

17. ZÁPÁL, HORÚČKA, STRES

Ništiar František a Dombrovský Peter

17.1 ZÁPÁL

Základné pojmy a klasifikácia

Zápal (lat. *inflammatio*) je stereotypná obranná odpoveď organizmu, ktorú vyvoláva poškodenie alebo deštrukcia tkanív. Jeho cieľom je odstránenie škodliviny (baktéria, vírusy) a poškodené tkanivo (zbytky nekrotických buniek). Okrem toho pomocou zápalu sa zneškodňujú látky uvoľnené z rozpadnutých buniek a vykoná sa oprava poškodeného tkaniva. Mechanizmy, ktoré sa pri zápale uplatňujú, môžu vyústiť nielen do obranných, ale aj do samopoškodzujúcich dejov. Z tohto hľadiska možno potom rozlíšiť **obranný** a **poškodzujúci zápal**.

Zápal je možné charakterizovať z niekoľkých hľadísk (Tab. 17.1).

1. Podľa dĺžky trvania:	<ul style="list-style-type: none">• perakútny (dni až 1 týždeň),• akútny (1 – 3 týždne),• subakútny (3 – 6 týždňov),• chronický (mesiace).
2. Podľa základných prejavov:	<ul style="list-style-type: none">• alteratívny,• exudatívny (serózný a katarálny, hnisavý, fibrinózny, hnilobný),• proliferatívny.
3. Podľa rozsahu poškodenia:	<ul style="list-style-type: none">• povrchový (koža, sliznica, serózne blany) alebo hlboký a• ohraničený (absces) a difúzný (flegmóna).
4. Podľa typu zúčastnených mechanizmov:	<ul style="list-style-type: none">• nešpecifický a• špecifický (napr. tuberkulózný).
5. Podľa intenzity reakcie na škodlivinu:	<ul style="list-style-type: none">• normoergický (primeraný),• hyperergický (nadmerný),• hypoergický (nedostatočný).
6. Podľa etiológie:	<ul style="list-style-type: none">• vyvolaný vonkajšími činiteľmi (fyzikálnymi, chemickými, biologickými)• vyvolaný endogénnymi činiteľmi (metabolickými, imunitnými).

Príznaky zápalu

Už z obdobia antiky (Celsus – 1. storočie pred n.l., Galenos – 2. storočie) je známych päť základných makroskopických znakov zápalu:

- **Rubor** (sčervenanie) je prejavom hyperémie zápalového ložiska, pri ktorej sa zväčšuje množstvo krvi v cievnej sieti a počet kapilár naplnených krvou.
- **Tumor** (opuch) je zväčšenie objemu tkaniva. Súvisí so zväčšeným objemom krvi v ložisku, s hromadením zápalového výpotku (exsudátu) a so zmožením buniek v zápalovom ložisku.
- **Calor** (zvýšená teplota) zápalového tkaniva je daná zvýšeným prietokom krvi a zvýšenou intenzitou katabolických procesov.
- **Dolor** (bolesť) spôsobujú biochemické, fyzikálno-chemické a mechanické zmeny v zápalovom ložisku. Ide najmä o hromadenie kyslých splodín metabolizmu, zvýšený osmotický a onkotický tlak v tkanive, zvýšenú koncentráciu draslíka v interstíciu a mechanický tlak zväčšeného tkaniva na senzitivné nervové zakončenia.
- **Funcio laesa** (narušená funkcia) je spôsobená poškodením tkaniva, poruchami krvného a lymfatického obehu a reflexným útlmom aktivity postihnutého orgánu.

Týchto päť makroskopických znakov zápalu sa môže za rôznych podmienok prejavovať v rôznej intenzite, prípadne nemusia byť prítomné vôbec. Pri chronickom zápale môže chýbať opuch, bolesť alebo lokálne zvýšenie teploty. Niektoré zápalové procesy sprevádza chorobne zvýšená funkcia postihnutého orgánu, napríklad zvýšená sekrécia hlienu.

Štádia zápalu

Alterácia – poškodenie je iniciálnym štádiom zápalu. Primárna alterácia je následkom bezprostredného pôsobenia patogénneho faktora. Sekundárne alteratívne zmeny vznikajú v priebehu zápalu. Spôsobuje ich zmena v metabolizme tkaniva, (prevaha katabolických procesov) a látky uvoľnené z rozpadnutých buniek (lyzozomálne enzýmy, reaktívne kyslíkové formy a iné).

Akútna cievna odpoveď vzniká hneď v prvých sekundách po poškodení a trvá niekoľko desiatok minút. Príznakom je **vazodilatácia** a **zvýšená priepustnosť cievnej steny**. Zvýšená permeabilita je následkom zmien činnosti cievneho endotelu v dôsledku pôsobenia mediátorov zápalu – najmä histamínu a serotonínu. V niektorých prípadoch (pri malom poškodení kože, napríklad škrabnutím) môže vazodilatácii predchádzať veľmi krátkodobá prechodná vazokonstrikcia prejavujúca sa zbelením kože, ktorá trvá niekoľko sekúnd až minút.

