

UDK 547.281.2:159.944.4-053.2
DOI 10.7251/SCEPED1902001B
COBISS-ID 8382232

ORIGINAL ARTICLE

TOXIC STRESS IN CHILDHOOD AND THE RISK OF ADVERSE LONG-TERM HEALTH EFFECTS

Radovan Bogdanović^{1,2} i Dragana Lozanović³

¹ *Pediatric Association of Serbia*

² *Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society;*

³ *Institute for Mother and Child Healthcare of Serbia Dr Vukan Čupić, Belgrade*

Abstract

Adverse childhood experiences (ACEs), including abuse and neglect, family dysfunction, and other stressful or traumatic childhood adversities are associated with long-term negative health consequences. A toxic stress response has been included as a contributing factor to numerous negative outcomes. The physiological response to stressors is determined by a number of factors, including duration and severity of exposure, protective factors or vulnerability and development factors. Stress responses may be adaptive (physiological) or maladaptive (pathological). In response to stress, the nervous, endocrine and immune systems communicate in an integrated way into a singular neuro-endocrine-immune system. If time-limited stressor involves a short-term challenge and if a person possesses appropriate mechanisms to counteract it, then these systems undergo time-limited adaptation to restore the body to a state of homeostasis. However, a prolonged or severe exposure to stress can cause dysregulation of the neuro-endocrine-immune system, damaging the inhibition feedback and regulatory mechanisms and resulting in a maladaptive and toxic stress response. Toxic stress can cause either excess or lack of stress-induced hormones or neurotransmitters, which again, when experienced during the sensitive period, may be incorporated into a child's developing biological systems. Impaired functioning of hormones and neurotransmitters causes lasting changes that may affect numerous body systems and their functions, including brain structure and endocrine and immune system regulation. Changes in multiple organ systems, associated with genetic susceptibility and epigenetic regulation, may put a person at risk of adverse effects on physical, mental and behavioral health in adulthood.

Key words: toxic stress; adverse childhood experiences; neuro-endocrine-immune system; multisystemic change; chronic illness

TOKSIČNI STRES U DETINJSTVU I RIZIK ZA DUGOROČNE ZDRAVSTVENE POSLEDICE

Radovan Bogdanović^{1,2} i Dragana Lozanović³

¹Udruženje pedijatara Srbije;

²Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva

³Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije Dr Vukan Čupić, Beograd

Sažetak

Nepovoljna iskustva u detinjstvu (NID), uključujući zlostavljanje, zanemarivanje, disfunkcionalnu porodicu i druge stresne ili traumatične nedaće u detinjstvu, povezane su sa dugoročnim negativnim zdravstvenim posledicama. Kao doprinoseći činilac u nastanku ovih posledica uključen je toksični stresni odgovor. Fiziološki odgovor na delovanje stresora određen je višestrukim faktorima, uključujući trajanje i jačinu izloženosti, zaštitne faktore ili ranjivosti i razvojne činioce. Odgovor na delovanje stresora može biti adaptacioni (fiziološki) ili maladaptacioni (patološki). U odgovoru na delovanje stresora nervni, endokrini i imunski sistem integrišu se u jedinstven neuro-endokrino-imunski sistem. Ako je izloženost stresoru vremenski ograničena i ukoliko osoba poseduje odgovarajuće mehanizme za suprotstavljanje, ovi sistemi podležu vremenski ograničenoj adaptaciji da bi se organizam vratio u stanje homeostaze. Međutim, dugotrajna ili jaka izloženost delovanju stresora može da prouzrokuje disregulaciju neuro-endokrino-imunskog sistema, oštećujući inhibiciju fidbekom i regulacione mehanizme i stvarajući maladaptacioni, toksični, odgovor na stres. Toksični stres može da prouzrokuje bilo suvišak bilo nedostatak hormona ili neurotransmitera indukovanih stresom, što opet, kada se doživi u toku senzitivnog perioda razvoja u detinjstvu, može da bude ugrađeno u biološke sisteme u razvoju. Poremećena dostupnost hormona i neurotransmitera izaziva trajne promene koje pogađaju brojne organske sisteme i funkcije, uključujući arhitekturu mozga, regulaciju endokrinog sistema i imunski odgovor. Promene u više organskih sistema, u sprezi sa genetičkom osetljivošću i epigenetičkom regulacijom, stavljaju osobu u rizik za negativne posledice po fizičko, mentalno i bihevioralno zdravlje u odraslom dobu.

Ključne reči: toksični stres; nepovoljna iskustva u detinjstvu; neuro-endokrino-imunski sistem; multisistemske promene; hronična bolest

