

# Chronický stres a bronchiální astma

**Role dlouhodobého psychosociálního stresu v rozvoji a průběhu bronchiálního astmatu je předmětem výzkumu již delší dobu. Vzhledem k rostoucímu výskytu astmatu ve světě stoupá i zájem o etiologické faktory tohoto onemocnění, včetně psychosociálních faktorů. Obecně se stále přesvědčivěji ukazuje, že ve vzniku a průběhu řady chorob hrají významnou roli dlouhodobě působící psychosociální stresory, které mohou prostřednictvím nervových, endokrinních a imunitních faktorů ovlivňovat rozvoj zánětlivých procesů. Bronchiální astma je v současnosti považováno za chronické zánětlivé onemocnění. Dochází tak k posunu vnímání astmatu, které je dnes považováno za chorobu, v jejímž průběhu hrají roli jak biologické, tak psychosociální faktory.<sup>1</sup>**

## Astma: současné paradigma

Z historické perspektivy je zajímavé, že role psychiky při vzniku a průběhu astmatu byla známo odedávna, tuto souvislost popsal již středověký lékař Maimonides. V 19. století označoval v tehdy standardně uznávané učebnici její autor lékař William Osler astma jako „neurotickou afekci“, pro tuto nemoc se používal termín „asthma nervosa“. Psychosomatická etiologická komponenta byla předpokládána a blíže zkoumána i ve 20. století, od dvacátých let byli tito pacienti předmětem psychoanalytického výzkumu a ukázalo se, že psychoterapie a relaxační techniky mohou být užitečnou součástí léčby tohoto onemocnění. Výzkum ukázal, že pro ovlivnění rozvoje onemocnění a vzniku akutních exacerbací hraje zásadní roli trvání a frekvence stresových situací. Rozhodující je chronicita, resp. dlouhodobost působení stresu. Zvýšenému riziku dlouhodobého stresu (a tím i riziku rozvoje astmatu a jeho těžšího průběhu) jsou vystaveny sociálně slabší skupiny obyvatelstva.<sup>1-5</sup>

Bronchiální astma je v současnosti definováno jako chronické onemocnění, charakterizované reverzibilní obstrukcí dýchacích cest na zánětlivém podkladě a hyperreaktivitou bronchů na různé podněty. Jde o chronický zánětlivý proces na alergickém podkladě, regulovaný komplikovanými imunitními procesy, v kterých hraje řada imunitních buněk (především T lymfocytů, mastocytů, eozinofilů) a příslušných cytokinů. Procesy, regulované cytokiny produkovanými Th2 lymfocyty, např. interleukinem 4 (IL-4), IL-5, IL-13, přitahují do sliznice dýchacích cest zánětlivé buňky, které mohou zahájit či potencovat alergický zánět a produkci mediátorů spouštějící

cíci kontrakci hladkého svalstva ve stěně bronchů a zvyšovat produkci hlenu. Podíl na tom má i zvýšená produkce leukotrienů (LTC4, LTD4, LTE4). Na rozvoji patofyziologie astmatu se podílí i komplexní role nervového systému, který ovlivňuje hladké svalstvo bronchů, cévy i hlenové žlázy v bronchiální stěně.

Hormony a neuropeptidy uvolňované do oběhu v reakci na stres mají vliv též na zánětlivé procesy i na dýchací cesty. Proto v rámci současné koncepce psychoneuroimunoendokrinologie, která organicky vykládá souvislost mezi psychosociálním stresem, aktivitou centrálního nervového systému a změnami v oblasti endokrinní a imunitní funkce, lze do značné míry popsat i biologický podklad reakce pacienta s astmatem na dlouhodobý stres. Navíc, vzhledem k roli, jakou v kontrole astmatu hraje adherence a compliance pacienta, není zanedbatelná ani role stresu v ovlivnění těchto faktorů. U pacientů s astmatem je třeba navíc počítat s tím, že kauzalita není jednosměrná, ale působí oboustranně či recipročně nebo spíše cyklicky: stres může ovlivňovat klinický stav, a jeho zhoršení může zase zhoršovat psychický stav, tedy působit jako stresor a vzniká tím jakýsi začarovaný kruh (podrobněji viz níže).<sup>1</sup>

