодот во утерусот причинува длабоки оштетувања на имунолошкиот систем на различни начини. Една од последиците може да биде индукција на толеранција на вирусот, така што тој не е долго препознаен како туѓ антиген додека е присутен во организмот. Вредно е да се спомене дека имунолошкиот систем е делумно суспендибилен за индукцијата на толеранцијата за време на феталниот развој и во првите недели од неонаталниот период, кога ниту една од клетките на имунолошкиот систем нема достигнато зрелост. Второ, примарниот пренатален дефект кај Т-клеточно посредуваниот имунитет се смета дека води кон зголемена суспендибилност за вирусни инфекции и оштетување на ЦНС на плодот (118).

Stubbs и сор. (105) за да ја тестираат хипотезата за присуство на Т-клеточна дефициенција анализираат 12 деца со аутизам и 13 здрави контролни субјекти. Митогено фитохемаглутининската пролиферација на Т-лимфоцитите кај групата со аутизам е сигнификантно пониска отколку кај контролата. Овој резултат сугерира релативен Т-клеточен дефект во групата на децата со аутизам.

Во друга студија со 31 пациент со аутистични симптоми и 15 здрави луѓе, откриени се повеќе Т-клеточни абнормалности (106). Во групата со аутизам е забележана сигнификантна депресија на пролиферативниот одговор на лимфоцитите после активација со фитохемаглутинин и конканавалин А. Во поддршка на хипотезите за нискиот митогенски одговор на Т-клетките оди редуцираниот број на Т-клетките кај пациентите. Освен тоа се среќава депресија

во односот на ЦД4+ клетките и ЦД8+ клетките за сметка на намалувањето на бројот на ЦД4+ клетките.

Reed и колегите (109) кај 36 лица со аутизам и 35 контролни субјекти спарени по возраст пронаоѓа сигнификантно редуциран број на вкупните лимфоцити, на вкупниот број Т-клетки, на вкупните ЦД4+ клетки и намален број на супресорните ЦД4+клетки кај групата со аутизам. Спротивно на ова, кај лицата со аутизам се забележува нормален број на помагачко индукторни ЦД4+ клетките, нормален број на Б-клетките и КПУ-клетките. Овие наоди укажуваат дека алтерирањето на супресорните Т-клетки е делумно поврзано со аутизмот и дека можниот дефицит на овие клетки придонесува за развој на автоимуните механизми. Покрај тоа, најдено е дека поголема редукција на овие клетки се среќава кај женските, отколку кај машките пациенти. Посочено е дека разликата во полот е поврзана на некој начин со фактот што аутизмот се појавува три до четири пати почесто кај машките отколку кај женските.

**Клетки природни убијци (КПУ).** Друг тип на лимфоцити т.н. „клетки природни убијци“ се исто така важни во имунолошкиот систем. Цитотоксичните КПУ се вклучени во основниот одбрамбен механизам против клетките инфицирани со вирус и против туморските клетки. Тие исто така се вклучени во имунолошката регулација. Во студија со 31 лице со аутизам и 23 здрави контролни субјекти, околу 40% од пациентите со аутизам демонстрираат сигнификантно редуцирани нивоа на КПУ-цитотоксичноста што не е во корелација со квантитативната алтерација во бројот на КПУ (107). Поврзаноста на редуцираната КПУ-клеточна активност со развојот на аутизам не е многу јасна. Една од можностите за оваа поврзаност е можноста за генетска предиспозиција за релативна КПУ-клеточна дефициенција, изложувајќи го плодот или новороденото на зголемен ризик за невролошко оштетување од страна на вирусите. Друга можна хипотеза е таа дека имунолошките абнормалности се поврзани со директни имунолошки ефекти на покачени концентрации на серотонинот во крвта што се среќава кај 30-40% од лицата со аутизам (78). Серотонинот не е само невротрансмитер во ЦНС, туку претставува вазоактивен амин и имунолошки модулатор во периферијата. Најистакнатата активност на серотонинот во периферијата е подобрување на лимфоцитната функција со стимулација на Т-клеточната пролиферација и ИЛ-2 рецепторната експресија на Т-клетките. Третото возможно објаснување за промените на КПУ-клеточната функција, како и промените на Т-клеточната

функција ја зема предвид хипотезата за значењето на дисбалансот на мозочната латерализација. Во серија на студии покажано е дека неокортексот влијае на Т-клеточната и КПУ-клеточната активност. Можно е да се постави хипотеза дека оштетената Т-клеточна функција и КПУ-клеточна активност кај лицата со аутизам рефлектира со оштетување на балансираната контрола на Т-клеточно посредуваниот имунитет и КПУ-клеточната функција од страна на левата и десната хемисфера на мозокот. Други научници наоѓаат супресија на Т и Б лимфоцитната функција (депресија на лимфоцитната пролиферација и ИЛ-2 продукција од Т-клетките и депресија на активацијата на макрофагите после аблација на левата хемисфера кај глодари, каде што истите функции се непроменети при лезија на десната страна од кората на мозокот. Во прилог на ова е хипотезата за покаченото ниво на феталниот тестостерон, или покачената чувствителност кон тестостеронот за време на феталниот период, што е причина за задоцнување во растот на задната лева хемисфера, што води кон компензиран раст на десната задна хемисфера и ретардација во растот на тимусот. Овие различни ефекти на тестостеронот врз развојот на мозокот и имунолошкиот систем имаат значење во разновидните клинички феномени како што се леворакоста и развојните нарушувања, вклучувајќи го аутизмот и имунолошките дисфункции (автоимуните заболувања, атопичните заболувања и зголемената суспензивилност на инфекции). Поврзаноста меѓу нивоата на тестостеронот и имунолошкиот одговор се подржува со фактот дека имунолошката реактивност и продукцијата и метаболизмот на тестостеронот се генетички контролирани од исти механизми. Истакнато е дека HLA гените кои го регулираат квалитетот на имунолошкиот одговор, исто така влијаат на продукцијата и метаболизмот на тестостеронот и контролата на H-Y антигенот. H-Y антигенот, кој што се наоѓа на Y-хромозомот не ги детерминира само машките карактеристики, туку исто е активен како имунолошки одговорен ген. Претпоставено е дека тестостеронот може да биде хемиски гласник преку кој HLA гените вршат влијание врз имунолошкиот систем (116).

**Вирусни студии кај аутизмот.** Вирусите се поврзани со аутизмот и тоа е покажано преку одредени вирусни инфекции кои можат лесно да се јават во феталниот период, доенечкиот период или во раното детство. Тие може да навлезат во мозокот преку назофарингеалните мембрани и да индуцираат автоимун одговор против мозокот, така што го алтерираат развојот на мозочната функција (113).

Поранешните студии го посочуваат конгениталниот **рубела вирус (РВ)**, бидејќи децата со оваа инфекција често пати покажувале аутистично однесување. Освен тоа некои деца со аутизам немале производство на противтела кон вакцината против рубеола, дури и по повторна рубеоларна вакцинација. Причината за овој проблем не е истражувана, но Singh смета дека се работи за дефект во Т-лимфоцитите, кои што кај аутизмот не функционираат исправно. Најдено е дека кај децата со аутизам РВ- индуцираниот лимфоцитен пролиферативен одговор претставува само 1/4 од одговорот кај нормалните деца, што јасно укажува на дефект во Т-клеточно посредуваниот одговор (одбрамбен механизам кој што помага во борба против вирусните инфекции) (119).

Во друга студија испитувана е асоцијацијата на **морбили вирусот (МВ)** и **хуманиот херпес вирус-6 (ХХВ-6)** со настанокот на аутизмот. Лабораториски се анализирани: а) нивоата на противтелата против МВ и ХХВ-6 и б) титарот на мозочните автопротивтела во истите примероци. Студијата покажала: прво, дека нивоата на вирусните противтела во крвта на децата со аутизам се многу повисоки отколку кај нормалните деца и второ, покачените нивоа на вирусни противтела се асоцирани со титарот на мозочните автопротивтела. Интересно е да се напомене дека асоцијацијата помеѓу МВ противтелата и миелин базичниот протеин (МБП) автопротивтелата се среќава кај 90% од децата со аутизам, каде што ХХВ-6 може како коинфекција да придонесе во патофизиологијата на нарушувањето. Ова ја докажува аутистичната регресија после вакцинацијата морбили-паротит-рубеола (МПП) (120).

**4.6.5.1.2. Имуноглобулини.** Б-лимфоцитите од имунолошкиот систем произведуваат противтела наречени имуноглобулини. Овие противтела реагираат против специфичните противгени-туѓи молекули. Противтелата реагираат против вирусите, габите и бактериите. Тие се протеински молекули, главно составени од аминокиселини и може да се поделат во пет класи наречени: ИгА, ИгГ, ИгМ, ИгД и ИгЕ. Секој од нив има единствена хемиска структура и специфична функција (121).

Студиите за имуноглобулините или титарот на противтела кај лицата со аутизам даваат контрадикторни резултати. Некои истражувачи не наоѓаат ненормално покачување на имуноглобулините во серумот (122). Други наоѓаат

покачени нивоа на ИгГ, ИгМ и ИгА противтела во серумот на лицата со аутизам (123).

**Автопротивтела.** Постојат студии каде што е испитувана можноста анти-мозочните противтела да бидат вклучени во етиологијата на синдромот. Во студијата на Singh и сор. (40) кај 10 од 15 деца со аутизам и кај половина од нивните родители како и кај нивните браќа и сестри пронајдени се противтела кон неврон-аксон филаментозниот протеин (НАФП) во нивниот серум, што е исто така најдено кај болестите на невротропниот „бавен вирус“ како што е Greutzfeldt-Jacob-овата болеста. Други автопротивтела кои се споменуваат во литературата се тие кон глијалниот фибриларен киселински протеин (ГФКП). Овие циркулирачки автопротивтела ГФКП и НАФП за да станат патогени, тие мораат да ја минат крвно-мозочната бариера. Крвно-мозочната бариера е попермеабилна кај аутизмот, што се објаснува со гама интерферонот и DR+ активираните лимфоцити. Гама интерферонот е најпознатиот индуктор на МНС класата I во мозокот и исто така моќен активатор на интерлеукин 12 (ИЛ-12), кој е клучен цитокин што го контролира почетокот на автоимуните заболувања и кој е зголемен кај аутизмот (124). Некои автори (106,125) ја сугерираат можноста дека хиперсеротонинемията кај 30-40% од лицата со аутизам има поврзаност со автоимуни механизми. Се смета дека имунолошката реактивност против серотонин врзувачкото место (5-НТ рецепторите) може да биде поврзана со автоимуноста кон миелин базичниот протеин (МБП). МБП содржи серотонин врзувачко место во пептидниот регион со антигенски карактеристики и затоа научниците ја поставиле хипотезата дека серотонин врзувачкото место на МБП може да функционира како автоантиген, бидејќи има голема структурна сличност со 5-НТ рецепторот. Ова може да води до продукција на автопротивтела кон 5-НТ рецепторот (126). Во 1985 год., Todd и Ciaranello опишуваат автопротивтела кон 5-НТ рецепторите, кои што циркулираат во крвта и ликворот кај 7 од 13 деца со аутизам. Овие автопротивтела се директно насочени кон 5НТ 1a рецепторите во фронталниот кортекс, што не е случај и со контролната група составена од 13 здрави деца (114).

Во една друга студија Cook и сор. пронаоѓаат сигнификантно покачена инхибиција на алфа-2 адренергичните рецептори од страна на ИгГ фракцијата на противтелата во серумот на децата со аутизам и нивните роднини од прво колено. Ова донекаде ги објаснува нарушувањата во централниот и периферниот нервен систем. Спротивно на ова, допаминските рецептори не се

изменети кај пациентите со аутизам компарирано со контролната група. Овој наод е податок за важноста на инволвираноста на норадренергичниот систем во патогенезата на аутизмот (127).

**4.6.5.1.3. Мајчинско фетална толеранција и имунореактивност.** Аутизмот кој е клинички манифестен во првите години од животот е асоциран со висока инциденција на акушерски компликации на мајките, како на пример: повторувачки спонтани абортуси, инфертилитет и прееклампија (128). Посочено е дека способноста на фетусот да развие толеранција и имунореактивност се должи на регулацијата од страна на HLA генскиот комплекс преку експресијата на HLA противгените на површината на клетките. HLA-хомозиготноста помеѓу родителите игра клучна улога во развојот на имунолошката интолеранција помеѓу мајката и детето. Има мислења дека мајчинските противтела реагираат со антигенските протеини кои што се наоѓаат на клеточните мембрани на татковите лимфоцити што се утврвува со повторувачки спонтани абортуси кај мајката после породување на здраво дете.

Предизвикани од ваквите наоди Reed и сор. ја истражуваат врската помеѓу аутизмот и аберантниот мајчински имунолошки одговор кон феталните противгени кои исто така се прикажуваат на татковите лимфоцити во група од 11 деца со аутизам, нивните браќа, сестри и нивните родители. Кај 54% од 11 мајки е најдена сигнификантно покачена комплемент-зависна цитотоксична реакција кон лимфоцитите на нивните деца. Само кај 10% од мајките од контролната група со здрави деца се среќава оваа реакција. Во сите случаи во кои плазмата на мајката реагира кон лимфоцитите на детето со аутизам, исто така реагира со лимфоцитите на таткото. Се работи за ИгМ имуноглобулини директно насочени кон мембраните на лимфоцитите на таткото и детето. Треба да се има предвид дека кај 5 од 6 имунореактивни мајки се среќаваат акушерски компликации како што се повторувачки абортуси. Овој наод посочува дека кај мајките на децата со аутизам, аберантната мајчинско-плодова имунореактивност може да биде корелирана со развојот на аутизам и акушерските компликации. Од ова произлегува хипотезата која може да се формулира на следниот начин: мајчинските противтела реагираат со противгените на трофобластното ткиво и вкрстено реагираат со противгените на клеточната мембрана на лимфоцитите, што може да води до транзитрна опструкција на крвниот проток во фетусот, резултирајќи со мозочно оштетување кое не е летално (124).

#### **4.6.5.2. Тийови на имунолошка дефициенџносџ ишио се среќавааџ кај ауџизмоџ**

##### **4.6.5.2.1. Миелоџпероксидазна дефициенџија**

Миелопероксидазата е ензим што се среќава кај неутрофилите и игра улога во соединувањето на водородниот пероксид и хлорните јони, формирајќи хипохлоритен јон, истата активна состојка што се користи за белење во домаќинството (129). Хипохлоритниот јон ги убива габите, но ако миелопероксидазата е дефициентна тогаш неутрофилите не можат да произведуваат доволно хипохлорит што ќе ги убие габите и затоа организмот не може успешно да се бори против габичните инфекции.

Ова нарушување може да се детектира со употреба на автоматизирана проточна цитометрија преку што се открива отсуство на пероксидазата во неутрофилите и моноцитите. Бидејќи нарушувањето е ретко, многу од лекарите воопшто не се запознаени со постоењето на овој тест. Повеќето од пациентите со ова нарушување имаат чести габични инфекции на ноктите или пак системски инфекции. Недостатокот на миелопероксидазата може да биде генетски и стекнат. Генетскиот тип се должи на мутација на 17-от пар хромозоми или на дефицит на биотинидазата. Стекнатиот тип е причинет од труење, недостаток на фолна киселина или витамин Б12, тешки инфекции и леукемии (130).

##### **4.6.5.2.2. Тешки комбинирани имунодефициенџни заболувања (ТКИЗ)**

Тешките комбинирани имунодефициентни заболувања се должат на дефект на Т и Б-лимфоцитите заедно и заради тоа производството на противтела и клеточниот имунитет се ослабени (131). Оваа болест се должи на генетска мутација на Х-хромозомот или на еден од другите хромозоми. Генетските недостатоци на ензимите пурин нуклеозид фосфорилаза или аденозин деаминаза исто така причинуваат ТКИЗ. Инфекциите со *Candida* се доста чести кај ова нарушување. ТКИЗ може да се сретнат и кај децата со аутизам (102).

##### **4.6.5.2.3. Селекџивен ИџА недосџаџок**

Оваа честа имунодефициенџија се среќава кај 1 на 600-1000 луѓе од Европската популација (132). Причините не се комплетно познати. Таа се

опишува во асоцијација со абнормалности на 18-от хромозом, но повеќето индивидуи со ИгА недостаток немаат детектибилни хромозомски абнормалности. ИгА дефицитот може да биде причинет од лекови или од вирусни инфекции. Пациентите со ИгА дефициенција обично имаат недостаток на обата субтипови на ИгА, а тоа се ИгА<sub>1</sub> и ИгА<sub>2</sub>.

Определен број на пациенти со ИгА дефициенција се сензитивни на глутен. Во студиите на Gupta (121) и Reed (107), 20% од децата со аутизам имаат дефицит на ИгА. Така, ИгА дефициенцијата кај аутизмот е помеѓу 100 и 200 пати повисока компарирано со нормалната популација.

#### **4.6.5.2.4. Недостаток на ИгГ појќласије**

Понекогаш вкупниот ИгГ во крвта може да биде нормален, но концентрацијата на една или повеќе поткласи на ИгГ може да биде ниска. Постојат четири поткласи на ИгГ: ИгГ<sub>1</sub>, ИгГ<sub>2</sub>, ИгГ<sub>3</sub> и ИгГ<sub>4</sub>. Противтелата против протеините се често од ИгГ<sub>1</sub> и ИгГ<sub>3</sub> субкласата, додека противтелата против јаглените хидрати припаѓаат на ИгГ<sub>2</sub> субкласата (132). Gupta и сор. (121) кај 20% од децата со аутизам наоѓаат дефицит на ИгГ поткласите. Постојат стотици различни видови на противтела, така што постојат ИгГ противтела против рубела, морбили, пертусис итн.

#### **4.6.5.2.5. Дефицит на комплементот**

Системот на комплементот е комплексна група од 20 протеини кои помагаат во работата на имунолошкиот систем преку уништувањето на габите, вирусите и бактериите. Системот на комплементот може да ја дезинтегрира клеточната мембрана на повеќе видови бактерии. Warren Reed и неговите колеги кај индивидуите со аутизам наоѓаат сигнификантно пониски концентрации на еден од протеините на комплементниот систем наречен Ц4Б (97). Дефицитот на Ц4Б компонентата може да се сретне и кај шизофренијата. Индивидуите со ниски концентрации на овој протеин се многу посусцептибилни на инфекции со габии и бактерии како што се *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, бактерии најчесто одговорни за инфекции во увото.

#### **4.6.5.3. Глиотоксини и други имунотоксини од габиие и фунгиие како причина за аутизам**

Други причини за повторувачки инфекции асоцирани со разраснување на габите се хемиските соединенија наречени **глиотоксини**. Глиотоксините се



имунотоксични, што значи дека тие се токсични за имуниот систем. Тие се соединенија што се произведуваат од габите и фунгите, како што е родот *Aspergillus* (133). Глиотоксините немаат врска со глијалните клетки на мозокот, а се наречени по родот на фунги *Gliocradium*, каде што за прв пат се откриени. Многу видови на *Candida* кои се изолирани кај човекот имаат можност за продукција на глиотоксини. Глиотоксините се важни бидејќи тие селективно ја фрагментираат ДНК на Т-лимфоцитите и макрофагите со што ги инактивираат во борбата против инфекциите. Shaw (102) смета дека експонираноста на глиотоксините е главна причина за честите имунодефиции кај аутизмот.

Друг токсичен ефект на глиотоксините веројатно се должи на нивната акција со сулфхидрилните групи на протеините, кои што ги инактивираат. Овие сулфхидрилни групи се неопходни за функционирањето на повеќе видови ензими (134). Давањето на глутатион, N-acetyl cysteine и липоична киселина може да биде корисно во превенцијата на токсичноста на глиотоксините, а нивната помош се огледа во регенерацијата на слободните сулфхидрилни групи.

Третиот начин на кој што глиотоксините го предизвикуваат оштетувањето е преку создавањето на слободни радикали. Слободните радикали се високо реактивни хемиски соединенија што може да предизвикаат многу штетни ефекти особено на генетскиот материјал на ДНК. Многу од овие штетни реакции може да се спречат со соединенијата наречени антиоксиданси како што се: витамин Ц, витамин Е, липоичната киселина, глутатион и N-acetyl cysteine.

Манан е уште еден продукт од габите што се среќава кај *Candida* и *Saccharomyces cerevisiae* (135). Другите соединенија кои што се продуцираат од габите, исто така имаат супресорен ефект врз имуниот систем. Фактот дека *Saccharomyces cerevisiae* (пржените печурки) продуцираат имуни супресори е една од причините за препорачување на диета без печурки и рестрикција на шеќер во исхраната за да се контролира разраснувањето на габите во цревата.

Според Orion Truss, пионер во третманот на заболувањата поврзани со габи, ацеталдехидот е еден од најважните токсични нуспродукти на габите (136). Витаминот Б6 е алдехид што реагира со аминокислотите на повеќе ензими во организмот, помагајќи ја нивната функција. Ако овие аминокислоти се во реакција со ацеталдехидот, тогаш биохемиските реакции посредувани од витаминот Б6 не можат да се одвиваат. Тогаш, витаминот Б6 повеќе се елиминира, резултирајќи со ниски нивоа во крвта и во ткивата. Затоа се смета дека високите дози на

витамин Б6 можат компетитивно да го совладаат ацеталдехидот од габите и заради тоа овој витамин е ефективен во третманот на аутизмот.

Ацеталдехидот може исто така да реагира со невротрансмитерите како што се допамин и серотонин и да формира соединенија слични на опијатите наречени тетрахидроизоквинолини (137). Ова е друг начин како разраснувањето на цревните габи може да ја афектира мозочната функција. Ацеталдехидот ја намалува флексибилноста на еритроцитите со тоа што тие се помалку способни да го ослободат кислородот на ткивата. Давањето на N-acetyl cysteine и липоична киселина може да го спречи ефектот на ацеталдехидот како нуспродукт на разраснатите габи.

Vojdani и колегите наоѓаат дека индивидуите со кандидијазна инфекција често продуцираат противтела кон Candida, кои исто така реагираат со различни ткива во организмот на човекот вклучувајќи ги мозокот, бубрезите, панкреасот, слезенката, тимусот и хепарот (138). Покрај тоа, овие антигабични противтела реагираат со протеините од пченицата што објаснува зошто многу деца со аутизам имаат високи титри на противтела кон пченицата и зголемена сензибилност на пченица. Еден дел од протеините на пченицата наречен алфа-глијадин е многу сличен со еден дел од габичните протеини што е вклучен во габичната репродукција. Противтелата продуцирани кон габите може да реагираат и со пченицата поради големата сличност во протеинската градба. Овој протеин може да биде важна врска меѓу пченицата и габичната сензибилност кај децата со аутизам.

#### **4.6.5.4. Алергии и аутизам**

Лицата со аутизам се повеќе склони кон алергиски реакции и пречувствителност на храна, отколку другите луѓе, што се должи на нарушувањата на имуниот систем. **Алергијата** претставува прекумерна реакција на организмот на туѓа супстанција. Супстанцијата која што ја предизвикува оваа реакција се вика **алерген**. Кога одреден алерген, како што е поленот, ќе биде инхалиран, тој ќе биде идентификуван од организмот. Како одговор на ова има продукција на ИгЕ противтела, за да се уништи алергенот. Противтелата се поврзуваат со маст клетките од ткивата и базофилните мастоцити од крвта. Кога ИгЕ ќе се поврзат со алергенот, маст клетките и базофилните мастоцити ослободуваат хистамин (139).

Постојат податоци дека многу лица со аутизам се чувствителни на одредени производи од храната. Најчести производи од храната на кои што се развива ваквата пречувствителност се: житариците (пченица, р'ж, овес) и млечните производи (млекото, сирењето и јогуртот). Други хранливи производи кои често се консумираат во пролет и лето се јагодите и јужното тропско овошје, коишто исто така може да доведат до алергиска реакција. Алергијата на храна резултира со многу соматски и бихејвиорални проблеми како што се: главоболка, болка во абдоменот, гадење, проблеми со спиењето, хиперактивност, агресивност, чувствителност кон звук, депресија, замор, интестинални проблеми (гасови, диареа, опстипација, болка во мускулите, инфекции на увото и друго (140).

Постои мислење дека кај лицата со аутизам одредени храни не може комплетно да се разложи. Глутенот, протеин од пченицата и други цереалии, и казеинот-протеин во млекото се главните виновници за алергеното дејство. За време на дигестијата протеините се разградуваат до пептиди. Добро е познато дека некои од овие пептиди имаат биолошка активност. За време на дигестијата на казеинот се формира бета казеоморфин кој има опиоидна активност (слична на морфинот). Слично на ова глутенот се разградува до глијадиноморфини или глутеоморфини. Ако нивните концентрации се многу високи во цревата, или ако интестиналниот ѕид стане пропустлив, овие пептиди минуваат во крвната циркулација и доаѓаат до ЦНС. Кога ќе се најдат таму тие може да влијаат врз трансмисијата на сите системи во мозокот и да резултираат со појава на симптоми на аутизам. Reichelt дава податок за присуство на абнормални пептиди во урината кај околу 50% од лицата со аутизам (141).

Lucarelli и сор. од Рим пронаоѓаат тесна поврзаност помеѓу различните типови храна и појавата на нарушувања во ЦНС, заради присуство на некои алергични пептиди. Утврдено е дека пептидите на кравјото млеко и житариците можат да бидат алергени кои ќе детерминираат токсични ефекти во ЦНС во интеракција со невротрансмитерите. Кај повеќето од 36 аутистични пациенти кои покажале позитивни резултати на кожните тестови докажани се сигнификантно високи нивоа на ИгА специфични противтела против казеинот, лакталбуминот и бета-лактглобулинот и ИгГ и ИгМ противтела против казеинот, но ова не било и случај со контролната група составена од 20 здрави деца. Овие резултати водат кон поставување на хипотеза за поврзаноста меѓу алергијата на храна и инфантилниот аутизам (43).

#### 4.6.6. Биохемиски и метаболни нарушувања кај аутизмот

Многу од студиите се фокусирани на неврохимиските испитувања. Откриени се абнормалности во невротрансмисијата на серотонин кај лицата со аутизам. На почетокот постоеше мислење дека кај 1/3 од аутистичните пациенти се среќава покачено ниво на серотонин во серумот (142), но во поновите истражувања се гледа дека хиперсеротонинемията се среќава кај 25% од лицата со аутизам (143). Студиите на серотонинска синтеза користејќи позитрон емисиона томографија (ПЕТ) со трасерот  $\alpha$  (C-11) метил-L- триптофан директно ја демонстрираат алтерираниот серотонинска синтеза во мозокот кај децата со аутизам (144). Неговата релевантност е засилена со воспоставувањето на linkage меѓу девијантниот серотонински транспортер и аутизмот, вклучувајќи го и добриот одговор на серотонинските инхибитори како што се Sertraline, Fluoxetine и др. (145,146). Но, сепак најновите молекуларно генетски истражувања користејќи трансмисивен дизеквилибриум тест не покажуваат linkage помеѓу 5-HTT генот и аутизмот (147,148,149). Еден необичен наод кај некои лица со аутизам е покачениот деградационен продукт на серотонинот во урината наречен **буфотенин** што укажува на зголемен “turnover” на серотонинот. Се смета дека овој наод е фамилијарен, бидејќи вакви концентрации се најдени и кај здравите роднини (52).

Бројни аномалии во катехоламинскиот систем се исто така опсервирани кај лицата со аутизам. Некои истражувачи пронашле покачени нивоа на допамин во ликворот и на хомованилинската киселина во урината. Стереотипните движења и тиковите кај аутизмот пропратени со добриот одговор на блокаторите на допаминските рецептори (Haloperidol) и ефикасноста на Propranolol ( $\beta$ -адренергичен блокатор) укажуваат на можната involvираност на катехоламинскиот систем (143). Panksepp (150) и Herman (151) теоретизираат дека покачените ендогени опиоиди можат да ги објаснат самоповредувањата и придонесуваат за останатите аутистични симптоми и индиректно влијаат преку хипоталамо-невроендокрината врска вклучувајќи ги проопиомелатонинот, кортизолот и окситоцинот. Абнормалностите на мелатонинот можат да ги објаснат честите нарушувања во спиењето на децата со аутизам (152).

Концентрациите на окситоцинот во крвта биле редуцирани кај одредена група на деца во претпубертетска возраст. Novotny и сор. (153) презентирале податоци во една студија спроведена во 2000 година. Тие на 15 адулти со аутизам

и Asperger-ов синдром и 7 контролни лица им аплицирале инфузии со синтетски окситоцин (**питоцин**), заедно со плацебо. Субјектите со аутизам и Asperger-ов синдром покажале сигнификантно подобрување на повторувачкото и опсесивно-компулсивното однесување кога примале питоцин во споредба со плацебо ефектот.

**Суматриптан** е 5-HT<sub>1d</sub> рецепторен агонист, познат како агенс кој го зголемува излучувањето на хормонот на растот. Novotny и сор. (154) супкутано аплицирале суматриптан и плацебо кај 11 адулти со аутизам и Asperger-ов синдром. Тие нашле дека кај испитуваната група има сигнификантно покачување на лачењето на хормонот на растот после давање на суматриптан, отколку кај нормалната контролна група. Тие сметаат дека тоа се должи на дисфункцијата на серотонинот и пречувствителноста на 5-HT<sub>1d</sub> рецепторот.