Uvod

Napreci u više naučnih disciplina pružili su snažne dokaze o složenim vezama između socijalnog okruženja, razvoja deteta i dugoročnih posledica po zdravlje. Ova saznanja su u velikoj meri uticala na nova shvatanja u celoj medicinskoj nauci, a posebno u pedijatriji (1). Poznato je da su rano detinjstvo i adolescencija oni osetljivi periodi razvoja tokom kojih su biološki sistemi lako podložni oblikovanju od strane i pozitivnih i negativnih spoljašnjih uticaja i iskustava (2). Izloženost čestim, produženim ili jakim negativnim iskustvima (doživljajima) u detinjstvu, a naročito u prvim godinama života, u vezi je sa dugoročnim negativnim posledicama po fizičko i mentalno zdravlje koje se ispoljavaju u dobu odrasle osobe. Izučavanje preciznih bioloških mehanizama koji objašnjavaju povezanost izlaganjima nepovoljnim iskustvima u detinjstvu sa negativnim zdravstvenim posledicama predstavlja jedno novo polje biomedicinskih istraživanja. Do sada poznata saznanja upućuju na to da maladaptacioni odgovor na stres u detinjstvu, nazvan *toksičnim stresom*, igra značajnu ulogu na putanji koja od nepovoljnih iskustava vodi ka nastanku bolesti. Sada smo naoružani novim saznanjima o štetnim uticajima toksičnog stresa na razvoj mozga, kao i o tome da mnoge bolesti odraslih osoba vode poreklo iz najranijeg doba života, računajući tu i prenatalni period. Iz perspektive životnog ciklusa, neobično je važno da se razume da doživljaji (iskustvo) iz ovog perioda mogu da oblikuju zdravlje tokom celog života s mogućnošću prenosa uticaja i na naredne generacije. Drugim rečima, nepovoljne okolnosti (nedaće, nesreće) u najranijem detinjstvu mogu da budu ugrađene u biološku strukturu organizma. Šire razmatranje uticaja sredine uopšte, uključujući i uticaj na razvoj u ranom detinjstvu i na dugoročne posledice po zdravlje bilo je predmet našeg ranijeg saopštenja (3).

Nepovoljne okolnosti (nedaće, nesreće) u ranom životnom dobu i posledice po zdravlje

Stresni ili traumatični događaji koji se dožive u detinjstvu ili adolescenciji označavaju se raznim terminima, ali se sada, najviše zahvaljujući jednoj studiji u SAD, u anglosaksonskoj literaturi najčešće koristi termin *adverse childhood experiences* (ACE), što bi u prevodu značilo *nepovoljna (štetna) iskustva u detinjstvu* (NID). U spomenutoj, Adverse Childhood Experience Study, ispitivana je povezanost između negativnih iskustava u detinjstvu sa docnijim posledicama po bihevioralno, mentalno i fizičko zdravlje (4). Procenjavani su uticaji tri vrste nedaća: (1) zlostavljanje (psihološko, fizičko i seksualno), (2) zanemarivanje (emocionalno i fizičko) i (3) disfunkcija porodice (razvod ili razdvojenost roditelja, nasilje nad majkom, zloupotreba psihoaktivnih supstancija, mentalna bolest člana porodice, kriminalno ponašanje člana porodice). Dodatna traumatska ili stresna iskustva sa dokazanim dugoročnim uticajima na zdravlje uključuju: izloženost nasilju u zajednici, zastrašivanje, beskućništvo, stres roditelja, ekonomske teškoće i diskriminaciju. Podaci iz ACE Study pokazali su da je 63,5% odraslih osoba u detinjstvu imalo barem jedno, a 12% četiri ili više nepovoljnih iskustava (4). Slični

podaci dobijeni su i u jednoj drugoj studiji u SAD: 62% ispitanika imali su najmanje jedno, a 17% 4 ili više nedaća u detinjstvu) (5). Kod dece prosečnog uzrasta oko sedam godina, 67,2% su iskusili jedno ili više NID (zlostavljanje, zanemarivanje, disfunkcionalna porodica), a 12% četiri ili više (6).

Dugoročne zdravstvene posledice povezane sa nedaćama u ranom životnom dobu

Većina ispitivanja o povezanosti NID-a i zdravstvenih posledica u adultnom dobu zasnivaju se na podacima o NID-u do 18 godina, retrospektivno dobijenim od odraslih osoba i pokazuju da je za kliničko ispoljavanje posledica NID-a u detinjstvu potreban duži vremenski period. Podaci iz ACE Study ukazuju da broj negativnih zdravstvenih posledica zavisi od broja NID-a do 18 godina: u poređenju s osobama koje nisu navele nijedan NID, osobe sa četiri ili više NID-a imale su signifikantno veću šansu da obole od jednog od 6 iz reda 10 vodećih uzroka smrti u SAD-a: ishemijsku bolest srca, kancer, šlog, hronični bronhitis ili emfizem, dijabetes i pokušaj suicida (4). Desetogodišnji nadzor populacije dece takođe je pokazao udruženost NID-a i povećane incidencije bolesti u detinjstvu među kojima su dermatitis i ekcema, bolesti gornjih disajnih puteva, otitis, i virusne infekcije (7). S druge strane, nađeno je da osobe sa 6 ili više NID-a žive skoro 20 godina kraće nego osobe bez NID-a (60,6 vs 79,1 godina) (5). Skorašnji sistematski pregled literature sa meta-analizom pokazao je da u poređenju s osobama bez ijednog NID-a osobe sa najmanje 4 NID-a imaju povećan rizik za negativne zdravstvene posledice, a ta povezanost je bila u rasponu od slabe (gojaznost, dijabetes), umerene (pušenje, kancer, bolesti srca), jake (rizično seksualno ponašanje, mentalni poremećaji, alkoholizam), do veoma jake (upotreba psihoaktivnih supstancija, interpersonalno nasilje i samopovređivanje) (8). Kod odraslih osoba, lista negativnih zdravstvenih posledica koje su u vezi sa NID-om veoma je duga. Među bihevioralnim i mentalnim posledicama navode se, između ostalih: alkoholizam, pušenje, zloupotreba psihoaktivnih supstancija, anksioznost, bipolarni poremećaj, depresija, suicid, panične reakcije, posttraumatski stresni poremećaj i druge. Iz veoma duge liste poremećaja fizičkog zdravlja izdvajamo: kancer, autoimunske bolesti, kardiovaskularne bolesti, dijabetes, hronične bolesti pluća, šlog, loše opšte zdravstveno stanje, gojaznost. U populaciji dece i adolescenata, ispoljavaju se: (1) bihevioralni i mentalni poremećaji: zlostavljanje, nasilje u vezama, delinkventno ponašanje, poremećaji učenja, fizički obračuni, nošenje oružja, kao i (2) brojni poremećaji fizičkog zdravlja, od kojih izdvajamo: respiratorne infekcije, trudnoća u adolescenciji, astma, dermatitis ili ekcem, otitis, bolesti zuba, pneumonija, loše opšte zdravstveno stanje, gojaznost... (2). U skorašnjem sistematskom pregledu literature zaključeno je da NID deluju na razvoj mozga i na brojne organske sisteme, a da fiziološke i kliničke manifestacije poremećaja mogu da se otkriju i u detinjstvu (9).