Akútna bunková odpoveď nastáva, ak poškodenie tkaniva pretrváva, alebo keď došlo k infekcii. Rozvíja sa niekoľko hodín a jej výsledkom je **objavenie sa granulocytov, najmä neutrofilov v zápalovom ložisku**. V mieste poranenia sa vytvára krvná zrazenina. Z odumretých buniek, bielych krviniek a baktérií sa tvorí hnis. Tieto tri fázy sú charakteristické pre akútny zápal.

Chronická bunková odpoveď trvá niekoľko dní a je pokračovaním akútnej bunkovej odpovede, ak je poškodenie tkaniva príliš veľké alebo poškodzujúci faktor sa nedarí odstrániť, prípadne pri pretrvávajúcej infekcii. Charakteristickou črtou tejto fázy je **prevaha mononukleárového bunkového infiltrátu (monocyty, makrofágy a lymfocyty)** v zápalovom infiltráte. Táto fáza je charakteristická pre chronický zápal.

Reparácia tkaniva nastane o niekoľko dní až týždňov. Ak je to možné obnoví sa pôvodné architektúra a funkcia tkaniva (**regenerácia**), alebo sa poškodené tkanivo nahradí funkčne menej hodnotným tkanivom – spojivom (**reparácia**).

Mediátory zápalu

Mediátory sú látky, ktoré regulujú priebeh zápalu. Pôsobia v mieste zápalu a pri vyšších koncentráciách v celom tele. **Exogénne mediátory** sú produkty a toxíny baktérií, prípadne iných mikroorganizmov. Príkladom je endotoxín (lipopolysacharid – LPS) gramnegatívnych baktérií. **Endogénne zápalové mediátory** sa uvoľňujú z buniek zápalu (histamín, cytokíny, prostanoidy) alebo vznikajú aktiváciou molekúl krvnej plazmy (komplementový, kinínový, koagulačný a fibrinolytický systém). Mediátory, ktoré sa uplatňujú pri zahájení zápalovej reakcie a v jej prvých fázach sa označujú ako **mediátory včasnej fázy**. Do tejto skupiny patrí histamín, chemotaktické faktory neutrofilov, poplachové cytokíny (interleukíny 1 a 6, tumor nekrotizujúci faktor alfa - IL-1, IL-6, TNF- α) a niektoré proteolytické enzýmy (trombín). **Mediátory oneskorenej fázy** regulujú priebeh zápalovej reakcie po niekoľkých hodinách od jej zahájenia. Sú to najmä prostanoidy a chemotaktické faktory pre monocyty, makrofágy a lymfocyty.

Histamín je najdôležitejší vazoaktívny zápalový mediátor. Nachádza sa v granulách tkanivových žírnych buniek, cirkulujúcich bazofilov a trombocytov. V granulách týchto buniek je viazaný na heparín a bázický proteín. Impulzom pre jeho uvoľnenie môže byť priamo poškodenie tkaniva alebo naviazanie komplexu antigén-imunoglobulín E alebo anafylatoxínu na príslušné receptory žírnych buniek alebo bazofilov. Cieľové tkanivá sú endotelové bunky ciev, hladké svaly a exokrinné žľazy. Histamín po väzbe na špecifický histamínový receptor spôsobuje konstrikciju veľkých ciev a arteriol a dilatáciu kapilár a venúl. Zvyšuje cievnu permeabilitu. Vyvoláva kontrakciu hladkých svalov bronchov, matrice a gastrointestinálneho systému.

Serotonín (5-hydroxytryptamín) sa vyskytuje najmä v CNS a tráviacom trakte, ale aj v granulách trombocytov. Počas zápalu má podobne ako histamín vazodilatačný účinok a zvyšuje aj permeabilitu kapilár.

Významnú úlohu počas zápalu zohrávajú **lipidové mediátory**. Vznikajú z kyseliny arachidónovej. Účinkom cyklooxygenázy vznikajú **prostaglandíny, prostacyklíny a tromboxány**, účinkom 5-lipoxygenázy vznikajú **leukotriény** a účinkom 15-lipoxygenázy **lipoxíny**.

Účinok niektorých antiflogistík (liekov na tlmenie zápalu) je založený na inhibícii tvorby lipidových mediátorov. Aspirín a indometacín blokujú aktivitu cyklooxygenázy a tým aj tvorbu prostaglandínov. Steroidy inhibujú fosfolipázu A₂ a uvoľňovanie kyseliny arachidónovej z membrán.

Ďalšou skupinou mediátorov, ktoré rozvíjajú priebeh zápalu sú **kiníny**. Hlavným predstaviteľom je peptid **bradykinín**. Stimuluje uvoľňovanie histamínu z mastocytov, patrí medzi najúčinnnejšie aktivátory premien kyseliny arachidónovej (prostredníctvom aktivácie fosfolipázy A₂), pôsobí algicky (spôsobuje bolesť), zvyšuje permeabilitu cievnej steny a pôsobí vazodilatačne.

