

Roztroušená skleróza mozkomíšní, těhotenství, mateřství a kojení

Multiple sclerosis, pregnancy, maternity, and breastfeeding

Souhrn

Početí, těhotenství a porod jsou podle současných poznatků považovány za imunitní fenomén. V průběhu těchto fyziologických procesů je změněna lokální i systémová imunitní odpověď těhotné ženy tak, aby byl tolerován plod, který je ve smyslu transplantační imunologie semiallograft. Tolerance a fyziologického vývoje plodu je dosaženo rozsáhlými změnami imunitní reaktivity v průběhu těhotenství. Ty zahrnují přesmyk od reaktivity subsetu Th1 k reaktivitě subsetu Th2. Lokálně i systémově je zvýšen podíl subsetu Treg T lymfocytů. Není tedy překvapením, že fyziologické těhotenství u většiny nemocných žen s RS navozuje remisi, protože v patogenezi RS se uplatňuje poškozující zánět, který je podmíněn zesílenou aktivitou subsetů Th1 a Th17 spolu se snížením aktivity Treg T lymfocytů. Přirozený porod můžeme vnímat jako fyziologickou zánětlivou reakci ukončující toto období a vede k navození běžné imunoreaktivity, která je u nemocných s RS často spojena s relapsem onemocnění. Změny imunoreaktivity souvisí se změnami hormonálních regulací. Nezbytnou podmínkou optimálního vývoje v časném období po narození je kojení. Pouze mateřské mléko obsahuje látky stimulující všechny funkce kojence. Klinické studie prokázaly, že výlučné kojení je prospěšné jak pro dítě, tak pro matku. Hormonální změny s ním související tlumí poškozující zánět u nemocných s RS.

Abstract

Conception, pregnancy and delivery are recognized today as an immune phenomena. Both local and systemic immune responses in pregnant woman are downregulated during these physiological processes to tolerate the fetus as the fetus is displaying the characteristics of a semiallograft in the context of transplantation immunology. This tolerance and physiological development of the fetus is achieved by the complex changes of immune reactivity during pregnancy. These include the switch from Th1 reactivity to Th2 reactivity. The number and activity of Treg T cells are increased. It is not surprising that physiological pregnancy in the majority of females suffering from MS induces remission of the disease as abnormal inflammation in MS patients is Th1 and Th17 T cell regulator subset driven together with a decrease in Treg T cells activity. The physiological delivery could be recognized as the physiological inflammatory reactivity terminating pregnancy which is followed by the subsequent switch to the preconception immune reactivity frequently associated with the exacerbation of MS. The profound changes in individual immune reactivity are accompanied by substantial changes in hormonal regulation. Breastfeeding is irreplaceable for optimal and proper development of the baby in the early period after birth. Only breast milk contains the whole spectrum of substances supporting all functions of the infant. Clinical studies have shown that exclusive breastfeeding is beneficial for both the baby and the mother. The hormonal changes during breast feeding are positively modulating the inflammation in females with MS.

Práce byla podpořena Univerzitou Karlovou, Lékařskou fakultou v Hradci Králové.
Projekt č. PROGRES Q40/10

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

O. Zapletalová¹, J. Krejsek²

¹ Neurologická klinika FN Ostrava a LF OU Ostrava

² Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové



prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.
Ústav klinické imunologie a alergologie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: jan.krejsek@fnhk.cz

Přijato k recenzi: 11. 6. 2018

Přijato do tisku: 7. 3. 2019

Klíčová slova

roztroušená skleróza mozkomíšní – těhotenství – kojení – imunoreaktivita

Key words

multiple sclerosis – pregnancy – breastfeeding – immunoreactivity

Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní je charakterizována jako zánětlivá a neurodegenera-

tní onemocnění struktur CNS. Podle současného názoru sehrává v patogenezi RS rozhodující úlohu poškozující zánět. Ten je

výsledkem zatím v komplexu nepopsatelných proměnných, které zahrnují jistou genetickou predispozici a jsou ovlivněny bez-