## Stres, endokrinní a nervový systém

Psychologické stresory v situaci akutního stresu působí aktivaci sympatiku a osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA), zvyšuje se produkce katecholaminů a kortizolu. Naproti tomu chronický stres může vést k nedostatečné reaktivitě osy HPA s oslabením sekrece kortizolu, což

má za následek zvýšenou sekreci prozánětlivých cytokinů (jejichž sekreci kortizol snižuje). Dlouhodobý stres snížením aktivity osy HPA, sníženou produkcí kortizolu a prozánětlivým stavem byl opakovaně prokázán.<sup>6</sup> Snížená reaktivita osy HPA je vysvětlením zvýšeného výskytu akutních exacerbací u astmatiků v situaci dlouhodobého stresu. Svou roli v regulaci imunitních procesů hraje ještě řada dalších hormonů a neurotransmiterů (prolaktin, beta-endorfiny a další).

Pokud jde o roli autonomního nervového systému, v situaci působení stresoru jsou aktivovány obdobné regulační mechanismy, jaké jsou zapojeny do patofyziologie astmatu. Na mechanismu bronchokonstrikce participuje jak vliv parasympatiku se zvýšenou cholinergní aktivitou, tak vliv zánětu dýchacích cest. Autonomní systém reguluje uvolňování zánětlivých mediátorů a má vliv i na regulace bronchomotorického tonu (bronchokonstrikce / bronchodilatace). Působení sympatiku a parasympatiku je vzájemně provázáno, např. regulační vliv adrenalinu a noradrenalinu na adrenoreceptory je jedním z mechanismů, kterým může působení stresu ovlivňovat vagový bronchomotorický tonus. Jde nejen o přímé působení katecholaminů na receptory, ale tento vliv je zprostředkován i jejich vlivem na zánětlivý proces, který může být bezprostředním faktorem vyvolávajícím bronchokonstrikci. (I dlouhodobé užívání beta-mimetik u astmatiků může mít svůj vliv; může totiž působit down-regulaci beta-adrenergických receptorů.) Dlouhodobě zvýšená hladina katecholaminů v situaci chronického stresu je jedním z faktorů, který může zhoršovat klinický obraz u pacientů s astmatem. Navíc v této situaci má působení



## Objev zásadní role zánětlivého procesu v patofyziologii astmatu vedl k hypotéze, že stresem podmíněné změny v imunitní odpovědi mají dopad na rozvoj bronchiálního astmatu.

akutních stresorů prolongovanější účinky na imunitní systém. Výzkum ukazuje, že chronický stres ovlivňuje řadu hormonů, neurotransmiterů a neuropeptidů, které se podílejí na kontrole bronchomotorického tonu i na zánětlivém procesu v dýchacích cestách.<sup>1</sup> Chronický stres, jak ukázal výzkum, způsobuje i změny v genech řídicích expresi některých receptorů, například beta-adrenergního (B2AR) a glukokortikoidního receptoru (GR $\alpha$ ).<sup>7</sup> Snížení exprese glukokortikoidního receptoru může mít za následek nižší efektivitu terapie díky snížené citlivosti pacientů na podávané inhalední glukokortikoidy, které stále tvoří základ preventivní léčby astmatu.<sup>1</sup>

### Stres a imunitní funkce

Objev zásadní role zánětlivého procesu v patofyziologii astmatu vedl k hypotéze, že stresem podmíněné změny v imunitní odpovědi mají dopad na rozvoj bronchiálního astmatu (jako zánětlivé choroby) a vznik

akutních exacerbací.<sup>8</sup> Chronický stres ovlivňuje imunitní systém komplexním způsobem, včetně vlivu na tvorbu a funkci (např. cytotoxicitu a produkci cytokinů) různých imunitních buněk. Stres ovlivňuje imunitní systém prostřednictvím autonomního nervstva, spouštěním produkce hormonů a neuropeptidů, ale i vlivem na behaviorální faktory (jako např. kouření a pití alkoholu), které jsou stresem spojeny a ovlivňují funkci imunitního systému.