Komplementový systém môže byť aktivovaný buď klasickou cestou, t.j. imunokomplexom, alebo alternatívnou cestou, kde aktivátorom môžu byť napr. steny baktérií, časti rozpadnutých buniek a pod. Obe dráhy vedú k aktivácii C3 zložky a odtiaľ je priebeh spoločný, až po aktiváciu koncových zložiek C5 až C9, ktoré utvárajú komplex atakujúci membrány.

Počas zápalu sa uplatňuje aj **hemokoagulačný a fibrinolytický systém**. Systém zrážania krvi predstavuje kaskádu limitovaných proteolýz, v ktorej z neaktívnych plazmatických faktorov vznikajú aktívne serínové proteínázy. Na konci kaskády sa tvorí trombín, ktorý premieňa rozpustný fibrinogén na nerozpustný fibrín. Úlohou tohto systému je zastaviť krvácanie, udržať patogénny činiteľ v mieste maximálnej fagocytózy a zabrániť jeho rozšíreniu do okolitého tkaniva. Súčasne vznikajú fibrinopeptidy, ktoré navodzujú zvýšenie permeability ciev a sú chemotaktickými faktormi pre leukocyty. Konečným produktom fibrinolytického systému je proteáza **plazmín**, ktorého úlohou je rozpúšťať fibrínovú zrazeninu.

Medzi štyrmi komplikovanými enzýmovými systémami krvnej plazmy (hemokoagulačný, fibrinolytický, komplementový a kinínový) existuje vzájomné prepojenie. Aktivovaný Hagemanov faktor spúšťa nielen koagulačnú kaskádu, ale cez aktiváciu tvorby kalikreínu vplýva aj na kinínový systém a tvorbu bradykinínu. Súčasne pôsobí aktivačne na tvorbu plazmínu. Plazmín spätne aktivuje Hagemanov faktov. Zasahuje aj do komplementovej kaskády na úrovni štiepenia C3 zložky.

Cytokíny sú proteíny (väčšinou glykoproteíny), ktoré na cieľové bunky pôsobia predovšetkým parakrinným a autokrinným spôsobom. Sú produkované rôznymi bunkami a sú pomenované podľa svojej funkcie, alebo podľa buniek, ktoré ich produkujú. Jednotlivé cytokíny vytvárajú **cytokínovú sieť**, v ktorej aktivitu každého z nich ovplyvňuje menší alebo väčší súbor iných cytokínov. Z hľadiska zápalu možno rozlíšiť dve hlavné skupiny cytokínov: **prozápalo**vé a **protizápalo**vé. Úlohou prozápalových cytokínov je zvyšovanie účinnosti zápalových reakcií. Protizápalové cytokíny sa uplatňujú pri tlmení zápalových reakcií.

Bunky zúčastňujúce sa zápalovej reakcie a proces fagocytózy

Najdôležitejšími bunkami zápalu sú leukocyty (najmä neutrofilny a eozinofily) a bunky mononukleárového fagocytového systému (krvné monocyty a tkanivové makrofágy). Špecializované funkcie potom plnia aj iné bunky mezenchýmového pôvodu – lymfocyty, endotelové bunky, bazofily, žirne bunky, trombocyty.

Neutrofilné granulocyty (polymorfonukleárne neutrofilny – PMN) sú najdôležitejšie bunky akútnej zápalovej reakcie. Plnia tri základné funkcie: funkciu antimikróbného dozoru, regulátora zápalovej odpovede a producenta cytotoxických látok. Rozhodujúci význam pre aktivitu neutrofilov majú ich granuly. Azurofilné granuly obsahujú myeloperoxidázu, elastázu, kyslé hydrolázy, špecifické granuly obsahujú lysozým, laktoferín, kolagenázu, alkalickú fosfatázu. Plne diferencované neutrofilny majú len nepatrnú schopnosť syntetických procesov a preto po splnení svojej funkcie zanikajú. Hlavnou funkciou neutrofilov je fagocytovať a deštruovať infekčné agensy a iný cudzí matriál.

Fagocytóza je pohlcovanie pomerne veľkých častíc, ako sú vírusy, baktérie, bunky a ich časti špecializovanými bunkami. Fagocytóze predchádza **chemotaxia**, **prestupovanie buniek do tkanív** a **opsonizácia**.