Nedaće u ranom uzrastu i toksični stres

Mada nisu potpuno razjašnjeni putevi i biološki mehanizmi pomoću kojih NID postaju ugrađena u mozak i u druge organske sisteme deteta, dosadašnja istraživanja daju osnova za postavku da disregulacija fiziološkog odgovora na stres igra odlučujuću ulogu u nastanku negativnih zdravstvenih posledica. Izgleda da NID deluju na organizam kao stresori, mada pritom treba imati u vidu i uticaje genetičke varijabilnosti i protektivnih bioloških i socijalnih činilaca. Fiziološki odgovor na stresore predstavlja složenu međuigru više činilaca, kao što su jačina i ozbiljnost stresa, individualne genetičke osobine, interakcija gena i okruženja, činioci porodične sredine i iskustva tokom razvoja. Na odgovor tela na stresore iz okruženja utiču i biološka i socijalna otpornost (29).

Stres je neizbežni i neophodni sastavni deo života svake jedinke i doprinosi boljem prilagođavanju organizma svakodnevnim zahtevima koje svojim delovanjem nameću činioci okoline – stresori. Nagle promene uslova življenja dovode do prilagođavanja na dejstvo stresora koje se ispoljava u vidu stresne reakcije u kojoj se svi polifunkcijski sistemi tela organizuju u jedinstven reaktivni psiho-neuro-endokrino-imunski sistem. Posledice stresa mogu se ispoljiti na sve ćelije, tkiva, organe i sisteme tela. Stresni odgovori mogu biti prilagođavajući (fiziološki) ili neprilagođavajući (patološki, distresni). U stresnoj reakciji učestvuju svi sistemi organizma, sa preovlađujućim delovanjem nervnog, endokrinog i imunskog sistema (11, 12).

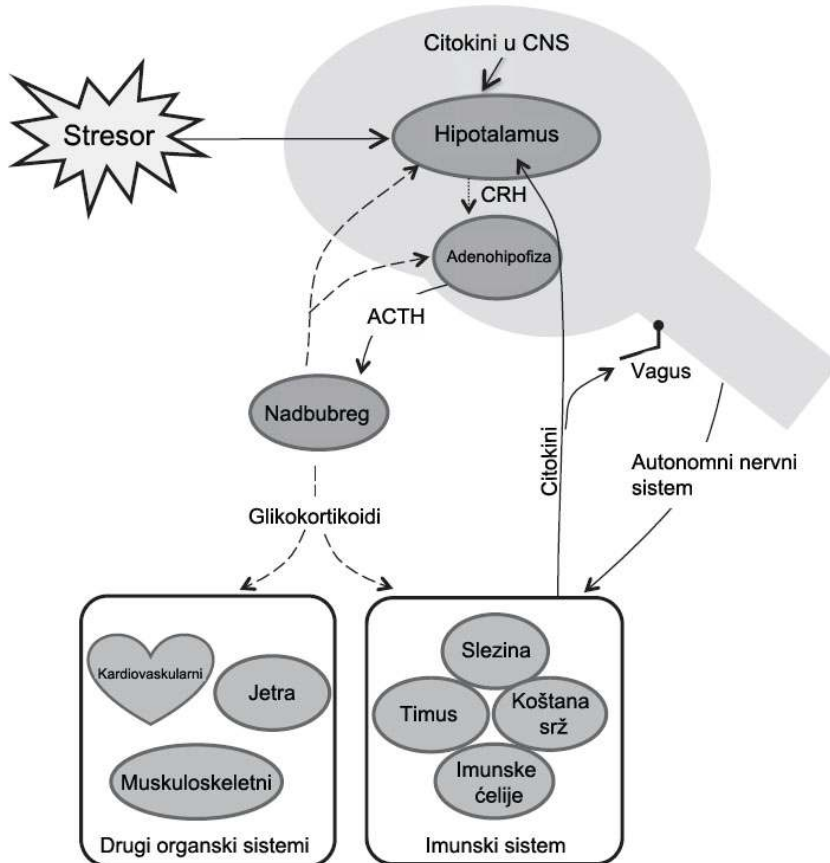
Mozak je ključni organ u stresnoj reakciji jer on određuje da li je nešto ugrožavajuće, tj. stresno za jedinku. Hipotalamus, n. amygdale i deo prefrontalnog korteksa regulišu fiziološke i biheviornalne stresne reakcije, koje kratkoročno mogu biti adaptacione, a dugoročno maladaptacione. Procesi uključeni u stresnu reakciju su dvosmerni i ostvaruju se komunikacijom između mozga i autonomnog, kardiovaskularnog i imunskog sistema, preko neuralnih i endokrinih mehanizama (13).