Во некои извештаи се споменува дека децата со аутизам имаат влошување на нивното однесување по ингестија на специфична храна. Albert и сор. сметаат дека тоа се должи на специфичен дефицит во сулфокоњугацијата што води до неефективен метаболизам на одредени состојки од храната, така што се создаваат токсични продукти за мозокот. Во нивната студија (155) тие аплицирале **парацетамол** (ацетаминофен) кај 20 деца и адолесценти со аутистично нарушување и ги споредиле со 20 контролни лица. Осумнаесет од 20 аутистични лица имале намален однос на уринарниот парацетамол сулфат и парацетамол глукоронид споредено само со едно од 20 контролни лица.

#### 4.7. Третман на аутизмот

Третманот на лицата со аутизам треба да биде интензивен, континуиран и мултидисциплинарен. Michael Rutter (156), еминентен Британски психијатар издвојува пет главни цели во третманот на аутизмот: потпомагање во развојот, помагање во учењето, намалување на ригидноста и стереотипиите, елиминација на неспецифичните неприлагодени однесувања и олеснување на фамилијарната несреќа и тага. Сето ова обично треба да биде комбинирано со бихејвиорален третман, образование, вежбање на социјалните вештини, логопедска терапија, психотерапија, музикотерапија, терапија со држење, дневна животна терапија, Белградска интегративна метода (БИМ), фармакотерапија, имунолошка терапија, поддршка од семејството и други терапевтски методи (73,65,157,158,159,160,161).

## **5. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИЈАТА**

При изработката на оваа дисертација се наметнаа следните цели и задачи:

1. Согледување на демографската структура на лицата со аутизам и нивните анамнестички карактеристики;
2. Утврдување на имуногенетската структура, односно ХЛА-ДНК типизација на лицата со аутизам и нивните семејства;
3. Одредување на нивото на имуноглобулински класи и поткласи во серумот;
4. Испитување на специфични алергични противтела.

## 6. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

### 6.1. Дефинирање на примерокот

Во ова истражување беа опфатени 50 лица со аутизам за кои што постојат податоци во Заводот за ментално здравје во Скопје, Завод за рехабилитација на слух, говор и глас во Скопје, Специјалниот завод во Демир Капија, ПОУ „Д-р Златан Сремац“ во Скопје, како и Центрите за социјална работа и Медицинските центри во Република Македонија. Веродостојни податоци се добиени само за 39 лица и тие ја сочинуваат сржта на информациите за оваа состојба во Републиката.

За имуногенетскиот и имунолошкиот дел од студијата земена е крв од 35 лица со аутизам, од 22 нивни биолошки браќа/сестри, од 27 мајки и 23 татковци, како и од 98 здрави роднински неповрзани лица.

### 6.2. Дефинирање на методологијата на работа

Истражувањето претставува ретроспективна студија и е направено на подрачјето на Република Македонија. Користениот анкетен прашалник (види прилог) ги содржи досегашните светски сознанија за аутизмот. Во прашалникот се содржани прашања за полот, возраста, место на раѓање, место на живеење, податоци за бременоста на мајката, податоци за раѓање на новороденчето, како и постнаталниот развој, раниот психофизички развој, пубертетската возраст, минати заболувања и повреди, вакциналниот статус. Од посебен интерес е протоколот за родителите во кој се дефинирани прашања за нивната возраст, едукација, занимање и нивните актуелни болести.

Во имунолошката студија се обработени 35 пациенти со аутизам кои се компарирани со нивни родители, браќа и сестри (методата на генетски matching).

Имуногенетските и имунолошките анализи беа организирани и спроведени од страна на Институтот за имунобиологија и хумана генетика, Институту при Медицинскиот факултет во Скопје во соработка со Институтот за дефектологија при Филозофскиот факултет во Скопје. Сите испитаници претходно имаа верифицирана дијагноза според ICD-10 класификацијата и DSM-

IV критериумите во некоја од дефектолошките и медицинските установи во нашата држава.

Од сите испитаници беше земена по 10 мл крв со помош на стандардна венепункција во вакутејнери со ЕДТА ( $K_3$ ) по родителската согласност. Во времето на земање на крвта ниту едно од лицата со аутизам не земаше лекови или антипсихотици. Плазма примероците беа одвоени со центрифугирање на крвта и замрзнати на  $-20^{\circ}\text{C}$  се до почетокот на анализите.

Клетките од крвта беа изолирани со методот на лизирање на еритроцитите, а геномската ДНК беше екстрахирана со фенол хлороформ (162).

ХЛА-ДНК типизацијата е направена со високо резолутивните техники предвидени за 13th International Histocompatibility Working Group (13th IHWG). Институтот за имунобиологија и хумана генетика е регистриран за работа со овие техники (LabCode: MKDSPI). ХЛА-ДНК типизацијата на ХЛА- ДРБ1 беше изведена со техниката SBT (Sequencing-based Typing) со ХЛА ДРБплус Typing Kit од фирмата Amersham pharmacia biotech (163), а на ХЛА-А, -Б, и -Ц со RLS (Reverse Line Strip) методот (164).

Серумските специфични алергени од храната (f76 alfa-lactalbumin, f77 beta-lactoglobulin, f78 casein, f79 gluten, f98 gliadin) беа определувани со автоматскиот имунофлуоресцентен апарат со цврста фаза Pharmacia UniCAP 100 (165).

Серумските имуноглобулински класи (ИгА, ИгГ, ИгМ и ИгЕ) и имуноглобулинските поткласи (ИгГ1, ИгГ2, ИгГ3 и ИгГ4) се определени имунонефелометриски со готови комплекти на автоматизиран Dade-Behring Nephelometer Analyzer (166).

### **6.3. Место и време на истражувањето**

Истражувањето е извршено на територијата на Република Македонија во периодот од април 2000 до април 2002 година.

### **6.4. Статистичка обработка на податоците**

Податоците од истражувањето беа складирани, групирани и обработени со стандарден статистички програм SPSS за Windows 7.5 верзија и Statgraphics Plus за Windows 2.1 верзија. Од дескриптивната статистика претставени се: мерките на централна тенденција, варијабилитет и процентите на структура. Разликите меѓу дефинирани нумерички варијабли се анализирани со Student-ов t-тест.



Непараметриските тестови на Колмогоров-Смирнов, Mann-Whitney и Kruskal-Wallis-овиот тест беа користени при асиметрична статистичка дистрибуција на податоците. Статистичката анализа на алелната и хаплотипната фреквенција, Hardy-Weinberg-oviot equilibrium и linkage disequilibrium-от помеѓу две алели во два различни локуси беше направена во посебен софтвер за популациона генетика наречен Arlequin верзија 2.000 (167). Алелните и хаплотипните фреквенции кај лицата со аутизам и контролната група беа споредувани со Odds Ratio тестот. Како значајни беа земени разликите при ниво на значајност  $p < 0.05$ .

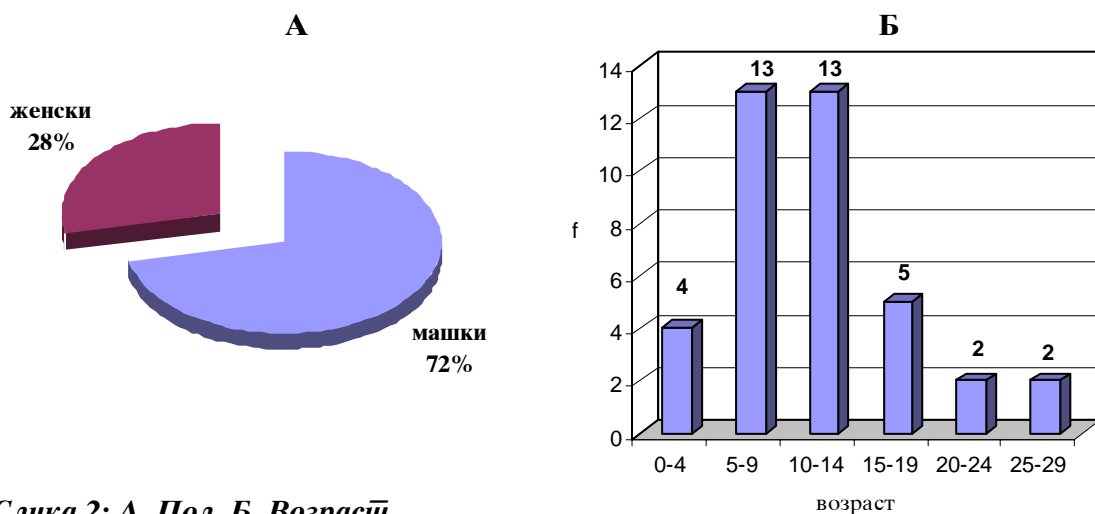
## 7. РЕЗУЛТАТИ

### 7.1. Резултати од епидемиолошката анализа

Во студијата за аутизмот во Македонија анализирани се 39 случаи со дијагностициран аутизам од кои 2 беа еднојајцеви близнаци од женски пол и еден двојајцев близнак од машки пол. Вкупно испитаници од машки пол имаше 28 (72%) кое споредено со 11 (28%) девојчиња даде коефициент на однос од 2.5 машки на едно женско лице со аутизам. Според возраст дистрибуцијата на испитаниците е асиметрична заради што најдобар нумерички показател за централна тенденција е медијаната која изнесува 10 години. Минималната возраст на испитаниците беше 4 години со учество од 10% (4 испитаници). Максималната возраст изнесуваше 25 години, со учество од 5% (2 испитаници). Претпоставената амплитуда на централните вредности за децата со аутизам општо во Македонија се движи помеѓу 9 и 13 години (интервал на доверба за 95%).

**Табела 1. Распоред на испитаниците според пол и возраст**

Возраст (години)	Пол		Вкупно
	Машки	Женски	
0-4	3 (75%)	1 (25%)	4 (10.3%)
5-9	10 (77%)	3 (23%)	13 (33.3%)
10-14	9 (69%)	4 (31%)	13 (33.3%)
15-19	3 (60%)	2 (40%)	5 (12.9%)
20-24	2 (100%)	0	2 (5.1%)
над 25	1 (50%)	1 (50%)	2 (5.1%)
Вкупно	28 (72%)	11 (28%)	39 (100%)



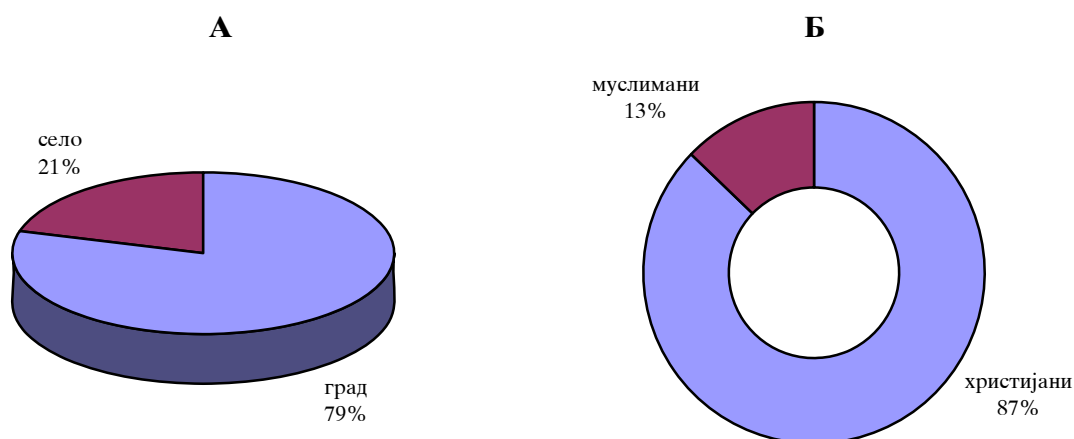
**Слика 2: А. Пол. Б. Возраси.**

Некои од демографските варијабли како местото на живеење, вероисповеста и националноста ги анализираваме според процентите на структура со кои истите би можеле да не упатат на дел од можностите кои би требало да бидат ефект од обработката на податоци за овие лица, а со основна цел што поефикасно да се придонесе во нивната рехабилитација, социјална помош и морално-етичка поддршка на семејствата.

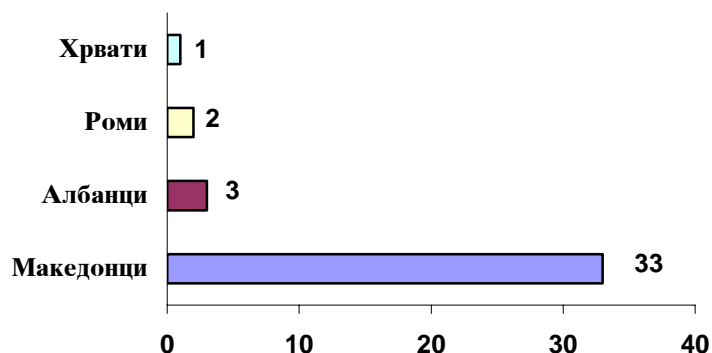
**Табела 2. Карактеристики на испитаниците според модалитетите на обележјата место на живеење, националност и вероисповед**

Белег	Модалитет	број	процент
Место на живеење	град	31	79.5
	село	8	20.5
Вероисповед	христијани	34	87.2
	муслимани	5	12.8
Националност	Македонци	33	84.6
	Албанци	3	7.7
	Роми	2	5.1
	Хрвати	1	2.6

Најголем процент се жители од град (79.5%). Според вероисповед христијаните се застапени со 87.2%, а според националност во дистрибуцијата Македонците се најзастапени (84.6%).



**Слика 3: А. Место на живеење. Б. Вероисповед.**

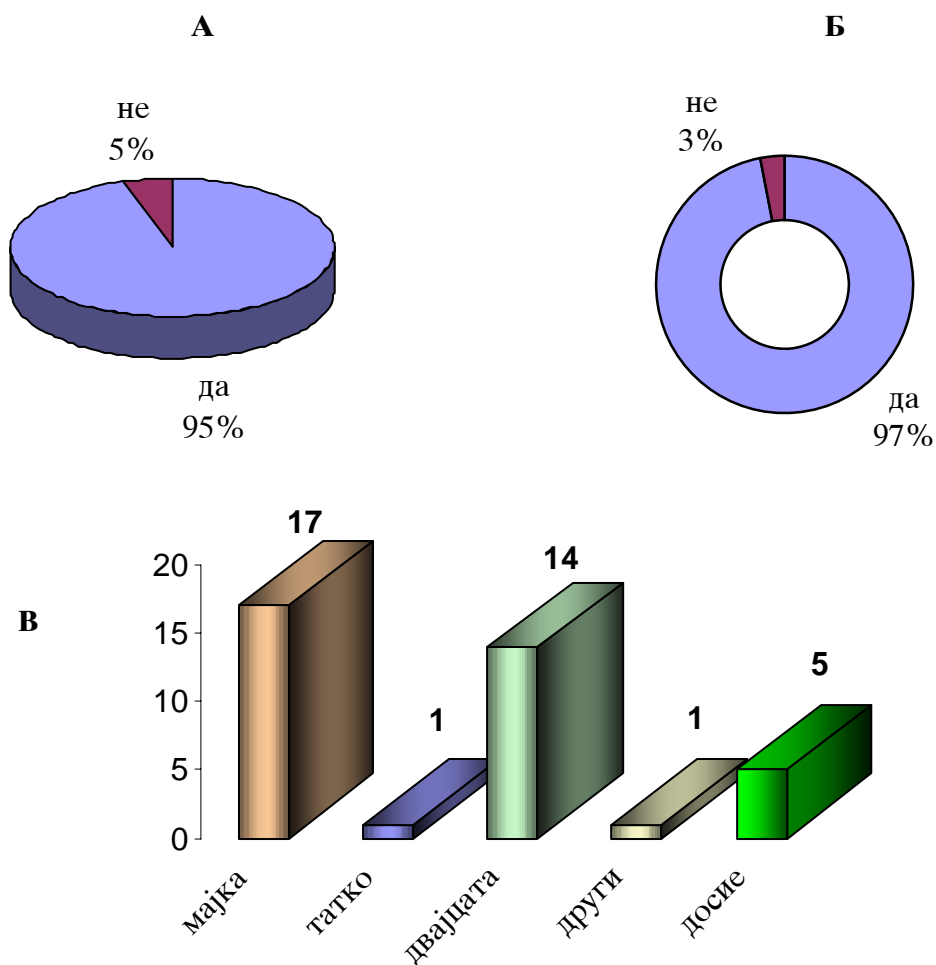


Слика 3: В. Националности на децата со аутизам.

Табела 3. Карактеристики на испитаниците според брачноста на родителите, планирање на потомството и личност која дава информации за нив

Белег	Модалитет	Број	Процент
Родено	Брак	37	94.9
	Вонбрачно	2	5.1
Посакувано	Да	33	97.1
	Не	1	2.9
Податоците ги дава	Мајка	7	44.7
	Татко	1	2.6
	Двајцата	14	36.8
	Други	1	2.6
	Досие	5	13.2

Родените во брак се најчесто среќавана категорија (94.9%), кое се совпаѓа со фактот дека најголем дел од нив се посакувани (97.1%). Од претходните информации следува дека најмногу контакти при анкетањето се направени токму со обата родители (36.8%) од кои се добиени податоци за карактеристиките на состојбата кај нивното дете. Во 45% податоците ги даде само мајката, која е значајна како индивидуа за спроведување на целосната нега и одгледување на детето.

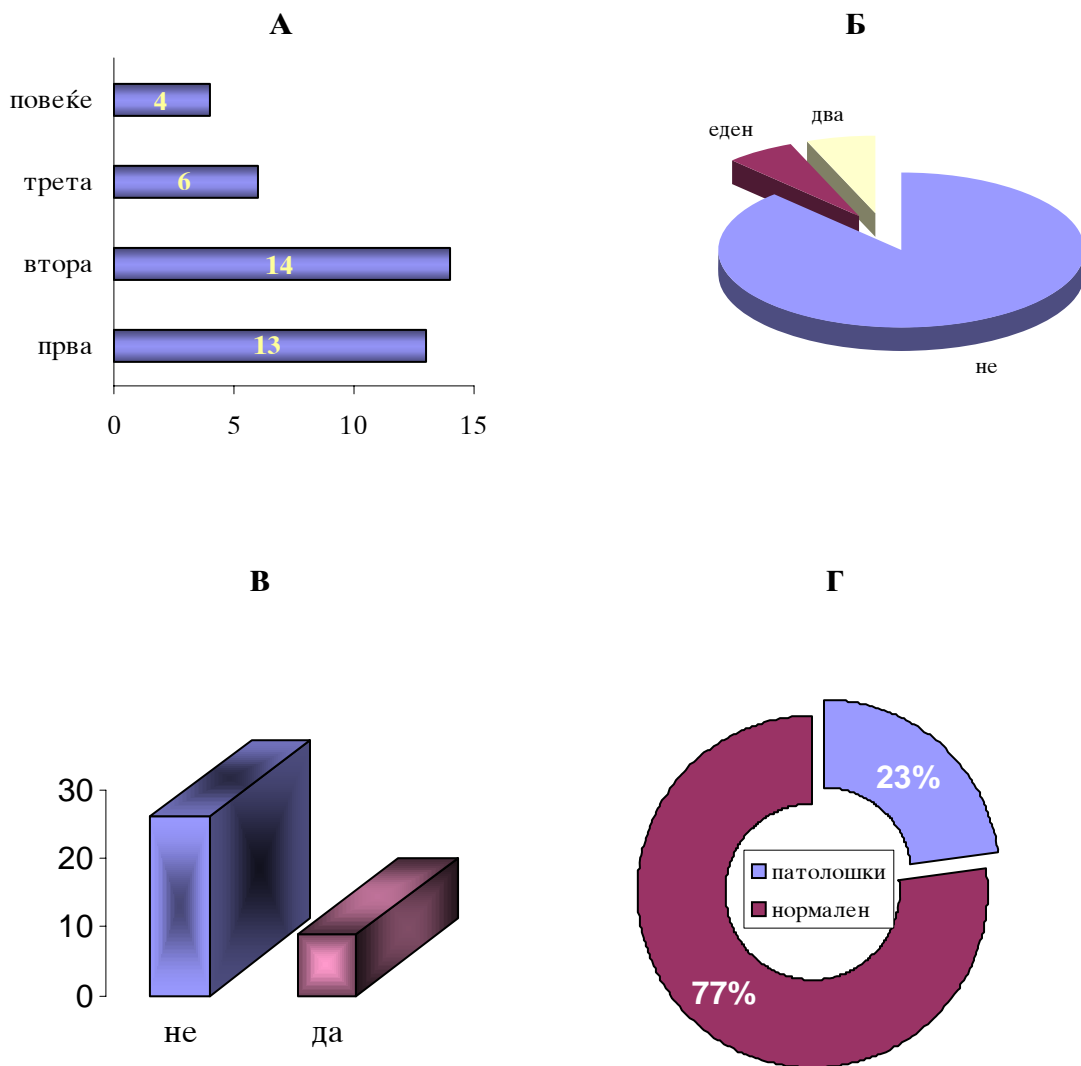


Слика 4: А. Брачна состојба на родителите. Б. Посакувано дете. В. Давањел на податоци

Табела 4. Податоци за бременоста

Белег	Модалитет	Број	Процент
Бременост по ред	Прва	13	35.1
	Втора	14	37.8
	Трета	6	16.2
	Останати	4	10.8
Спонтани абортуси	Нема	29	87.9
	Еден	2	6.1
	Два	2	6.1
Тек на бременоста	Нормален	27	77.1
	Патолошки	8	22.9
Болест на мајката во тек на бременоста	Не	26	74.3
	Да	9	25.7
Болести на мајката воопшто	Психијатриски	3	9.1
	Телесни	6	18.2
	Непознати	24	72.7

Децата со аутизам во нашата студија во најголем процент се родени при првата и втората бременост (72.9%). Кај мајките постои податок за спонтано абортирање само во 12.2%. Патолошки тек на бременоста се случил кај 8 жени (22.9%). Тоа се покажа дека има статистички сигнификантно влијание врз плодот и манифестирањето на аутизам после раѓањето ( $\chi^2 = 5.04$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.02$ ). При анализа на информациите за болести на мајката во тек на бременоста со помош на  $\chi^2$  тест се покажа дека постои статистички значајна асоцијација меѓу аутизмот и здравјето на мајката ( $\chi^2 = 3.92$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.04$ ). Од анамнезата добивме податок дека кај 9.1% од мајките постојат психијатриски, или било какви други телесни заболувања (18.2%).

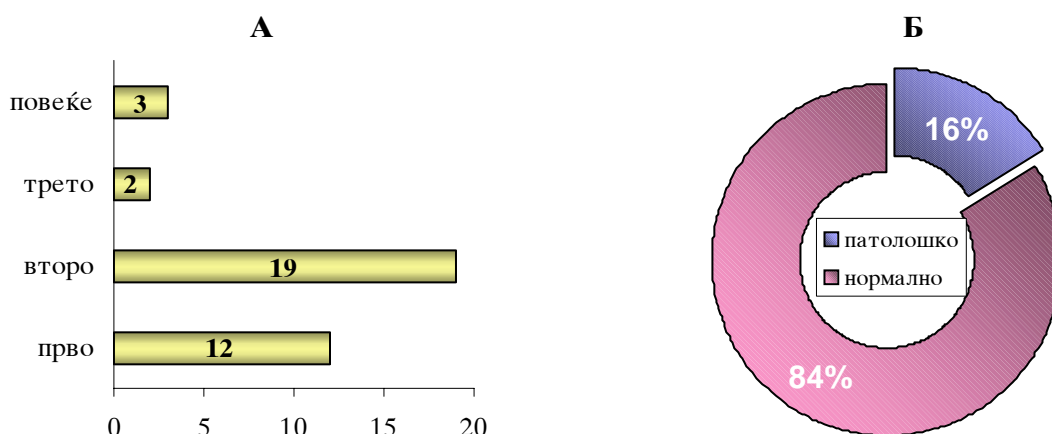


Слика 5: А. Фреквенција на бременостите. Б. Спонтанни абортуси. В. Болести во бременоста. Г. Тек на бременоста.

Табела 5. Податоци за породувањето

Белег	Модалитет	Број	Процент	$\chi^2$	p
Ред на раѓање	Прво	12	33.3	4.46	0.11
	Второ	19	52.8		
	Останато	5	13.9		
Породување	Нормално	31	83.8	8.88	0.003
	Патолошко	6	16.2		

Децата со аутизам во 33.3% се родени како првородени во врската меѓу нивните родители. Најголем процент се второродени деца (52.8%). Направената статистичка анализа не покажа статистички значајна разлика во редот на раѓањето ( $\chi^2 = 4.46$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0.11$ ). Мал број од 6 деца (16.2%) се родени на патолошки начин, но преку тестирање со  $\chi^2$  патолошките раѓања имаат сигнификантно учество во подоцнежното јавување на аутизмот.



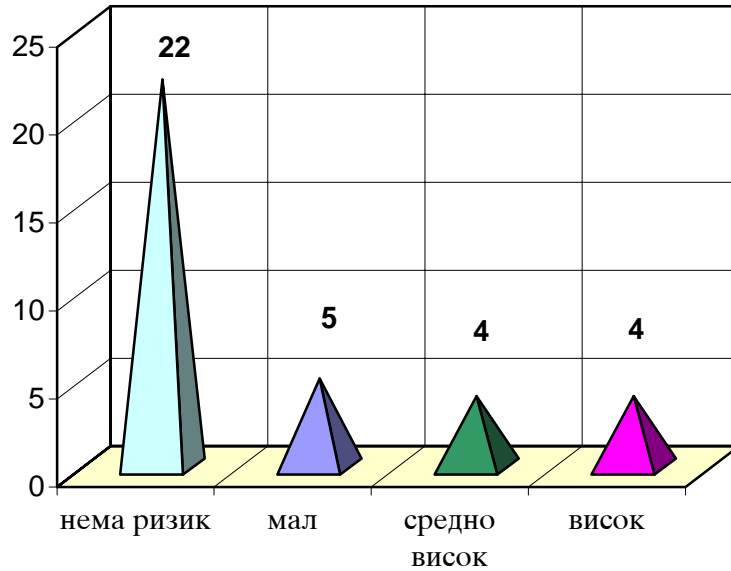
Слика 6: А. Ред на раѓање. Б. Начин на породување.

Табела 6. Ризици во тек на бременост и породување

Белег	Модалитет	Број	Процент	$\chi^2$	p
Ризици	Без ризик	22	62.8	10.43	0.01
	Мал ризик	5	14.4		
	Средно висок ризик	4	11.4		
	Висок ризик	4	11.4		

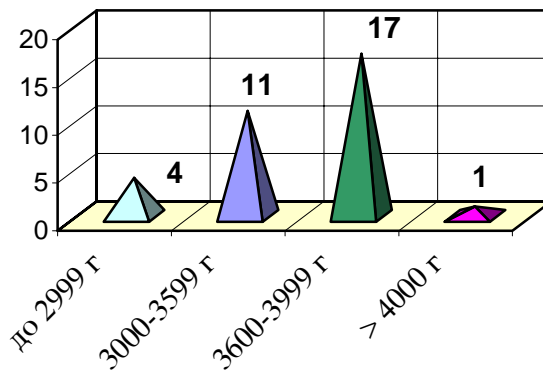
Од сите варијабли кои ги прикажавме на табелите број 4 и 5 е дефинирана комбинирана варијабла преку која сакаме да го покажеме вкупниот ризик за настанување на оштетувања во сферата на која се однесуваат промените од аутистична природа. Според нивната комбинација добивме четири групи на

ризик, кои ги прикажуваме на табела 6. Може да се забележи дека 62.8% немаат ризик, со мал ризик се 14.4% од бременостите, додека со средно висок и со висок ризик има по 11% од испитуваните мајки. Според постоењето на дефинираните ризици се добива статистички значајна асоцијација со појавата на аутизмот ( $\chi^2 = 10.43$  ;  $df = 3$ ;  $p = 0.01$ ).



**Слика 7: Ризик за наситување на оштетувања во шек на бременоста и при породувањето.**

Родилната тежина како нумерички белег покажува минимум од 2000 грама и максимум 4350 грама. Просечниот износ е  $3414 \pm 517.2$  грама. Медијаната (3600 грама) и модусот (3650 грама) се наоѓаат близу до просекот. Најважно во оваа анализа е да се покаже дека 12% новородени биле под граничната точка на пресек за нормална вредност на родилната тежина (2700 грама), а над горната граница од 3600 грама се наоѓаат дури 54.5% од новородените. Во оваа група се издвојува само едно дете (3%) со родилна тежина од 4350 грама која се смета за висока родилна тежина.



**Слика 8: Родилна тежина на децата со аутизам.**



**Табела 8. Компликации во перинаталниот период**

Белег	Модалитет	Број	Процент
Прво плачење	Веднаш	32	86.5
	По реанимација	5	13.5
Инкубатор	Да	7	18.9
	Не	30	81.1
Оксигенација	Да	4	10.8
	Не	33	89.2
Компликации	Има	11	29.7
	Нема	26	70.3

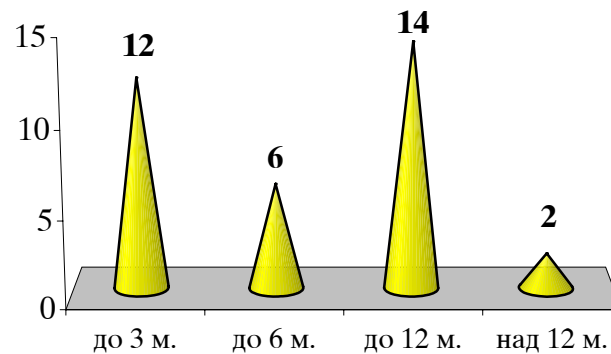
Во табела 8 се забележува дека реанимациска постапка е применета кај 13.5% од испитаниците, во инкубатор престојувале 18.9%, а оксигенација примиле 10.8%. Општо земено компликации во перинаталниот период се регистрирани кај 30% од лицата со аутизам испитани во нашата серија. Компликациите не учествуваат значајно во настанокот на аутизмот - се прифаќа  $H_0$  ( $\chi^2 = 2.78$  ;  $df = 1$ ;  $p = 0.09$ ).