Chemotaxia je priťahovanie leukocytov do miesta zápalu, ktorá je riadená **chemotaktickými faktormi**, medzi ktoré patria rozpustné produkty baktérií, niektoré zložky komplementu, cytokíny (IL-3) a metabolity kyseliny arachidónovej. Väzba chemotaktického faktora na príslušný bunkový receptor spustí sériu reakcií, ktoré vedú k zmene tvaru leukocytu a k jeho migrácii v smere chemického gradientu. V ďalšej fáze sa musí leukocyt dostať z lúmenu cievy do poškodeného tkaniva. Počiatočný kontakt leukocytu s aktivovaným cievny endotelom, vedie k deju opísanému ako „**kotúľanie**“ leukocytov pozdĺž cievnej steny. Po **prilnutí** (adhézii) a uložení pozdĺž cievnej steny (marginácii) sú leukocyty stimulované k vysunutiu výbežkov do spojov medzi endotelovými bunkami a potom prestupujú ďalej do tkanív smerom k miestu poškodenia (diapedéza).

Oponizácia je proces, pri ktorom sa na povrch baktérie alebo iných častíc adsorbujú látky (opsoníny), ktoré uľahčujú ich prilnutie k membráne fagocytu, konkrétne na jeho príslušný receptor. Tieto receptory sú dvojakého druhu:

1. Imunoadherenčné receptory:

- **Fc-receptory** (FcR), ktoré sú špecifické pre Fc-domény imunoglobulínov,
- **receptory pre zložku komplementu** (CR), ktoré sú špecifické pre C3b fragment komplementu.

2. Lektínové receptory:

- Rozpoznávajú mono-, di-, alebo trisacharidy v povrchovom glykokalyxe baktériových a iných buniek.

Niektoré častice môžu byť fagocytované aj bez opsonizácie.

Po rozpoznaní a adherencii častice na príslušný receptor na povrchu fagocytu sa spustí proces transmembránového prenosu signálu a k vzostupu intracelulárnej koncentrácie Ca^{2+} . Tá spôsobí zmenu konformácie kontraktálnych elementov bunky, čo vedie k vzniku výbežkov (pseudopódií). Tieto komplexy receptor-častica postupne obomknú a dôjde k ich pohlteniu. Vznikne vakuola, ktorá sa pohybuje do vnútra bunky, kde dôjde k následnej fúzii jej membrány s membránou lyzozómu. Tu dochádza k usmrteniu mikroorganizmov pomocou lyzozomálnych antimikróbnych a cytotoxických látok.

Dôležité postavenie v procese fagocytózy má **myeloperoxidázový systém** zodpovedný za **respiračné vzplanutie fagocytov** (respiratory burst). Prvým produktom respiračného vzplanutia je superoxidový anión (O_2^-), ktorý sa potom premení na toxický peroxid vodíka a nakoniec na kyselinu chlórnu s veľmi silným baktericídnym účinkom. Je to príklad na zdraví prospesné zvýšenie tvorby reaktívnych foriem kyslíka (príloha ku kapitole 6).

Počas fagocytózy sa uplatňujú aj ďalšie lyzozomálne antimikróbne a cytotoxické látky, ako je lyzozým, proteín zvyšujúci permeabilitu mikróbov pre baktericídne faktory, laktoferín, serínové proteázy – elastáza, katepsín G a iné.

Monocyty a **makrofágy** sú najdôležitejšie bunky chronického zápalu. Monocyty sa líšia od neutrofilov výraznejšou proteosyntézou a dlhším polčasom života. V cirkulácii je biologický polčas monocytov asi 22 hodín, neutrofilov 4 – 10 hodín. V tkanivách neutrofilové prežívajú ešte približne 2 dni, makrofágy 50 až 60 dní. Význam zápalových makrofágov spočíva v schopnosti fagocytovať rôzne intracelulárne parazitujúce baktérie, patogénne prvoky, huby, helminty. Po fagocytóze aktivované makrofágy bránia replikácii intracelulárných parazitov prostredníctvom nízkeho pH a baktericídnych látok. Makrofágy sú dôležitými producentmi lipidových mediátorov a cytokínov. Majú dôležitú úlohu aj v procese reparácie, kde sa uplatňujú pri likvidácii poškodeného tkaniva (produkciou proteolytických enzýmov) a súčasne pri výstavbe nového jazvového tkaniva (produkciou rastových faktorov a faktorov podporujúcich angiogénezu).

17.2. HORÚČKA

Horúčka (febris) je taká forma zvýšenej teploty tela, ktorá nie je vyvolaná zmenami teploty prostredia (Kap. 2.4), ale tým, že termoregulačné centrum (umiestnené v hypotalame) je „nastavené“ na vyšší stupeň, následkom čoho sa zvyšuje tvorba tepla a znižuje jeho výdaj.

Na začiatku horúčky začína stúpať tvorba tepla a brzdí sa výdaj tepla. Je charakterizovaný triaškou (tvorba tepla svalovou kontrakciou), husou kožou a studenými končatinami, čo je vyvolané spazmom ciev. Telesná teplota stúpa. Pri rýchlom vývoji horúčky môže byť aj zimnica, chorý sa zakrýva a žiadajú sa mu teplé nápoje. Pri maxime horúčky dôjde k novému rovnovážnemu stavu medzi tvorbou a výdajom tepla. Teplota telesného jadra je zvýšená, ale nemení sa ďalej. Ústup horúčky doprevádza zvýšený pocit tepla, dilatácia ciev (oteplenie pokožky) a potenie. Chorý sa odkrýva a teplota jadra sa za niekoľko hodín môže normalizovať.