Vliv stresu na imunitní systém je zprostředkován například působením kortizolu. Jak bylo uvedeno, vystavení organismu akutnímu stresu vede k zvýšené produkci glukokortikoidů a jiných stresových hormonů. Řada imunitních buněk (včetně NK buněk a cytotoxických T lymfocytů) má na svém povrchu receptory pro tyto hormony. Působení kortizolu záleží na délce trvání podnětu, který vede ke zvýšení jejich produkce. Zatímco akutní stres vede k potlačení Th2 lymfocytů a jimi produkováných cytokinů, dlouhodobý

stres vede naopak k poklesu produkce Th1 cytokinů, které podporují buněčnou imunitu, zaměřenou proti virům (s tím souvisí i nebezpečí větší náklonnosti astmatiků v situaci chronického stresu k virovým infekcím, které klinický obraz astmatu zhoršují). Naopak dlouhodobý stres vede ke zvýšení produkce Th2 cytokinů, což obecně přispívá také k tomu, že dlouhodobý stres zvyšuje výskyt exacerbací alergických onemocnění včetně astmatu. Dlouhotrvající stres proto přispívá k tomu, že imunita reaguje oslabeně vůči virovým infekcím.<sup>9</sup>

Reakce imunitního systému na stres je tedy diferencovaná. Během akutního stresu je imunita po vzestupu kortizolu spíše aktivována, a v další fázi, kdy stresový podnět trvá, se objevuje útlum imunity zprostředkovaný alespoň zčásti působením dlouhodobě zvýšené hladiny kortizolu. Svou roli v tomto jevu hrají receptory kortikoidů. Mineralokortikoidní receptory, které paradoxně mají mnohem vyšší afinitu ke glukokortikoidům než receptory glukokortikoidní, jsou schopny plně vyvázat kortizol v situaci, kdy jeho hladina není ještě příliš vysoká, jako je tomu během akutního stresu. Po nasycení těchto receptorů se kortizol váže na glukokortikoidní receptory a rozvíjí se proto odlišný typ reakce imunity – její útlum. K dalším mechanismům oslabení imunity v situaci chronického stresu patří např. pokles počtu NK buněk, pokles produkce interferonu gamma. Kromě snížené hladiny kortizolu a down-regulace receptorů pro tento hormon na lymfocytech hraje roli ještě např. snížená produkce beta-endorfinu katecholaminy, které při chronickém stresu snižují aktivaci cytotoxických T lymfocytů. Toto působení je pravděpodobně zprostředkováno různými cytokiny, např. TNF-alfa, IL-1beta a IL-6. Chronický stres je tedy spojen s posunem v typu převažujících pomocných (Th) lymfocytů a příslušných cytokinů, útlumu v aktivitě NK buněk a cytotoxických lymfocytů. Dlouhodobá aktivace mechanismů, které působí jako prospěšná adaptační reakce na akutní stres, vede při dlouhodobé prolongaci k poškození imunity. Z evolučního hlediska to naznačuje, že pro organismus je nevýhodné čelit dlouhodobému stresu; řešením je únik před trvale stresujícím faktorem.<sup>9-11</sup>

Pokles působení kortizolu v situaci dlouhodobého stresu vede nejen ke snížení antiinfekční, především protivirové imunity, ale zároveň umožňuje odbrždění prozánětlivých účinků stresem indukovaných mediátorů, jako je faktor uvolňující (corticotropin rele-

asing factor, CRF) a katecholaminy. Prozá-  
nětlivé působení CRF je zprostředkováno,  
přinejmenším částečně aktivací mastocytů;  
katecholaminy zvyšují počet granulocytů.  
Dochází i ke zvýšení kumulace eozinofilů  
v respirační sliznici. Dlouhodobý stres tedy  
působí prozánětlivě, což u bronchiálního ast-  
matu, jehož etiopatogenetickým podkladem  
je právě zánět dýchacích cest, může vést ke  
zhoršení klinického obrazu. Některé práce  
udávají, že dlouhodobý stres vede u astmatiků  
ke stupňování chronického zánětlivého  
procesu, který může dlouhodobě poškozovat  
dýchací cesty a posilovat tendenci ke snížení  
plicních funkcí a dokonce k remodelaci dý-  
chacích cest.<sup>2</sup>