**Табела 9. Исхрана на децата со аутизам**

Белег	Модалитет	Број	Процент
Доење	Не	0	0
	До 3 м.	12	35.3
	До 6 м.	6	17.6
	До 12 м.	14	41.2
	Над 12 м.	2	5.9
Одбивање од дојка	Спонтано	20	58.8
	Мајка	8	23.5
	Дете	5	14.7
	Друго	1	2.9
Тешкотии во исхрана	Нема	19	57.6
	Има	14	42.4

Исхраната со мајчиното млеко е многу важен чинител во развојот на детето. Заради тоа делува зачудувачки фактот што дури 35.3% деца биле доени само 3 месеци. Во анализата според тешкотии во хранењето не најдовме дека постои значајна разлика меѓу децата кои имаат или немаат вакви потешкотии. Неможноста да се хранат со цицање се покажа преку спонтаното одбивање од дојка (59%). Детето како самостоен фактор за одбивање од дојка учествува во 15%. Тоа се покажа сигнификантно асоцирано со времетраењето на доењето

преку анализа со тестот на Kruskal-Wallis ( $\chi^2 = 11.1$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0.01$ ). Деца со потешкотии во исхраната се декларирани во 42.4% од испитаниците.

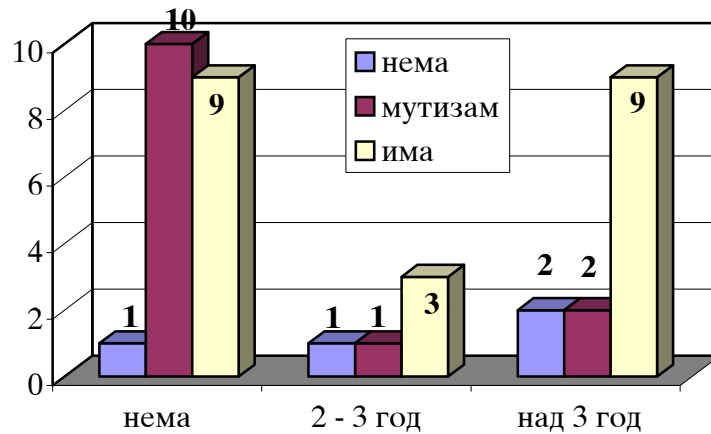


Слика 9: Доење во месеци.

Табела 10. Говор кај децата со аутизам

Белег	Модалитет	Број	Процент
Гугање	Не	6	18.2
	Да	27	81.8
Први зборови	8 - 12 м.	19	50.0
	Над 12 м.	19	50.0
Пречки во говорот	Нема	4	10.5
	Има	21	55.3
	Мутизам	13	34.2
Реченици	Нема	20	52.6
	2 - 3 година	5	13.2
	Подоцна	13	34.2

Од хетероанамнезата се дознава дека 18% од децата воопшто не гугале. Пречки во говорот имале 55.3% , а прав мутизам - 34.2% од децата. Повеќе од половина од децата воопшто не можат да склопат било каква реченица, а после третата година склопување на некакви реченици има само кај 34%. Во комбинација меѓу можностите за склопување на реченици и пречки во говорот не се откри статистички значајна асоцијација (Kruskal-Wallis  $\chi^2 = 4.68$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0.09$ ), затоа што е ист процентот на деца кои неможат да склопат воопшто реченица со оние индивидуи кај кои со работа е успеано и постигнато подобрување на вербалниот однос.

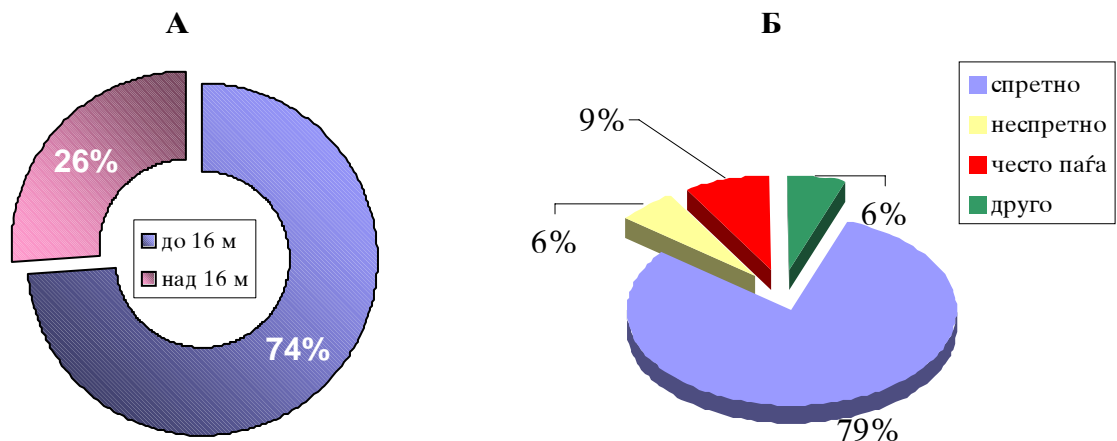


Слика 10: Пречки во говорот и можности за склопување на реченици.

Табела 11. Моторика на децата со аутизам

Белег	Модалитет	Број	Процент
Проодување	До 16 месеци	28	73.7
	Подоцна	10	26.3
Движење	Вешто	28	80.0
	Невешто	2	5.7
	Често паѓа	3	8.6
	Друго	2	5.7

Во однос на моториката на децата со аутизам од табела 11 се гледа дека 73.7% од децата прооделе до 16 месечна возраст, а останатите 26.3% деца од примерокот доцнеле во нивното проодување. Во однос на квалитетот на движењето се воочува дека 80% од испитаниците вешто се движеле во просторот, 5.7% биле неспретни, а 8.6% честопати паѓале, неможејќи да ја одржат статиката на своето тело.

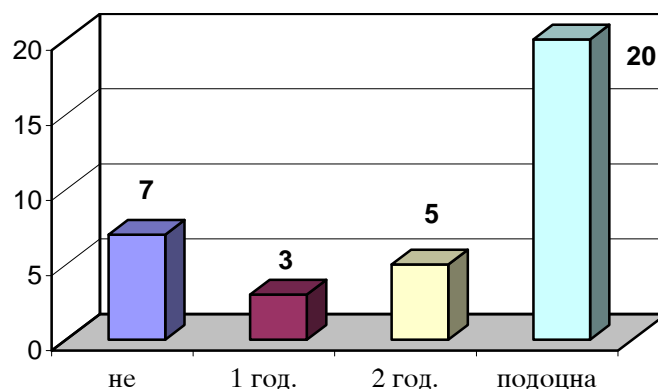


Слика 11: А. Проодување. Б. Движење.

**Табела 12. Контрола на сфинктери кај децата со аутизам**

Белег	Модалитет	Број	Процент
Обучување сфинктери	Не	7	20
	Во прва година	3	8.6
	Во втора година	5	14.3
	Подоцна	20	57.1
Пречки во сфинктерите	Ноќно мокрење	5	14.3
	Нема	30	85.7

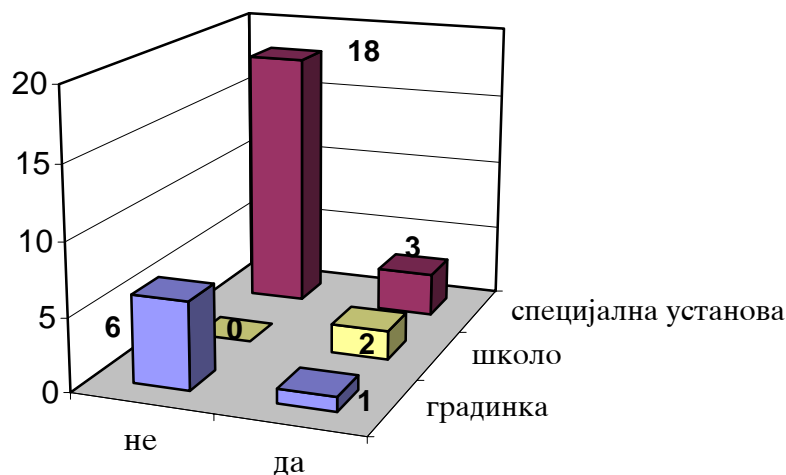
Од лицата со аутизам 20% сè уште немаат воспоставено контрола на сфинктерите, 8.6% ја воспоставиле во првата година, 14.3% во втората, а останатите 57.1% после третата година од животот. Пречки во сфинктерите во вид на enuresis nocturna се јавуваат кај 14.3% од испитаниците, додека за останатите не се добива податок за некакви пречки во сфинктерите.

**Слика 12: Обучување на сфинктери.****Табела 13. Образование на децата со аутизам**

Белег	Модалитет	Број	Процент
Образование во минатото	Градинка	7	23.3
	Училиште	2	6.7
	Специјална установа	21	70.0
Образование во моментот	Не	30	83.3
	Да	6	16.7

Разгледувајќи ја едукацијата на испитаниците може да се види дека 83.3% од нив во моментот воопшто не посетуваат никакво училиште или специјална установа, а што се однесува на периодот во минатото 23.3% посетувале

градинка, 6.7% училиште, а останатите 70% престојувале во специјални установи.

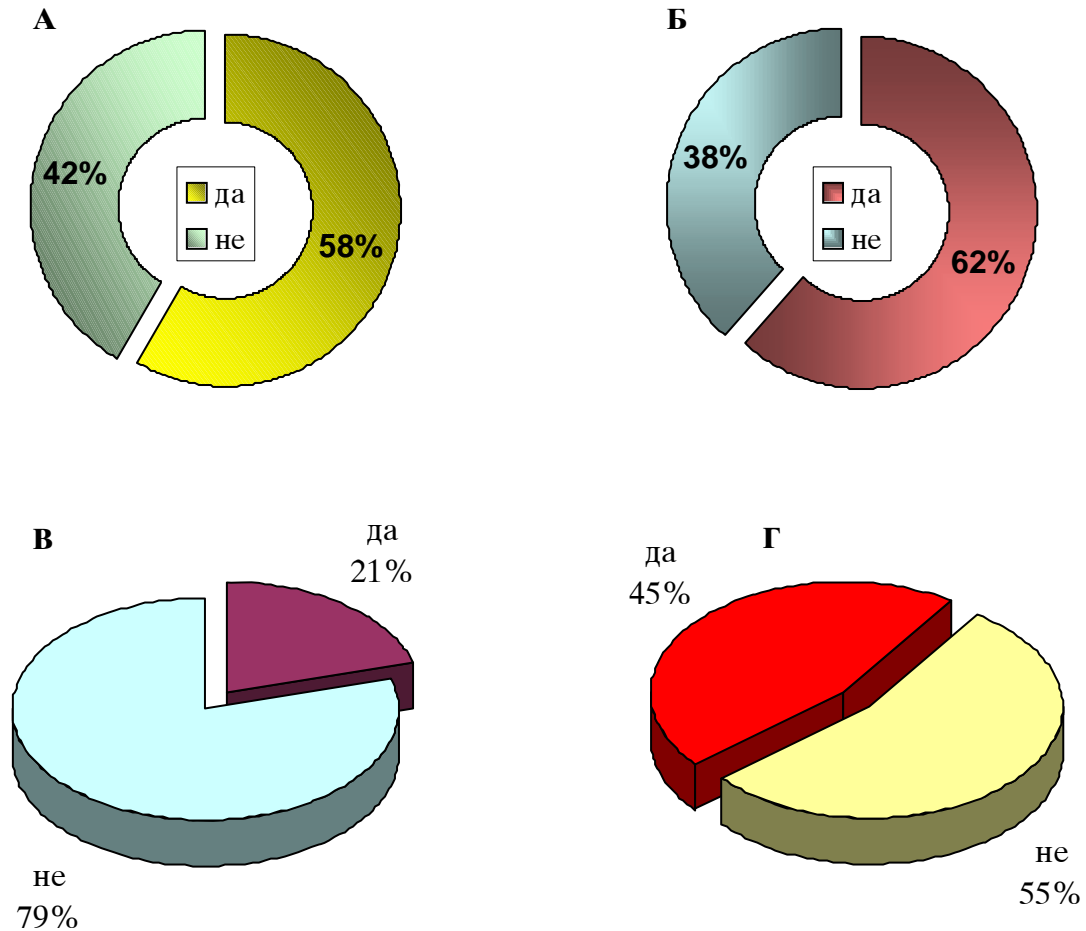


Слика 13: Едукација на испитаниците според време и место.

Табела 14. Минати заболувања на децата со аутизам

Белег	Модалитет	Број	Процент
Инфективни	Не	15	41.7
	Да	21	58.3
Други заболувања	Не	13	38.2
	Да	21	61.8
Конвулзии	Не	27	79.4
	Да	7	20.6
Операции	Не	29	85.3
	Да	5	14.7
Физички повреди	Не	18	54.5
	Да	15	45.5

Податоците што се однесуваат на децата со аутизам прикажани на табела 14 и сликите 14 А, Б, В и Г мора да се сфатат како хетерогеност за една состојба во која родителите даваат генерални информации за нивното дете. Од тој аспект направен е обид да се распределат некои од гореспоменатите состојби во контекст со периодот пред појавата на аутистичната симптоматологија. Кај инфективните болести има податок дека 9 деца прележале морбили, варичела и енцефалит до третата година од животот, додека 10 деца овие болести ги прележале после дијагнозата на синдромот. Со Pearson-овиот  $\chi^2$  тест не се покажа значајност на учеството на овие вирусни болести во етиологијата на синдромот во нашата испитувана серија ( $\chi^2=0.11$ ;  $df=1$ ;  $p=0.75$ ).



**Слика 14:** А. Инфективни болесии. Б. Други болесии. В. Конвулзии. Г. Физички ѿвреди

Други болести од интерес кои беа регистрирани во периодот до третата година се: висока температура при грип кај едно дете, чести тонзилити проследени со воспаление на средното уво и честа употреба на антибиотици кај 7 деца, алергиска дијатеза кај 3 деца и комбинирано регистрирање на инфекции на горните респираторни патишта пратени со алергија кон лекови кај 2 деца. Конвулзии имале само 21% од децата. Времето кога се јавиле конвулзиите е од раѓањето до крај на втората година.

Децата за кои е соопштено дека имале физички повреди учествуваат во 45.5%. Од нив до три години има повредување кај 6 деца (40%) и сите биле во пределот на главата. Другите 9 деца (60%) имаат повреди кои се должат на веќе развиената симптоматологија на аутизмот. Со Fisher-ов тест се покажа дека нема статистички значајна асоцијација меѓу повредите на главата до и над 3 години ( $p = 0.23$ ).

**Табела 15. Вакцинација и реакција на вакцинацијата**

Вакцинација	Реакција		Вкупно	p
	не	да		
не	1	0	1	p = 0.84
да	27	5	32	
Вкупно	28	5	33	

Вакциналниот статус е испитан кај сите деца со аутизам. Податоците недостасуваат само за 6 деца кои престојуваат во Специјалниот завод во Демир Капија. Во табела 15 преку податоците за вакцинацијата може да се види дека е таа аплицирана кај 97% од испитаниците. Едно дете не е вакцинирано затоа што детето е запуштено, оставено на старател, кој дава податок дека истото прележало морбили, но за другите болести против кои постои вакцинација не дава никаков податок, ниту за фактот зошто не го носи на редовна вакцинација. Кај 5 деца (15%) е соопштена реакција по вакцинирање – кај едно дете реакцијата се појавила по првата доза, а кај друго после третата доза на DiTePer-Polyo вакцина. Кај третото дете реакцијата била бурна (висока температура и фиксиран поглед) а се јавила по втората ревакцинација со вакцина против Pertussis. Кај дете со Turner-ов синдром се јавила реакција на DiTePer-Polyo вакцината, а во петтиот случај се развила реакција кон истата вакцина при сите три вакцинирања, проследена само со висока температура. Со тестот на Fisher не се покажа дека овие реакции имаат било какво значење во настанокот на синдромот ( $p = 0.84$ ).

Анализирајќи го протоколот за родители се увиде дека вредноста за медијаната на возраста кај мајките изнесува 27 години, а кај татковците 29 години. Најмладата мајка која родила дете со аутизам имала 18 години, а најстарата имала 44 години. Кај татковците минималната возраст изнесува 20 години, а максималната 46 години. Тоа што е карактеристично да се одбележи е дека процентот на мајки со возраст над 33 години изнесува 13.2%, а на татковци над 36 години изнесува 10.5%. Се смета дека ова се критичните возрасти над кои е зголемена веројатноста за хендикепирано потомство. Со помош на Kruskal-Wallis тестот се доби статистички значајна асоцијација меѓу возрастите на родителите ( $\chi^2 = 19.04$ ;  $df = 4$ ;  $p < 0.001$ ).

Табела 16. Возраст на родители

Возраст на мајка (години)	Возраст на татко (години)					Вкупно	p
	до 20	21-25	26-30	31-35	над 36		
до 20		3	2			5	p < 0.001
21-25	1	4	4		1	10	
26-30			6	5	1	12	
31-35			2	4	3	9	
над 36				1	1	2	
<b>Вкупно</b>	1	7	14	10	6	38	

Во однос на месечните семејни приходи се забележува следното: просечните приходи на ниво на семејство изнесуваат околу 18.000 денари, што одговара донекаде на две просечни плати во РМ. Под ова ниво на примања се наоѓаат 44% од родителите, а над просечните примања 56% од родителите. Од показателите за финансиската состојба се гледа дека 39% од родителите имаат приходи меѓу 17.000 и 24.000 денари. Во врска со приходите по член на семејство тестот на Kruskal-Wallis не покажа статистичка значајност ( $\chi^2 = 4.34$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0.23$ ).

Најголем дел од родителите (84%) изјавиле дека живеат во конфорни услови, со средна вредност од 89 м<sup>2</sup> за површината на живеалиштето. Само 12% од семејствата живеат во станови до 40 м<sup>2</sup>, што се смета под сите стандарди. Најголем број од семејствата имаат по 4 членови (63%), по 5 членови имаат 21%, по 6 членови имаат 10.5%, а само 5.5% имаат по 3 членови во семејството. Во однос на децата во едно семејство се гледа дека 8% имаат по едно дете, 71% имаат по 2 деца, 13% по 3 деца и 8% со 4 деца во семејството.

Во табела 17 може да се забележи дека 55.3% од мајките се со средно образование, а со истото образование се и најмногу од татковците (42.1%). Во однос на занимањето мажите во 40.5% работат како квалификувани или високо квалификувани работници, а жените во 42.1% се домаќинки.

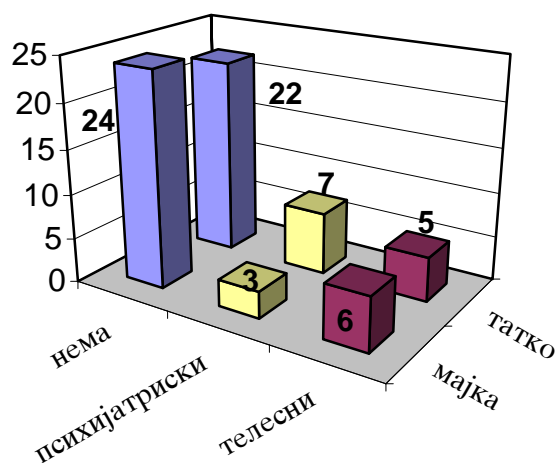
Добиените анамнестички податоци за родителите покажаа дека со психијатриски состојби има 21% од татковците (по еден со алкохолизам, депресија, невроза и 3 со ментална ретардација – каде еден татко е родител на близнаци со аутизам), а кај мајките само 9% (една со депресија и 2 со невроза). Од други телесни болести се засегнати 14.7% од татковците и 18.2% од мајките. Меѓу нив од особен интерес беа автоимуните, алергиските и хормонските нарушувања (само кај еден татко е регистрирана алергија, а кај мајките од интерес се следните состојби: комбинација на Lupus erythematosus со Rheumatoid arthritis, неврокутан синдром, алергија на лекови во тек на бременоста,



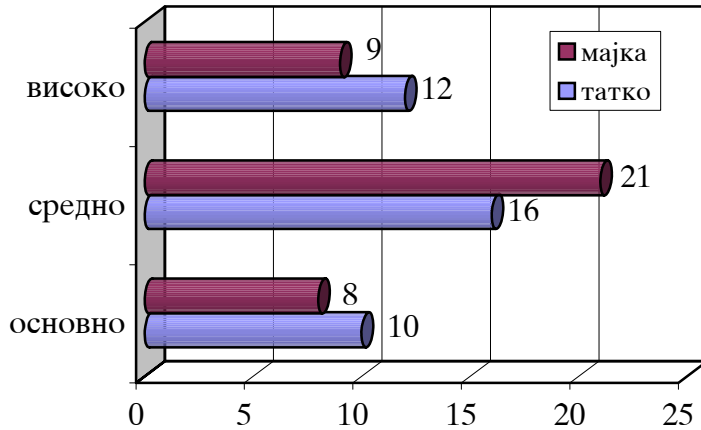
хипотиреоза и Hashimoto thyroiditis. Останатите родители не даваат податок за некакво заболување од интерес.

**Табела 17. Протокол за родители**

Белег	Модалитет	Татко (Бр.%)	Мајка (Бр.%)
Актуелни болести	Психијатриски	7 (20.6%)	3 (9.1%)
	Телесни	5 (14.7%)	6 (18.2%)
	Немаат	22 (64.7%)	24 (72.7%)
Образование	Неписмен/а	0	1 (2.6%)
	Основно	7 (18.4%)	7 (18.4%)
	КВ и ВКВ	3 (7.9%)	0
	Средно	16 (42.1%)	21 (55.3%)
	Вишо	0	1 (2.6%)
	Високо	12 (31.6%)	8 (21.1%)
Занимање	КВ и ВКВ работник	15 (40.5%)	2 (5.3%)
	Службеник со средно	2 (5.4%)	7 (18.4%)
	Службеник со вишо	0	1 (2.6%)
	Службеник со високо	12 (32.4%)	7 (18.4%)
	Земјоделец	1 (2.7%)	1 (2.6%)
	Приватен занаетчија	6 (16.2%)	2 (5.3%)
	Домаќинка	0	16 (42.1%)
	Останато	1 (2.7%)	2 (5.3%)



**Слика 15: Болести кај родителиите.**



Слика 16: Образование на родителите.

## 7.2. Резултати од имуногенетската структура кај лицата со аутизам

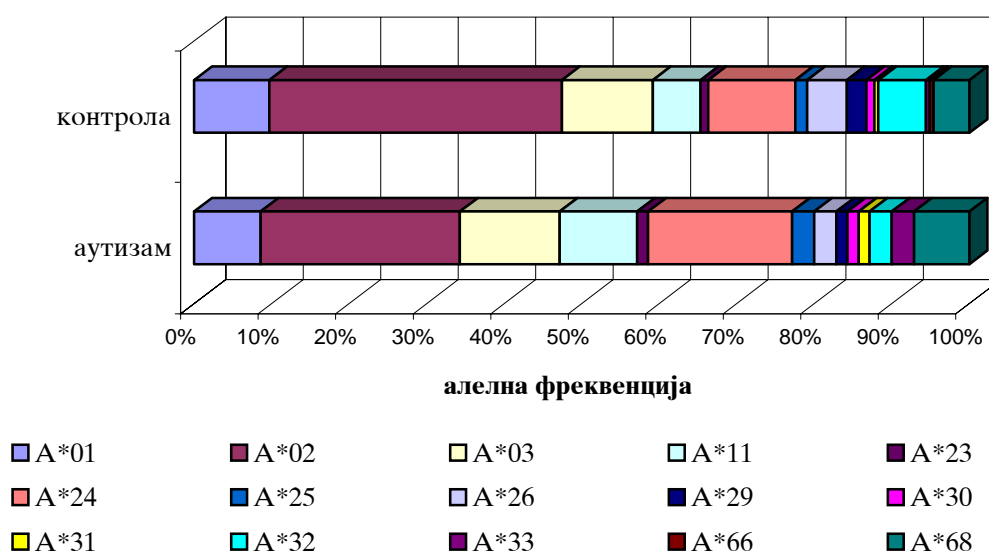
Од вкупниот број испитаници, 35 лица со аутизам дадоа крв за ХЛА-ДНК типизација, а контролната група на здрави нероднинско поврзани субјекти броеше 98 испитаници. Анализирани беа полиморфизмот на три локуси од ХЛА класа I: ХЛА-А, ХЛА-Б и ХЛА-Ц и еден локус од класата II: ХЛА-ДРБ1.

Фреквенцијата на ХЛА-А алелите кај пациентите со аутизам компарирана со контролната група е прикажана во табела 18 и слика 17. Може да се забележи дека кај лицата со аутизам се среќаваат 14 различни алели, од кои 4 алели со фреквенција поголема или еднаква на 10% (A\*02, A\*24, A\*03 и A\*11). Со најмала фреквенција од 1.4% се среќаваат алелите: A\*23, A\*29, A\*30, A\*31. Во контролната група најчести алели се: A\*02 (37.7%), A\*03 (11.7%) и A\*24 (11.2%), а со најретка фреквенција од 0.5% се среќаваат алелите: A\*31, A\*33 и A\*66. Со помош на odds ratio тестот не се утврди статистички повисока фреквенција на некоја од алелите во ХЛА-А локусот.

Единаесет различни ХЛА-Ц алели беа утврдени во аутистичната група од кои најзастапени беа: Ц\*12 (20%), Ц\*07 (17.1%) и Ц\*03 (12.9%). Најмала фреквенција покажаа алелите: Ц\*01 и Ц\*16 (2.9%). Кај здравата популација најчест е Ц\*07 алелот (27%), а најретко се појавува Ц\*08 само кај 0.5% од групата. Статистичката анализа со  $\chi^2$  тестот покажа значајно повисока фреквенција на Ц\*03 локусот кој 2.5 пати почесто се среќава кај аутизмот отколку кај здравата популација (OR = 2.74; p = 0.03) (види табела 19 и слика 18).

Табела 18. ХЛА-А алелна фреквенција кај лицата со аутизам и контролните субјекти.

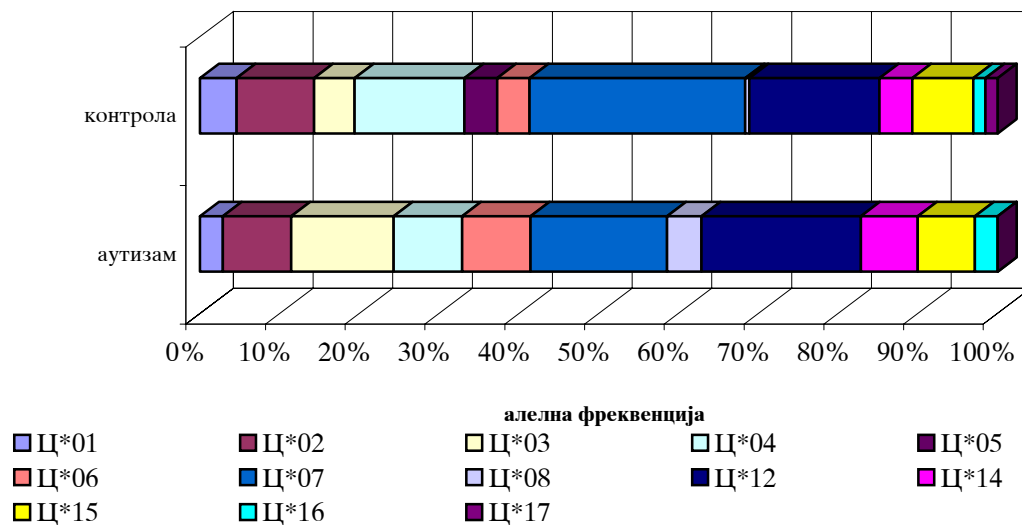
ХЛА-А алели	алелна фреквенција N (%) контрола	алелна фреквенција N (%) аутизам	Odds ratio OR	p
A*01	19 (9.7)	6 (8.6)	0.87	НЗ
A*02	74 (37.7)	18 (25.7)	0.57	НЗ
A*03	23 (11.7)	9 (12.9)	1.11	НЗ
A*11	12 (6.1)	7 (10.0)	1.70	НЗ
A*23	2 (1.0)	1 (1.4)	1.41	НЗ
A*24	22 (11.2)	13 (18.6)	1.80	НЗ
A*25	3 (1.5)	2 (2.9)	1.89	НЗ
A*26	10 (5.1)	2 (2.9)	0.55	НЗ
A*29	5 (2.5)	1 (1.4)	0.55	НЗ
A*30	2 (1.0)	1 (1.4)	1.41	НЗ
A*31	1 (0.5)	1 (1.4)	2.83	НЗ
A*32	12 (6.1)	2 (2.9)	0.45	НЗ
A*33	1 (0.5)	2 (2.9)	5.74	НЗ
A*66	1 (0.5)	0		НЗ
A*68	9 (4.6)	5 (7.1)	1.60	НЗ
<b>Вкупно</b>	<b>196 (100.0)</b>	<b>70 (100.0)</b>		



Слика 17: ХЛА-А алелна фреквенција кај лицата со аутизам и контролните субјекти.