Najčastejšia forma horúčky je **pyrogénna horúčka**, vyvolaná rôznymi infekciami (vírusové, baktériové, protozoárne, mykotické a i.), rozpadom tkanív zhubného nádoru, imunologickými a inými zápalovými pochodmi (bez infekcie). **Centrálna horúčka** je zriedkavá. Poškodenie mozgu a zmena vnútroľbkového tlaku môžu vyvolať náhle, krátkotrvajúce horúčky.

Látky, ktoré zmenia nastavenie termoregulačného centra sa nazývajú **pyrogény**. **Exogénne** pyrogény (endotoxín Gram negatívnych baktérií) aktivujú bunky monocytového-makrofágového systému, z ktorých sa uvoľňujú **endogénne pyrogény** (IL-1, TNF, IL-6, prostaglandín E). Tieto potom pôsobia na termoregulačné centrum.

V patogenéze horúčky popisujeme tri štádiá:

- **Štádium vzostupu horúčky** (*stadium incrementi*). Horúčka môže mať rýchly alebo pomalý nástup.
- **Štádium kulminácie horúčky** (*stadium fastigii*), ktoré môže trvať rôzne dlho.
- **Štádium poklesu horúčky** (*stadium decrementi*). Pokles môže byť náhly (kritický, *crisis*) alebo pomalý (lytický, *lysis*).

Podľa intenzity horúčky hovoríme o nasledovných typoch:

- **subfebrilný stav**, nízka horúčka asi o 0,5 °C nad hornou fyziologickou hranicou,
- **horúčka stredná**, zvýšenie teploty asi o 2 °C,
- **horúčka vysoká**, zvýšenie teploty až o 3 °C,
- **horúčka veľmi vysoká**, zvýšenie teploty o viac než 3 °C. Za najvyššiu hranicu zvýšenej teploty, ktorá je zlučiteľná so životom sa považuje u cicavcov 44 °C.

Podľa priebehu teplotnej krivky delíme horúčky na:

- **febris continua**, stála s denným kolísaním do 1 °C,
- **febris remittens**, kolísavá s výkyvom asi 1,5 – 2 °C,
- **febris intermittens**, striedavá (striedajú sa febrilné a afebrilné periódy),
- **febris recurrens**, návratná, podobná ako striedavá, ale afebrilné periódy sú dlhšie (pri malárii a iných parazitózach, pri tuberkulóze).

Horúčka mala významnú úlohu v boji proti infekciám počas fylogenézy, ale aj u ľudí pred zavedením antibiotík a chemoterapeutík. Celý rad imunitných procesov prebieha počas horúčky intenzívnejšie a rýchlejšie. Preto pri nie veľmi vysokej horúčke nie je potrebné proti nej vždy bojovať. V niektorých prípadoch je potrebné znižovať aj horúčky okolo 38 – 39 °C, najmä u detí do 5 rokov, u starých, multimorbidných pacientov, náchylných na tepelné kŕče. Horúčku je potrebné tlmieť aj počas tehotenstva (teratologické poruchy sú častejšie pri vyššej teplote gravidnej ženy).

Pri horúčke sa zvyšuje intenzita metabolizmu, frekvencia srdca a dýchania. Tieto môžu po dlhšom trvaní vyčerpať organizmus. Nároky na výživu a pitný režim sú pri horúčke zvýšené (Kap. 9) Pri veľmi vysokej horúčke dochádza k poruchám vedomia (zmätenosť, delírium, Kap. 14) a u detí k febrilným kŕčom.

Zistilo sa, že niektoré bunky sú vnímavejšie na ionizujúce žiarenie a chemoterapeutiká v stave indukovanej lokálnej alebo celkovej hypertermii. Preto sa umelá hypertermia využíva ako adjuvančná terapia pri liečení nádorov. Liečba hypertermiou nie je nová metóda. Zaviedol ju pôvodne Wagner-Jauregg v druhej polovici 19. storočia na liečbu terciárneho štádia syfilisu.

17.3. STRES

Ľudský organizmus, podobne ako všetky živé organizmy, predstavuje vo vzťahu k prostrediu otvorený systém, lebo si s ním vymieňa hmotu, energiu a informácie. Organizmus žije s prostredím v nerozlučnej jednote. Neustále naň pôsobia najrozmanitejšie faktory prostredia, ktoré nazývame **podnetmi**. Mnohé podnety sú pre život nevyhnutné. Pri kvantitatívnej či kvalitatívnej zmene ich vlastností sa z nich stávajú **patogénne podnety**, ktoré majú tendenciu narušiť homeostázu organizmu. Organizmus na ne odpovedá zapojením regulačných či reparatívnych mechanizmov. Každý faktor vonkajšieho i vnútorného prostredia pôsobí **špecificky**: podnet má svoje charakteristické vlastnosti, charakteristické cesty pôsobenia, čím v organizme vyvolá očakávanú **špecifickú odpoveď**.