### Stres a infekce

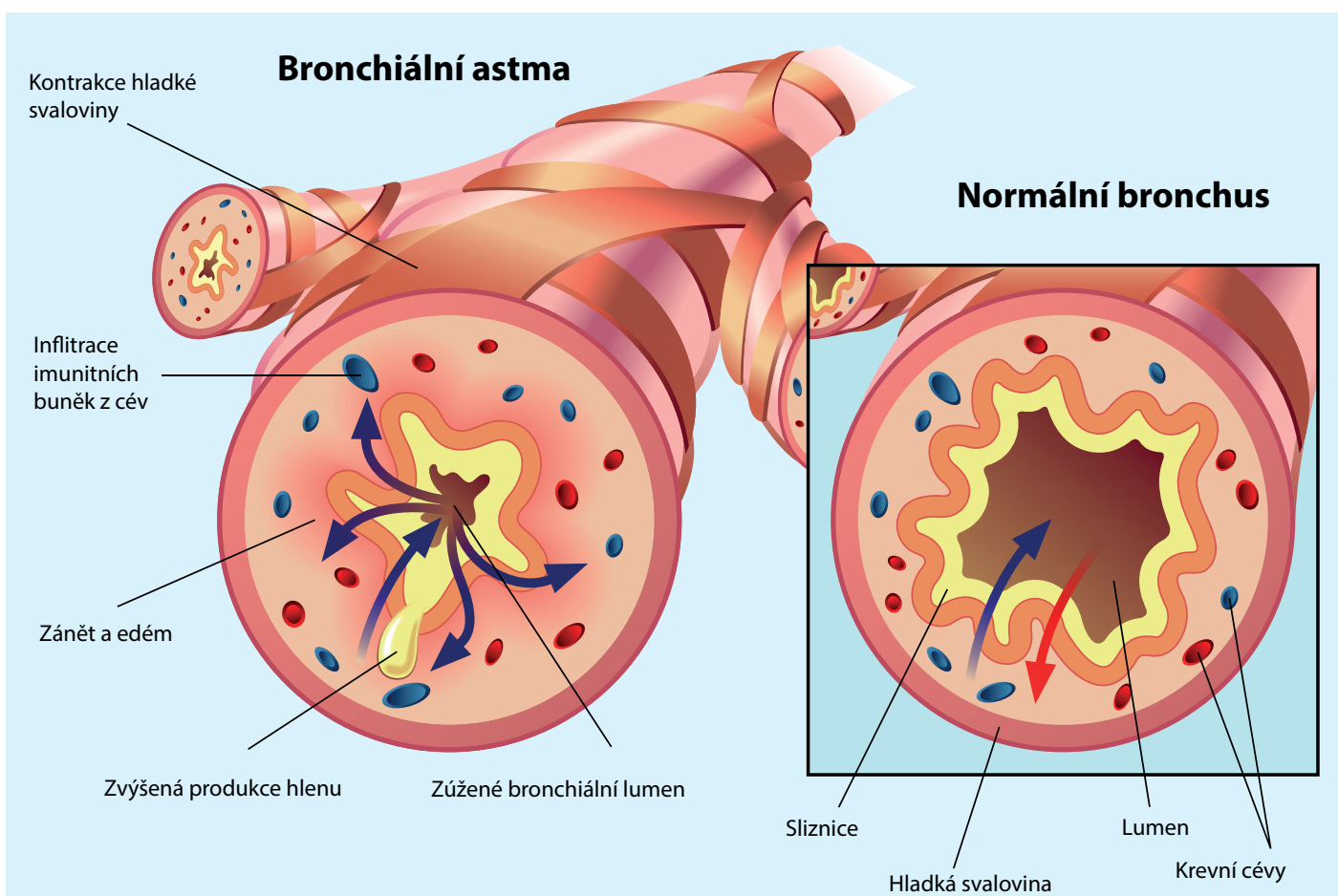
Vliv chronického stresu na zvýšený  
výskyt respiračních infekcí patří v sou-  
časnosti k nejprůkaznějším faktorům ne-  
gativního působení dlouhodobého stresu  
na stav pacientů s astmatem. Zkušenost  
ukazuje, že největší nebezpečí z tohoto  
hlediska představují virové respirační in-  
fekce.<sup>12</sup> Jak bylo uvedeno, vlivem dlouho-  
dobého stresu dochází k oslabení imunity,  
oslabeny jsou především faktory protivi-  
rové obranyschopnosti, např. dochází ke  
snížení počtu a aktivity NK buněk a hladiny  
interferonu-gamma (IFN-gamma). Me-  
chanismů působení virových infekcí na  
zhoršování projevů astmatu (např. zhor-