Stresni odgovor nastaje, dakle, aktivacijom tri sistema: (1) nervnog, sa brzim i kratkotrajnim učincima, (2) hormonskog, sa sporijim i dugotrajnim učincima i (3) imunskog sistema, sa akutnim i hroničnim učincima. Ključnu ulogu igraju jedra hipotalamusa, posebno n. paraventricularis, koje je odgovorno za izvršavanje objedinjenog sistemskog odgovora na stres, a koje aktiviraju (1) oksitocinske i vazopresinske neurone; (2) vegetativne neurone (aktivacija simpatoadrenalne osovine, SAM) i (3) kortikotropinske neurone (aktivacija hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine, HHA, preko CRH i ACTH). Kortizol deluje kao posrednik stresne reakcije a i kao njen inhibitor u slučaju preteranog odgovora (negativna povratna sprega inhibicijom CRH). Osnovu imunskog odgovora na stres čini endokrino-imunska osovina. Glavni hormoni stresa, kateholamini i glikokortikoidi, utiču na preraspodelu i umnožavanje leukocita, stvaranje i lučenje antitela i citokina i izbor T-limfocitnog odgovora (11,12).

Na shemi 1 prikazana je povezanost neuro-endokrino-imunskog sistema i drugih organskih sistema u reagovanju na stres.

U tumačenju adaptacije na stres koristi se i pojam *alostaza* – proces koji podržava održavanje homeostaze, a često se definiše sintagmom *stabilnost kroz promene/adaptaciju*. Ovim procesom, reagujući na eksterne i interne stresore, autonomni nervni si-

stem, osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubreg (HHN) i kardiovaskularni, metabolički i imunski sistem štite organizam kratkoročnom adaptacijom na novonastale uslove. Kada opasnost prođe, reagujući sistemi se vraćaju na bazalni nivo. Međutim, ako je izloženost stresnim situacijama intenzivna, hronična ili se često ponavlja i ako se odigrava u vreme senzitivnih perioda razvoja, a bez ublažavajućih činilaca, dolazi do produžene ili učestale neregulisane aktivacije procesa alostaze koji mogu da postaju maladaptacioni a vremenom i toksični. Drugim rečima, u toksičnom stresu organizam deteta može, u nedostatku podrške roditelja, da postane nesposoban da reguliše stresni odgovor mehanizmima negativne povratne sprege. Disregulacija odgovora na hronični stres može da prouzrokuje hroničnu hiper- ili hipoaktivnost alostaznih sistema pa hormoni i kateholamini koji učestvuju u adaptaciji na stres mogu da budu u hroničnom manjku ili u višku. Najosetljivije mesto u regulaciji osovine HHN jeste hipokampus i iscrpljenje ovog regiona mozga dovodi do poremećaja regulacije osovine i oštećenja kognicije (2,13,14). Uticaji hroničnog stresa mogu da se pojačaju obilnom ishranom, fizičkom neaktivnošću, upotrebom alkohola i duvana.



Shema 1. Povezanost neuro-endokrino-imunskog sistema i drugih organskih sistema u reagovanju na stres

U reagovanju na stres postoji individualna varijabilnost koja je rezultat interakcije koja se vremenom odigrava između gena i sredine. Nervni putevi koji se aktiviraju u odgovoru na česte sredinske stimuluse vremenom ojačavaju. Na taj način jaki, produženi i česti stresni odgovori u ranom detinjstvu u stanju su da *podese* relativno niži prag za buduće odgovore na stres i da podstaknu viši stepen reagovanja. Osim toga, uticaji iz okruženja mogu da deluju i prenatalno: izučavanja kod eksperimentalnih životinja i u humanoj populaciji su pokazala da stres majke u toku trudnoće može da utiče na somatsko i mentalno zdravlje njenog potomstva (1,15). Prema tome, mada reagovanje na stres može da predstavlja genetsku predispoziciju, ono je takođe uslovljeno i individualnim iskustvom u ranom detinjstvu, što dovodi do individualne varijabilnosti u odgovoru na nedaće. Dakle, od većeg značaja je tip stresnog odgovora individue nego stresor sam po sebi.

O fiziološkom reagovanju na stres je bilo već reči. Ovde ponovo ističemo da i aktivacije simpatoadrenalnog i sistema HHN iniciraju aktivaciju mreže drugih medijatora, kao što su inflamatorni citokini na jednoj i parasimpatički sistem, na drugoj strani, koji predstavlja protivtežu aktivaciji simpatikusa i inflamatornom odgovoru. Poremećaj regulacije mreže medijatora, uslovljen čestim, jakim ili produženim nadražajima (kao što su nepovoljni psihološki, socijalni i fizički uticaji okruženja) može da dovede do *biološkog habanja* (*trošenja*) mnogih organskih sistema, uključujući i mozak (11,16).

Vrste stresa

U cilju razjašnjenja složenih odnosa između štetnih uticaja okoline i stresa, učinjena je podela na *pozitivni*, *tolerantni* i *toksični* stres. Ona je zasnovana na različitim tipovima reagovanja na stres u ranom detinjstvu i njihovog potencijala da na osnovu jačine i trajanja reakcija prouzrokuju trajne fiziološke i strukturne poremećaje (1,17).