Ak si poraníme prst nožom, očakávanou odpoveďou organizmu bude aktivácia hemokoagulačného systému. Ak treba vyjsť na kopec, adekvátnou odpoveďou organizmu bude zvýšená činnosť kardiovaskulárneho a dýchacieho systému. Iná bude situácia, ak podnety budú pôsobiť **veľkou intenzitou**. Pri veľkom poranení organizmus síce aktivuje hemokoagulačný systém, ale od prvej chvíle bude zrejmé, že iba tento mechanizmus bude nedostačujúci. Ak je potrebné čím skôr vybehnúť do domu na kopci, lebo v doline pod nami sme zbadali medveďa, akiste iba zvýšená činnosť KVS situáciu nevyrieši. V oboch prípadoch popri špecifickej odpovedi zapojí organizmus aj **reakciu nešpecifickú** ako *nadstavbu – superponovanú reakciu* na intenzívne (špecifické) pôsobenie patogénneho podnetu.

Stav, v ktorom sa nachádza živý systém pri mobilizácii svojich obranných alebo nápravných opatrení vyvolaných takými zmenami homeostázy, ktoré ohrozujú jeho celistvosť a existenciu, sa volá **stres** (z anglického stress – napätie, záťaž). Vyvolávajúce faktory voláme **stresory**. Reakcia je **stereotypná** – prebieha vždy rovnako, a zapájajú sa do nej všetky homeostatické systémy: nervový, endokrinný (humorálny) a imunitný. Cieľom reakcie je čeliť nepriaznivým faktorom a vytvoriť určitú úroveň odolnosti. Preto sa komplexná nešpecifická odpoveď organizmu na hocikaký stresor označuje ako **všeobecný adaptačný syndróm – VAS**.

Pojmy stres, stresor do medicíny zaviedol a koncepciu VAS prvýkrát prezentoval v roku 1936 Hans Selye¹. Vo svojich experimentoch pôsobil na laboratórne zvieratá rôznymi stresormi. Vo všetkých prípadoch pozoroval tri zmeny:

1. makroskopické zväčšenie nadobličiek,
2. akútne zmenšenie týmu a lymfatických uzlín a
3. krvácajúce žalúdočné a duodenálne vredy.

Selye počas ďalších výskumov hľadal príčinu týchto zmien a zistil, že VAS vo vzťahu k celkovej odolnosti organizmu prebieha v troch štádiách (obr. 18.1):

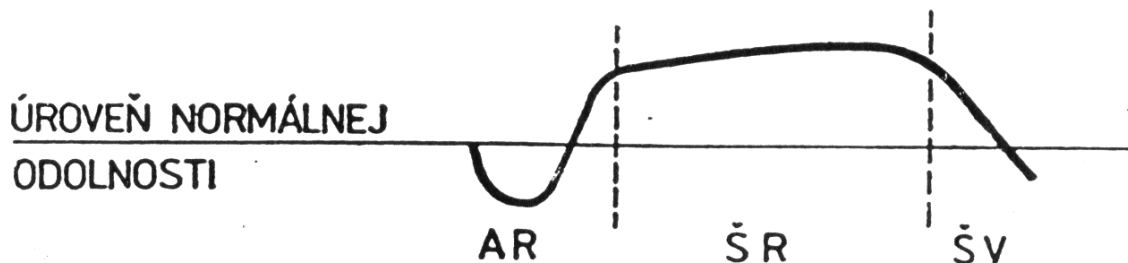
1. **alarmové štádium** zvané aj **poplachová reakcia**,
2. **štádium rezistencie** a
3. **štádium vyčerpania**.

Pri **alarmovom štádiu** je celková odolnosť organizmu prechodne znížená. Úlohou poplachovej reakcie je **mobilizovanie energetických rezerv** na vyrovnanie sa so škodlivinou. Pred samotným alarmovým štádiom sa prejaví tzv. **špecifický efekt**, keď zmyslami zaregistrujeme hroziace nebezpečenstvo (*zazrieme medveďa v doline, auto uháňajúce na červenú, začujeme šramot psa v kríku, praskajúci konár nad hlavou, pocítíme dotyk vreckára a pod.*). Vzápätí sa postupne aktivizujú **somatomotorické, visceromotorické a hormonálne reflexy**.

Pri **somatomotorických reflexoch** sa mení svalový tonus. Uplatňujú sa rôzne obranné pohyby, mobilizuje sa lokomočný aparát. Už v tejto chvíli sa rozhoduje o dvoch možnostiach riešenia niektorých stresových situácií. Viac rokov pred zrodom Selyeho koncepcie na ne poukázal Cannon v súvislosti so stimuláciou sympatoadrenálneho systému: po úvodnom preľaknutí prichádza do úvahy útok alebo útek (fright – fight – flight). (*Líči ich aj ľudový frazeológizmus: »tal hlava-nehlava« alebo »zobral nohy na plecia«*). V tejto etape alarmového štádia organizmus čerpá energiu z aktuálnej glykémie.