početnými faktory vnitřního i vnějšího prostředí. Ty rozhodnou o narušení tolerance struktur CNS, která je příčinou vzniku a rozvoje poškozujícího zánětu u nemocných s RS. Poškozující zánět u nemocných s RS vykazuje i přirozeně značnou dynamiku, ve které se přinejmenším u nemocných s remitující relabující formou RS střídají období zvýšené intenzity onemocnění s obdobími spontánní remise. Tato přirozená dynamika poškozujícího zánětu u nemocných s RS je dále pozitivně ovlivněna léčebnými prostředky. Je zřejmé, že situace, kterým je nemocný s RS v životě vystaven, významně ovlivňuje charakteristiky poškozujícího zánětu. Pozitivní ovlivnění kvality života, kterého je dosaženo u většiny nemocných léčebnými zásahy, vede u žen trpících RS v reprodukčním věku ke stále častějším úvahám, zda otěhotnět, a pokud ano, jak postupovat v časném období po porodu, aby bylo minimalizováno riziko exacerbace onemocnění. Tyto úvahy jsou zcela legitimní, protože samotné početí, a zvláště pak těhotenství, porod a období po narození, kdy se matka intenzivně stará o dítě a případně ho kojí, mají významný vliv na imunitní systém zdravých žen. Je pochopitelné, že u nemocných je vliv těchto okolností ještě zesílen.

Podle současného konceptu zaujímají klíčové postavení v poškozujícím zánětu u nemocných s RS imunoregulační subsety T lymfocytů. Aktivita subsetů Th1 a Th17 je u nich abnormálně zesílena. Regulační působení subsetů Treg a Th2 je naopak nedostatečné. Těhotenství zásadním způsobem ovlivňuje celkovou imunitní reaktivitu ženy. Během těhotenství jsou na přechodnou dobu fyziologicky omezeny právě aktivity subsetů Th1 a Th17 a naopak akcentovány aktivity subsetu Treg, aby matka tolerovala plod, který je z pohledu transplantační imunologie semialograft. Pokud by nedošlo k těmto regulačním změnám a mnoha dalším adaptačním reakcím v rámci zánětlivé reaktivity těhotné ženy, byl by plod odhojen. Samotný porod je zprostředkován změnami imunitní, zánětlivé reaktivity. V několikaměsíčním období po narození dítěte se vrací funkce imunitního systému ženy k výchozímu stavu. To je navíc akcentováno také hormonálními proměnami, které nakonec vedou k obnovení ovulačního cyklu. Všechny tyto proměny se zásadní měrou odrážejí ve zdravotním stavu ženy, která je zdravá, a jsou násobně akcentovány u žen s RS [1].

Ženské pohlavní hormony – významné modulatory imunity

Evolučním cílem je zajistit vznik nového života. Pohlavní hormony zásadně regulují vývoj a funkce rozplodovacího ústrojí ženy. Těhotenství, porod a laktace obecně představují pro ženu obrovskou zátěž. Zvyšují i riziko infekčních komplikací, na které se musí imunitní systém těhotné ženy adaptovat. Realizuje se prostřednictvím vzájemných interakcí mezi imunitní soustavou a soustavou neuroendokrinních regulací zprostředkovaných cytokiny, hormony a dalšími mediátory. Buněčný substrát těchto soustav je vybaven receptory pro vzájemné sdílení těchto signálů. Dále se omezíme na vybrané mechanismy, kterými ženské pohlavní hormony modulují imunitní soustavu.