šení bronchiální hyperreaktivitu) je něko-  
lik, např. poškození respiračních sliznic  
virovým zánětem nebo stimulace virus-  
specifických protilátek IgE. Některé viry  
(např. RS viry a viry parainfluenzy) zvyšují  
reaktivitu dýchacích cest na alergeny tím,  
že se zvyšuje produkce zánětlivých medi-  
átorů z mastocytů a kaskáda zánětlivého  
procesu charakteristického pro astma.  
Virové infekce zvyšují i reaktivitu astma-  
tiků na inhalované antigeny. Chronický  
stres tedy má za následek oslabení proti-  
virové imunity a následný zvýšený výskyt  
virových respiračních onemocnění vede  
ke zvýraznění zánětlivého postižení dý-  
chacích cest a zhoršení klinického obrazu  
astmatu.<sup>12</sup>

### Stres, genetické a epigenetické faktory

V posledních letech jsou předmětem vý-  
zkumu genetické a epigenetické faktory,  
které mohou ovlivňovat vztah chronické-  
ho stresu ke vzniku a průběhu patologic-  
kých stavů, včetně bronchiálního astma-  
tu. Ve studiích, do kterých byly zařazeny  
osoby dlouhodobě vystavené stresovým

## Vliv chronického stresu na zvýšený výskyt respiračních infekcí patří v současnosti k nejprůkaznějším faktorům negativního působení dlouhodobého stresu na stav pacientů s astmatem.



Obr. 1. Změny probíhající v bronších při astmatu (srovnání s normou).



situacím, se ukázalo, že chronický stres ovlivňuje například geny receptorů signální dráhy hypofyzární adenylátcyklázy, např. gen pro ADCYAP1R (Human Type I Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide Receptor), nebo gen kódující glukokortikoidní receptor, což může hrát roli ve zvýšení rizika vzniku posttraumatické stresové poruchy (PTSD) a rozvoje astmatu. Jde nejen o vliv na genetiku, ale některá zjištění naznačují, že stres ovlivňuje i epigenetické procesy, které mohou zvyšovat riziko rozvoje astmatu.<sup>13</sup> Výsledky těchto studií naznačují roli dlouhodobého stresu v ontogenetickém vývoji, jako faktoru, který může vést např. k poruše signalizace a funkce glukokortikoidů, zvýraznění zánětlivých procesů a u jedinců, u kterých dojde k rozvoji astmatu, i ke snížení účinnosti léčby inhalačními glukokortikoidy.<sup>14</sup> Některé studie ukázaly, že analogicky může dlouhodobý stres gravidní ženy zvyšovat riziko genetických a epigenetických poruch u plodu, což může po narození vést u dítěte ke zvýšené pravděpodobnosti rozvoje patologických stavů včetně astmatu.<sup>15</sup>

## Stres a adherence k léčbě

Základem dlouhodobé terapie bronchiálního astmatu je adekvátní dodržování pravidel každodenní aplikace léků samotným pacientem podle léčebného plánu stanoveného ošetřujícím lékařem, čili správná adherence a compliance k léčbě. Jde nejen o léky podávané k řešení akutních potíží (bronchodilatancia), ale o léčiva, dlouhodobě potlačující zánětlivé změny na sliznicích dýchacích cest a tím i bronchiální hyperreaktivitu, která je bezprostředním faktorem příznaků astmatu. K těmto léčivům patří především inhalační kortikosteroidy a jejich kombinace s beta-mimetiky. Léčba astmatu se podle současných kritérií posunuje od samotných úlevových léků k preventivním, resp. jejich vzájemné kombinaci. Pokud pacient nemá dostatečnou adherenci a complianci k léčbě, což se často stává vlivem dlouhodobého působení stresu, pak se zhoršuje kontrola astmatu, a zvyšuje se intenzita alergického zánětu bronchiální sliznice, což má za následek zhoršení klinického obrazu. Tím se prohlubuje u pacienta subjektivně vnímaný stres a vzniká začarovaný kruh.<sup>1</sup>