¹ Hans Selye (1907 – 1982). Viedenský rodák, komárňanský gymnazista, absolvent medicíny na pražskej Karlovej univerzite pracoval celý život v kanadskom Montreale.

Visceromotorické reflexy zodpovedajú za zmenu tonusu hladkých svalov najmä v cievnej stene. Vede to k stúpnutiu krvného tlaku, k zrýchleniu srdcovej činnosti, k zväčšeniu minútového objemu a k redistribúcii krvi. Pri nej nastáva presun krvi k orgánom životne dôležitým v stresovej reakcii, v ktorých dochádza k vazodilatácii (srdce – koronárne artérie, mozog, kostrové svalstvo). V menej dôležitých orgánoch dochádza k vazokonstrikcii (orgány splanchnickej oblasti – aj obličky, koža). (*Ludová frazeológia: »krvi by sa nedorezal«.*)



OBR. 17.1.

TROJFÁZOVÝ PRIEBEH VŠEOBECNÉHO ADAPTAČNÉHO SYNDRÓMU (PODĽA SELYEHO)

AR – ALARMOVÁ REAKCIA, ŠR – ŠTÁDIUM REZISTENCIE, ŠV – ŠTÁDIUM VYČERPANIA.

Centrálnu úlohu pri **neuroendokrinných zmenách** zohráva **hypotalamus**. Na podnety z periférie i z CNS (z určitých častí limbického systému) stúpa v hypotalame koncentrácia adrenalínu a klesá hladina noradrenalínu. Z úroveň hypotalamu sa rozbiehajú **obe hlavné neuroendokrinné stresové osi**.

Ako prvá sa aktivizuje fylogeneticky staršia **os sympatoadrenálneho systému (SAS)**². Stimulácia sympatika vedie k okamžitému vyplaveniu **katecholamínov** (adrenalínu a noradrenalínu) z drene nadobličiek. Katecholamíny majú rýchly účinok a pomáhajú prekonať stav akútneho ohrozenia organizmu. **Adrenalín** má predovšetkým **metabolické účinky**. Stimuláciou β -adrenergických receptorov aktivuje fosforylázu, ktorá zvýši pečeneňovú **glykogenolýzu**. Získava sa tým glukóza, nevyhnutná pre mozog. Takéto energetické zásobovanie postačuje na niekoľko hodín. Adrenalín aktiváciou lipoproteínovej lipázy stimuluje **lipolýzu**. Takto získané voľné masné kyseliny predstavujú hlavný zdroj energie pre srdcový sval. **Noradrenalín** zvyšuje periférny **cievny tonus**, čím dlhodobo zabezpečuje redistribúciu krvi. Už samotné očakávanie stresu môže vyvolať vyplavenie katecholamínov.

Neskôr sa aktivizuje druhá stresová **os hypotalamus – hypofýza – nadobličky**. Zvýšená koncentrácia adrenalínu v hypotalame podnieti tvorbu **kortikoliberínu (cortico-releasing hormon, CRH)**. CRH v adenohypofýze stimuluje tvorbu štiepných produktov proopiomelanokortínu (POMC) – **adrenokortikotropného hormónu (ACTH)** a **endorfínov**. Endorfíny zabezpečujú pre organizmus výhodnú stresovú analgéziu. ACTH stimuláciou zona fascicularis kôry nadobličiek zvyšuje vyplavovanie **glukokortikoidov**. (Hypertrofia kôry nadobličiek v dôsledku zvýšenej produkcie glukokortikoidov je príčinou prvého príznaku, ktorý pozoroval Selye.) Z aspektu VAS je to zjav pozitívny.

Treba poznamenať, že *pri strese* stimuluje ACTH aj vyplavovanie **mineralokortikoidov**. Nie však v pokojovom stave, keď ich regulátorom je **renín – angiotenzínový systém**. Tento systém má však dôležitú úlohu i pri strese, keď sa v zvýšenej miere aktivizuje v dôsledku **hypoxie obličiek**. Mohlo by sa zdať, že vznikol ako „odškodné“ pre obličku, ktorá v rámci redistribúcie krvi nebola preferovaná. Mineralokortikoid **aldosterón**, ktorý sa uvoľňuje v závere kaskády, spätnou resorpciou nátría zadržiava v organizme i vodu, čím ovplyvňuje krvný tlak.

K zachovaniu izovolémie spätnou resorpciou vody v distálnych tubuloch a zberných kanálikoch obličiek prispieva aj **vazopresín (antidiuretický hormón, ADH)**, ktorý sa uvoľňuje po podráždení

² Túto os stresovej reakcie opísal pred Selyem anglický fyziológ Shannon

preoptickéj oblasti hypotalamu. Okrem toho lokálne pôsobí i v hypofýze synergicky s CRH ako stimulátor tvorby ACTH.