Během těhotenství nastává mnoho změn, jež mohou být odpovědné za imunologickou modulaci průběhu RS. Zásadní jsou vztahy mezi hormonálními a imunologickými okruhy a mechanismy. Existují významné důkazy, že estrogény, progesteron a testosteron kontroly průběh a patologii RS [2]. Nutno zdůraznit nárůst hladiny hormonů – jde především o vzestup estrogenů (estriol [E3], β -estradiol) a progesteronu. Nárůst hladin začíná již brzy po otěhotnění s vrcholem v III. trimestru. I další hladiny hormonů jako kortizolu, testosteronu se mění, i když vzestup není tak nápadný. Předpokládá se, že estrogény mají také neuroprotektivní účinek a mohou hrát roli v ochraně plodu k přežití fetu a působit protektivně v rozvíjejícím se mozku plodu [3]. Estrogény několika cestami regulují přepis podstatné části našeho genomu, ovlivňují epigenetické mechanismy regulující transkripci, modifikují proteiny a regulují buněčné signální dráhy. Toto působení estrogenů je detailně popsáno. Estrogény tlumí vazbou na své receptory intratymové vyžrávání T lymfocytů. Snižují expresi specifického transkripčního faktoru AIRE (z angl. autoimmune regulator) v epitelových buňkách thymu. Transkripční faktor AIRE je klíčový v procesech předkládání autoantigenů vyžrávajícím T lymfocytům v procesu indukce tolerance vlastního. Jedná se především o odstranění autoreaktivních klonů T lymfocytů cestou negativní selekce. Snižovaná exprese AIRE indukovaná estrogény by mohla alespoň z části vysvětlit fakt, že ženy mají, v porovnání s muži, významně zvýšenou náchylnost ke vzniku a rozvoji autoimunitních imunopatologických onemocnění [4].

Estrogény zvyšují funkční polarizaci T lymfocytů do subsetu Th1, který produkuje jeden z nejvýznamnějších regulačních prvků

obraného i poškozujícího zánětu – interferon gamma (INF γ). Zesilují rovněž polarizaci do subsetu Th17. V průběhu těhotenství je hladina estrogenu snížena a k jejímu postupnému zvyšování dochází v posledním trimestru. Vycházíme-li z faktu, že poškozující zánět u nemocných s RS je způsoben abnormálně zesílenou aktivitou subsetů Th1 a Th17, lze touto dynamikou estrogenů vysvětlit obranný vliv těhotenství na aktivitu onemocnění RS i vysoké riziko relapsu postpartum.

Estrogény rovněž tlumí diferenciaci B lymfocytů. Naproti tomu však zesilují tvorbu protilátek a izotypové přepnutí syntézy imunoglobulinů. Zesilují rovněž aktivaci B lymfocytů, tvorbu cytokinu nutného pro aktivaci a přežívání B lymfocytů označovaného jako BAFF (B-cell activating factor). Estrogény tlumí apoptózu autoreaktivních B lymfocytů, a tak prodlužují jejich přežívání. O dopadu vlivu estrogenů na funkce B lymfocytů u nemocných s RS máme zatím v porovnání s T lymfocyty pouze omezené znalosti. Podíl B lymfocytů v patogenezi RS byl prokázán teprve v nedávné minulosti.

Lze shrnout, že estrogény působí převážně imunostimulačně. Vliv progesteronu na imunitní systém je opačný. Progesteron tlumí imunitní odpověď prostřednictvím receptorů, které se nacházejí v buněčném substrátu imunity. Progesteron zesiluje funkční polarizaci T lymfocytů do subsetu Th2, který je antagonistický aktivitě subsetu Th1. Indukuje také polarizaci do subsetu Treg. T lymfocyty subsetu Treg považujeme obecně za homeostatický prvek zánětlivé odpovědi. Cíleně regulují aktivitu subsetu Th17. Hladina progesteronu se v průběhu těhotenství zvyšuje a po porodu prudce klesá. Její průběh je do určité míry inverzní dynamice estrogenů. To dobře zapadá do našich představ, jak je imunitní systém v průběhu těhotenství a po porodu hormonálně regulován. Implikuje to i dynamiku klinických změn, které přináší těhotenství a období po porodu do přirozeného průběhu RS [5].