Табела 19. ХЛА-Ц аелна фреквенција кај лицата со аутизам и контролните субјекти.

ХЛА-Ц аели	алелна фреквенција N (%) контрола	алелна фреквенција N (%) аутизам	Odds ratio OR	p
Ц*01	9 (4.6)	2 (2.9)	0.61	НЗ
Ц*02	19 (9.7)	6 (8.6)	0.87	НЗ
Ц*03	10 (5.1)	9 (12.9)	<b>2.74*</b>	<b>0.03</b>
Ц*04	27 (13.8)	6 (8.6)	0.59	НЗ
Ц*05	8 (4.1)	0	2.71	НЗ
Ц*06	8 (4.1)	6 (8.6)	2.20	НЗ
Ц*07	53 (27.0)	12 (17.1)	0.56	НЗ
Ц*08	1 (0.5)	3 (4.3)	8.73	НЗ
Ц*12	32 (16.3)	14 (20.0)	1.28	НЗ
Ц*14	8 (4.1)	5 (7.1)	1.81	НЗ
Ц*15	15 (7.6)	5 (7.1)	0.93	НЗ
Ц*16	3 (1.5)	2 (2.9)	1.89	НЗ
Ц*17	3 (1.5)	0		НЗ
<b>Вкупно</b>	<b>196 (100.0)</b>	<b>70 (100.0)</b>		

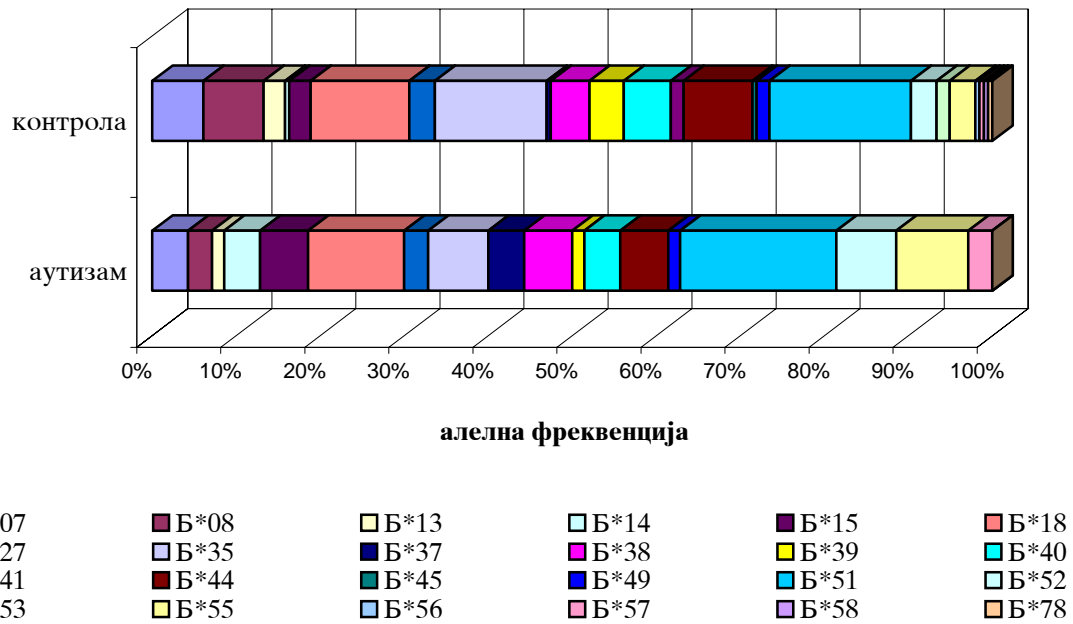


Слика 18: ХЛА-Ц аелна фреквенција кај лицата со аутизам и контролните субјекти.

Во табела 20 и слика 19 е прикажана алелната фреквенција на ХЛА-Б алелите, каде што може да се забележи присуство на 18 различни алели, од кои во аутистичниот примерок најфреквентни се: Б\*51 (18.6%) и Б\*18 (11.4%), а со најмала фреквенција од 1.4% се јавуваат: Б\*13, Б\*39 и Б\*49. Кај контролата најчесто се забележуваат Б\*51 (16.8%), Б\*35 (13.3%) и Б\*18 (11.7%) алелите. Алелите: Б\*14, Б\*37, Б\*45, Б\*56, Б\*57, Б\*58 и Б\*78 се 0.5% застапени во оваа популација. Ниту еден од алелите не покажа предикторно или протективно дејство во однос на контролната група.

**Табела 20. ХЛА-Б алелна фреквенција кај лицата со аутизам и контролните субјекти.**

ХЛА-Б алели	алелна фреквенција N (%) контрола	алелна фреквенција N (%) аутизам	Odds ratio OR	p
Б*07	12 (6.1)	3 (4.3)	0.69	НЗ
Б*08	14 (7.1)	2 (2.9)	0.38	НЗ
Б*13	5 (2.5)	1 (1.4)	0.55	НЗ
Б*14	1 (0.5)	3 (4.3)	8.73	НЗ
Б*15	5 (2.5)	4 (5.7)	2.32	НЗ
Б*18	23 (11.7)	8 (11.4)	0.97	НЗ
Б*27	6 (3.1)	2 (2.9)	0.93	НЗ
Б*35	26 (13.3)	5 (7.1)	0.50	НЗ
Б*37	1 (0.5)	3 (4.3)	8.73	НЗ
Б*38	9 (4.6)	4 (5.7)	1.26	НЗ
Б*39	8 (4.1)	1 (1.4)	0.34	НЗ
Б*40	11 (5.6)	3 (4.3)	0.75	НЗ
Б*41	3 (1.5)	0		НЗ
Б*44	16 (8.2)	4 (5.7)	0.68	НЗ
Б*45	1 (0.5)	0		НЗ
Б*49	3 (1.5)	1 (1.4)	0.93	НЗ
Б*51	33 (16.8)	13 (18.6)	1.13	НЗ
Б*52	6 (3.1)	5 (7.1)	2.44	НЗ
Б*53	3 (1.5)	0		НЗ
Б*55	6 (3.1)	6 (8.6)	2.97	НЗ
Б*56	1 (0.5)	0		НЗ
Б*57	1 (0.5)	2 (2.9)	5.74	НЗ
Б*58	1 (0.5)	0		НЗ
Б*78	1 (0.5)	0		НЗ
<b>Вкупно</b>	<b>196 (100.0)</b>	<b>70 (100.0)</b>		

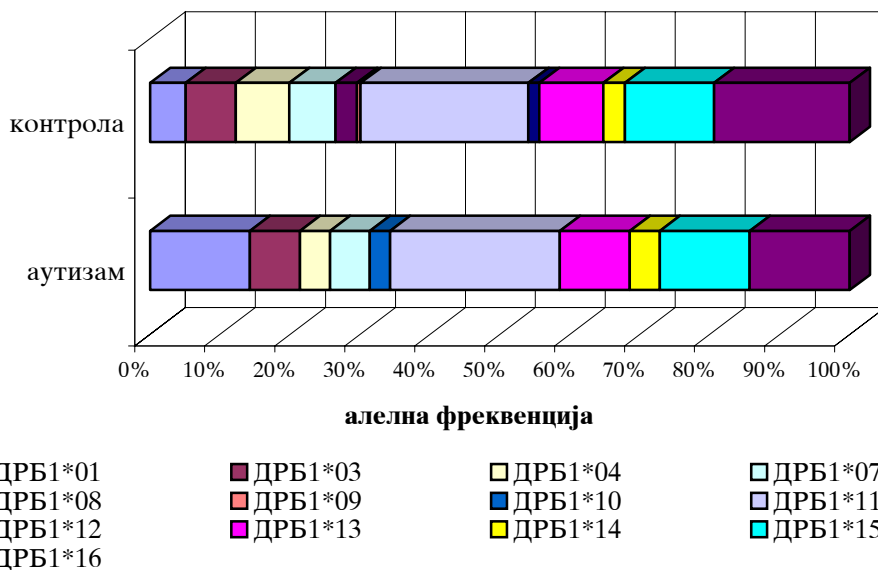


**Слика 19:** ХЛА-Б алелна фреквенција кај лицата со аутизам и контролните субјекти.

Податоците од класата II, односно алелите на локусот ДРБ1 се претставени во табела 21 и слика 20. Кај пациентите се забележуваат 10 различни алели, од кои најчесто се појавуваат ДРБ1\*11 (24.3%), ДРБ1\*01 (14.3%), ДРБ1\*15 (12.9%) и ДРБ1\*16 (14.3%). Најмала фреквенција од 2.9% има ДРБ1\*10 алелот, што воопшто не се среќава во контролната група, но оваа разлика не беше статистички значајна. Во контролната популација на здрави лица од Македонија најчести ДРБ1 алели се ДРБ1\*11 (24.0%) и ДРБ1\*16 (19.4%). Најмала фреквенција има ДРБ1\*09 алелот (0.5%), кој не го среќаваме кај лицата со синдромот. Се утврди сигнификантно покачена фреквенција на ДРБ1\*01 алелот во однос на контролните субјекти (OR = 3.10\*; p = 0.012;).

Табела 21. ХЛА-ДРБ1 алелна фреквенција кај лицата со аутизам и контролните субјекти.

ХЛА-ДРБ1 алели	алелна фреквенција N (%) контрола	алелна фреквенција N (%) аутизам	Odds ratio OR	p
ДРБ1*01	10 (5.1)	10 (14.3)	3.10*	0.012
ДРБ1*03	14 (7.1)	5 (7.1)	1.00	НЗ
ДРБ1*04	15 (7.6)	3 (4.3)	0.54	НЗ
ДРБ1*07	13 (6.6)	4 (5.7)	0.85	НЗ
ДРБ1*08	6 (3.1)	0		НЗ
ДРБ1*09	1 (0.5)	0		НЗ
ДРБ1*10	0	2 (2.9)		НЗ
ДРБ1*11	47 (24.0)	17 (24.3)	0.86	НЗ
ДРБ1*12	3 (1.5)	0		НЗ
ДРБ1*13	18 (9.2)	7 (10.0)	1.28	НЗ
ДРБ1*14	6 (3.1)	3 (4.3)	2.44	НЗ
ДРБ1*15	25 (12.7)	9 (12.9)	1.01	НЗ
ДРБ1*16	38 (19.4)	10 (14.3)	0.61	НЗ
<b>Вкупно</b>	<b>196 (100.0)</b>	<b>70 (100.0)</b>		



Слика 20: ХЛА-ДРБ1 алелна фреквенција кај лицата со аутизам и контролните субјекти.

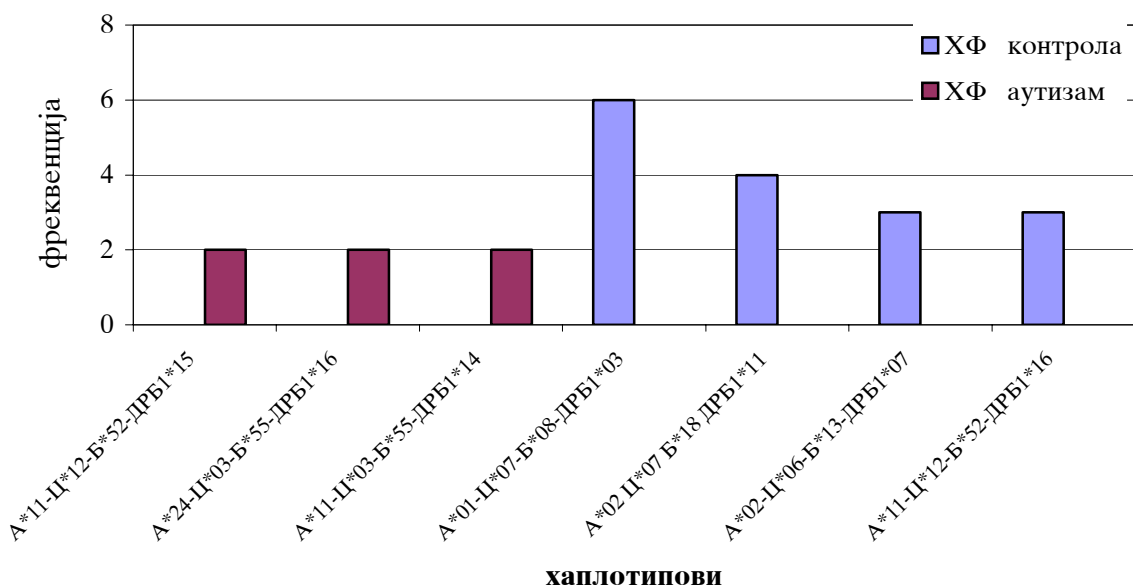
Тестирањето на хаплотиповите покажа дека најчести во групата аутизам се следните три А\*11-Ц\*12-Б\*52-ДРБ1\*15 (2.9%), А\*24-Ц\*03-Б\*55-ДРБ1\*16 (2.9%) и А\*11-С\*03-В\*55-ДРБ1\*14 (2.9%). Овие 3 хаплотипови ги нема во контролната група, но статистичката анализа не утврди статистички значајна

разлика. Другите хаплотипови во примерокот на лицата со аутизам се среќаваат во релативна фреквенција од 1.4% што исто така не е статистички значајно во однос на фреквенцијата на хаплотиповите застапени во контролната група (табела 22 и слика 21).

Во контролната група од вкупниот број 172 хаплотипови најфреквенти се следните четири хаплотипови: А\*01-Ц\*07-Б\*08-ДРБ1\*03 (3.1%), А\*02-Ц\*07-Б\*18-ДРБ1\*11 (2.0%), А\*02-Ц\*06-Б\*13-ДРБ1\*07 (1.5%) и А\*11-Ц\*12-Б\*52-ДРБ1\*16. Со помош на odds ratio тестот не се утврди статистички значајна разлика меѓу двете групи, што укажува дека постоењето на овие хаплотипови во контролната група нема протективен ефект.

**Табела 22. Фреквенција на најчестите хаплотипови кај лицата со аутизам и контролните субјекти.**

Хаплотип	ХФ N (%) контрола	ХФ N (%) аутизам	$\chi^2$	р
А*11-Ц*12-Б*52-ДРБ1*15	0	2 (2.9)	2.21	НЗ
А*24-Ц*03-Б*55-ДРБ1*16	0	2 (2.9)	2.21	НЗ
А*11-Ц*03-Б*55-ДРБ1*14	0	2 (2.9)	2.21	НЗ
А*01-Ц*07-Б*08-ДРБ1*03	6 (3.1)	0	1.18	НЗ
А*02 Ц*07 Б*18 ДРБ1*11	4 (2.0)	0	0.49	НЗ
А*02-Ц*06-Б*13-ДРБ1*07	3 (1.5)	0	0.19	НЗ
А*11-Ц*12-Б*52-ДРБ1*16	3 (1.5)	0	0.19	НЗ



**Слика 21: Фреквенција на најчестите хаплотипови кај лицата со аутизам и контролните субјекти.**



**Табела 23. Hardy-Weinberg equilibrium во контролната група и лицата со аутизам (ХЛА-А, -Ц, -Б, -ДРБ1).**

Група	Локус	Генотипови	Обсервирани хетерозиготи	Очекувани хетерозиготи	p
Контрола	ХЛА-А	98	0.81633	0.81737	0.71
	ХЛА-Ц	98	0.81633	0.86290	0.12
	ХЛА-Б	98	0.86735	0.91753	0.23
	ХЛА-ДРБ1	98	0.78571	0.86593	<b>&lt;0.001</b>
Аутизам	ХЛА-А	35	0.82857	0.87205	<b>&lt;0.024</b>
	ХЛА-Ц	35	0.80000	0.89110	<b>&lt;0.038</b>
	ХЛА-Б	35	0.91429	0.93002	0.122
	ХЛА-ДРБ1	35	0.80000	0.88530	<b>&lt;0.002</b>

Со испитувањето на Hardy-Weinberg-овиот equilibrium во контролната група е најден linkage disequilibrium само за ХЛА-ДРБ1 локусот ( $p < 0.001$ ). Hardy-Weinberg-овиот equilibrium во аутистичната група покажува дека ХЛА-А ( $p < 0.03$ ), ХЛА-Ц ( $p < 0.04$ ), и ХЛА-ДРБ1 ( $p < 0.002$ ) локусите се во linkage disequilibria (табела 23). ХЛА-Б локусот кај пациентите се наоѓа во Hardy-Weinberg-ов equilibrium ( $p = 0.122$ ), додека во контролната група трите локуси ХЛА-А, -Ц и -Б се наоѓаат во Hardy-Weinberg-овиот equilibrium од кои најдобар покажува ХЛА-А локусот ( $p = 0.71$ ).

Со тестирање на linkage disequilibrium-от за сите локусни парови се добиени следните резултати: лицата со аутизам имаат статистички значаен linkage disequilibrium помеѓу локусот ХЛА-ДРБ1 и останатите 3 локуси ХЛА-А, -Б и -Ц, како и помеѓу ХЛА-Ц и ХЛА-Б локусите. Во контролната група најден е статистички значаен linkage disequilibrium помеѓу следните локуси: ХЛА-А со ХЛА-Ц, -Б и -ДРБ1, и ХЛА-Б со -Ц, и -ДРБ1 (табела 24).

**Табела 24. Сигнификантен linkage disequilibrium во контролната група и лицата со аутизам (ХЛА-А, -Ц, -Б, -ДРБ1) ( $p < 0.05$ ).**

Група	Локус	ХЛА-А	ХЛА-Ц	ХЛА-Б	ХЛА-ДРБ1
Контрола	ХЛА-А	*	+	+	+
	ХЛА-Ц	+	*	+	-
	ХЛА-Б	+	+	*	+
	ХЛА-ДРБ1	+	-	+	*
Аутизам	ХЛА-А	*	-	-	+
	ХЛА-Ц	-	*	+	+
	ХЛА-Б	-	+	*	+
	ХЛА-ДРБ1	+	+	+	*

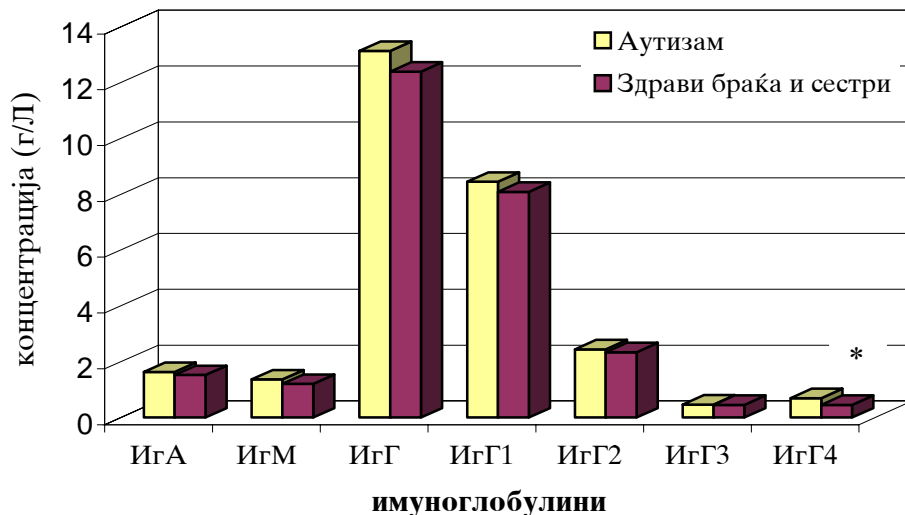
### 7.3. Плазма концентрацијата на имуноглобулинските класи и поткласи

Како што е прикажано во табела 25 и слика 22, плазма концентрацијата на поткласата ИгГ4 ( $p < 0.02$ ) е сигнификантно зголемена кај аутистичните пациенти споредено со контролната група (нивните здрави браќа и сестри). Средната вредност на плазма концентрацијата ИгГ4 изнесува  $0.69 \pm 0.14$  г/Л. Останатите плазма концентрации на ИгА, ИгМ, ИгГ класите и ИгГ1, ИгГ2 и ИгГ3 поткласите не беа сигнификантно различни помеѓу аутистичната популација и нивните браќа и сестри што исто така се гледа во табела 25.

Табела 25. Плазма концентрација на имуноглобулинските класи и поткласи.

Противтела (г/Л)	Аутизам (n=35)	Здрави браќа и сестри (n=21)	p
<i>ИгА</i>	$1.63 \pm 0.33$	$1.52 \pm 0.30$	НЗ
<i>ИгМ</i>	$1.36 \pm 0.31$	$1.20 \pm 0.15$	НЗ
<i>ИгГ</i>	$13.14 \pm 1.27$	$12.39 \pm 0.96$	НЗ
<i>ИгГ1</i>	$8.45 \pm 0.82$	$8.09 \pm 0.60$	НЗ
<i>ИгГ2</i>	$2.44 \pm 0.38$	$2.34 \pm 0.52$	НЗ
<i>ИгГ3</i>	$0.46 \pm 0.07$	$0.45 \pm 0.09$	НЗ
<i>ИгГ4</i>	$0.69 \pm 0.14^*$	$0.45 \pm 0.14$	<b>&lt;0.02</b>

\*Секоја вредност е аритметичка средна големина  $\pm$  стандардна девијација од бројот на случаи (n); p, значајност на разликите меѓу лицата со аутизам и нивните браќа/сестри.



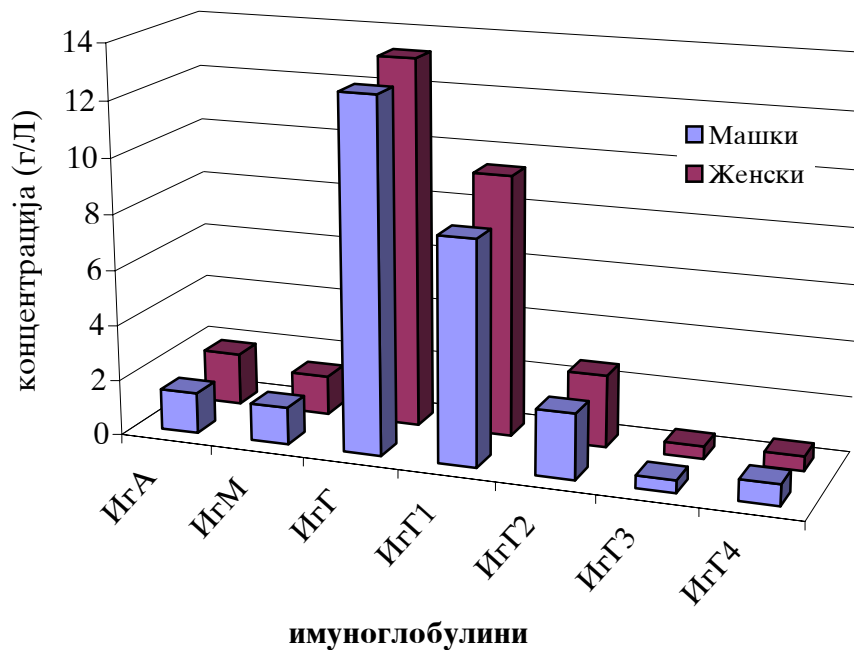
Слика 22: Плазма концентрација на имуноглобулинските класи и поткласи.

Во текот на истражувањето се наметна потреба да се споредат концентрациите на имуноглобулинските класи и поткласи кај машките и женските лица со аутизам, како што е претставено во табела 26 и слика 23. Како што може да се забележи, во истите не се среќава статистички значајна разлика во средните вредности на концентрацијата на имуноглобулините кај обата пола.

**Табела 26. Концентрација на имуноглобулините кај машките и женските лица со аутизам**

Противтела (г/л)	Машки (n=25)	Женски (n=10)	p
<i>IgA</i>	1.47±0.37*	1.87±0.75	НЗ
<i>IgM</i>	1.34±0.42	1.41±0.32	НЗ
<i>IgG</i>	12.68±1.52	13.28±3.87	НЗ
<i>IgG1</i>	8.05±0.99	9.41±1.57	НЗ
<i>IgG2</i>	2.36±0.39	2.61±1.04	НЗ
<i>IgG3</i>	0.45±0.08	0.46±0.17	НЗ
<i>IgG4</i>	0.76±0.18	0.53±0.25	НЗ

\*Секоја вредност е аритметичка средна големина ± стандардна девијација од бројот на случаи (n); p, значајност на разликите меѓу машките и женските лица со аутизам.



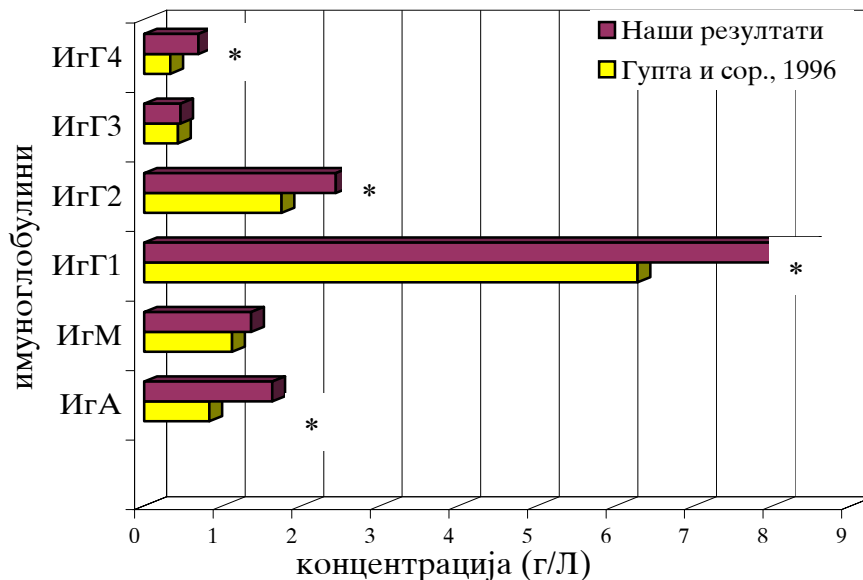
**Слика 23: Компарација на концентрација на имуноглобулините кај машките и женските лица со аутизам.**

При споредување на средните вредности на концентрациите на имуноглобулинските класи и поткласи во студијата на Gupta и сор. (115) и нашите резултати (табела 27 и слика 24) најдовме сигнификантно зголемени концентрации за ИгА ( $p < 0.001$ ), ИгГ1 ( $p < 0.002$ ), ИгГ2 ( $p < 0.03$ ) и ИгГ4 ( $p < 0.001$ ) имуноглобулините во нашата студија. Концентрациите на ИгМ и ИгЗ не беа значајно различни во обете студии, што беше потврдено со Student-овиот t-тест.

**Табела 27. Компарација на концентрациите на Иг класите и поткласите меѓу Gupta и сор., (1996) и нашите резултати**

Противтела (г/Л)	Gupta и сор., 1996 (n=25)	Наше резултати (n=35)	p
<i>ИгА</i>	0.83±0.21*	1.63±0.33	<0.001
<i>ИгМ</i>	1.12±0.21	1.36±0.31	НЗ
<i>ИгГ1</i>	6.28±1.03	8.45±0.82	<0.002
<i>ИгГ2</i>	1.75±0.46	2.44±0.38	<0.03
<i>ИгГ3</i>	0.43±0.11	0.46±0.07	НЗ
<i>ИгГ4</i>	0.33±0.12	0.69±0.14	<0.001

\*Секоја вредност е аритметичка средна големина ± стандардна девијација од бројот на случаи (n); p, значајност на разликите меѓу студијата на Gupta и сор. и нашата студија.



**Слика 24: Компарација на концентрациите на Иг класите и поткласите меѓу Gupta и сор., (1996) и нашите резултати.**

#### 7.4. Плазма концентрацијата на специфичните алергични противтела

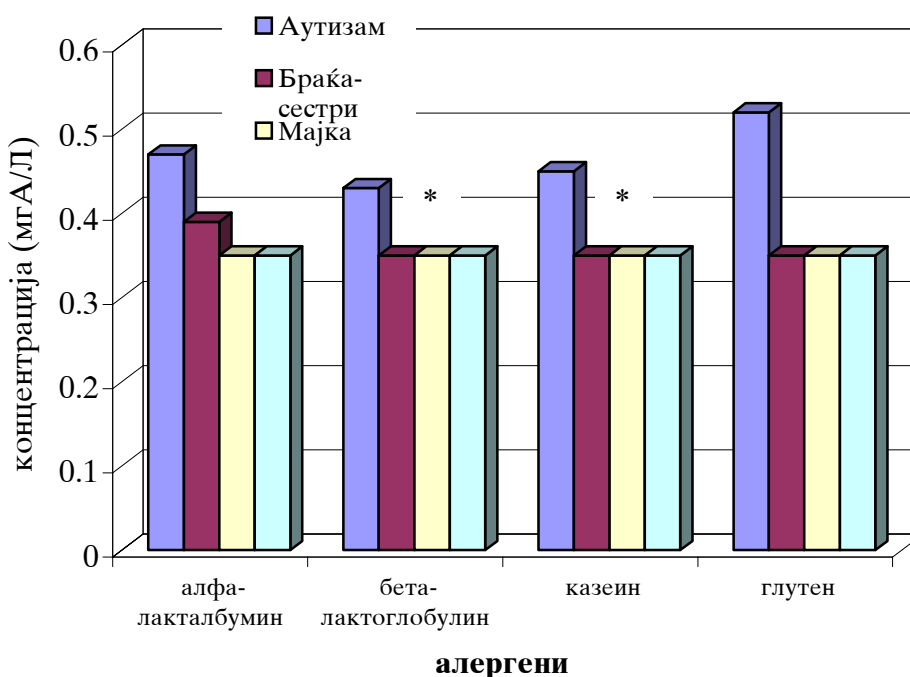
Во поставените цели и задачи на овој труд се наоѓа и одредувањето на специфичните алергични противтела на некои составни делови во храната како што се: алфа-лакталбумин, бета-лактоглобулин, казеин, глутен и глијадин. Беше одредена концентрацијата на овие противтела кај лицата со аутизам, нивните браќа, сестри и родители. Со Student-овиот t-тест беа компарирани средните вредности на концентрацијата на специфичните алергични ИгГ, ИгА и ИгЕ противтела.