Pozitivni stres jeste fiziološki odgovor na blag ili stresor srednje jačine, nije čest, sa kratkotrajnom aktivacijom stresnog odgovora (ubrzanje frekvencije srca, povišenje krvnog pritiska i nivoa hormona). Odlikuje ga snažna socijalno-emocionalna podrška odrasle osobe koja pomaže detetu da se suprotstavi stresoru i da na taj način deluje protektivno, omogućavajući da se stres-reagujući sistemi vrate na osnovni nivo funkcionisanja. Primeri pozitivnog stresa su bezazleni padovi, imunizacija, prvi dani u vrtiću ili u školi. U sredini sa stabilnim i podržavajućim odnosima, pozitivni stres je važan deo normalnog razvoja i obezbeđuje mogućnosti za usvajanje zdravog adaptacionog odgovora na nepovoljna iskustva.

Tolerantni stres jeste adaptacioni odgovor na vremenski ograničeno delovanje stresora koje je učestalo ili trajno i intenzivnije od prethodnog, sa vremenski ograničenom aktivacijom odgovora i sa kratkotrajnim sistemskim promenama. On ima potencijal da preraste u hronični ili toksični stres. Primeri: smrt roditelja ili drugog člana porodice, ozbiljna bolest ili povreda, razvod roditelja, prirodna katastrofa, teroristički akt. Tolerantni stres se od toksičnog razlikuje po angažovanju odraslih u socio-emocionalnoj

podrsci od čijeg obima i kvaliteta zavisi da li će dete uspostaviti adekvatan adaptacioni odgovor, redukovati stresni odgovor i vratiti stres-reagujuće sisteme na bazalni nivo.

Toksični stres jeste maladaptacioni odgovor na učestalo ili produženo delovanje jakog stresora, sa snažnom i prolongiranim aktivacijom stres-reagujućih sistema koja dovodi do disregulacije neuroendokrino i imunskog sistema i do poremećaja u nivoima značajnih hormona i neurotransmitera i, konačno, do promena arhitekture mozga i više organskih sistema. Pošto se maladaptacioni odgovor na stres dešava u senzitivnom periodu razvoja, njegovi učinci bivaju inkorporisani u dugoročne fiziološke regulacione procese pa, shodno tome, može da poveća osetljivost za nastanak nepovoljnih razvojnih, bioloških, mentalnih i bihevioralnih posledica, sa rezultujućim povećanim rizikom za hronične bolesti u odraslom dobu (12,14). Primeri: zlostavljanje i zanemarivanje, zloupotreba supstancija od strane roditelja, depresija majke, mentalna bolest člana porodice, nasilje u porodici, razdvojenost ili razvod roditelja, zatvor člana porodice. Bitna karakteristika je da socijalno-emocionalna podrška odraslih ne postoji ili je nedovoljna da se stres-reagujući sistemi deteta vrata na bazalni nivo. Na taj način dolazi do poremećaja u regulaciji koji u senzitivnom periodu razvoja mogu da dovedu do fizioloških i anatomskih poremećaja i promena, naročito u arhitekturi mozga. Ovi poremećaji, pak, mogu da budu preteče docnijih oštećenja u učenju i ponašanju ili su preteče hroničnih, somatskih i mentalnih bolesti, povezanih sa delovanjem stresa. Ne podržavajuća sredina može da bude osnov za nastanak vulnerabilnosti dok, nasuprot tome, podržavajuća sredina predstavlja značajan činilac za razvoj otpornosti na stres.

Toksični stres, praćen poremećajem regulacije odgovora na stres, može da prouzrokuje značajne biološke promene koje mogu da naruše arhitekturu mozga i da utiču na nervni, endokrini i imunski sistem, koji interaktivno reaguju kao medijatori odgovora na stres. Ukratko ćemo navesti promene u endokrinom i imunskom sistemu, a uticaj toksičnog stresa na mozak u razvoju biće detaljnije razmotren (1,12,14).

Prolongirana ili jaka izloženost NID udružena je sa hroničnom aktivacijom HHA osovine, poremećajem ritma sekrecije kortizola i prekidom negativne povratne sprege. Ova hiperaktivnost može vremenom da opadne i da pređe u stanje hipoaktivnosti (1,12,14).

Pošto su sve komponente imunskog odgovora pod uticajem glikokortikoida, hronična disregulacija HHA ose ima snažan uticaj na imunski i inflamacioni odgovor. Neuroendokrini i imunski sistem *kommuniciraju* međusobno preko citokina, koji igraju ključnu ulogu u regulisanju i urođenog i stečenog imuniteta. Aktivacija simpatikusa u stresu dovodi do sekrecije proinflamacionih citokina u sistemsku cirkulaciju i do povećanja inflamacionog odgovora. Ovi citokini aktivišu osovinu HHA pa se sekrecijom kortizola ostvaruje negativna povratna sprega na HHA osu, čime se po prestanku opasnosti inflamacioni odgovor suprimuje. Produžena disregulacija inhibiše antiinflamacione puteve i dovodi do povećanja inflamacije, kao što su povišeni nivoi CRP i proinflamacionih citokina. Osim toga, dolazi do oštećenja stečenog celularnog i do stimulacije humoralnog imuniteta (1,12,14).