Ženské pohlavní hormony – steroidy, E3, β -estradiol a progesteron, inhibují aktivitu NO-syntázy, což snižuje míru syntézy prozánětlivých cytokinů TNF α a INF γ aktivovanou mikroglií. Estriol a progesteron v pozdním těhotenství efektivně působí přes inhibici NO. Předpokládá se, že jde o významný mechanismus odpovědný za pokles tíže/aktivity RS ve 2. a 3. trimestru těhotenství [6]. Placentou derivovaný E3 rychle stoupá, jeho hladina se mnohonásobně zvyšuje v průběhu ges-

tačních týdnů. Z úrovně před těhotenstvím (0,2 ng/ml) stoupá až na 10 ng/ml. Narůstají i hodnoty placentou produkovaného progesteronu a hormony mohou přímo působit na funkci imunitních buněk přes signalizaci na progesteronové a estrogenové receptory. Protizánětlivý efekt těchto hormonů i testosteronu jsou velmi dobře dokumentovány ve studiích na zvířecích modelech. Proto zřejmě nastává výrazný pokles aktivity RS během II. a III. trimestru. Po porodu vzhledem k rychlému poklesu hladin hormonů je možný návrat k předchozí frekvenci relapsů nebo ke zvýšené aktivitě RS. V této fázi hraje velký význam poporodní hladina prolaktinu (PRL), která je udržována výhradním kojením.

Těhotenství – imunitní fenomén

Zatím nemáme jednoznačné vysvětlení pro epidemiologicky dobře doloženou skutečnost, že prakticky všechna imunopatologická onemocnění postihují ve vyšší míře ženy. Je známo, že změny hormonálního spektra v průběhu ovulačního cyklu mají vliv na imunitní systém. Významnou úlohu zde hraje fluktuace progesteronu. Dynamiku vykazují T lymfocyty subsetu Treg a uterinní NK (z angl. natural killer) buňky (uNK), jejichž počet kulminuje v luteální fázi v souvislosti s přípravou na implantaci embrya.

Rovněž na početí má zásadní vliv imunitní systém, především imunitní mechanismy lokalizované v děložním krčku a děloze. Seminální tekutina obsahuje celé spektrum chemicky odlišných substancí, které mají imunomodulační účinky. Potlačují imunitní reaktivitu, zvláště v děložním krčku, kde omezují cytotoxické funkce makrofágových elementů. V děloze připravují podmínky pro úspěšnou implantaci. Mimo jiné potlačují cytotoxickou aktivitu uNK buněk, cytotoxických CD8⁺ T lymfocytů a subsetu Th1 pomocných CD4⁺ T lymfocytů. Seminální tekutina obsahuje i značné množství cytokinů. Klíčové je obsah regulačního růstového faktoru (transforming growth factor β ; TGF β).

Pro udržení a rozvoj těhotenství je klíčové rozhraní mezi matkou a plodem. Podstatnou úlohu zde hrají molekuly HLA, kde na povrchu trofoblastových buněk jsou exprimovány atypické HLA molekuly I. třídy HLA-E a HLA-G. Ty mají velmi omezený polymorfismus a slouží jako ligandy pro inhibiční receptory uNK buněk. Uterinní NK buňky jsou nejpočetnější populací imunitních buněk v endometriální tkáni. Zásadní proměny v tomto substrátu přirozené imunity mů-