## Závěr

Bronchiální astma je dlouhodobě vnímáno jako onemocnění, na jehož rozvoji

a průběhu se podílejí psychosociální faktory. Výzkum v posledních desetiletích ukázal, že etiopatogenetickým podkladem astmatu je zánětlivý proces, v jehož vzniku hrají zásadní roli změny reaktivity imunitního systému, shrnované pod pojem alergie. Svoji podstatnou úlohu má i působení dlouhodobého stresu, který ovlivňuje pacienty s astmatem na několika rovinách, například působením na nervový, endokrinní a imunitní systém. Dlouhodobý stres vede u astmatiků ke stupňování chronického zánětlivého procesu, který může dlouhodobě poškozovat dýchací cesty a posilovat tendenci ke snížení plicní funkce a remodelaci respiračních cest. Kromě prohloubení zánětlivého postižení dýchacích cest vede tento stres ke zhoršení protivirové imunity a zvyšuje se tak vnímavost organismu na virové infekce, jejichž vysoká frekvence dále zvyšuje bronchiální hyperreaktivitu. Stres ovlivňuje i další faktory důležité pro průběh astmatu, například adherenci a complianci pacienta k léčbě. V důsledku pacientem nesprávně dodržovaných zásad léčby se zhoršuje kontrola nemoci, což vede k prohlubování stresu s následným dalším zhoršováním stavu pacienta. Ve vlivu stresu na riziko vzniku astmatu může hrát roli i působení na genetické a epigenetické faktory. V komplexní terapii bronchiálního astmatu u pacientů, u kterých je průběh choroby zhoršován stresovými situacemi, má zásadní roli snaha o odstranění příčin dlouhodobého stresu. Jedním z účinných pomocníků pro redukci komplikací stresu se osvědčil **zLMISEN**. ■

## Literatura

1. Wright RJ, Rodriguez M, Cohen S. Review of psychosocial stress and asthma: an integrated biopsychosocial approach. *Thorax* 1998;53:1066-74.
2. Vig RS, Forsythe P, Vliagoftis H. The role of stress in asthma. Insight from studies on the effect of acute and chronic stressors in models of airway inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1088:65-77.
3. Klinnert MD. Evaluating the effects of stress on asthma: a paradoxical challenge. *Eur Respir J* 2003;22:574-575.
4. T.G. Sriam and J.J. Silverman. The effects of stress on the respiratory system. In: Hubbard JR. *Handbook of stress medi-*

cine: an organ system approach. Boca Raton: CRC Press, 1998.

5. Forsythe P, Ebeling C, Gordon JR, et al. Opposing effects of short- and long-term stress on airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:220-226.
6. Buske-Kirschbaum A, Jobst S, Wustmans A, et al. Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosom Med* 1997;59: 419-26.
7. Barnhouse M, Jones BL. The Impact of environmental chronic and toxic stress on asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;57:427-438.
8. Busse WW, Kiecolt-Glaser JK, Coe C, et al. Stress and asthma: NHLBI workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:249-52.
9. Vitlic A, Lord JM, Phillips AC. Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system. *Age (Dordr)* 2014;36:9631.
10. Segerstrom SC, Miller GE (2004) Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 130:601-630.
11. Morey JN, Boggero IA, Scott AB, et al. Current directions in stress and human immune function. *Curr Opin Psychol* 2015;5:13-17.
12. Busse WE, Gern JE, Dick EC. The role of respiratory viruses in asthma. In: Chadwick DJ, Cardew G, eds. *The rising trends in asthma*. Ciba Foundation Symposium 206. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 1997: 208-19.
13. Chen W, Boutaoui N, Brehm JM, et al. ADCYAP1R1 and asthma in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:584-8.
14. Rosenberg AL, Miller GE, Brehm JM, et al. Stress and asthma: novel insights on genetic, epigenetic and immunologic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134: 1009-1015.
15. Wright RJ. Epidemiology of stress and asthma: From constricting communities and fragile families to epigenetics. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:19-39.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.