Toksični stres i mozak u razvoju

Razvoj mozga odvija se u dinamičnoj interakciji između genoma i sredine. Epigenetičkim mehanizmima zbivanja iz okruženja mogu se pretvoriti u dugoročne, čak i međugeneracijske promene u ekspresiji gena. Uticaji iz sredine mogu da modifikuju genetički ustanovljenu šemu razvoja mozga. Za razumevanje delovanja štetnih iskustava na razvoj mozga u prenatalnom i u periodu ranog detinjstva treba da imamo na umu da su receptori za medijatore toksičnog stresa, u prvom redu glikokortikoide, veoma zastupljeni u tri strukture: n. amygdale, hipokampusu i prefrontalnom korteksu (12-14).

N. amygdale, deo limbičkog sistema, aktivnije se u toku stresa i smatra se da ima važnu ulogu u impulsivnom i agresivnom ponašanju. Stimulacija n. amygdale aktivnije i simpatikus i osovinu HHN (preko CRH). U hroničnom stresu se nalazi hipertrofija i hiperaktivnost n. amygdale, što znači da se neuralni putevi, koji se nalaze u osnovi stresne reakcije, izgrađuju i ojačavaju pomoću štetnih iskustava, čime se stvara začarani krug (13).

Toksični stres remeti strukturu i funkciju hipokampusa, koji ima značajnu ulogu u supresiji impulsa i emocija koji potiču iz n. amygdale i drugih delova limbičkog sistema. Hronični stres i stalno povišeni nivoi kortizola inhibišu neurogenezu u hipokampusu (koja se odvija i kod odrasle osobe), a novi neuroni igraju značajnu ulogu u učenju i memorisanju novih sadržaja. Toksični stres ograničava sposobnost hipokampusa da podržava kontekstualno mišljenje, čime se otežava sposobnost diskriminacije stanja opasnosti i stanja bezbednosti. Poremećena arhitektura mozga, nastala u odgovoru na toksični stres u ranom detinjstvu, mogla bi da objasni zaostajanje i probleme u razvoju jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih veština. S druge strane, primer hipokampusa ističe važnost socio-emocionalne potpore, pošto je utvrđeno da je podržavajuće roditeljstvo u ranom detinjstvu praćeno povećanim volumenom hipokampusa u srednjem periodu detinjstva (2).

Prefrontalni korteks igra ulogu u regulaciji ponašanja i to preko supresije impulsa iz n. amygdale i drugih delova limbičkog sistema. Takođe učestvuje i u prigušenju sekrecije kortizola, u nishodnoj regulaciji ravnoteže autonomnog sistema i u razvoju izvršnih funkcija (donošenje odluka, samoregulacija ponašanja, kontrola raspoloženja i impulsa). Izlaganje hroničnom stresu i glikokortikoidima remeti sinaptogenezu u prefrontalnom korteksu i na taj način ograničava njegovu sposobnost da suprimira impulsivnost i agresiju limbičkog sistema i sposobnost za izvršenje adaptacione (pre nego maladaptacione) reakcije na stres (1,13,14,15).

Promene u strukturi mozga, koje su indukovane stresom, imaju korelat u promenama niza funkcija, nastalih pod uticajem štetnih događaja, kao što su modulacija fizioloških reakcija (preterano reagovanje ili hronično aktivna reakcija na stres), učenje (poremećaj memorije) i regulacija ponašanja (sposobnost adekvatne reakcije na stres) (1,13,15).

Na shemi 2 rezimirana je složena međuigra mehanizama uključenih u toksični stres i pridružene kliničke implikacije.

Genetički faktori i epigenetičke modifikacije

Individualni odgovor na stres određen je nizom činilaca, od kojih su neki nasledni. Polimorfizam gena za hormone stresa ili za njihove receptore ili regulatore umnogome je odgovoran za interindividualnu varijabilnost u odgovoru na stres. Polimorfizam se eksprimuje u širokom opsegu, od ekstremne otpornosti pa do ekstremne osetljivosti na stres i nedaće. Budući da neki geni mogu da budu epigenetički modifikovani samo za vreme senzitivnog perioda razvoja, epigenetička regulacija u detinjstvu, naročito u senzitivnom periodu, igra ulogu u oštećenju sistema uključenih u odgovor na stres u adultnom dobu. Epigenetička regulacija prouzrokovana toksičnim stresom za vreme senzitivnog perioda razvoja utiče na način odgovora na stres u adultnom dobu i može da bude skopčana s povećanim rizikom za hronične bolesti. Nasuprot tome, podržavajuće okruženje (pozitivna interakcija deteta i osobe koja ga neguje) može da generiše pozitivne epigenetičke promene pa čak da dovede i do reverzije postojećih negativnih epigenetičkih modifikacija i da uspostavi normalno fiziološko reagovanje (2). Za opširnije razmatranje o epigenetici zainteresovanog čitaoca upućujemo na naš raniji rad (3).