žeme nalézt i při analýze periferní krve těhotných žen. Podstatný význam pro udržení plodu mají T lymfocyty subsetu Treg. Nesou fenotyp CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺. Mohou se diferencovat lokálně pod vlivem přímého kontaktu s antigenem. Tyto regulační T lymfocyty označujeme jako iTreg. Je prokázáno, že Treg T lymfocyty na rozhraní matka a plod jsou indukovány právě lokálně. Podstatnou úlohu v jejich polarizaci sehrávají deciduální dendritické buňky, které tvoří svou povahou tolerizační mikroprostředí. Počet Treg od počátku gravidity významně stoupá nejenom lokálně, ale i v periferní krvi matky. Maxima dosahuje ve II. trimestru a poté počet Treg postupně klesá až k porodu. Po něm se vrací do normálních hodnot netěhotných žen. Současně s nárůstem počtu Treg v průběhu gravidity klesá lokálně počet T lymfocytů subsetu Th17. Ochranu plodu proti aktivovaným efektorovým T lymfocytům matky zajišťuje zvýšená exprese proapoptické molekuly FasL. Tkáně plodu jsou chráněny proti poškození aktivovaným komplementovým systémem matky. Exprimují ve zvýšené míře regulační proteiny – např. CD59, protektin. K nastavení optimální úrovně imunotolerance na rozhraní matky a plod napomáhá pravděpodobně i fetální chimérizmus, kdy dochází k přenosu buněk z matky na plod a obráceně. Jsou detekovatelné u převážné většiny těhotných žen po 6. týdnu těhotenství a jejich počet se postupně zvyšuje až k porodu. Přenesené buňky přežívají v těle matky i plodu dlouho po porodu. Jejich vliv na individuální imunitní reaktivitu ženy není zatím znám [4,7].

Porod jako zánětlivá reakce

Dlouho převládal názor, že těhotenství a porod je hormonálně řízený proces. Dnes je porod jednoznačně vnímán jako zánětlivý proces. Ve III. trimestru je postupně oslabována imunotolerance na rozhraní matky a plodu. To má za následek usnadněný přístup prozánětlivých buněčných elementů a zánětlivých mediátorů do dělohy. Zdá se, že spouštěcím mechanismem celého porodu jsou plodové obaly a placenta. Zde dochází k postupné senescenci, stárnutí tkání, které je provázáno uvolňováním signálních damage-associated molecular patterns (DAMP). Na ty reagují buněčné struktury vrozené imunity tvorbou prozánětlivých cytokinů, zvláště IL-1 β a TNF α . Ty tvoří makrofágy subsetu M1. Kromě zmíněných pluripotentních prozánětlivých cytokinů jsou ve zvýšené míře tvořeny také chemotaktické pú-

sobky, chemokiny. Po gradientu chemokinů jsou do prostoru plodových obalů a placenty přitahovány další imunokompetentní buňky, především granulocyty a T lymfocyty subsetů Th1 a Th17. Zánětlivá reakce je postupně zesilována a homeostatické působení T regulačních T lymfocytů je oslabeno. Je zřejmé, že v období před porodem a po něm kulminuje aktivita subsetů Th1 a Th17, které považujeme za podstatné v patofyziologii RS. Není tedy překvapením, že k relapsům, případně progresi onemocnění u žen s RS dochází v krátkém časovém období po porodu. Naopak imunoregulační a homeostatické mechanismy, které fyziologicky zajišťují těhotenství, tlumí poškozující zánět u nemocných s RS. To vysvětluje klinicky dobře doložený fakt, že těhotenství je obvykle spojeno se stabilním klinickým průběhem u nemocných s RS nebo navozuje remisi [8].

Období postpartum a kojení

Zajištění potřeb dítěte v prvních měsících po narození představuje pro každou matku mimořádnou zátěž jak po stránce fyzické, tak po stránce psychické. Péče je obvykle spojena se spánkovou deprivací. Mění se potravní návyky. Je menší prostor pro individuální organizaci vlastního denního programu, která má pro nemocné s RS mimořádný význam. S ohledem na ontogenetický vývoj imunitní reaktivity novorozence a kojení je naprosto klíčové kojení. Pouze mateřské mléko poskytuje přímé protektivní faktory v podobě sekrečních imunoglobulinů IgA biologicky aktivních peptidů a dalších látek, které přispívají k ochraně novorozence zprostředkované transplacentárně přenesenými protilátkami třídy IgG. Biologicky aktivní látky přítomné v mateřském mléce, vč. buněčných elementů matky, určují charakteristiky imunitní odpovědi dítěte a ovlivňují všechny ukazatele celoživotně. Za klíčové jsou v tomto ohledu považovány prebiotické oligosacharidy, které se ve vysoké koncentraci a velké pestrosti vyskytují pouze v mateřském mléce. Prebiotické oligosacharidy nejsou bezprostředně stravitelné pro člověka. Představují však nenahraditelný podnět zajišťující vytvoření normální střevní mikrobioty. Dynamika osídlení trávicí trubice v časných obdobích po narození je přesně popsána. Za fyziologických podmínek při fyziologickém porodu porodními cestami představují první kolonizační vlnu mikroorganismy poševní mikrobioty matky. U kojeného dítěte dochází k rychlému vymí-