Резултатите од концентрацијата на специфичните алергични ИгЕ противтела се прикажани во табела 28 и слика 25.

Табела 28. Плазма концентрација на специфични алергични ИгЕ противтела (мгА/Л)

Алергени/ ИгЕ концентрација	Аутизам n=35	Браќа-сестри n=22	Мајка n=27	Татко n=23
f76 alfa-lactalbumin	0.47±0.43	0.39±0.18	0.35±0.00	0.35±0.00
f77 beta-lactglobulin	0.43±0.26*	0.35±0.00*	0.35±0.00*	0.35±0.00*
f78 casein	0.45±0.35*	0.35±0.01*	0.35±0.00*	0.35±0.00*
f79 gluten	0.52±0.74	0.35±0.00	0.35±0.00	0.35±0.02

\*Секоја вредност е аритметичка средна големина±стандардна девијација од бројот на случаи (n); p, значајност на разликите меѓу лицата со аутизам, браќата/сестрите, мајка и татко (p < 0.05).



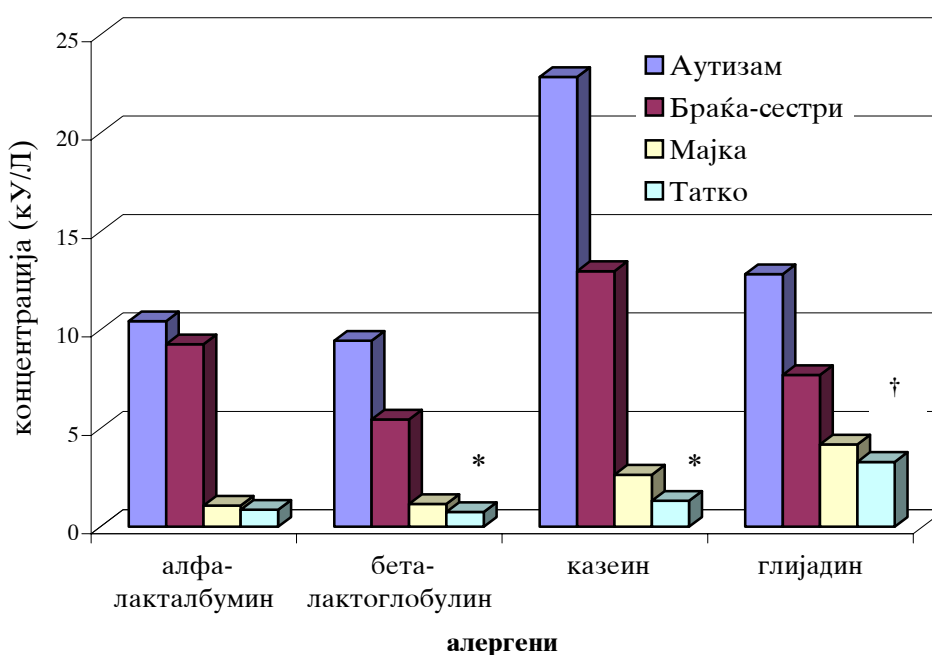
Слика 25: Плазма концентрација на специфични алергични ИгЕ противтела.

Средната вредност на плазма концентрацијата на ИгЕ противтелата против казеинот кај лицата со аутизам изнесува  $0.45 \pm 0.35$  мгА/Л, што се покажа статистички значајно повисоко од нивните браќа и сестри ( $p=0.04$ ) и од обата родители ( $p=0.04$ ). Плазма концентрацијата на ИгЕ противтелата против лактоглобулинот кај аутистичната група изнесуваше  $0.43 \pm 0.26$  што исто така беше статистички значајно повисока кај лицата со аутизам од контролната група на браќа/сестри ( $p<0.04$ ), татко/мајка ( $p<0.04$ ). Останатите плазма концентрации на ИгЕ противтелата кон алфа лакталбуминот и глутенот не беа сигнификантно различни помеѓу аутистичната популација и нивните браќа, сестри и родители што исто така може да се забележи во табелата 28.

Табела 29. Плазма концентрација на специфични алергични ИгГ противтела (кУ/Л)

Алергени/ ИгГ концентрација	Аутизам n=35	Браќа-сестри n=21	Мајка n=27	Татко n=23
f76 alfa-lactalbumin	$10.43 \pm 13.24^*$	$9.27 \pm 20.98$	$1.07 \pm 2.20^*$	$0.86 \pm 2.01^*$
f77 beta-lactglobulin	$9.44 \pm 10.35^*$	$5.44 \pm 8.84$	$1.15 \pm 3.16^*$	$0.74 \pm 1.56^*$
f78 casein	$22.84 \pm 26.79^*$	$12.98 \pm 19.97$	$2.64 \pm 4.95^*$	$1.31 \pm 2.54^*$
f98 gliadin	$12.83 \pm 21.06^\dagger$	$7.70 \pm 8.40$	$4.18 \pm 1.67^\dagger$	$3.29 \pm 1.60^\dagger$

Секоја вредност е аритметичка средна големина  $\pm$  стандардна девијација од бројот на случаи (n); p, значајност на разликите меѓу лицата со аутизам, браќа/сестрите, мајка и татко (\* $p < 0.001$ ); ( $^\dagger p < 0.04$ ).



Слика 26: Плазма концентрација на специфични алергични ИгГ противтела.

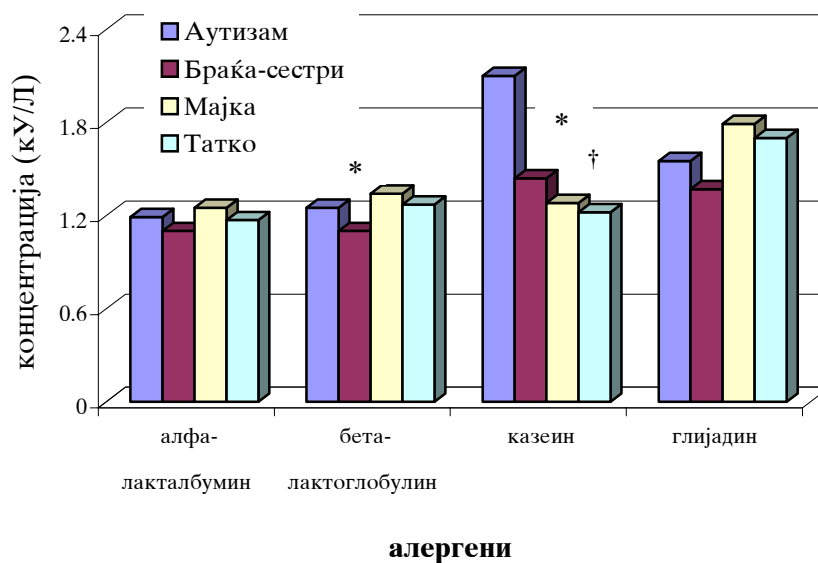
Во табела 29 и слика 26 е прикажана плазма концентрацијата на специфичните алергични ИгГ противтела. Средната вредност на плазма концентрацијата на ИгГ противтелата против алфа лакталбуминот кај лицата со аутизам изнесува  $10.43 \pm 13.24$  кУ/Л, што се покажа статистички значајно повисоко од нивните мајки и татковци ( $p < 0.001$ ). Нивото на бета лактоглобулински ИгГ противтелата кај аутистичната група изнесуваше  $9.44 \pm 10.35$  кУ/Л, што се покажа статистички значајно повисоко во однос на контролната група на татковци и мајки ( $p < 0.001$ ). Плазма концентрацијата на казеинот во испитуваната група на лица со аутизам изнесуваше  $22.84 \pm 26.79$  кУ/Л. Таа концентрација е статистички значајно повисока од средната вредност на концентрациите кај нивните родители ( $p < 0.001$ ). Средната ИгГ концентрација кон глијадинот беше  $12.83 \pm 21.06$  кУ/Л, што е статистички значајно повисока од таа на мајките и татковците ( $p < 0.04$ ).

**Табела 30. Плазма концентрација на специфични алергични ИгА противтела (кУ/Л)**

Алергени/ ИгГ концентрација	Аутизам n=35	Браќа-сестри n=22	Мајка n=27	Татко n=23
f76 alfa-lactalbumin	$1.19 \pm 0.38$	$1.10 \pm 0.20$	$1.24 \pm 0.50$	$1.17 \pm 0.35$
f77 beta-lactoglobulin	$1.25 \pm 0.45^*$	$1.10 \pm 0.22^*$	$1.33 \pm 0.60$	$1.26 \pm 0.48$
f78 casein	$2.10 \pm 1.94^{*\dagger}$	$1.44 \pm 1.02^*$	$1.27 \pm 0.51^\dagger$	$1.21 \pm 0.35^\dagger$
f98 gliadin	$1.55 \pm 0.81$	$1.37 \pm 0.80$	$1.76 \pm 0.69$	$1.67 \pm 0.89$

Секоја вредност е аритметичка средна големина  $\pm$  стандардна девијација од бројот на случаи (n); \*, значајност на разликите меѓу лицата со аутизам, браќа/сестрите, мајка и татко (\* $p < 0.05$ ); ( $^\dagger p < 0.01$ ).

Средната вредност за плазма концентрацијата на специфичните алергични ИгА противтела против четирите алергени кај лицата со аутизам се движеше од  $1.19 \pm 0.38$  до  $2.10 \pm 1.94$  кУ/Л. Средната вредност на плазма концентрацијата на ИгА противтелата против бета лактоглобулинот кај лицата со аутизам изнесува  $1.25 \pm 0.45$  кУ/Л, што се покажа статистички значајно повисоко од нивните браќа и сестри ( $p < 0.05$ ). Нивото на казеинските ИгА противтелата кај аутистичната група изнесуваше  $2.10 \pm 1.94$  кУ/Л, што се покажа статистички значајно повисоко во однос на контролната група на татковци и мајки ( $p < 0.01$ ) и браќа/сестри ( $p < 0.05$ ), што може да се забележи и во табела 30 и слика 27. Плазма концентрацијата на другите противтела не покажа статистички значајна разлика меѓу испитуваната и контролната група.



Слика 27: Плазма концентрација на специфични алергични ИгЕ противтелата.

Табела 31. Плазма концентрација на вкупните ИгЕ противтела (кУ/Л).

Вкупни ИгЕ противтела (кУ/Л)	Аутизам n=35	Браќа-сестри n=22	Мајка n=27	Татко n=23
Минимална вредност	3.37	2.0	3.85	4.7
Максимална вредност	3652	125.0	831.0	3523.0
Медијана вредност	50.7 <sup>&amp;†</sup>	27.85 <sup>&amp;</sup>	28.6 <sup>†</sup>	43.6

*p*, значајност на разликите меѓу лицата со аутизам, браќата/сестрите, мајка и татко; (<sup>&</sup>*p* < 0.02); (<sup>†</sup>*p* < 0.04).

Кон крајот на овие истражувања се наметна потребата од одредување на плазма концентрацијата на вкупните ИгЕ противтела кај лицата со аутизам, нивните браќа и сестри. Резултатите се прикажани во табела 31, а поради неправилната дистрибуција на концентрациите за одредување на статистичка значајност меѓу групите беше користен непараметрискиот Mann-Whitney тест. Вредноста за медијаната кај групата на лица со аутизам изнесува 50.7 кУ/Л, што се покажа статистички значајно повисоко во однос на браќата и сестрите ( $W=239.0$ ,  $p=0.017$ ) и мајките ( $W=327.5$ ,  $p=0.04$ ). Медијаната вредност од 43.6 кУ/Л за концентрацијата на вкупните ИгЕ противтела кај татковците не беше статистички значајно различна од истата кај групата аутизам ( $W=337$ ,  $p=0.30$ ).



## 8. ДИСКУСИЈА

### 8.1. Епидемиолошки особености на аутизмот

Првата студија во Македонија се однесува на комплетната анализа на аутизмот и се покажа дека сознанијата што ги имаат Центрите за социјална работа и Медицинските центри, понекогаш се недоволни заради комплексноста во поставувањето дијагноза, недоволна информираност на популацијата и немање званичен законски национален регистер за аутизам (сознанија за 50 регистрирани случаи досега). Оваа студија е започната во 2000 година за разлика од светското искуство каде што епидемиолошките истражувања започнуваат уште кон средината на шеесеттите години од минатиот век во Англија (54). Епидемиолошките истражувања се користат за да се утврди преваленцијата на первазивните развојни нарушувања и да се идентификува потребата од специјално образование и медицинско згрижување за оваа група на деца.

#### 8.1.1. Преваленција

Валидни податоци за преваленцијата на аутизмот тешко е да се добијат, заради недостаток на златен стандард во дијагностицирањето на аутистичниот спектар на нарушувања.

Преваленцијата на раниот детски (Канеров) аутизам во Република Македонија изнесува 0.25 лица на 10.000 жители, што е сигнификантно помалку во однос на Европските држави, Америка и земјите од Азискиот континент. Оваа бројка е далеку под реалната, која би требало да изнесува вкупно околу 900 лица на 2 милиони жители. Тоа веројатно се должи на: недоволното препознавање на синдромот аутизам од страна на лекарите, дефектолозите и психолозите, слабата евиденција и непостоењето на национален регистар за оваа состојба, заведување под други дијагнози како што се ментална ретардација, шизофренија и други патолошки состојби, како и криењето на овие лица од страна на родителите што се забележува посебно во Албанската и Ромската популација.

Досега вака ниска преваленција од 0.7 на 10.000 жители објавуваат Trefferet и сор. во далечната 1970 година, што се должи на различните приоди во дефинирањето на аутизмот и методите за пронаоѓање на случаите (168). Спротивно на ова, Honda и сор. во 1996 година објавуваат преваленција на Кане-

ровиот аутизам од 21.1 на 10.000 жители во Јапонија, што е многу висока преваленција и не кореспондира со другите студии (169).

Во други епидемиолошки студии спроведени во Англија, Шведска, Данска, Франција и САД е пронајдено дека преваленцијата на аутизмот изнесува 4-5 деца на 10.000 живородени (52,55,56). Наспроти ова, други автори (57,58,59) заклучуваат дека преваленцијата изнесува 10 на 10.000 деца, вклучувајќи пошироки критериуми во дијагностицирањето. Во Нова Шкотска најдена е преваленција од 1 дете на 1.000 деца во студија која опфаќа 20.800 деца на возраст од 6-14 години (61). Во една Шведска студија Rapin објавува преваленција од 1-2 деца со аутизам на 1.000 живородени на возраст од 3 до 17 години, што претставува висока стапка и индиректно проценува дека во САД бројот на децата со аутизам на возраст од 1 до 15 години изнесува помеѓу 58.000 и 115.000, а во Велика Британија има околу 6.500 деца под 18 години, или вкупно заедно со возрасните околу 28.500 лица (62). Во една нова клинички базирана студија на Исланд преваленцијата на аутизмот е одредена во две кохортни групи на лица родени помеѓу 1974-1983 и 1984-1993. Во повозрасната кохортна група преваленцијата изнесува 3.8 на 10.000, а кај помладата кохортна група, тој број е поголем и изнесува 8.6 на 10.000 (170).

Во земјите од поранешна Југославија се мошне ретки податоците за преваленцијата на аутизмот, заради слабостите во социјално-здравствениот систем. Сепак, постојат истражувања за преваленција на аутизмот во Хрватска која што изнесува 7 на 10.000 деца во 1986 година. Студијата е направена со лонгитудинален метод, каде што се испитани 1269 деца од општината Центар во Загреб на возраст од 1 месец до тргнување на училиште. Од таа група дијагностицирани се 52 деца со аутизам (63).

Водечкиот епидемиолог Eric Fombonne во аутизмологијата спроведува досега најсеопфатна епидемиолошка студија (64), во која авторот дава пресек на 23 епидемиолошки студии, публикувани на англиски јазик, спроведени ширум светот во периодот меѓу 1966 и 1998 година. Во овие студии опфатени се четири милиони индивидуи, од кои 1533 лица со аутизам. Тој ја пресметува медијаната вредност од 5.2 на 10.000 деца за преваленцијата на аутизмот. Во некои од овие студии е пресметана стапката според возраста. Стапката на преваленција за предучилишни деца е пресметана во пет студии и изнесува 0.81 за училишни деца во 11 студии со вредност од 1.30 и стапка од 0.99 за младинска возраст одредена во 7 студии.

### **8.1.2. Пол**

Во нашата студија испитани се 39 случаи со дијагностициран аутизам. Вкупно испитаници од машки пол имаше 28 (72%), што споредено со 11 (28%) девојчиња даде коефициент на однос од 2.5 машки на едно женско лице со аутизам. Во односот на полот се забележува дека машките се почесто засегнати од женските (2.1:1 до 3.9:1) (67). Во опсежната студија на Fombonne (64), односот машки/женски варира од 1.33 до 16.0:1 (21) со медијална вредност од 2.6, што е многу слично на нашата студија. Ниту една епидемиолошка студија не покажала повисок однос на женските спрема машките деца (171). Има податоци дека аутизмот кај машките деца се презентира со повисок IQ и покласични аутистични симптоми и тогаш половите разлики се поизразени кога аутизмот не е асоциран со ментална ретардација. Кај тешко ретардираните групи, женските деца со аутизам имаат потешки оштетувања на мозокот отколку машките. Во девет од студиите на Fombonne со 800 субјекти со нормален коефициент на интелигенција, медијаната за половиот однос изнесува 6.0:1. Спротивно на ова, во други осум студии со 748 субјекти медијаната за половиот однос е 1.7:1 во групата на лица со аутизам и умерена до тешка ментална ретардација (64).

### **8.1.3. Возрас̄**

Според возраст дистрибуцијата на испитаниците е асиметрична заради што најдобар нумерички показател за централна тенденција е медијаната која изнесува 10 години. Претпоставената амплитуда на централните вредности за децата со аутизам општо во Македонија се движи помеѓу 9 и 13 години (интервал на доверба за 95%). Средната вредност за возраста е 10.85 години (СД = 5.77) во времето на истражувањето, што е многу слично со една Француска епидемиолошка студија на Fombonne и сор., каде што средната вредност на децата со аутизам е 11.6 години (СД = 2.6) (85).

### **8.1.4. Имигрантски с̄аӣус**

Некои истражувачи сметаат дека има можност стапката на аутизам да биде поголема меѓу имигрантите (65,66). Пет од 17 деца со аутизам идентификувани во студијата од Кембервел (65) имале карипско потекло со стапка на преваленција од 6.3/10.000, а во останатата популација 4.4/10.000, но сепак таа разлика не се покажала статистички значајна. Во оваа област на Лондон во шеесетите години имигрирале многу луѓе од Карибскиот регион. Во студијата од

Гетеборг се забележува еден покачен миграционен флукс во осумдесеттите години во таа област, но како и во претходната студија, обете се базираат на мал број деца од родители имигранти (66). Другите студии вклучени во епидемиолошкото истражување на Fombonne ја отфрлаат хипотезата за асоцираност помеѓу имигрантскиот статус и аутизмот. Хипотезата за асоцијацијата помеѓу имигрантскиот статус и аутизмот во голема мерка останува неподржана со емпириските резултати.

Во нашата студија не се забележани имигранти со аутизам, бидејќи сите испитаници и нивните родители се родени и живеат во Македонија со години наназад.

#### **8.1.5. Социјално економски статус**

Во прво време Kanner укажува дека повисоките социјални класи се асоцирани со синдромот (23), но понатамошните студии докажале дека социјалните класи и имиграциониот статус не се асоцирани со аутизмот. Во дванаесет од вкупно 23 студии се дадени информации за социјалната класа на фамилиите на децата со аутизам. Од нив во четири студии се сугерира дека аутизмот е поврзан со социјалната класа и образованието на родителите. Но, сите четири студии се пред 1980 година кога сè уште не биле јасно издиференцирани критериумите за дијагностика, а можни се и грешки во пристапноста на податоците од институциите и во методологијата на прибирањето на податоци. Сепак, останатите 8 студии не покажуваат асоцираност со социјалната класа и образованието (64).

Во Република Македонија се забележува дека просечните приходи на ниво на семејство изнесуваат околу 18.000 денари, што одговара донекаде на две просечни плати во РМ. Под ова ниво на примања се наоѓаат 44% од родителите, а над просечните примања се 56% од родителите. Од показателите за финансиската состојба се гледа дека 39% од родителите имаат приходи меѓу 17.000 и 24.000 денари. Статистичката анализа на приходите по член на семејство не покажа статистичка сигнификантност.

Најголем дел од родителите (84%) изјавиле дека живеат во конфорни услови, со средна вредност од 89 м<sup>2</sup> за површината на живеалиштето. Само 12% од семејствата живеат во станови до 40 м<sup>2</sup>, што се смета под сите стандарди. Сепак, социоекономскиот статус на семејството не се покажа како предиктор во настанокот на аутизмот во нашата средина.

### **8.1.6. Сезона на раѓање**

Сезоната на раѓање главно не е поврзана со појавата на аутизмот, иако во некои истражувања може да се сретне дека тој зачестено се појавува во пролетта и раното лето (68). Mouridsen и сор. ја испитуваат сезоната на раѓање кај 328 деца со аутизам, слични состојби на аутизмот и “borderline” детски психози. Децата со аутизам имаат сигнификантно повисока инциденција на раѓање во месеците март и август (69). Сепак, овие податоци за сезонското влијание врз развојот на аутизмот се прилично недостаточни и не се потврдени со други анализи на временските трендови.

Во нашиот примерок кој не е доволен за посериозна временска сериска анализа, најмногу шест деца (18%) се родени во месец јуни, а во февруари пет деца (15%), што не ги издвојува сигнификантно овие месеци како ризични за повисока инциденција на јавување на аутистичното нарушување.

### **8.1.7. Морталитет**

Во нашата држава не е забележан смртен случај настанат како последица на аутизам, односно досега во Републичкиот завод за статистика не е регистриран. Но, стапката на морталитетот претставува интерес на авторите Shavelle и Strauss во една студија во Калифорнија, каде што се испитувани лица со аутизам во периодот од 1980 до 1996 година. Тие покажуваат глобална стапка на морталитет од 213%. Кај женските индивидуи стапката на морталитет е 490% и е многу повисока од истата кај машките која што изнесува 167%. Оваа разлика е високо статистички значајна и релативно конзистентна помеѓу возрастните групи. Причините за ова не се очевидни, но сепак заслужуваат понатамошни иследувања (41).

### **8.1.8. Други демографски карактеристики**

Демографските варијабли како што се: местото на живеење, вероисповеста и националноста беа предмет на анализа во оваа студија. Најголем процент (79.5%) се жители од град, а останатите 20.5% живеат во руралните средини. Според вероисповед христијаните се застапени со 87.2%, а муслиманите со 12.8%. Според националност во дистрибуцијата Македонците се најзастапени со 84.6%, Албанците учествуваат со 7.7%, Ромите 5.1%, а Хрватите учествуваат само со 2.6% од вкупната аутистична популација.

### **8.1.9. Податоци за бременоста**

Децата со аутизам во нашата студија во најголем процент се родени при првата и втората бременост (72.9%). Кај мајките постои податок за спонтано абортирање само во 12.2%. Патолошки тек на бременоста се случил кај 23% од жените, кој се манифестирал со крварење, хипотензија, психотрауми, инфекции на гениталиите, покачување на гликемијата, ниско поставена плацента и слично. Тоа покажа дека има статистички значајно влијание врз плодот и манифестирањето на аутизам после раѓањето ( $p=0.02$ ). При анализа на информациите за болести на мајката во текот на бременоста со помош на  $\chi^2$  тест се покажа дека постои статистички значајна асоцијација меѓу аутизмот и здравјето на мајката ( $p=0.04$ ). Од анамнезата се доби податок дека кај 9.1% од мајките постојат психијатриски нарушувања од кои преобладава невротскиот синдром. Телесните заболувања се застапени кај 18.2%, од кои кај 3 мајки се среќаваат системски лупус еритематозус, ревматоиден артрит, хипотиреоза и Хашимото тироидит, што укажува на автоимуната ролја во настанокот на аутизмот. Овој наод е доста сличен со наодот на Comi Anne и сор. (1999), кои кај 16% од мајките на децата со аутизам среќаваат автоимуни нарушувања, наспроти 2% кај мајките на здравите контролни субјекти, што се покажало како статистички значајно во таа серија испитаници (172).

### **8.1.10. Податоци за породувањето**

Децата со аутизам во 33.3% се родени како првородени во врската меѓу нивните родители. Најголем процент се второродени деца (52.8%). Само две деца се третородени, а во групата над трето родени припаѓаат 8.3% од испитаниците. Ваквиот податок е дијаметрално спротивен на Romero и сор. (52) кои ја поставуваат хипотезата дека децата со аутизам се раѓаат најчесто како првородени или подоцна родени (четврти по ред итн.). Слични резултати на нашата студија објавуваат Švel Ivo и сор. кои наоѓаат дека најчесто се раѓаат како второродени деца (37.5%), а првородени 28.1% (63). Статистичката анализа не ги издвои второродените деца како ризик за појава на аутизам, односно редот на раѓањето нема никакво влијание во настанувањето на аутизмот.

Породувањето кај мал број од 6 деца (16.2%) се одвивало на патолошки начин (со вакум, форцепс и др.), што исто така не е значајно во генезата на аутизмот.

Родилната тежина во испитуваната серија покажува минимум од 2000 грама и максимум 4350 грама. Најважно во оваа анализа е да се покаже дека 4 (12%) новородени биле под граничната точка на пресек за нормална вредност на родилната тежина (2500 грама), што означува дека тие биле со многу мала родилна тежина, а над горната граница од 4000 грама се наоѓаат 3% од новородените. Ова покажува дека недоносеноста и високата родилна тежина не се издвојуваат како ризик фактори. Во Хрватската студија 10% од аутистичните деца имаат ниска родилна тежина под 2500 грама, што е многу слично со нашите резултати. Нешто повисок е процентот (10%) на деца со висока родилна тежина над 4100 грама, но авторите не ја посочуваат родилната тежина како можен предиктор на развојното нарушување (63).

#### **8.1.11. *Компликации во перинаталниот период***

Компликациите во перинаталниот период како што се жолтица и конвулзии се регистрирани кај 30% од лицата со аутизам. Реанимациска постапка веднаш по раѓањето е применета кај 13.5% од испитаниците, а во инкубатор престојувале 18.9%. Оксигенацијата како терапевска мерка е применета кај 10.8%. Статистички се утврди дека компликациите во перинаталниот период не учествуваат значајно во настанокот на аутизмот ( $p = 0.09$ ).

#### **8.1.12. *Исхрана на децата со аутизам***

Исхраната со мајчино млеко е многу важен чинител во развојот на детето. Познато е дека во мајчино млеко има доста хранливи материи и антимикробни фактори, како што е секреторниот ИгА. Интересно е да се напомене фактот дека 35.3% од децата биле доени само 3 месеци, што е многу краток период. Деца со потешкотии во исхраната има 42.4% од испитаниците. Анализата според тешкотии во хранењето не покажа дека постои значајна разлика меѓу децата кои имаат или немаат вакви потешкотии. Неможноста да се хранат со цицање се покажа преку спонтаното одбивање од дојка кај 59%. Детето како самостоен фактор за одбивање од дојка учествува во 15%. Тоа се покажа сигнификантно асоцирано со времетраењето на доењето преку анализа со тестот на Kruskal-Wallis ( $p < 0.01$ ). Во литературата не е најдена слична студија за да може да се споредат овие резултати.

### 8.1.13. *Развој на говорот*

Нарушувањата во развојот на говорот и јазикот е нужно да се набљудуваат од два аспекта: како степен на заостанување во однос на хронолошката возраст и како абнормалност во усвојувањето на јазичните вештини. Утврдено е дека говорот кај децата со аутизам не е само значајно успорен во својот развој, туку системот на развој и употреба на јазикот се изразено поинакви, како во однос на нормалните деца, така и со децата со други јазични нарушувања (173). Говорот обично не е упатен кон соговорникот. Мелодичноста на говорот, неговиот ритам и темпо се нерамномерни и нарушени. Гласот понекогаш е тивок, а понекогаш силен и бучен. Изговорот на звуците е разновиден и може да биде брз, спор, мелодичен, секогаш со необична модулација. Експресивниот говор се развива со задоцнување и преовладува егоцентричниот говор со нарушување на изговорот на гласовите и искривување на говорот на вообичаените фрази (34).

Од хетероанамнезата во презентираниот примерок се дознава дека 18% од децата воопшто не гугале. Пречки во говорот имале 55.3%, а прав мутизам 34.2% од децата. Првите зборови се јавиле во периодот од 8 до 12 месец кај 50% од децата. Повеќе од половина од децата немаат никакви реченици во говорот, а после третата година склопување на некакви реченици има само кај 34%. Во комбинација меѓу можностите за склопување на реченици и пречките во говорот не се откри статистички значајна асоцијација ( $p > 0.05$ ), затоа што е ист процентот на деца кои неможат да склопат воопшто реченица со оние индивидуи кај кои со работа е успеано и постигнато подобрување на вербалниот однос. Во загрепската студија исто така, половина од набљудуваните деца за време на обработката неможеле да формираат реченица (63).