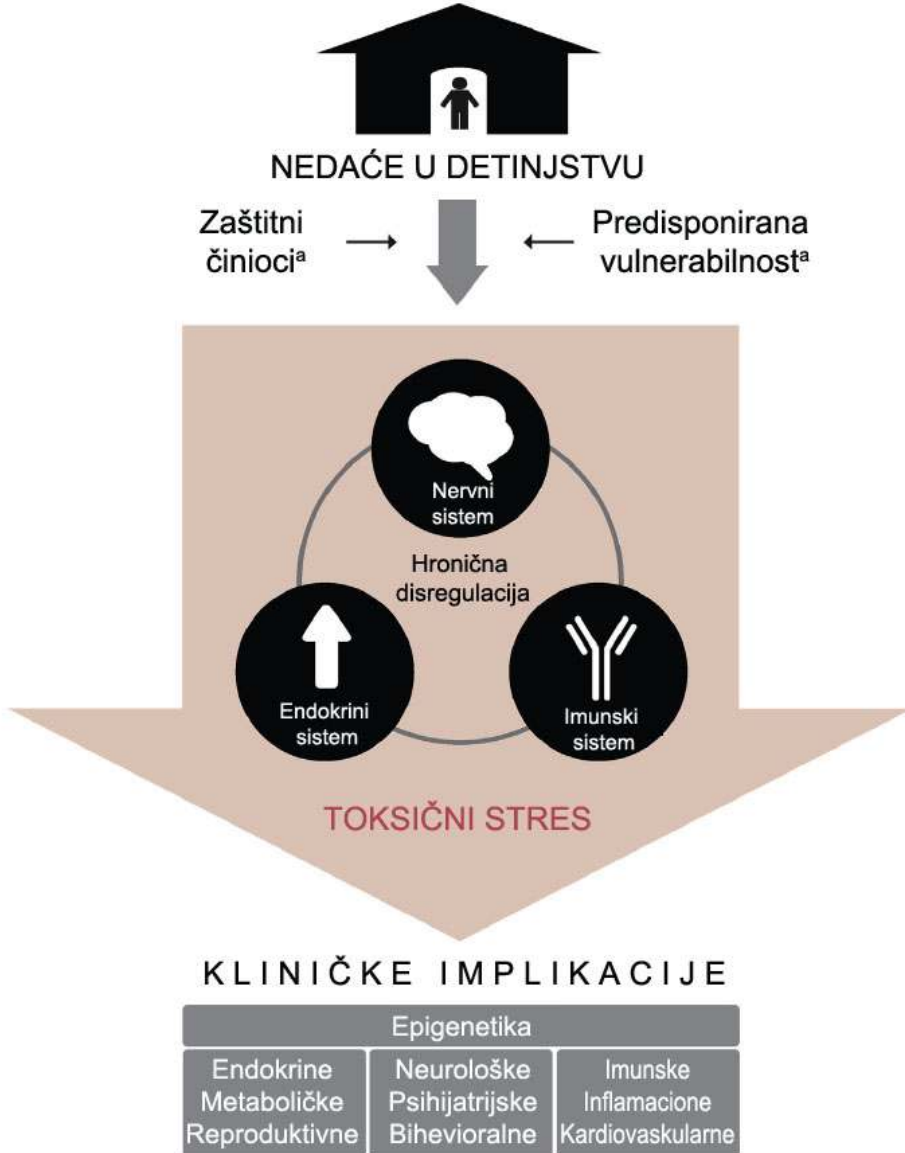
Toksični stres u ranom detinjstvu kao uzrok doživotnih poremećaja fizičkog i mentalnog zdravlja

Veoma su značajne potencijalne posledice toksičnog stresa u ranom detinjstvu za patogenezu bolesti kod odraslih osoba. U domenu ponašanja, postoje brojni dokazi o povezanosti između štetnih iskustava u ranom detinjstvu i širokog spektra obrazaca ponašanja štetnih po zdravlje. Adolescenti i odrasle osobe koji su u detinjstvu bili izloženi štetnim iskustvima češće posežu za alkoholom, duvanom, preobilnom ishranom, psihoaktivnim supstancijama kao sredstvima za suprotstavljanje stresu. Ovome treba dodati i promiskuitet i patološko kockanje. Nezdravi obrasci ponašanja utiču i na to da ove osobe imaju poteškoće da uspostave podržavajuće socijalno *umrežavanje* pa su stoga u većem riziku za neuspeh u školi, gubitak posla, siromaštvo, beskućništvo, nasilničko ponašanje, kriminal. Kao roditelji, ove osobe će verovatno biti nesposobne da uspostave stabilan i podržavajući odnos, neophodan za njihovu decu kao zaštita od delovanja toksičnog stresa. Na taj način se u narednu generaciju prenose rizici za slabija postignuća u edukaciji i za lošije zdravstveno stanje. Čak 40% preranih smrtnih ishoda rezultat je nezdravih obrazaca ponašanja koji su često prouzrokovani toksičnim stresom u detinjstvu odnosno usvajanjem takvih obrazaca kao načina borbe protiv stresa (1).

Toksični stres u ranom detinjstvu nije samo činilac rizika za docnije rizično ponašanje, već može biti i direktan uzrok bioloških oštećenja sa doživotnim posledicama, nezavisno od uslova u docnijem životu. Biološke manifestacije toksičnog stresa su mnogobrojne: poremećaji funkcije imunskog sistema praćeni hroničnom inflamacijom za koju se zna da je udružena sa nizom zdravstvenih posledica kao što su kardiovaskularne bolesti, virusni hepatitis, ciroza, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), autoimunske bolesti, dijabetes, bolesti usta i zuba i depresija. Prema tome, toksični stres

se može posmatrati kao precipitujući činilac fiziološke memorije ili kao *biološki potpis* koji nosi doživotni rizik, a koji seže daleko izvan vremena njegovog nastanka (12,15).

Na shemi 2 predstavljen je pregledni prikaz toksičnog stresa.