zení tohoto primárního osídlení. Nahrazeny jsou po celé období, kdy je dítě kojeno, bakteriemi mléčného kvašení, především z rodů *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. Tato přirozená mikrobiota kojeného dítěte zajišťuje vyvrátání střevní sliznice, posiluje bariérové funkce střevní sliznice. Její přítomnost pozitivně moduluje slizniční i systémovou imunitu člověka.

K dispozici jsou nezpochybnitelná epidemiologická data, která dokládají, že kojení je ničím nezastupitelným faktorem určujícím fyziologickou individuální imunitní reaktivitu. Délka kojení je velmi individuální. Neexistuje obecná shoda ani doporučení, jak dlouhé by kojení mělo být. V našich podmínkách se můžeme shodnout, že délka kojení cca 8–10 měsíců pokrývá kritické období nutné pro nastavení homeostatických mechanismů v imunitním systému. Delší doba kojení jistě není na závadu, nepředstavuje však zásadní dodatečný benefit pro dítě. Představuje však jednoznačně zvýšenou zátěž pro matku, což může být kontra-produktivní u matek trpících RS. Zatímco není shoda na potřebné délce trvání kojení, je nově dosaženo jednoznačného konsenzu, že kojenému dítěti musí být ne dříve než po ukončení 4. měsíce života, a ne později než v 6. měsíci zařazena pevná strava. V tomto období se totiž na střevní sliznici otvírá tzv. tolerizační okno. Postupná přiměřená expozice potenciálně antigenním složkám potravy zajistí slizniční i systémovou toleranci těchto podnětů a má i obecný pozitivní vliv na regulaci imunitní soustavy. Toto doporučení je doloženo důkazy. Neopodstatněné dřívější či pozdější zařazení pevné stravy je kontra-produktivní s ohledem na vývoj individuální imunitní reaktivity [9].

Donedávna jsme neměli relevantní data, jaký vliv má kojení na pacientky s RS. Podle původních názorů bylo kojení považováno z pohledu vývoje dítěte za pominutelné a z pohledu matky s RS za rizikové. Není tomu tak. O významu kojení pro fyziologický vývoj dítěte nejsou žádné pochyby. Navíc výsledky některých klinických studií ukazují, že vylučné kojení snižuje aktivitu onemocnění RS a snižuje riziko relapsů. Musí se však jednat o intenzivní vylučné kojení, kdy dítě není dokrmováno [10]. Vysvětlení pozitivního efektu kojení na aktivitu poškozujícího zánětu je nacházeno především v hormonálních změnách, které kojení vyvolává. Kojící ženy si udržují vysokou hladinu PRL, hladina luteinizačního hormonu je nízká a nekolísa. Je dosaženo nízkých (postmenopauzálních)

hladin estradiolu a progesteronu. Výsledkem je laktační amenorea [11].

Klíčová úloha v těchto změnách je přičítána PRL. Hraje významnou roli v řízení řady biologických procesů, má vliv na vývoj mléčné žlázy. Jeho hlavní funkcí je zahájení a stimulace laktace. Během těhotenství dochází vlivem působení estrogenů k progresivnímu růstu koncentrace PRL. Po porodu dojde u nekojících matek k poklesu koncentrace PRL na normální hodnoty během 4–6 týdnů. U kojících matek je sekrece PRL vysoká a je stimulována přiložením kojenice k prsu. Je znám inhibující vliv PRL na sekreci gonadotropních hormonů, na funkci corpus luteum. PRL je produkován v adenohipofýze a je regulován z hypotalamu. Mimo to však je PRL vylučován extrapituitárními tkáněmi, vč. chorionu, T a B lymfocyty. „PRL-like imunoreaktivita“ je nalezena v četných oblastech CNS. PRL produkován hypofýzou může vstoupit do CNS cestou choroidálních plexů z komor a retrográdním tokem krve z hypofýzy do hypotalamu.