Hlavnou úlohou glukokortikoidov je riadenie **glukoneogenézy** – novotvorby glukózy z látok necukornej povahy. Zabezpečí sa tým dostatok energie pre mozog a svaly aj po vyčerpaní zásob glykogénu. Glukokortikoidy majú antianabolický a priamy katabolický účinok. Zvyšujú pool aminokyselín, ktoré sú substrátom pre glukoneogenézu a zapájajú sa do prípadných reparačných procesov. Glukokortikoidy výrazne deštruujú lymfatické tkanivo a týmus (vysvetlenie druhého príznaku, ktorý popísal Selye). Na druhej strane ich pôsobením vzrastá počet trombocytov, čím sa zintenzívni krvná zrážanlivosť. Vplyv glukokortikoidov na lymfatické tkanivo sa odrazí aj v poklese imunitných pochodov organizmu. Klesá aj hladina properdínu a interferónu. Glukokortikoidy predstavujú hlavnú protiváhu aktivátorom systémovej zápalovej reakcie. Protizápalové účinky glukokortikoidov zabraňujú, aby zápalová reakcia presiahla rámec obrannej reakcie a viedla k sebapoškodeniu organizmu. Glukokortikoidy a adrenalín zvyšujú aktivitu látok tlmiacich mitózy. Blokovanie rastu a delenia buniek vedie k ďalšiemu šetreniu energiou.

Pôsobenie glukokortikoidov dopĺňa komplex faktorov, ktorý vyvoláva tretiu zmenu popisovanú Selye-m. Podráždenie vágua a vplyv glukokortikoidov zvyšuje sekréciu žalúdočnej šťavy. Katecholamíny vyvolávajú spazmus prekapilárnych sfinkterov. V sliznici žalúdka získajú prevahu invazívne vplyvy a zle vyživované bunky môžu podľahnúť nekróze a natráveniu pepsínom.

Zvýšená tvorba glukokortikoidov začína v alarmovom štádiu, jeho účinky však dominujú v druhej fáze stresu **v štádiu rezistencie**. Celková odolnosť organizmu je v tomto štádiu zvýšená. Hlavným determinantom úrovne rezistencie je práve hladina glukokortikoidov. Štádium rezistencie sa vytvorí, ak intenzita pôsobenia stresora nebola príliš silná alebo ak pôsobil kratší čas, prípadne frakcionovane alebo opakovane. V tomto štádiu pôsobenie patologického procesu ustupuje a vzniká stav plnej kompenzácie a adaptácie. Tento jav je i základom tréningu.

Pri dlhodobom pôsobení stresora či pri opakovanom intenzívnom pôsobení neúspešne zvládnutého stresora sa energetické zdroje organizmu môžu vyčerpať, kompenzačné a adaptačné mechanizmy zlyhávajú a nastáva **štádium exhauscie – vyčerpania**. Celková odolnosť organizmu postupne klesá pod normálnu úroveň a organizmus zaniká.

Ak organizmus nezvládne stresovú situáciu, už počas poplachovej reakcie, bez rozvinutia štádia rezistencie, môže nastať exitus.

Za optimálny sa považuje stres, ktorý je zvládnutý už počas poplachovej reakcie. Priebeh celkovej odolnosti má tvar písmena U (napr. úspešne zvládnutá skúška z patologickej fyziológie).

Mechanizmy poplachovej reakcie (popri mobilizovaní energetických rezerv) sa vyvinuli tak, akoby cielene počítali s traumou so značným krvácaním. Malo to veľký význam v časoch praotca – lovca. Tieto fylogeneticky staré mechanizmy sa rovnakou raťou reakcií zapájajú aj pri pôsobení stresorov súčasného sveta, z ktorých mnohé patria do kategórie tzv. **mentálnych stresorov**. Pri nich sa zmobilizované zdroje nemôžu fyziologicky využiť a vznikajú tzv. *psychosomatické* alebo *kortikoviscerálne ochorenia*. Zaraďuje sa medzi ne ateroskleróza, hypertenzia, ischemická choroba srdca, dyspepsie, kolitídy, glaukóm, peptické vredy. Tieto choroby však môžu vzniknúť aj ako *choroby z nepodarenej adaptácie*. Vznikajú v dôsledku neprimeraného (väčšinou prehnaného) priebehu alarmového štádia VAS.

Stres s negatívnym dopadom na organizmus sa označuje ako **dysstres**. Sám Selye však poznamenal, že iba mŕtvy organizmus je organizmom bez stresu. Pôsobenie mnohých stresorov nás dokáže aktivovať, motivovať, potencovať. Takýto stres sa nazýva **eustres**. V praxi sa však ťažko hľadá hranica medzi „dobrým“ a „zlým“ stresom.