### 8.1.14. *Мошорика*

Во протоколот на децата со аутизам за моториката се добива податок дека 73.7% од децата прооделе до 16 месечна возраст, а останатите 26.3% деца од примерокот доцнеле во нивното проодување. Švel и сор. прикажуваат 65.6% деца кои прооделе до 16 месечна возраст, а останатите 34.4% прооделе подоцна (63). Во однос на квалитетот на движењето се воочува дека 80% од испитаниците вешто се движеле во просторот, 5.7% биле невешти, а 8.6% честопати паѓале, неможејќи да ја одржат статиката на своето тело.



**8.1.15. Контрола на сфинктери**

Кај 20% од лицата со аутизам сè уште нема воспоставено контрола на сфинктерите, додека 8.6% ја воспоставиле во првата година, 14.3% во втората, а останатите 57.1% после третата година од животот. Пречки во сфинктерите во вид на enuresis nocturna се јавуваат кај 14.3% од испитаниците, додека за останатите не се добива податок за некакви пречки во сфинктерите.

**8.1.16. Образование на децата со аутизам**

Од анализата на едукацијата на испитаниците може да се заклучи дека 83.3% од нив во моментот воопшто не посетуваат никакво училиште или специјална установа, а што се однесува на периодот во минатото 23.3% посетувале градинка, 6.7% училиште, а останатите 70% престојувале во специјални установи. Овие податоци несомнено укажуваат на потребата од отворање на установа за едукација и рехабилитација исклучиво наменета за лица со аутизам, што досега на Македонија и недостасуваше, и затоа родителите во висок процент ги чуваат децата во домашни услови.

Оваа потреба е неопходна бидејќи образовните програми треба да стартуваат веднаш штом детето се дијагностицира, т.е. во предучилишната возраст. Раните интервенциони програми се фокусираат на учење на социјални и комуникациски вештини. Сегашните сознанија укажуваат дека бројот на децата коишто не се способни за учење е многу мал, без разлика на нивното интелектуално ниво. Основен принцип е дека учењето треба да биде прилагодено на секое поединечно дете, а способноста за учење се докажува со напредокот кој се постигнува, без разлика со која брзина.

Изборот на вистинското училиште е едноставен. Тоа треба да биде училиште во кое ќе постои разбирање за природата на проблемите на детето и кое ќе биде доволно отворено за обиди на барање постапки, кои ќе бидат најефикасни. Моментно не постои единствен метод што ќе биде добар за сите деца со аутизам. Наставниците мораат да бидат доволно спремни на експерименти, за да можат методот да го приспособат на потребите на поединецот.

Ако со детето со аутизам не се работи индивидуално, тогаш тоа лесно може да се врати во осаменост и во своите репетитивни активности. Некои деца се во состојба да работат индивидуално, без помош од други лица. Оваа способност се развива доста доцна околу 8-10 годишна возраст и треба посебно да се учи. За

да се одржи вниманието на часот потребно за учење, се смета дека најповолен однос е три ученици на еден наставник.

Бидејќи повеќето деца со аутизам имаат асоцирана ментална ретардација, нивното напредување во учењето оди многу поспоро. Таквите деца, со помош на посебна едукативна програма, до крајот на школувањето ги совладуваат само основните знаења на читањето, пишувањето, распознавањето на парите и едноставните сметачки операции. Многу деца постигнуваат одредена самостојност во самонегата и самопомошта, како што е на пример: готвење, облекување, перење, пеглање и сл. Овие елементарни знаења не смеат да се запостават, бидејќи тие им овозможуваат на лицата со аутизам на некој начин да се вклучат во социјалната средина и да стекнат одреден степен на самостојност.

Во светот најкористени специјални образовни програми се TEACCH и Lovaas програмите. TEACCH програмата се базира на теоретските основи на развојната психологија која го овозможува одредувањето на нивото на индивидуален развој од каде што се тргнува во основањето на програмата. TEACCH е вид на обемен образовен пристап што ги вклучува учењето во училница, тренирање на родителите и останати сервиси за поддршка. Индивидуализираната образовна програма базирана врз практиката на Lovaas станува мошне популарна во светот. Lovaas го развил и објавил моделот на интензивно (40 часовно неделно), детално, индивидуализирано (еден на еден) учење. Наставниот план вклучува стотици индивидуални часови за да се научи специфичниот јазик и социјалното однесување. Третманот почнува генерално во втората година од животот. Lovaas објавува сигнификантни успеси во IQ скалата, предучилишното воспитание и во адаптивното функционирање. Неговата студија е повторена во многу други центри (34).

За жал кај нас не постои ниту еден од овие специјални образовни програми поради непостоењето на организиран третман на децата со аутизам. Интенцијата на повеќе стручњаци кај нас е во блиска иднина да се спроведе некој од овие програми како би можело да им се овозможи на овие деца неопходната едукација.

#### **8.1.17. *Минајќи и други асоцирани заболувања***

Во испитуваната серија на пациенти направен е обид да се распределат некои од заболувањата и патолошките состојби во контекст со периодот пред појавата на аутистичната симптоматологија. Кај инфективните болести има

податок дека 9 деца прележале морбили, варичела и енцефалит до третата година од животот, додека 10 деца овие болести ги прележале после дијагнозата на синдромот. Статистичката анализа не покажа значајност на учеството на овие вирусни болести во етиологијата на синдромот. За разлика од овој наод, Chess S. уште во 1971 година покажала асоцијација меѓу конгениталната рубеоларна инфекција и аутизмот (174). Потоа, Stubbs (175) и Ivarsson со сор. (176) наоѓаат асоцијација со конгениталната цитомегаловирусна инфекција. Тие тоа го објаснуваат со навлегување на вирусите во мозокот преку назофарингеалните мембрани и можноста да индуцираат автоимун одговор против мозокот, така што го алтерираат развојот на мозочната функција.

Други болести од интерес кои беа регистрирани во периодот до третата година се: висока температура при грип кај едно дете, чести тонзилити проследени со воспаление на средното уво и честа употреба на антибиотици кај 7 деца, алергиска дијатеза кај 3 деца и комбинирано регистрирање на инфекции на горните респираторни патишта пратени со алергија кон лекови кај 2 деца. Konstantareas и Nomatidis нашле висока корелација помеѓу преваленцијата на ушните инфекции и инциденцијата на аутизмот. Тие утврдиле дека што порано детето има инфекција на увото, толку е потешка формата на аутизмот (177). Други студии (178,179) ја корелираат инфекцијата на средното уво во детството со подоцнежни пониски IQ резултати, лоши перформанси на тестовите за читање, математичките тестови, зголемен дефицит во вниманието и зголемени проблеми во однесувањето на училиште. Истражувачките групи за аутизам и ADHD проценуваат дека оштетувањето на слухот предизвикано од ушна инфекција е причината за ненормален развој. Зачестените инфекции се чест симптом во историјата на болеста на децата со аутизам. Ова води до честа злоупотреба на антибиотици, кои што ја уништуваат нормалната цревна флора. William Shaw смета дека абнормалните биопродукти на габичките и отпорните соеви на бактериите кон антибиотиците се абсорбираат во крвта од цревата и се една од причините за аутизмот (97).

Конвулзии се јавуваат кај 21% од лицата со аутизам во нашата студија. Времето кога се јавиле конвулзиите е од раѓањето до крај на втората година. Лицата со аутизам покажуваат повеќе ЕЕГ абнормалности отколку што може да забележат кај нормалната популација, но наодите се варијабилни и неспецифични и не водат до подобро разбирање на природата на мозочната дисфункција на синдромот (180). ЕЕГ абнормалности се среќаваат кај 40-65% од децата со

аутизам и тие можат да бидат од различен степен и различен вид. Околу една третина од возрасните лица со аутизам имале најмалку два пати непровоцирани епилептични напади (181). Аутизмот може да ги следи инфантилните спазми и Lennox-Gastaut синдромот, две малигни форми на епилепсијата кои може да се јават во раното детство, иако не е исклучена и појава на други типови на напади. Во нашата серија едно од децата е со дијагностициран Lennox-Gastaut синдром. Возможноста за појава на епилепсија се зголемува во детството со еден пик во адолесценцијата и е поврзана со менталната ретардација и моторните дефицити (62). Епилепсија се јавува кај 20% до 35% од аутистичните индивидуи (182), што е потврдено и во оваа студија. Таа е почеста кај потешко оштетените аутистични индивидуи. Ако епилепсијата е виновна за регресијата кај дел од случаите, тогаш брзото лекување на епилептичните напади може да биде превентивен третман за аутизмот (143). Една третина од родителите на децата со аутизам укажуваат на регресија во говорот, социјалните вештини и играњето на нивните деца, најчесто пред втората година од животот. Кај 10% од децата многу покасно од поставување на дијагнозата се откриваат пароксизмални ЕЕГ промени од типот како што се среќаваат кај Lanadu-Kleffner синдромот. Овој ЕЕГ наод може да биде асоциран со подоцнежна, тешка регресија позната како дезинтегративно нарушување кое што има делумно полоша прогноза. Никој не знае колку често субклиничката епилепсија е асоцирана со аутистичната регресија, бидејќи многу малку деца го предизвикуваат нашето медицинско внимание во моментот на регресија. Затоа, неопходно е малите деца да се проучуваат во моментот на регресија, така што давањето на антиконвулзивни средства може да ја отстрани регресијата и асоцираните епилептични напади. Дефинирањето на патофизиолошката улога на аутистичната регресија бара еден сериозен напор со вклучување на пролонгирано снимање со ЕЕГ во времето на регресијата и лонгитудинална документација на однесувањето и говорот на децата кои регредираат со или без присуство на епилепсија.

Децата за кои е соопштено дека имале физички повреди учествуваат со 45.5% во примерокот. Од нив има 6 деца (40%) до три години со повреди во пределот на главата. Другите 9 деца (60%) имаат повреди кои се должат на веќе развиената симптоматологија на аутизмот. Со Fisher-овиот тест се покажа дека нема статистички значајна асоцијација меѓу повредите на главата до и над 3 годишна возраст.

**8.1.18. Вакцинација и реакција на вакцинирањето**

Вакцинацијата е спроведена кај 97% од испитаниците. Едно дете не е вакцинирано затоа што детето е оставено на старател, кој дава податок дека истото прележало морбили, но за другите болести против кои постои вакцинација не дава никаков податок, ниту за фактот зошто не го носи на редовна вакцинација. Кај 15% од децата е соопштена реакција по вакцинирање. Кај едно дете реакцијата се појавила по првата доза а кај друго после третата доза на DiTePer-Polyo вакцина. Кај третото дете реакцијата била бурна (висока температура и фиксиран поглед), а се јавила по втората ревакцинација со вакцина против Pertussis. Кај четвртото дете со асоциран Turner-ов синдром се јавила реакција на DiTePer-Polyo вакцината, а во петтиот случај се развила реакција кон истата вакцина при сите три вакцинирања, проследена само со висока температура. Со статистичката обработка не се покажа дека овие реакции имаат било какво значење во настанокот на синдромот.

Во литературата ставовите за улогата на вакцинациите во генезата на аутизмот се поделени. На пример: Gupta наоѓа високи нивоа на противтела против вирусот на рубеола кај мајките на децата со аутизам (121). Тој смета дека овие високи нивоа на противтела преминуваат преку плацентата и може да перзистираат подолго време кај детето. Ако детето прима вакцина против рубеола, додека противтелата се сè уште присутни, тие можат да реагираат со вирусот на рубеола од вакцината формирајќи имуни комплекси кои го „збунуваат“ имуниот систем. Hugh Fudenberg (183), клинички имунолог укажува дека некои пациенти со аутизам „развиваат симптоми на аутизам уште во првата недела после вакцинацијата со МПР вакцината (морбили, паротит и рубеола)“. Тој исто така наоѓа дека некои деца имаат екстремно висока температура или грчеви во првиот ден по вакцинацијата. Reed и сор. (92) мислат дека децата со имунолошки дефицит не се во можност да ги отстранат вирусите комплетно пред истите да навлезат во ЦНС. Се претпоставува дека вирусната инфекција (со потекло од живата вакцина) предизвикува определена малфункција на ентероцитите во нивната продукција на секретин или пептидази кои што се потребни во превенцијата на токсичните ефекти на пептидите од млекото и пченицата. Тоа меѓу првите го открива д-р Andrew Wakefield, Британски гастроентеролог, чишто истражувања ја поврзуваат МПР вакцината со аутизмот и воспалителните цревни заболувања кај некои деца. Тој ветува дека

до крајот на 2002 година ќе ја потврди конечно со докази оваа асоцијација (188). Врз основа на повеќе прикази на случаи, родителите кои веќе имаат дете со аутизам кое реагирало несоодветно на вакцинацијата, размислуваат кај следното дете да ја применат вакцинацијата после втората година од животот или да побараат вакцините да бидат дадени посебно, а не во комбинирана форма како што е тоа вакцината МПР (97).

Наодите од пред 5-6 години на Reed (92) и Gupta (121) за етиопатогенетската поврзаност на аутизмот со МПР вакцината, во последните 2-3 години се отфрлаат. Имено, повеќе епидемиолошки студии спроведени со анализа на временски трендови не откриваат врска меѓу МПР вакцинацијата и аутизмот (40,184,185,186). Во една студија од Велика Британија кај деца од 2 до 5 годишна возраст родени во периодот од 1988-1993 година, кои што биле вакцинирани со МПР вакцина, не е пронајдена корелација помеѓу преваленцијата на вакцинацијата и зголемената инциденција на аутизам во тој период од истражувањето (187).

Нашите резултати не можат со сигурност да ја потврдат или отфрлат хипотезата за поврзаноста на вакцинациите и аутизмот, бидејќи потребна е поопсежна анализа, поголем примерок и подолг временски период за следење на овие нарушувања.

#### **8.1.19. *Процедурен протокол за родителите***

Анализирајќи ја возраста на родителите се увиде дека вредноста на медијаната кај мајките изнесува 27 години, а кај татковците 29 години. Најмладата мајка која родила дете со аутизам имала 18 години, а најстарата имала 44 години. Кај татковците минималната возраст изнесува 20 години, а максималната 46 години. Карактеристично е да се одбележи дека процентот на мајки на возраст над 33 години изнесува 13.2%, а на татковци над 36 години изнесува 10.5%. Се смета дека ова се критичните возрасти над кои е зголемена веројатноста за хендикепирано потомство. Статистички се утврди дека повозрасните родители имаат поголема шанса да имаат дете со аутизам.

Во однос на образованието може да се забележи дека 55.3% од мајките се со средно образование, а со истото образование се и најмногу од татковците (42.1%). Во однос на занимањето мажите во 40.5% работат како квалификувани или високо квалификувани работници, а жените во 42.1% се домаќинки. Во Хрватската студија најголем процент од татковците (37.5%) се со високо

образование, а најголем процент од мајките (28.1%) се со средно образование (63).

Добиените податоци за познатите заболувања кај родителите покажаа дека со психијатриски состојби има 21% од татковците (по еден со алкохолизам, депресија, невроза и 3 со ментална ретардација), а кај мајките само 9% (една со депресија и 2 со невроза). Од други телесни болести се засегнати 14.7% од татковците и 18.2% од мајките. Меѓу нив од особен интерес беа автоимуните, алергиските и хормонските нарушувања (само кај еден татко е регистрирана алергија, а кај мајките од интерес се следните состојби: комбинација на *Lupus erythematosus* со *Rheumatoid arthritis*, неврокутан синдром, алергија на лекови во тек на бременоста, хипотиреоза и *Hashimoto thyroiditis*. Останатите родители не даваат податок за некакво заболување од интерес.

## **8.2. Имуногенетска структура кај лицата со аутизам**

Најсилниот податок за поврзаноста помеѓу аутизмот и имунолошкиот систем се наоѓа во имуногенетските студии. ХЛА противгените се инволвирани во квалитативните и квантитативните аспекти на имунолошкиот одговор. Ако аутизмот кај некои случаи е резултат на оштетување на имуниот систем, тогаш ХЛА противгените се вклучени како предиспонирачки фактор (189).

Имуногенетскиот профил на македонската популација прикажан преку ХЛА маркерите се карактеристики на „стариот“ медитерански супстрат како што се: Северните Африканци, Италијаните, Критјаните, Евреите, Либанците, Турците од Анадолија, Ерменците и Иранците што е најдено во студијата на *Arnaiz-Villena* и сор. (190). Нивните резултати за алелната фреквенција се доста слични со нашата контролна група. Во таа студија најчести алели беа А\*02 (25.6%), А\*24 (16.3%), А\*01 (13.7%), Б\*18 (16.6%), Б\*35 (14.8%), Б\*51 (14.8%), ДРБ1\*11 (24.8%), и ДРБ1\*16 (15.4%). Во нашата контролна група најчести алели се: А\*02 (37.7%), А\*03 (11.7%), А\*24 (11.2%), Б\*51 (16.8%), Б\*35 (13.3%), Б\*18 (11.7%), ДРБ1\*11 (24.0%), и ДРБ1\*16 (19.4%).

Нашите резултати покажаа сигнификантно покачена фреквенција на ХЛА-Ц\*03 и ХЛА-ДРБ1\*01 алелите кај пациентите со аутизам наспроти контролната група.

ХЛА-А, -Ц, -Б и -ДРБ1 алелната фреквенција е употребена за Hardy-Weinberg equilibrium анализа. Во контролната група е најден релативно добар

еквибриум за ХЛА-А алелот со  $p=0.71$ , лош еквибриум за ХЛА-Ц ( $p=0.12$ ) и ХЛА-Б ( $p=0.23$ ). ХЛА-ДРБ1 локусот беше во linkage disequilibrium, што е различен наод од тој во студијата на Христова-Димчева и сор. (191). Тие нашле добар еквибриум за ДРБ1 алелот ( $p=0.98$ ). Hardy-Weinberg equilibrium кај групата со аутизам покажува дека ХЛА-А, ХЛА-Ц и ХЛА-ДРБ1 алелната фреквенција е во linkage disequilibrium. Само за ХЛА-Б алелот е најден еквибриум ( $p=0.12$ ).

Детекцијата на најчестите хаплотипови кај лицата со аутизам како што се: А\*11-Ц\*12-Б\*52-ДРБ1\*15 (2.9%), А\*24-Ц\*03-Б\*55-ДРБ1\*16 (2.9%), и А\*24-Ц\*03-Б\*55-ДРБ1\*16 (1.4%), не ги издвои како суспенцибилни хаплотипови за асоцијација со аутизмот. Овие хаплотипови не се среќаваат кај здравата македонска популација, но не се покажа статистички значајна разлика веројатно поради малиот број на испитувани лица со аутизам. Најчести хаплотипови во контролната група беа: А\*01-Ц\*07-Б\*08-ДРБ1\*03 (3.1%), А\*02-Ц\*07-Б\*18-ДРБ1\*11 (2.0%), А\*02-Ц\*06-Б\*13-ДРБ1\*07 (1.5%), А\*11-Ц\*12-Б\*52-ДРБ1\*16 (1.5%), што е различно од другите македонски антрополошки студии. Тие наоѓаат покачена фреквенција на А\*02-Б\*51-ДРБ1\*1601 (3.2%) и А\*03-Б\*18-ДРБ1\*1601 (2.6%) (190). Ниту еден од нашите пациенти не содржи алели или хаплотипови кои се протективни за настанување на аутизам во нашата популација.

Специфичните ХЛА алели се асоцирани со разновидни нарушувања. Неколку добро документирани асоцијации го вклучуваат инсулин зависниот diabetes mellitus, мултипната склероза, целијачната болест и Graves-овата болест (192). Ваквите студии покажуваат слична асоцијација и за аутизмот, каде што се смета дека суспенцибилниот локус е лоциран во ХЛА регијата.

Warren Reed и сор. (91,92) и Daniels со неговите колеги (90) соопштуваат дека алелната продукција на МНС гените е асоцирана со аутизам, вклучувајќи го нултиот алел на Ц4Б генот (лоциран во класата III од МНС регијата), и со хаплотипот Б44-СЦ30-ДР4, кој што е составен 44-от алел на ХЛА-Б регијата, С алелот на БФ генот, 3-от алел на Ц4А генот, 0 (нултиот) алел на Ц4Б генот и ДР4 алелот. Овој хаплотип се појавил кај 40% од аутистичните субјекти и нивните мајки, наспроти 2% во контролната група. Има повеќе вакви идентификувани хаплотипови кои се јавуваат со фреквенција од 0.0043 или повеќе и некои од нив се поврзуваат со болестите како што е ревматоидниот артрит, кои се сметаат дека имаат автоимуно потекло. Во друга студија тие соопштуваат дека



третата хиперваријабилна регија (ХВР-3) на ДРБ1 алелите е во силна асоцијација со аутизмот. ХВР-3 на ДРБ1\*0401 алелот, ХВР-3 алелот на ДРБ1\*0404 и ДРБ1\*0101 се покажале во хаплотиповите кај 23 од 50 (46%) аутистични субјекти, наспроти кај само 6 од 79 (7.5%) нормални субјекти. Друга ХВР-3 секвенца на ДРБ1\*0701 алелот се појавила во хаплотипот кај 32% од аутистичните субјекти, споредено со 10.1% кај нормалните субјекти (76). Покачените нивоа на ХЛА-ДР +Т клетките и инверзната корелација со плазма Ц4Б нивоата е порано спомената кај аутизмот (98). Интересно е да се напомене дека абнормалната продукција на ТНФ- $\alpha$  (чиј што ген е лоциран во класата III од МХЦ регијата) е исто така забележана кај аутизмот. Класата III од МХЦ гените се наоѓа во linkage disequilibrium со класата II од МХЦ гените, и Ц4Б нултиот алел е дел од хаплотипот на класата II од МХЦ регијата (194). Linkage disequilibrium-от е феномен за тенденција на алелот на едниот локус да се јавува со алелите на другите локуси на истиот хромозом со поголема фреквенција од таа која се препишува само на случајноста (195).

Stubbs и сор. во 1985 соопштуваат дека ХЛА противгените биле поделени кај 39 од 52 (75%) родителски парови на деца со аутизам споредено со 22% кај контролните субјекти (128), наод кој потоа не можел да биде повторен (189). Теоретски, генетските сличности во имуниот систем помеѓу мајките и татковците го избегнува вообичаеното блокирање со мајчинските противтела и овозможува имунолошка толеранција на мајката спрема фетоплацентарната единица и нормално одржување на бременоста.

Rogers и сор. во 1999 ја тестирале хипотезата за улогата на ХЛА локусите за генетската подложност кон аутизам. Тие го сториле тоа со linkage анализа, користејќи генетски маркерни локуси во ХЛА регијата на 6-от хромозом кај мултипни фамилии со аутизам. Тие ја испитале поделбата на алелите кај 97 афектирани браќа-сестри парови од 90 фамилии. Нивните резултати не покажале девијација од очекуваната нулта хипотеза од 50% поделба на алелите во таа регија. На овој начин, не е веројатно дека локусите во таа регија водат до генетска етиологија на аутизмот во значаен обем во нивните фамилии (192).

Нашите резултати за поврзаноста на класа I и класа II алелите кај лицата со аутизам во македонската популација се различни од другите резултати публикувани во литературата. Warren Reed и сор. (76) наоѓаат асоцијација со ДРБ1\*0401, ДРБ1\*0101 и ДРБ1\*0701 алелите, а ние најдовме асоцијација само со ДРБ1\*01 алелите, што се совпаѓа со нивната студија. Неговиот тим наоѓа

асоцијација со ХЛА-Б\*44 алелот (98), што ние не успеавме да го регистрираме во македонскиот примерок на лица со аутизам. Треба да се напомене дека ХЛА типизацијата во нивната студија е направена со серолошкиот метод, а во нашата студија со молекуларниот метод кој е многу попрецизен. Алелите во нивната студија прикажани со старата номенклатура беа преведени со помош на ХЛА речникот (193). Во нашата студија детектирана е покачена фреквенцијата на ХЛА-Ц\*03 алелот и асоцијација со аутизмот, податок што не можеше да се најде во литературата. Овие разлики можат да се должат на различната генетска структура на македонската популација или на различна асоцијација на ХЛА алелите со аутизмот во нашата популација. Потребни се дополнителни испитувања на ХЛА алелите во фамилиите со аутизам, кои најверојатно ќе дадат одговори за македонската популација.

### **8.3. Плазма концентрација на имуноглобулинските класи и поткласи**

Б-лимфоцитните клетки од имуниот систем произведуваат противтела наречени имуноглобулини. Овие противтела се дизајнирани така што реагираат против специфичните противгени (туѓи молекули) кои се појавуваат во нашиот организам како различни видови на микроорганизми. Противтелата реагираат против микроорганизмите како што се: вирусите, габите, паразитите и бактериите и овозможуваат тие да бидат уништени од страна на белите крвни клетки. Противтелата се протеини, главно составени од аминокиселини и поделени се во пет класи: (ИгА, ИгГ, ИгМ, ИгД и ИгЕ). Секоја класа на имуноглобулини има единствена хемиска структура и специфична функција. Секоја класа содржи илјадници различни противтела наменети за различни микроорганизми, храна и хемикалии (196).

Студиите за имуноглобулините или за титарот на противтела кај лицата со аутизам даваат контрадикторни резултати. Некои истражувачи не наоѓаат ненормално зголемени концентрации на имуноглобулините во серумот (122). Ferrati и сор. нашле зголемени ИгГ, ИгМ и ИгА титри на противтела, а значајно зголемување имало кај ИгГ концентрацијата, што е слично на нашата студија (123). Наспроти овие студии, Gupta и сор. наоѓаат кај 20% пациентите ИгА дефициенција и ниски плазма концентрации на ИгГ поткласите (121). Серумските ИгМ и ИгЕ концентрации биле покачени кај 56% од пациентите, а

само кај два пациента нашле високи нивоа на ИгГ1 поткласата. На оваа студија и недостасува инференцијална статистичка обработка на податоците, односно не се споредени резултатите на испитуваната и контролната група со Student-ов т-тест, или со други тестови за споредба на аритметичката средина. Затоа, и не можат да се носат валидни заклучоци кога се прикажани само релативните фреквенции на концентрациите на имуноглобулините во плазмата. Со споредување на резултатите од Gupta и нашите резултати најдовме сигнификантно зголемени концентрации на ИгА, ИгГ1, ИгГ2 и ИгГ4 во нашата студија. Концентрацијата на ИгМ и ИгГ3 не беа значајно различни во обете студии. Инаку ако се гледа од клиничко-биохемиски аспект и во нашата студија кај 8 од 35 лица со аутизам (23%) се забележува пониска концентрација на ИгА од референтните вредности.

Иако машките лица се 2.5 пати повеќе застапени од женските во примерокот, разликите во полот не влијаат на плазма концентрациите на имуноглобулинските класи и поткласи.

Во нашата студија децата со аутизам имаат сигнификантно зголемени вредности на ИгГ4 ( $p < 0.005$ ) споредено со нивните здрави браќа и сестри. Ова може да биде последица на зголемена автоимуност и/или алергии кај лицата со аутизам. Не беше најдена значајна разлика во плазма концентрациите на ИгА, ИгМ, ИгГ1, ИгГ2 и ИгГ3 помеѓу лицата со аутизам и нивните браќа и сестри.

#### 8.4. Асоцираност на алергените од храна со аутизмот

Една од претпоставките за настанокот на аутизмот е дека тој е предизвикан со нарушувања во органите за варење на храната. Се смета дека лицата со аутизам имаат такво нарушување на метаболизмот на материите при што одредени видови храна не се варат (деградираат) потполно. Глутенот, белковина од пшеницата и казеинот, белковина од млекото се сметаат како најчести предизвикувачи.

Во текот на дигестијата, белковините кои се составени од синцири на илјадници аминокиселини, се разложуваат на своите најситни составни делови. Во текот на ова разложување привремено се создаваат кратки синцири на аминокиселини наречени пептиди. Така, на пример, пептидите казеоморфин, настанат од казеинот и пептидот глијадиноморфин настанат од глутенот, имаат слично дејство на опиумот или морфинот (слично на познатите дроги) во ситуации кога со премин од цревата во крвта ќе стигнат во клетките на ЦНС, односно мозокот. Овие материи влијаат на работата на мозочните клетки, ги менуваат нивните регулаторни механизми и се претпоставува дека ги предизвикуваат симптомите на аутизмот (197).

Во студијата на Lucarelli и сор. верифицирана е ефикасноста на диетата без кравјо млеко (или останатата храна која дала позитивни резултати на тестирањето) кај 36 пациенти со аутизам. Резултатите од имунолошките анализи покажале умерен имуно-алергиски одговор кај повеќето од пациентите. Само 36% од пациентите имале позитивни кожни тестови на алергените од храна, 33% имале високи вкупни ИгЕ имуноглобулини и кај 15% забележале специфична ИгЕ позитивност. Но затоа, висок процент од пациентите имале антиген специфични противтела од ИгА, ИгГ и ИгМ класите кон казеин. Нивоата на овие противтела во крвта биле сигнификантно повисоки од тие во контролната група. Исто така сигнификантно биле покачени ИгА специфичните противтела кон лакталбуминот, бета-лактглобулинот и овалбуминот и биле покачени ИгМ противтелата кон лакталбуминот. Овие наоди довеле до поставување на нивната хипотеза дека алергијата на храна игра сигурна ролја во патогенезата на аутизмот и останатите болести на ЦНС (43).