Prolaktin je zahrnut do množství fyziologických rolí vč. modulace imunitního systému, proliferace buněk a neuroregenerace [12] a může pozitivně podporovat neurogenezi v některých fyziologických a patologických podmínkách. Neurogeneze je u dospělé ženy také stimulována těhotenstvím, což snad podporuje adaptaci matky na potomka [13]. Další práce ukazují pozitivní korelaci mezi hladinou PRL a objemem bílé hmoty u nemocných s RS [14]. Čerstvé studie prokazují, že ženy s RS mají signifikantně vyšší hladinu PRL v séru a v likvoru ve srovnání se zdravými jedinci, muži s RS nebo pacienty s klinicky izolovaným syndromem. Koncentrace PRL nekorelovala s aktivitou nemoci nebo trváním RS. Byla nalezena pozitivní korelace mezi úrovní hladiny PRL u mužů i žen s RS relaps/remitující během relapsu proti zdravým [15]. Zhornitsky et al analyzovali 23 studií a uzavírají, že PRL je zvýšen u některých nemocných s RS, což je nejspíš dané dysregulací hypotalamohypofyzární osy následkem demyelinizace nebo neurodegenerace [16].

Mimo výše uvedené regenerativní, remyelinizační a homeostatické funkce je PRL spojen s imunostimulačním působením zatím nejvíce prokázaným *in vitro*. PRL může stimulovat aktivitu imunitních buněk při imunopatologii. Stimuluje makrofágy, které produkují více prozánětlivých cytokinů a chemokinů, podporuje zrání dendritických buněk. Má vliv na přežití a proliferaci lidských T lym-

focytů. V experimentech ovlivňuje aktivitu subsetu Treg T lymfocytů. Ze zkoumán vztah PRL k B lymfocytům. V experimentálních modelech bylo zjištěno, že hyperprolaktinémie mění aktivaci B lymfocytů, vede k jejich zvýšené diferenciaci, což se projevuje zvýšenou hladinou cirkulujících protilátek a depozicí imunoglobulinů.

Uvedená data vypovídají o tom, že PRL může u RS a experimentální autoimunitní encefalitidy hrát dvojí, a to protichůdnou roli. Jeho fyziologický efekt je výsledkem jemné rovnováhy mezi protektivním účinkem na CNS a stimulací imunitního systému. Na jedné straně může PRL poskytovat regenerační signály neuronům, oligodendrocytům a kmenovým buňkám, a tak podporovat obnovu CNS. Na druhé straně stimulací periferních imunitních buněk, zvláště T a B lymfocytů, může podpořit imunopatologickou reakci s negativním dopadem na CNS. Duální charakter působení PRL varuje před snahou manipulovat s hladinou PRL u RS. Problematiku kojení u matek s RS shrnuje většina autorů do okruhu experimentálních výsledků [17]. Klinické studie se zabývají bezpečností kojení u matek s RS a výsledky naznačují, že kojení je bezpečné, možné a dokonce prospěšné pro ženu s RS. O benefitu kojení pro dítě není žádných pochyb. Je nutné v praxi zvolit zcela individuální přístup. Kojení by však mělo být všeobecně podporováno i u matek s RS.

Naznačené změny v koncentracích hormonů mají také imunomodulační, ve své povaze protizánětlivé účinky. Snížení intenzity kojení, případně odstavení dítěte, vede v krátké době cca 2 měsíců k obnově menstruačního cyklu se všemi negativními důsledky na poškozující zánět [18].