Shema 2. Pregledni prikaz toksičnog stresa ^a socijalni, biološki i genetički činioci. Modifikovano iz ref. (2)

Skrining, prevencija i lečenje toksičnog stresa

Identifikovanje dece u visokom riziku za toksični stres jeste prvi korak neophodan za preduzimanje preventivnih, a po potrebi i terapijskih mera. Pošto se faktori koji izlažu dete riziku za zlostavljanje, zanemarivanje i druge nedaće poklapaju sa faktorima rizika za toksični stres, preporučuje se skrining tih činilaca: siromaštvo, nezaposlenost, socijalna izolacija, nizak obrazovni nivo, nekompletna porodica, nasilje u porodici odnosno među partnerima, mladi roditelji, kao i činilaca koji se odnose na roditelje, kao što su nizak stepen samopoštovanja, upotreba psihoaktivnih supstancija i depresija. Ovaj skrining može da se izvrši u toku rutinskih preventivnih pregleda od prve do treće godine života. Do sada nisu ustanovljeni specifični instrumenti za ovu namenu, ali se ubrzano radi na izradi takvih preporuka (2,16,17). Veoma važan naredni korak jeste uspostavljanje kriterijuma za kliničku dijagnozu toksičnog stresa koji će biti od velike pomoći u prevenciji i lečenju toksičnog stresa i njegovih doživotnih posledica (2).

Toksični stres nastaje zbog nedostatka *amortizera* koji će vratiti stresni odgovor na bazalni nivo te je stoga značajno da se imaju na umu preventivne mere koje promovišu pozitivne uticaje iz okruženja i interakcije sa podržavajućim negovateljem. Uputstva koja ohrabruju pozitivno roditeljstvo, osnažuju podršku porodici i izgrađuju otpornost pomažu da se razviju *amortizeri* potrebni za rukovanje stresom i za izbegavanje toksičnog stresa. Primer takvih preporuka su one koje je izdala Američka akademija za pedijatriju (18). Preventivne intervencije treba preduzeti samo kod dece kod koje je skriningom utvrđen rizik za NID. Značajne su preventivne mere kojima se povećava otpornost deteta prema stresu što predstavlja i pomoć negovatelju. Ublažavanje toksičnog odgovora na stres postiže se i fokusiranjem na stresore negovatelja i poboljšavanjem njegove sposobnosti da obezbedi stabilan, siguran i negujući odnos (19).

Integrativni pristup je od vitalnog značaja za prevenciju i lečenje toksičnog stresa u detinjstvu. Lečenje toksičnog stresa zahteva da se intervencije preduzmu na vreme, a ciljevi su da se ublaže stresori i individualni odgovor na stresore, da se minimizuje vulnerabilnost a da se ojača otpornost. Efekti toksičnog stresa su široko rasprostranjeni i obuhvataju, osim pojedinca i porodice i zajednicu i tiču se i zdravstvene zaštite na nacionalnom nivou. Stoga je i terapijski pristup stratifikovan na isti način ? od individualnog, porodičnog i nivoa zajednice, do nacionalnog nivoa (19).

Literatura:

1. Shonkoff JP, Garner AS: The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics* 2012;129:e232-e246.
2. Bucci M, Marques SS, Oh D, Harris NB. Toxic stress in childhood and adolescence. *Adv Pediatr* 2016;63:403-428.
3. Bogdanović R. Kako se uticaji socijalne sredine ugrađuju u biološku strukturu organizma. *Pedijatrijska škola Srbije, XIX seminar. Zbornik predavanja. Udruženje pedijatara Srbije, Beograd: 2016;3-29.*

4. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The adverse childhood experience ACE) study. *Am J Prev Med* 1998; 14:245-258.
5. Brown DW, Anda RF, Tiemeier H, et al. Adverse childhood experiences and the risk of premature mortality. *Am J Prev Med* 2009;37:389-96.
6. Burke NJ, Hellman JL, Scott BG, et al. The impact of adverse childhood experiences on an urban pediatric population. *Child Abuse Negl* 2011;350:408-13.
7. Karlen J, Luduvigsson J, Hedmark M, et al. Early psychosocial exposures, hair cortisol levels, and disease risk. *Pediatrics* 2015;135:e1450-7.
8. Hughes K, Bellis M, Hardcastle KA, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017; 2:e356-66.
9. Oh DL, Jertman P, Marques SS, et al. Systemic review of pediatric health outcomes associated with childhood adversity. *BMC Pediatr* 2018;18:83.
10. Ellis BJ Boyce WT. Biological sensitivity to context. *Curr Dir Psychol Sci* 2008;17:183-7.
11. Đorđević DM, De Lika S, Pešić BČ: Stres. U: Pešić BČ (ured.) Patofiziologija. Medicinski fakultet. Beograd:2015;25-33.
12. Johnson SB, Riley AW, Granger DA, et al. The science of early life toxic stress for pediatric practice and advocacy. *Pediatrics* 2013;131:319-327.
13. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1168:190-222.
14. Danese A, McEwen BS. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Psychol Behav* 2012; 106:29-39.
15. Garner AS. Home visiting and the biology of the toxic stress: opportunities to address early childhood adversity. *Pediatrics* 2013; 132:S65-S73.
16. American Academy of Pediatrics. Early childhood adversity, toxic stress, and the role of the pediatrician: translating developmental science into lifelong health. *Pediatrics* 2012;129:e224-e231.
17. Shonkoff JP, Boyce WT, McEwan BS. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. *JAMA* 2009;301:2252-9.
18. Flaherty EG, Stirling J. The Committee on child abuse and neglect: The pediatrician's role in child maltreatment prevention. *Pediatrics* 2010;126:833-41.
19. Franke HA. Toxic stress: effects, prevention, and treatment. *Children* 2014;1:390-402.