Reichelt и сор. во 1991 година кај 12 од 44 пациенти среќаваат високи вредности на ИгА противтелата кон казеин, глијадин и глутен со што ја потвр-

дуваат хипотезата дека екскретираните пептиди во урината на пациентите со аутизам се со потекло од храната. Со отстранувањето на глутенот и казеинот од храната, односно со спроведување на диета, забележале подобрување во симптоматологијата како што е: намалена хиперактивност, зголемено внимание и концентрација, подобро разбирање, заинтересираност за нови активности и содржини, како и подобрување во говорот (198).

Cade и сор. (199) соопштуваат висок титар на ИгГ противтела кон глијадин најдени кај 87% пациенти со аутизам и 86% со шизофренија и висок титар на ИгГ противтела кон казеин најдени кај 90% пациенти со аутизам и 93% пациенти со шизофренија. Висок титар на ИгА противтела кон глутен или казеин бил најден кај 30% од децата со аутизам, додека 86% од пациентите со шизофренија имале покачени ИгА противтела кон глутен и 67% кон казеин. Диетата без глутен и казеин што ја спровеле овие автори покажала подобрување во однесувањето кај 81% од децата со аутизам. Овие наоди даваат поддршка за претпоставката дека лицата со аутизам страдаат од апсорпција на егзорфини формирани во цревата заради некомплетна дигестија на глутенот и казеинот.

Во нашата студија беше одредена концентрацијата на специфичните алергични ИгГ, ИгА и ИгЕ противтела кон некои составни делови во храната како што се: алфа-лакталбумин, бета-лактоглобулин, казеин, глутен и глијадин кај лицата со аутизам, нивните браќа, сестри и родители. Исто така беше одредена и концентрацијата на вкупните ИгЕ противтела во плазмата на овие испитаници.

Анализите покажаа дека плазма концентрацијата на ИгГ противтелата против алфа лакталбуминот, бета лактоглобулинот и казеинот е статистички значајно повисоко кај лицата со аутизам во однос на нивните родители ( $p < 0.001$ ). Ова е во согласност со високиот процент на пациенти кои што имале специфични ИгГ противтела кон казеин што се забележува во студијата на Lucarelli и сор. (43). Концентрација на ИгГ противтелата кон глијадинот кај лицата со аутизам беше статистички значајно повисока од таа на татковците и мајките ( $p < 0.04$ ), што е слично со наодат во студијата на Cade и сор. (199). Наодот на статистичко значајно повисоки концентрации на специфичните алергични ИгГ противтела кај лицата со аутизам во однос на сите контролни групи е во директна поврзаност со наодот на повисоки вредност за ИгГ4 поткласата на имуноглобулини и укажува на вклученост на алергиите во патогенетската ролја на синдромот.

Средната вредност на плазма концентрацијата на ИгА противтелата против бета лактоглобулинот кај лицата со аутизам се покажа статистички значајно повисоко од нивните браќа и сестри ( $p < 0.05$ ). Нивото на казеинските ИгА противтелата кај аутистичната група, исто така се покажа статистички значајно повисоко во однос на контролната група на татковци и мајки ( $p < 0.01$ ) и браќа/сестри ( $p < 0.05$ ). Овој наод е доста сличен со резултатите на Lucarelli и сор. кои наоѓаат повисоки вредности за ИгА кон казеинот, лакталбуминот, бета-лактоглобулинот и овалбуминот (43), со резултатите на Cade и сор. кои детектираат висок титар на ИгА противтела кон глутен и казеин (199) и со наодите на Reichelt и сор. (198) кои кај 27% од пациентите со аутизам среќаваат високи вредности на ИгА противтелата кон казеин, глијадин и глутен.

Специфичните алергични ИгЕ противтелата против казеинот и бета-лактоглобулинот кај лицата со аутизам се со статистички значајно повисоки концентрации од истите кај нивните браќа, сестри, татковци и мајки. Другите автори кои се занимаваат со проблематиката на алергии и аутизам досега ги немаат направено овие анализи, така што не може да се компарираат овие наши резултати со други литературни податоци.

Физиолошкото значење на ИгЕ имуниот одговор сè уште интензивно се испитува во светски рамки, но сепак неспорна е неговата улога во паразитарните инфекции (200), во вирусните интеракции со човечкиот организам (201), во хроничната алергиска инфламација (202). Синтезата на ИгЕ зависи од интеракцијата на соработувачките клетки и нивните солубилни производи, кои суптилно го регулираат квалитетот и квантитетот на целниот хуморален одговор, со што треба да се обезбеди заштита на организмот. Нормалните вредности на вкупниот ИгЕ во серум кај човек се со големи варијации. Бидејќи серумското ниво на вкупниот ИгЕ кај нормалната популација служи како критериум во евалуацијата на atopиските и многу други заболувања, неопходно е дефинирање на нормативните вредности за секое подрачје. За нашата средина има многу оскудни објавени податоци за серумските вредности на ИгЕ (203, 204). Во студијата на Пеова С., резултатите од контролната група на здрави деца покажуваат повисоки вредности од реферираните во педијатриските учебници за исти возрастни групи. Сличност е утврдена со вредностите добиени во азиско-африканскиот регион, додека разликата е забележителна во однос на нордиската популација која има значајно пониски вредности (204).

Нашите резултати во однос на здравите контролни субјекти се доста слични со студијата на Пеова С. и покажуваат повисоки вредности за вкупниот ИгЕ. Бидејќи во нашата студија за прв пат е одредено нивото на ИгЕ кај лица со аутизам, не можеше да се компарира со домашни резултати, туку само со студијата на Lucarelli каде се забележува дека 33% од аутистичните пациенти имаат високи вкупни вредности за ИгЕ (43). Во нашата студија 37% од пациентите со аутизам имаа повисоки ИгЕ вредности од средната геометриска вредност.

Пациентите со т.н. хипер ИгЕ синдром се карактеризираат со: високи серумски нивоа на ИгЕ, хроничен дерматитис, повторувачки синусни и пулмонални инфекции (196), симптоматологија која што можеше да се сретне при земањето на анамнестичките податоци во нашата серија. Во таа студија покажана е висока корелација на серумските нивоа помеѓу вкупните ИгЕ и поткласата ИгГ4 ( $r=0.75$ ), а во нашата студија постои средна корелација помеѓу овие две варијабли ( $r=0.35$ ;  $p=0.04$ ). Таму се споменува дека рекомбинантниот цитокин интерлеукин 4 (ИЛ-4) ја зголемува спонтано синтезата на ИгЕ и ИгГ4 имуноглобулините во култура на лимфоцити од пациенти со хипер ИгЕ синдром. Тој ефект на рекомбинантниот ИЛ-4 врз ИгЕ и ИгГ4 бил инхибиран со ниски концентрации на рекомбинантен гама интерферон. Нарушената регулација на ИгЕ и ИгГ4 можеби е причинета од нарушената регулација на обата цитокини.

Несомнено е дека овие наши први резултати укажуваат на постоење на интолеранција или алергија на некои продукти од храната посебно казеинот и беталактоглобулинот и со тоа ја потврдуваат претпоставката за инволвираност на алергиите и другите имунолошки нарушувања во етиопатогенезата на аутизмот. Знаејќи го ова неминовно се наметнува потреба од започнување на третман со диета без алергенски продукти од храната кај лицата со аутизам, што веќе е светски тренд. Диетата без казеин и глутен веќе покажува корисни резултати во подобрување на симптоматологијата во последните десет години (142,198,199,205,206,207). Секако, потребно е проширување на палетата на испитувани алергени од храната и зголемување на испитуваниот примерок. Испитувањето на цитокинскиот профил и другите делови од клеточниот имунитет кај лицата со аутизам и нивните семејства ќе придонесе до уште поцврсти докази во корист на имунолошката хипотеза.

## 9. ЗАКЛУЧОЦИ

Од анализата на испитуваниот аутистичен синдром кај 39 пациенти опфатени во примерокот се утврди дека:

- Преваленцијата на аутизмот во РМ изнесува 0.25 лица на 10.000 жители;
- Машкиот пол е 2.5 пати почесто застапен од женскиот;
- Средната возраст на испитаниците изнесува околу 11 години;
- Социјално-економскиот статус не игра улога во настанокот на аутизмот;
- Сезоната на раѓање не е поврзана со појавата на нарушувањето;
- Податокот за болести на мајката во тек на бременоста, како и патолошкиот тек на истата е ризик фактор за појава на синдромот;
- Патолошкото породување и компликациите во перинаталниот период не претставуваат ризик фактори во оваа студија;
- Времетраењето на доењето и предвременото одбивање на мајчиното млеко се сигнификантно асоцирани со појавата на аутизмот;
- Пречки во говорот имале 55.3%, а прав мутизам 34.2% од испитаниците;
- Анализата на едукацијата покажа дека 83.3% од лицата со аутизам во моментот на анкетирањето не посетуваат никакво училиште или специјална установа;
- Конвулзии се јавуваат кај 21% од пациентите во испитуваниот примерок;
- Повозрасните родители имаат поголема шанса да имаат дете со аутизам;
- Имуногенетскиот профил на лицата со аутизам покажа дека ХЛА-Ц\*03 ( $p=0.03$ ) и ХЛА-ДРБ1\*01 ( $p=0.012$ ) алелите се издвојуваат како асоцирачки фактори;
- Ниту еден од хаплотиповите не покажа предиктивно или протективно дејство во појавата на аутистичното нарушување;
- Плазма концентрацијата на подкласата ИгГ4 е сигнификантно покачена кај лицата со аутизам ( $p < 0.02$ );
- Плазма концентрациите на ИгА, ИгМ, вкупниот ИгГ и поткласите (ИгГ1, ИгГ2 и ИгГ3) не беа сигнификантно различни помеѓу лицата со аутизам и нивните браќа и сестри;
- Плазма концентрациите на имуноглобулините не беа сигнификантно различни помеѓу машките и женските лица со аутизам;



- Плазма концентрацијата на ИгГ противтелата против алфа-лакталбуминот е статистички значајно повисока кај лицата со аутизам во однос на нивните мајки и татковци ( $p < 0.001$ ). Нивото на бета-лактоглобулинските ИгГ противтела кај аутистичната група се покажа статистички значајно повисоко во однос на родителите ( $p < 0.001$ ). Плазма концентрацијата на ИгГ противтелата кон казеинот е статистички значајно повисока од концентрациите кај нивните родители ( $p < 0.001$ ). Концентрација на ИгГ противтелата кон глијадинот кај лицата со аутизам беше статистички значајно повисока од таа на татковците и мајките ( $p < 0.04$ );
- Плазма концентрацијата на ИгА противтелата против бета-лактоглобулинот кај лицата со аутизам се покажа статистички значајно повисоко од нивните браќа и сестри ( $p < 0.05$ ). Нивото на казеинските ИгА противтелата кај аутистичната група се покажа статистички значајно повисоко во однос на контролната група на татковци и мајки ( $p < 0.01$ ) и браќа/сестри ( $p < 0.05$ );
- Нивото на специфични алергични ИгЕ противтела против казеинот и бета-лактоглобулинот во серумот на аутистичните пациенти беше сигнификантно повисоко отколку кај нивните браќа/сестри и нивните родители ( $p < 0.04$ );
- Титарот на вкупните ИгЕ противтела беше статистички значајно повисок кај лицата со аутизам за разлика од мајките ( $p < 0.04$ ), браќата и сестрите ( $p < 0.02$ );

Несомнено е дека аутизмот сè уште претставува етиопатогенетска и тераписка енигма не само во нашата држава туку и во развиените земји. Сеуште се трага по причинителите и механизмите на настанок на ова навистина тешко нарушување. Развојот на молекуларната генетика и биотехнологијата ќе овозможи детекција на суцептибилните локуси, а со тоа и пренатална превенција и евентуално примена на генотерапијата. Детектирањето на асоцијацијата со двете ХЛА алели кај нашите лица со аутизам отвора нови димензии за натамошни истражувања во семејствата и евентуална примена на оваа методологија во генетското советување. Утврдените имунолошки нарушувања се можност повеќе за спроведување на имунодијагностиката и имунотерапијата во нашата средина, но само како една алка во мултикомплексниот пристап на аутизмот.

<b>10. ПРИЛОЗИ</b>
--------------------

**10.1. Прилог протокол за лицата со аутизам**

М. број  Дата

Име

Презиме

Адреса

Телефон

Пол 1- м 2- ж

Дата на раѓање

Место на живеење 1 - град 2 - село

Националност 1- Македонец 2- Албанец 3- Турчин 4- Србин 5-Роми 6- Останати

Вероисповед 1 - Христијан 2 - Муслиман

Родено во брак 0 - не 1 - да

Живее во 1 - стан 2 - куќа

Податоците ги дава \_\_\_\_\_

**ПОДАТОЦИ ЗА БРЕМЕНОСТА И РАЃАЊЕТО**

Бременост по ред 1 - прва 2 - втора 3 - трета 4 - останати

Спонатани абортуси 0 - не 1 - еден 2 - два 3 - три 4 - повеќе

Тек на бременоста 1 - нормален 2 - патолошки

Болести на мајката во тек на бременоста 0 - не 1 - да

Лекување на мајката во тек на бременоста 0 - не 1 - да

Дали детето е посакувано 0 - не 1 - да

Породување 1 - нормално 2 - патолошко

Ред на раѓање 1- прво 2 - второ 3 - трето 4 - останато

Родилна тежина \_\_\_\_\_

Прво плачање 1 - веднаш 2 - после оживување

Дали детето било во инкубатор 0 - не 1 - да

Дали првата недела примало кислород 0 - не 1 - да

Дали првата недела имало компликации (конвулзии, жолтица) 0 - не 1 - да

Забелешки \_\_\_\_\_

## РАН РАЗВИТОК И ПРЕДУЧИЛИШНА ВОЗРАСТ

<b>Детето го негувале</b>	1 - обата родители	2 - мајка	3 - татко
	4 - баба - дедо	5 - дом	6 - други
<b>Доено</b>	0 - не	1 - до 3м.	2 - до 6м.
		3 - до 12 м.	4 - над 12м.
<b>Одбивање од дојка</b>	1 - спонтано и постепено	2 - нагло од мајката	
	3 - нагло од детето	4 - друго	
<b>Тешкотии во исхраната</b>	0 - нема	1 - има	
<b>Детето плачело</b>	1 - малку	2 - многу	3 - средно
<b>Гугање</b>	0 - не	1 - да	
<b>Прва насмевка</b>	1 - пред 3м	2 - подоцна	
<b>Први зборови</b>	1 - од 8 до 12м	2 - подоцна	
<b>Реченици</b>	1 - од 2 до 3г	2 - подоцна	
<b>Пречки во говорот</b>	0 - нема	1 - пелтечење	2 - мутизам
		3 - останато	
<b>Заодување</b>	1 - до 16м	2 - подоцна	
<b>Како детето се движи</b>	1 - спретно	2 - неспретно	3 - често паѓа
		4 - останато	
<b>Спиење</b>	1- мирно	2- немирно	3- често се буди
		4- плаче	5- ноќен страв
		6- останато	
<b>Обучување на сфинктерите</b>	0 - не	1 - во прва год.	2 - во втора год.
		3 - останато	
<b>Контролата е воспоставена</b>	0 - не	1 - до 3г	2 - подоцна
		3 - останато	
<b>Пречки во сфинктерите</b>	1 - ноќно мокрење	2 - дневно мокрење	
	3 - дефецирање	4 - останато	
<b>Однос спрема мајката</b>	1 - со емоции	2 - студен	3 - агресивен
	4 - љубоморен	5 - плашлив	6 - останато
<b>Однос спрема таткото</b>	1 - со емоции	2 - студен	3 - агресивен
	4 - љубоморен	5 - плашлив	6 - останато
<b>Однос спрема браќа и сестри</b>	1 - со емоции	2 - студен	3 - агресивен
	4 - љубоморен	5 - плашлив	6 - останато
<b>Однос спрема врсниците</b>	1 - со емоции	2 - студен	3 - агресивен
	4 - љубоморен	5 - плашлив	6 - останато
<b>Друштвеност</b>	1 - бара друштво	2 - избегнува	3 - рамнодушност
		4 - останато	
<b>Во игра е</b>	1 - неупадливо	2 - упадливо	3 - не се вклучува во игра
	4 - организирано игра	5 - заеднички игра	6 - останато
<b>Детето е самостојно</b>	0 - не	1 - да	
<b>Емоционален живот</b>	1 - стравови	2 - тага, депресивност	3 - агресивност
	4 - љубомора	5 - останато	
<b>Одвојување од родители</b>	0 - не	1 - да	
<b>Причина за одвојување</b>	_____		
<b>Реакција на одвојувањето</b>	1 - неупадлива	2 - тажно	3 - повлечено
	4 - заплашено	5 - агресивно	6 - останато

## УЧИЛИШНА ВОЗРАСТ

- Дали моментално посетува некакво училиште** 0 - не 1 - да
- Дали детето одело во** 1 - градинка 2 - училиште 3 - друга специјална установа
- Каква била реакцијата** 1 - неупадливо 2 - уплашено 3 - дава отпор 4 - останато
- Однесување во училиштето** 1 - неупадливо 2 - повлечено 3 - немирно  
4 - агресивно 5 - останато
- Друштвеност** 1 - бара друштво 2 - избегнува 3 - рамнодушност 4 - останато
- Однос спрема училишните другари** 1 - со емоции 2 - студен 3 - агресивен  
4 - љубоморен 5 - плашлив 6 - останато
- Прифатеност од другарите** 1 - прифатен 2 - рамнодушен 3 - неприфатен
- Однос спрема наставниците** 1 - неупадлив 2 - плашлив 3 - послушен  
4 - непослушен 5 - агресивен 6 - останато
- Прифатеност од наставниците** 1 - прифатен 2 - рамнодушен 3 - неприфатен

## ПУБЕРТЕТ

- Пубертет** 1 - на време 2 - подоцна 3 - порано 4 - останато
- Менарха (женски)** 1 - до 12г. 2 - од 12 до 15г. 3 - подоцна \_\_г.
- Нојни полудии (машки)** 1 - до 12г. 2 - од 12 до 15г. 3 - подоцна \_\_г.
- Емоционални промени во пубертет** 1 - стравови 2 - тага и депресивност  
3 - агресивност 4 - останато
- Однос спрема мајката** 1 - со емоции 2 - студен 3 - агресивен  
4 - љубоморен 5 - плашлив 6 - останато
- Однос спрема таткото** 1 - со емоции 2 - студен 3 - агресивен  
4 - љубоморен 5 - плашлив 6 - останато
- Однос спрема браќа и сестри** 1 - со емоции 2 - студен 3 - агресивен  
4 - љубоморен 5 - плашлив 6 - останато
- Однос спрема другарите** 1 - со емоции 2 - студен 3 - агресивен  
4 - љубоморен 5 - плашлив 6 - останато
- Однесување во училиштето** 1 - неупадливо 2 - повлечено 3 - немирно  
4 - агресивно 5 - останато
- Однос спрема наставниците** 1 - неупадлив 2 - плашлив 3 - послушен  
4 - непослушен 5 - агресивен 6 - останато
- Успех во училиште** 1 - одличен 2 - мн. добар 3 - добар 4 - доволен 5 - слаб
- Забелешки** \_\_\_\_\_

### ПРЕЛЕЖАНИ БОЛЕСТИ

**Инфективни** 0- не 1- да (кои и кога) \_\_\_\_\_

**Останати** 0- не 1- да (кои и кога) \_\_\_\_\_

**Конвулзии** 0- не 1- да (кога и заради што) \_\_\_\_\_

**Операции** 0- не 1- да (кога и заради што) \_\_\_\_\_

**Физички повреди** 0- не 1- да (кога и како) \_\_\_\_\_

**Последици** \_\_\_\_\_

---

### ВАКЦИНАЦИИ

**Дали детето е вакцинирано** 0 - не 1 - да

**Кои вакцини ги примило и кога**

БСЖ \_\_\_\_\_

ДиТеПер \_\_\_\_\_

Детска парализа \_\_\_\_\_

Мали сипаници \_\_\_\_\_

Заушки \_\_\_\_\_

Црвенка (рубеола) \_\_\_\_\_

Друго \_\_\_\_\_

**Дали имало реакција на вакцина** 0- не 1- да (која) \_\_\_\_\_

**Забелешки** \_\_\_\_\_

---

## 10.2. Прилог протокол за родители

**Име и презиме:** татко \_\_\_\_\_ мајка \_\_\_\_\_

**Година на раѓање:** татко \_\_\_\_\_ мајка \_\_\_\_\_

**Адреса на место на живеење (град и општина)** \_\_\_\_\_

**Националност:** татко \_\_\_\_\_ мајка \_\_\_\_\_

**Вкупен број на членови во семејството** \_\_\_\_\_

**Вкупен број на деца во семејството** \_\_\_\_\_

**Вкупна површина на станот во м<sup>2</sup>** \_\_\_\_\_

**Конфорност на станот** 1 - конфорен 2 - без конфор

**Вкупни приходи во домаќинството** \_\_\_\_\_

**Образование** 0 - неписмен 1 - основно 2 - училиште за КВ и ВКВ работници  
3 - средно 4 - вишо 5 - високо

**Занимање** 1 - НКВ и ПКВ работник 2 - КВ и ВКВ 3 - службеник со средно  
4 - службеник со вишо 5 - службеник со високо 6 - слободна професија  
7 - земјоделец 8 - студент 9 - приватен занаетчија  
10 - домаќинка 11 - пензионер 12 - останато

**Вработеност на мајката за време на подигнување на детето** 0- не 1- да

**Задоволеност на родителот со работното место и личниот доход**  
0 - незадоволен 1 - средно задоволен 2 - задоволен 3 - останато

**Брачна состојба** 1 - во брак 2 - вонбрачна заедница 3 - разведени 4 - одвоени  
5 - вдовец 6 - вдовица 7 - останато

**Семејна атмосфера** 1 - топла 2 - ладна 3 - напната 4 -  
конфликтна  
5 - садомазохистична 6 - променлива 7 - останато

**Судири во семејството** 0 - нема 1 - ретки 2 - чести 3 - стални 4 - останати

**Изложеност на детето на конфликти од родителите** 1 - постојана 2 - честа  
3 - повремена 4 - потполна 5 - останато

**Доминантен родител** 1 - таткото 2 - мајката 3 - рамноправни

**Начин на воспитување во семејството** 1 - демократичен 2 - авторитативен 3 - строг  
4 - со многу барања 5 - променлив 6 - анархичен 7 - останато

**Во семејството грижа за воспитување води** 1- претежно мајката 2- претежно таткото  
3 - двајцата подеднакво 4 - препуштено само на себе 5 - сестра/брат 6 - баба/дедо

**Актуелни болести на мајката** 1- психијатриски 2- невролошки 3- телесни 4- непознати

**Актуелни болести на таткото** 1- психијатриски 2- невролошки 3- телесни 4- непознати

## 11. ЛИТЕРАТУРА

1. **Kanner L.** Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child* 1943; 2: 217-250.
2. **Asperger H.** Problem of infantile autism (Freibourg, 1977); in *Communication*, London 1979; XIII. 45-52.
3. **Копачев Д, Настов П, Илиќ С.** Аутистично дете-наш материјал. *Македонски медицински преглед* 1983; 1-2: 30-32.
4. **Ајдински Љ.** Децата со аутизам и потребата од организацијата на нивниот третман во Република Македонија. *Дефектолошка теорија и практика* 1999; 3-4: 57-66.
5. **Петров Р, Копачев Д, Петрова В.** Третман на децата со аутизам. *Годишен зборник на Филозофски факултет*. Скопје, 1999; 26 (52): 397-407.
6. **Петров Р, Копачев Д, Петрова В.** За децата со аутизам. *Друштво за помош на децата со аутизам*. Скопје, 2000.
7. **Копачев Д, Петров Р, Петрова В.** Третман на деца со аутизам-невропсихолошки приод. *Годишен зборник на Филозофски факултет*, Скопје, 2000; 27 (53): 339-346.
8. **Копачев Д, Трајковски В.** Аутизам и туберозна склероза. *Дефектолошка теорија и практика*. Скопје, 2000; 3-4: 84-89.
9. **Трајковски В, Спироски М.** Автоимуноста и аутизмот. *Македонски медицински преглед*. Скопје, 2000; 54 (Супл. 43): 47-53.
10. **Трајковски В, Спироски М.** Имунодијагностика и имунотерапија на аутизмот. *Дефектолошка теорија и практика*. Скопје, 2000; 1-2: 17-21.
11. **Трајковски В.** Новости в медикаментозната терапија при аутизам. *Специјална педагогика*. Софија, јуни, 2000; 2: 16-22.
12. **Трајковски В.** Документ за лицата со аутизам. *Годишен зборник на Филозофски факултет*, Скопје, 2000; 27 (53): 357-377.
13. **Трајковски В.** Аутизмот на Интернет. *Дефектолошка теорија и практика*. Скопје, 2000; 3-4: 124-131.
14. **Трајковски В.** Имуногенетски аспекти аутизма. *Београдска дефектолошка школа*. Београд, 2001; 2-3: 88-96.

15. **World Health Organization.** The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Health Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, 1992.
16. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4<sup>th</sup> ed.), Washington, DC, 1994.
17. **Frith U.** Autism. *Scientific American* 1993; 268: 108-114.
18. **Bauer S.** Autism and the pervasive developmental disorders. *Pediatrics in review* 1995; 16: 168-176.
19. **Kolvin I.** Studies in the childhood psychoses. *Br J Psychiatry* 1971; 118: 381-419.
20. **Rutter M.** Childhood schizophrenia reconsidered. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 1972; 2: 315-338.
21. **Wing L, Gould J.** Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children. Epidemiology and classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1979; 9: 11-29.
22. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3<sup>rd</sup> ed.), Washington, DC, 1980.
23. **Szatmari P.** The classification of autism, Asperger syndrome and PDD. *Can J Psychiatry* 2000; 45 (8): 731-738.
24. **Waterhouse L, Wing L, Spitzer R, Spiegel B.** Pervasive developmental disorders: from DSM-III to DSM-III-R. *J Autism Dev Disord* 1992; 22 (4): 525-549.
25. **Webb EVJ, Lubos S, Hervas A, Scourfield J, Fraser WI.** The changing prevalence of autistic disorders in a Welsh health district. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1997; 39: 150-152.
26. **Asperger H.** Die "altistischen psychopathen" in Kindesalter. *Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1944; 117: 76-136.
27. **Wing L.** Asperger's syndrome. A clinical account. *Psychological Medicine* 1981; 11 (1): 115-129.
28. **Gillberg C.** Asperger syndrome in 23 Swedish children. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1989; 31: 520-531.
29. **Sparrow SS, Rescorla LA, Provence S, Cordonson SO, Goudreau D, Cicchetti DV.** Follow-up of atypical children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1986; 25: 180-185.



30. **Cohen DJ, Volkmar FR, eds.** Autism and pervasive developmental disorders: a handbook. New York: *John Wiley*, 1997.
31. **Tager-Flusberg H.** Current theory and research on language and communication in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1996; 26: 169-172.
32. **Wainwright L, Fein D.** Play. In: Rapin I, ed. Preschool children with inadequate communication: developmental language disorder, autism, low IQ. No139 of Clinics in developmental medicine. London: *Mac Keith Press* 1996; 173-189.
33. **Chamberlain RS, Herman BH.** A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides, and serotonin in autism. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 773-793.
34. **Mauk JE, Reber M, Batshaw ML.** Autism. In: Batshaw ML. Children with disabilities. *Brookes Paul H Publishing Company*, 1997; Ch 21: 425-443.
35. **Baron-Cohen S, Allen J, & Gillberg C.** Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. *British Journal of Psychiatry* 1992; 161: 839-843.
36. **Lord C.** The Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G). Paper presented at the NIH State of the Science in Autism? *Screening and Diagnosis Working Conference*, Bethesda, MD.
37. **Lord C, Rutter M, Le Couter A.** Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1994; 24 (5): 659-684.
38. **Schopler E, Reichler R, & Rochen-Renner B.** The Childhood Autism Rating Scale (CARS). Los Angeles, CA: *Western Psychological Services*.
39. **Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, et al.** The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1999; 29 (6): 437-472.
40. **Singh VK, Fudenberg HH, Emerson D, Coleman M.** Immunodiagnosis and immunotherapy in autistic children. *Ann NY Acad Sci* 1988; 540: 602-604.
41. **Wecker L, Miller SB, Cochran SR, Dugger DL, & Johnson WD.** Trace element concentrations in hair from autistic children. *Journal of Mental Deficiency Research* 1989; 29: 15-22.
42. **Pavone L, Fiumara A, Bottaro G, Mazzone D, & Coleman M.** Autism and celiac disease: Failure to validate the hypothesis that a link might exist. *Biological Psychiatry* 1997; 42: 72-75.