Závěr

Onemocnění RS by již nemělo být překážkou pro převážnou většinu žen, které chtějí otěhotnět. Tyto úvahy jsou legitimní, pokud přirozený průběh onemocnění je natolik pozitivně ovlivněn léčebnými zásahy, že zdravotní stav ženy se blíží normálu. Úvahy o případném těhotenství musí být sdíleny s ošetřujícím lékařem, neurologem. Je třeba uzpůsobit léčebné zásahy do poškozujícího zánětu a připravit plán, jak postupovat v průběhu těhotenství a v období několika měsíců po porodu. Pokud nejsou zásadní kontraindikace, dítě by mělo být kojeno mateřským mlékem s ohledem na zásadní benefity kojení jak pro dítě, tak pro matku. Na druhou stranu neplynou žádné zásadní vý-

hody z prodloužení kojení, které pro nemocné s RS představuje zátěž.

Literatura

1. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav* 2015; 5(9): e00362. doi: 10.1002/brb3.362.
2. Arias L. Hormonal and gender-related immune changes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2015; 132(199): 62–70. doi: 10.1111/ane.12433.
3. Houtchens MK, Kaplan TB. Reproductive issues in MS. *Semin Neurol* 2017; 37(6): 632–642. doi: 10.1055/s-0037-1608925.
4. Krejssek J, Andrýs C, Krčmová I. *Imunologie člověka*. 1. vyd. Hradec Králové: Garamon 2016.
5. Moulton VR. Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. *Fron Immunol* 2018; 9: 2279. doi: 10.3389/fimmu.2018.02279.
6. Voskuhl R, Momtazee C. *Neurotherapeutics* 2017; 14(4): 974–987. doi: 10.1007/s13311-017-0562-7.
7. Hellwig K. Pregnancy in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2014; 72 (Suppl 1): 39–42. doi: 10.1159/000367640.
8. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(3): 198–210. doi: 10.1177/1756285616631897.
9. Holmoy T, Torkildsen O. Family planning, pregnancy and breastfeeding in multiple sclerosis. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136(20): 1726–1729. doi: 10.4045/tidsskr.16.0563.
10. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S et al. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol* 2015; 72(10): 1132–1138. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1806.
11. Langer-Gould A, Smith JB, Hellwig K et al. Breastfeeding, ovulatory years, and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2017; 89(6): 563–569. doi: 10.1212/WNL.0000000000004207.
12. Gregg C, Shikar V, Larsen P et al. White matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS. *J Neurosci* 2007; 27(8): 1812–1823. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4441-06.2007.
13. Shingo T, Gregg C, Enwere E et al. Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science* 2003; 299(5603): 117–120. doi: 10.1126/science.1076647.
14. De Giglio L, Marinelli F, Prosperini L et al. Relationship between prolactin plasma levels and white matter volume in women with multiple sclerosis. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 732539. doi: 10.1155/2015/732539.
15. Moshirzadeh S, Ghareghozli K, Harandi AA et al. Serum prolactin level in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis during relapse. *J Clin Neurosci* 2012; 19(4): 622–623. doi: 10.1016/j.jocn.2011.07.032.
16. Zhornitsky S, Yong VW, Weiss S et al. Prolactin in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19(1): 15–23. doi: 10.1177/1352458512458555.
17. Costanza M, Pedotti R. Prolactin: friend or foe in central nervous system autoimmune inflammation? *Int J Mol Sci* 2016; 17(12): pii: E2026. doi: 10.3390/ijms17122026.
18. Langer-Gould A, Beaber BE. Effects of pregnancy and breastfeeding on the multiple sclerosis disease course. *Clin Immunol* 2013; 149(2): 244–250. doi: 10.1016/j.clim.2013.01.008.

Soutěž o nejlepší práci publikovanou v časopise Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie

V roce 2019, stejně jako v předchozích letech, probíhá soutěž o nejlepší článek časopisu ČSNM. Zařazeny budou práce otištěné v číslech 2019/1–6. Vítěze vyberou členové redakční rady a bude vyhlášen u příležitosti 33. Českého a slovenského neurologického sjezdu v Praze.

Předem děkujeme všem autorům za zaslání příspěvků.