43. **Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM, Ferruzzi F, Giardini O, Quintieri F, Barbato M, D'Eufemia P, Cardi E.** Food allergy and infantile autism. *Panminerva Med* 1995; 37 (3): 137-141.
44. **Cook EHJ, Perry BD, Dawson G, Wainwright MS, & Levental BL.** Receptor inhibition by immunoglobulins: specific inhibition by autistic children, their relatives, and control subjects. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1993; 23: 67-78.
45. **Findling RL, Maxwell K, Scotese-Wojtila L, Huang J, Yamashita T, & Wiznitzer M.** High-dose pyridoxine and magnesium administration in children with autistic disorder: An absence of salutary effects in a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1997; 27: 467-478.
46. **D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, Pacifico L, Viozzi L, Zaccagnini M, Cardi E, Giardini O.** Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatrica* 1996; 85: 1076-1079.
47. **Le Couteur A, Trygstad O, Evered C, Gillberg C, & Rutter M.** Infantile autism and urinary excretion of peptides and protein-associated peptide complex. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1998; 18: 181-190.
48. **Lombard J.** Autism: a mitochondrial disorder? *Medical Hypothesis* 1998; 50: 497-500.
49. **Hashimoto O, Aihara R, Tayama M, Miyazaki M, Shirakawa Y, & Kuroda Y.** Reduced thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone in autistic boys. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1991; 33: 313-319.
50. **Michelson AM.** Selenium glutathione peroxidase: Some aspects in man. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology, and Onkology* 1998; 17: 233-239.
51. **Matijašić R, Bujas Z, Divčić B, Cestar D, Orehovec M.** Prikaza rada odjela za dijagnostiku i liječenje autistične dece u psihijatriskoj bolnici Jankomir. U: Autizam-dijagnostika i diferencijalna dijagnostika. *Medicinska akademija zbora liječnika Hrvatske, Centar za autizam.* Zagreb, 1987; 49-53.
52. **Pomeroy JC.** Infantile Autism and Childhood Psychosis. In: Garfinkel BD, Charlson GA, Wellen EB. *Psychiatric Disorders in Children and Adolescents.* W.B. Saunders Company, 1990; Ch 16: 271-289.
53. **Simonoff E, Rutter M.** Autism and other behavioral disorders. In: Rimon DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds.). *Emery and Rimon's Principles and Practise of Medical Genetics.* Third Edition. *Churchil Livingstone,* 1996; Ch 82: 1791-1796.
54. **Lotter V.** Epidemiology of autistic conditions in young children: I. Prevalence. *Social Psychiatry* 1966; 1: 124-137.

55. **Fombonne E & Du Mazaubrun C.** Prevalence of infantile autism in four French regions. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 1992; 27: 203-210.
56. **Wing L, Yeates S, Brierly LM & Gould J.** The prevalence of early childhood autism: comparison of administrative and epidemiological studies. *Psychological Medicine* 1976; 6: 89-100.
57. **Bryson SE, Smith IM.** Epidemiology of autism: prevalence, associated characteristics, and implications for research and service delivery. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1998; 4: 97-103.
58. **Gillberg C.** Neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 109-114.
59. **Costello EJ.** State of the science in autism: Report to the National Institutes of Health: Epidemiology. *J Autism Dev Disord* 1996; 26: 126-129.
60. **Sugiyama T, Takei Y, Abe T.** The prevalence of autism in Nagoya, Japan. In: Naruse H, Ornitz EM, eds. Neurobiology of infantile autism. Amsterdam: *Excerpta Medica* 1992; 181-184.
61. **Bryson SE, Clark BS, Smith IM.** First report of a Kanadian epidemiological study of autistic syndromes. *J Child Psychol Psychiatry* 1988; 29: 433-445.
62. **Rapin I.** Autism. *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 97-104.
63. **Švel I, Čuturić N, Šikić N, Pašiček Lj, Brečević L.** Multidisciplinarni pristup autizma u Zavodu za zaštitu majki i dece u Zagrebu. U: Autizam-dijagnostika i diferencijalna dijagnostika. *Medicinska akademija zbora liječnika Hrvatske, Centar za autizam.* Zagreb, 1987; 23-30.
64. **Fombonne E.** The epidemiology of autism: a review: *Psychological medicine* 1999; 29: 769-786.
65. **Wing L.** Childhood autism and social class: a question of selection? *British Journal of Psychiatry* 1980; 137: 410-417.
66. **Gillberg C, Schaumann H & Gillberg IC.** Autism in immigrants: children born in Sweeden to mothers born in Uganda. *Journal of Intellectual Disability Research* 1995; 39: 141-144.
67. **Gillberg C, Wing L.** Autism: not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1999; 99: 399-406.
68. **Konstantareas M, Hauser P, Lennox C & Homatidis S.** Season of birth in infantile autism. *Child Psychiat Hum Dev* 1986; 17: 53-65.

69. **Mauridsen SE, Nielsen S, Rich B, Isager T.** Season of birth in infantile autism and other types of childhood psychoses. *Child Psychiatry Hum Dev* 1994; 25: 31-43.
70. **Powel JE, Edwards A, Edwards M, Pandit BS, Sungum-Paliwal SR, Whitehouse W.** Changes in the incidence of childhood autism and other autistic spectrum disorders in preschool children from two areas of the West Midlands, UK. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2000; 42: 624-628.
71. **Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayaud IF, Li J, Waight PA.** Autism and measles, mumps and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999; 353: 2026-2029.
72. **Shavelle RM, Strauss D.** Comparative mortality of persons with autism in California, 1980-1996. *Journal of insurance medicine* 1998; 30 (4): 220-225.
73. **Коен СБ, Болтон П.** Чињенице о аутизму. *Савремена администрација, Рејубличко удружење Србије за помоћ особама са аутизмом.* Београд, 1995; 26-34.
74. **Rutter M.** Psychotic disorders in early childhood. In: Coppen AJ and Walk A (eds.), *Recent Developments in Scizophrenia.* Ashford, Kent: Headley Bros/RMPA, 1967: 133-158.
75. **Bettelheim B.** The empty fortress: infantile autism and the birt of the self. New York: *The Free Press.*
76. **Nelson KB.** Prenatal and perinatal factors in the etiology of autism. *Pediatrics* 1991; 87: 761-766.
77. **Ritvo ER, Mason-Brothers A, Freeman BJ, et al.** UCLA-University of UTAH epidemiologic survey of autism: the etiologic role of rare diseases. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1614-1621.
78. **Gilberg C, Coleman M.** The biology of the autistic syndromes. 2<sup>nd</sup> ed. London: *Mac Keith Press,* London, Blackwell Scientific 1992; 96-114.
79. **Rutter M, Bailey A, Bolton P, Le Couter A.** Autism and known medical condition: myth and substance. *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35: 311-322.
80. **Steffenburg S.** Neuropsychiatric assessment of children with autism: a population based study. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1991; 33: 495-511.
81. **Scott S.** Mental retardation. In: M. Rutter, E. Taylor & L. Hersov (eds.), *Child and adolescent psychiatry: modern approaches.* Blackwel, London, 1994; 616-646.
82. **Gillberg C.** Autism and related behaviors. *Journal of Intellectual Disability Research* 1993; 37: 343-372.

83. **Gillberg C & Coleman M.** Autism and medical disorders- A review of the literature. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1996; 38: 191-202.
84. **Barton M, Volkmar F.** How common are known medical conditions associated with autism? *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1998; 28 (4): 273-278.
85. **Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H.** Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (11): 1561-1569.
86. **Szatmari P, Jones MB, Zwaigenbaum L, and MacLean JE.** Genetics of autism: overview and new directions. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1998; 28: 351-368.
87. **Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, and Rutter M.** Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25: 63-77.
88. **Pickles A, Bolton P, Macdonald H, Bailey A, Le Couteur A, Sim CH, and Rutter M.** Latent-class analysis of recurrence risk for complex phenotypes with selection and measurement error: a twin and family history study of autism. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 717-726.
89. **Maestrini E, Paul A, Monaco A, Bailey A.** Identifying autism susceptibility genes. *Neuron* 2000; 28: 19-24.
90. **Andreis I, Čulo F, Marušić M, Taradi M.** Imunologija. *Medicinska naklada*, Zagreb, 1998; Ch 8: 193-220.
91. **Bjorkman PJ et al.** Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature* 1987; 329: 506-512.
92. **Carpenter CB.** The major histocompatibility gene complex. In: Braunwald E et al. ed: Harrison's principles of internal medicine. 11<sup>th</sup> ed. *Mc Graw-Hill Book Company*, New York, 1987; 337-342.
93. **Stubbs EG, Magenis RE.** HLA and autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1980; 10(1): 15-19.
94. **Warren RP, Odell JD, Warren L, Burger RA, Maciulis A, Daniels WW, Torres AR.** Strong association of the third hypervariable region of HLA-DR1 with autism. *J Neuroimmunol* 1996; 67: 97-102.
95. **Daniels WW, Warren RP, Odell JD, Maciulis A, Burger RA, Warren WL, Torres AR.** Increased frequency of the extended or ancestral haplotype B44-SC30-DR4 in autism. *Neuropsychobiology* 1995; 32: 120-123.

96. **Warren RP, Singh VK, Cole P, Odell JD, Pingree CB, Warren WL, DeWitt CW, and McCullough M.** Possible association of the extended MHC haplotype B44-SC30-DR4 with Autism. *Immunogenetics* 1992; 36: 203-207.
97. **Warren RP, Singh VK, Cole P, Odell JD, Pingree CB, Warren WL, & White E.** Increased frequency of the null allele at the complement C4B locus in autism. *Clin Exp Immunol* 1991; 83: 438-440.
98. **Warren RP, Burger RA, Odell JD, Torres AR, Warren WL.** Decreased plasma concentrations of the C4B complement protein in autism. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 180-183.
99. **Cameron PU, Mallal SA, French MAH, Dawkins RL.** Major histocompatibility complex genes influence the outcome of HIV infection: Ancestral haplotypes with C4 null alleles explains diverse HLA associations. *Hum Immunol* 1990; 29: 282-295.
100. **Vergani D, Larcher VF, Davies ET.** Genetically determined low C4: A predisposing factor to autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1985; II: 294-298.
101. **Rowe PC, McLean RH, Wood RA, Leggiadro RJ, Winkelstein JA.** Association of homozygous C4B deficiency with bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1989; 160: 448-451.
102. **Shaw W.** Immune Deficiency, Immunizations, and Yeast Suppression of the Immune System. In: William Shaw, editor: *Biological Treatments for Autism and PDD*. The Great Plains Laboratory, Inc; 2000: 95-123.
103. **Warren RP, Yonk J, Burger RA, Oddel D, Warren WL.** DR-positive T cells in autism: association with decreased plasma levels of the complement C4B protein. *Neuropsychobiology* 1995; 31: 53-57.
104. **Singh VK, Warren R, Averett R, Ghaziuddin M.** Circulating Autoantibodies to Neuronal and Glial Filament Proteins in Autism. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 88-90.
105. **Stubbs EG, Crawford ML, Burger DR, and Vandenbark AA.** Depressed lymphocyte responsiveness in autistic children. *J Autism Child Schizophr* 1977; 7(1): 49-55.
106. **Warren RP, Foster A, Margaretten NC, and Pace NC.** Immune abnormalities in patients with autism. *Journal of Autism Developmental Disorders* 1986; 16 (2):189-197.
107. **Warren RP, Foster A, and Margaretten NC.** Reduced natural killer cell activity in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987; 26: 333-335.

108. **Yonk LJ, Warren RP, Burger RA, Cole P, Odell JD, Warren WL, White E, and Singh VK.** CD4+ helper T cell depression in autism. *Immunology letters* 1990; 25: 341-346.
109. **Warren RP, Yonk LJ, Burger RA, Cole P, Odell JD, Warren WL, White E, Singh VK.** Deficiency of suppressor-inducer (CD4+ CD45RA+) T cells in autism. *Immunological Investigations* 1990; 19 (3): 245-251.
110. **Weizman A, Weizman R, Szekely GA, Wijisenbeck H, Livini E.** Abnormal immune response to brain tissue antigen in the syndrome of autism. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1462-1465.
111. **DelGiudice-Asch G, Hollander E.** Altered immune function in autism. CNS Spectrums. *Int J Neuropsychiatr Med* 1997; 2 (5): 61-68.
112. **Hollander E, Delbiudice-Asch G, Simon L, Schmeidler J, Cartwright C, De Caria CM, Kwon J, Cunningham-Rundles C, Chapman F, Zabriskie JB.** B Lymphocyte Antigen D8/17 and Repetitive Behaviors in Autism. *Am J Psychiatry* 1999; 156:317-320.
113. **Singh VK, Warren RP, Oddel JD, Warren WL, Cole P.** Antibodies to myelin basic protein in children with autistic behavior. *Brain Behav Immun* 1993; 7: 97-103.
114. **Todd R, Ciaranello R.** Demonstration of inter and intraspecies differences in serotonin binding sites by antibodies from an autistic child. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 612-616.
115. **Singh VK.** Autoimmunity and neurological disorders. *Latitudes* 1999; 4: 5-11.
116. **Van Gent T, Heijnen CJ, Treffers PDA.** Autism and the immune system. *J Child Psychol Psychiat* 1997; 38 (3): 337-349.
117. **Singh VK.** Plasma increase interleukin-12 and interferon-gamma pathological significance in autism. *Journal of Neuroimmunology* 1996; 66: 143-145.
118. **Stubbs EG.** Autistic children exhibit undetectable hemagglutination-inhibition antibody titers despite previous rubella vaccination. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 1976; 6: 269-274.
119. **Singh VK.** Autism, autoimmunity and immunotherapy: A commentary. *Autism Autoimmunity Project Newsletter*, December 1999.
120. **Singh VK.** Serological association of measles, virus and human herpes virus-6 with brain autoantibodies in autism. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1998; 89:105-108.

121. **Gupta S, Aggarwal and Heads C.** Dysregulated immune system in children with autism. Beneficial effects of intravenous immune globulin on autistic characteristics. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1996; 26: 439-452.
122. **Plyoplys AV, Greaves A, Yoshida W.** Anti-CNS antibodies in childhood neurologic diseases. *Neuropsychiatrics* 1989; 20: 93-102.
123. **Ferrari P, Marescot MR, Moulias R, Bursztejn C, Deville-Chabrolle A, Thiollet M, Lesourd B, Braconnier A, Dreux C, Larifian E.** Immune status in infantile autism: correlation between the immune status, autistic symptoms and levels of serotonin. *Encephale* 1988; 14: 339-344.
124. **Warren RP, Cole P, Oddel DJ, Pingree CB, Warren LW, White E, Yonk J, Singh VK.** Detection of maternal antibodies in infantile autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29 (6): 873-877.
125. **Warren RP, Singh VK.** Elevated serotonin levels in autism: association with the major histocompatibility complex. *Neuropsychobiology* 1996; 34: 72-75.
126. **Yuwiler A, Shih JC, Chen CH, Ritvo ER, Hanna G, Ellison GW, and King BH.** Hyperserotoninemia and antiserotonin antibodies in autism and other disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1992; 22 (1): 33-44.
127. **Cook EH, Leventhal BL, Heller W, Mets J, Wainwright M, Freedman DX.** Autistic children and their first-degree relatives: relationship between serotonin and norepinephrine levels and intelligence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990;2:268-274.
128. **Stubbs EG, Ritvo ER, and Mason-Brothers A.** Autism and shared paternal HLA antigens. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1985; 24: 182-185.
129. **Forehand J, Nauseef W, and Johnston R.** Inherited disorders of phagocyte killing. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease. Sixth Edition. Vol II.* Edited by C. Scriver et al. *Mc Graw Hill*, NY, 1989; 2779-2801.
130. **Wolf B, and Heard G.** Disorders of biotin metabolism. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease. Sixth Edition. Vol II.* Edited by C. Scriver et al. *Mc Graw Hill*, NY, 1989; 2093-2103.
131. **Blease M.** Genetic immunodeficiency syndromes with defects in both T- and B-lymphocyte functions. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease. Sixth Edition. Vol II.* Edited by C. Scriver et al. *Mc Graw Hill*, NY, 1989; 2697-2709.
132. **Butler J and Cooper M.** Antibody deficiency diseases. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease. Sixth Edition. Vol II.* Edited by C. Scriver et al. *Mc Graw Hill*, NY, 1989; 2683-2696.



133. **Mullbacher A et al.** Identification of an agent in cultures of *Aspergillus fumigatus* displaying anti-phagocytic and immunomodulating activity in vitro. *J Gen Microbiol* 1985; 131: 1251-1258.
134. **Waring P et al.** Gliotoxin inactivates alcohol dehydrogenase by either covalent modification or free radical damage by redox cycling. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 2009-2014.
135. **Podzorski R et al.** Pathogenesis of candidiasis. Immunosuppression by cell wall mannan metabolites. *Arch Surgery* 1989; 124: 1290-1294.
136. **Truss O.** Metabolic abnormalities in patients with chronic candidiasis: the acetaldehyde hypothesis. *J Orthomolecular Psychiatry* 1984; 13: 66-93.
137. **Blum K, and Payne J.** Alcohol and the addictive brain. *The Free Press*. New York, 1991; 99-216.
138. **Vojdani A et al.** Immunological cross reactivity between *Candida albicans* and human tissue. *J Clin Lab Immunol* 1996; 48: 1-15.
139. **Eggar J, Spolla A, McEwen LM.** Controlled trial of hyposensitization in children with food-induced hyperkinetic syndrome. *Lancet* 1992; 339: 1150-1153.
140. **Tryphonas H, Trites R.** Food allergy in children with hyperactivity, learning disabilities and/or minimal brain dysfunction. *Ann Allergy* 1979; 42: 22-27.
141. **Reichelt et al.** Nature and consequences of hyperpeptiduria and bovine casomorphin found in autistic syndromes. *Dev Brain Dysfunct* 1994; 7: 71-85.
142. **Schain RJ, and Freedman DX.** Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autism and other mentally retarded children. *J Pediatrics* 1961; 59: 315-320.
143. **Rapin I, Katzman R.** Neurobiology of autism. *Ann Neurol* 1998; 43: 7-14.
144. **Chugani DC, Bhavani SS, Behen M, Lee ML, Moore GJ.** Evidence of altered energy metabolism in autistic children. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 1999; 23: 635-641.
145. **Cook EH, Courchesne R, Lord C, Cox NJ, Yan S, Linkoln A, Haas R, Courchesne E, & Leventhal BL.** Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol. Psychiatry* 1997; 2: 247-250.
146. **Mc Dougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, et al.** A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1001-1008.

147. **Maestrini E, Lai C, Marlow A, et al. and the IMGSA Consortium.** Serotonin transporter (5-HTT) and gamma-aminobutyric acid receptor subunit B3 (GABRB 3) gene polymorphisms are not associated with autism in the IMGSA families. *Am J Med Genet* 1999; 88: 492-496.
148. **Perisco AM, Militerni R, Bravaccio C, et al.** Lack of association between serotonin transporter gene promoter variants and autistic disorder in two ethnically distinct samples. *Am J Med Genet* 2000; 96: 123-127.
149. **Zhong N, Lingling Y, Ju W, et al.** 5-HTTLPR variants not associated with autistic spectrum disorders. *Neurogenet* 1999; 2: 129-131.
150. **Panksepp J.** A neurochemical theory of autism. *TINS* 1979; 174-177.
151. **Herman BH.** A possible role of proopiomelanocortin peptides in self-injurious behavior. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990; 14: 109-139.
152. **Richdale AL, Prior MR.** The sleep/wake rhythm in children with autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1995; 4: 175-186.
153. **Novotny SL, Hollander E, Allen A, et al.** Decreased repetitive behaviors in response to oxytocin challenge in adult autistic disorders. *American Psychiatric Association 2000 Annual Meeting.* Chicago, IL, May 13-18, 2000.
154. **Novotny SL, Hollander E, Allen A, et al.** Increased growth hormone response to sumatriptan challenge in adult autistic disorders. *Psychiatry Res* 2000; 94: 173-177.
155. **Alberti A, Pirrone P, Elia M, et al.** Sulphation deficit in “low functioning” autistic children: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 420-424.
156. **Rutter M.** Treatment of autistic children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 1985; 26: 193-214.
157. **Kitahara K.** Daily life therapy. *The Nimrod Press*, vol. 1-3. Boston, 1984.
158. **Бојанин С, Милачић И, Селаковић М.** Београдски интегративни метод (БИМ). Во: Аутизам. Бојанин С, Милачић И, Селаковић М (уред.). Завет, Београд, 1997; 159-194.
159. **Селаковић М.** Медикаментна терапија аутизма. Во: Аутизам. Бојанин С, Милачић И, Селаковић М (уред.). Завет, Београд, 1997; 209-222.
160. **Singh VK.** Immunotherapy for brain diseases and mental illnesses. *Progress in drug research* 1997; 43: 129-146.

161. **Rimland B.** Megavitamin B6 and magnesium in the treatment of autistic children and adults. In: E. Schopler & G.B. Mesibov (eds.). Neurobiological issues in autism. *Plenum*, New York, 1987; 389-405.
162. Isolation of DNA by SDS-proteinase K treatment. In: Essential Molecular Biology, Volume 1. Edited by Brown TA. Oxford University Press Inc., New York, 1995; 52-53.
163. **Versluis LF, Rozemuller EH, Tonks S, Marsh SGE, Bouwens AGM, Bodmer JG, and Tilanus MJG.** High-resolution HLA-DPB typing based upon computerized analysis of data obtained by fluorescent sequencing of the amplified polymorphic exon 2. *Hum Immunol* 1993; 38:277.
164. **13<sup>th</sup> IHWG International Histocompatibility Working Group.** 13<sup>th</sup> IHWG HLA Class I Reverse Line Strip Typing Protocol. January, 2001; 2-22.
165. **Ceska M, Eriksson R, Varga JM.** Radioimmunoabsorbent assay of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 49: 1-9.
166. **Bousquet J, Chanez P, Chanal I, Michel F-B.** Comparison between RAST und Pharmacia CAP system: a new automated specific IgE assay. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 1039-1043.
167. **Schneider, S., Roessli, D., Excoffier, L.** Arlequin: A software for population genetics data analysis. Ver 2.000. Genetics and Biometry Laboratory, University of Geneva, Switzerland, 2000.
168. **Treffert DA.** Epidemiology of infantile autism. *Arch Gen Psychiatry* 1970; 22: 431-438.
169. **Honda H, Shimizu Y, Misumi K, Niimi M, Ohashi Y.** Cumilative incidence and prevalence of childhood autism in children in Japan. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 228-235.
170. **Magnusson P, Saemundsen E.** Prevalence of autism in Iceland. *Journal of Autism and Dev Disord* 2001; 31 (2): 153-163.
171. **Lord C, Schopler E, & Reveck D.** Sex differences in autism. *Journal of Autism and Dev Disord* 1982; 12: 317-330.
172. **Comi AM, Zimmerman AW, Frye VH, Law PA, Peeden JN.** Familial clustering of autoimmune disorders and evaluation of medical risk factors in autism. *Journal of Child Neurology* 1999; 14 (6): 388-394.
173. **Pašiček Lj.** Diferencijalna dijagnostika poremećaja govornog i jezičog razvoja u djece s infantilnim autizmom. U: Autizam-dijagnostika i diferencijalna dijagnostika.

- Medicinska akademija zbora liječnika Hrvatske, Centar za autizam. Zagreb, 1987; 67-75.*
174. **Chess S.** Autism in children with congenital rubella. *J Autism Child Schizophr* 1971; 1: 33-47.
175. **Stubbs EG.** Does intrauterine cytomegalovirus plus autoantibodies contribute to autism? In: Wing L, ed. Aspects of autism: Biological research. *Gaskell Psychiatry series* 1987; 91-101.
176. **Ivarsson SA, Bjerre I, Vegfors P, Ahlfors K.** Autism as one of several disabilities in two children with congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics* 1990; 21: 102-103.
177. **Konstantareas M and Homatidis S.** Ear infections in autistic and normal children. *J Autism and Dev Disord* 1987; 17: 585.
178. **Hagerman R and Falkenstein A.** An association between recurrent otitis media in infancy and later hyperactivity. *Clin Pediatr* 1987; 26: 253-257.
179. **Teele D, Klein J, Rosner B, and The Greater Boston Study Group.** Otitis media with effusion during the first years of life and development of speech and language. *Pediatrics* 1984; 74: 282-287.
180. **Tanguay PE.** Pervasive developmental disorders: a 10-year review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1079-1091.
181. **Volkmar FR, Nelson DS.** Seizure disorders in autism. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 127-129.
182. **Murray JB.** Psychophysiological aspects of autistic disorders overview. *Journal of Psychology Interdisciplinary & Applied* 1996; 130 (2): 145.
183. **Fudenberg H.** Dialyzable lymphocyte extract in infantile onset autism: a pilot study. *Biotherapy* 1996; 9: 144.
184. **Petola H, Patja A, Leinikki P, Valle M, Davidkin I, Paunio M.** No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *Lancet* 1998; 351: 1327-1328.
185. **Bower H.** New research demolishes link between MMR vaccine and autism. *British Medical Journal* 1999; 318: 1643.
186. **De Stefano F, Chen RT.** Negative association between MMR and autism. *Lancet* 1999; 353: 1987-1988.

187. **Kaye JA, Melero-Montes MM, Jick H.** Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practioners: a time trnd analysis. *British Medical Journal* 2001; 322: 460-463.
188. **Wakefield A.** MMR-autism link will be confirmed this year. *Looking up* 2002;3(2):8.
189. **Todd RD.** Pervasive developmental disorders and immunological tolerance. *Psychiatric Developments* 1986; 2: 147-165.
190. **Arnaiz-Villena A, Dimitrovski K, Pacho A, Moscoso J, et al.** HLA genes in Macedonians and the sub-Saharan origin of the Greeks. *Tissue Antigens* 2001; 57: 118-127.
191. **Hristova-Dimceva A, Verduijn W, Schipper RF, Schreuder GMTh.** HLA DRB and DQB1 polymorphism in the Macedonian population. *Tissue Antigens* 2000; 55: 53-56.
192. **Rogers T, Kalaydjieva L, Hallmayer J, et al.** Exclusion of linkage to the HLA region in ninety multiplex sibships with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1999; 29 (3): 195-200.
193. **Имуногенетска лабораторија.** ХЛА речник 2001. Институт за имунобиологија и хумана генетика, Медицински факултет, Скопје, 2001; 6-58.
194. **Gupta S.** Immunological treatments for autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2000; 30 (5): 475-478.
195. **Warren RP, Singh VK, Averett RE, Odell JD, Maciulis A, Burger RA, Daniels WW, and Warren WL.** Immunogenetic studies in autism and related disorders. *Molecular and Chemical Neuropathology* 1996; 28: 77-81.
196. **Shaw W.** The Immune System. In: Autism, PDD, AD(H)D, and related disorders-Information Guide. The Great Plains Laboratory, Inc; 2000: 18-19.
197. **Selaković M.** Autizam i dijeta. Brošura za roditelje. Beograd, 2001; 4-5.
198. **Reichelt KL, knivsberg AM, Lind G, Nodland M.** Probable etiology and possible treatmnet of childhood autism. *Brain Dysfunct* 1991; 4: 308-319.
199. **Cade R, Privette M, Fregly M, Rowland N, Sun Z, Zele V, Wagemaker H, and Edelstein C.** Autism and shizophrenia: intestinal disorders. *Nutritional Neuroscience* 1999; 3: 57-72.
200. **Davidson RA.** Immunology of parasitic infections. *Med Clin North Am* 1985; 69: 751.
201. **Geha SR.** Human IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 109.

202. **Greaves MW**. Inflammation and mediators. *Br J Dermatol* 1988; 119: 419.
203. **Bojadziev I, Peova S, Milev V, Deajanov I**. Serum IgE levels in healthy children and various disease. *Period Biol* 1987; 89 (Suppl 1): 18.
204. **Пеова С**. Серумски имуноглобулин Е вредности во физиолошкиот имун одговор и патологијата на детето. Скопје, Република Македонија: Медицински факултет, 1993. Дисертација.
205. **Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nodland M**. Gluten and casein free diet for children with autistic syndromes. A single blind controlled study. *Van Mildert College, University of Durham*, 2001; 193-202.
206. **Shattock R**. Can dietary intervention be used successfully as a therapy in autism? In: *Psychological Perspectives in autism*. Sunderland: *Autism Research Unit, University of Sanderland* 1995; 203-208.
207. **Rimland B**. Parent ratings of behavioural effects of drugs, nutrients, and diets. *Autism Research Review International* 2000; 14:4.

## 12. БИОГРАФИЈА

Асс. м-р Владимир Трајковски е роден на 13. XI 1968 година во Скопје. Средното медицинско училиште го завршува во Медицинскиот училишен центар „Д-р Панче Караџозов“ во јуни 1987 година со континуиран одличен успех. Студиите на Медицински факултет во Скопје ги започнува во учебната 1988/89, а истите ги завршува на 09.02.1994 година со просечен успех 9,65 меѓу првите во генерацијата. Задолжителниот стручен испит го положува во февруари 1995, а од октомври 1995 год. ги започнува последипломските студии на Медицинскиот факултет – отсек: нефрологија.

Во јуни 1997 год. избран е за помлад асистент по предметите хумана генетика и нуклеарно-хемиско-биолошки загрозувања и заштита на Филозофскиот факултет во Скопје.

Во октомври 1997 започнува да ја обавува практичната настава и испити за студенти од институтите за дефектологија, психологија, одбрана и заштита при Филозофскиот факултет.

На 19 март 1999 год. на Медицинскиот факултет во Скопје ја одбранува магистерската теза под наслов: „Смртноста кај пациенти со акутна бубрежна инсуфициенција (5 годишен клинички материјал)“, со што се стекнува со звањето магистер на медицински науки – нефролог.

Во октомври 1999 год. избран е за асистент по предметите хумана генетика и нуклеарно-хемиско-биолошки загрозувања и заштита на Филозофскиот факултет во Скопје.

Од февруари 2001 година ја изведува практичната настава по предметите хумана генетика и медицински основи на хендикепираноста.

Од странските јазици активно го користи англискиот јазик.