

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო  
უნივერსიტეტი  
მედიცინის ფაკულტეტი  
კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა

### **ხათუნა სოხაძე**

**„რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევები ქალებში  
ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმებით, მათი  
მართვის პრინციპები და მკურნალობის შედეგები“**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად  
წარმოდგენილი დისერტაციის ავტორეფერატი

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:  
**ჯენარო ქრისტესაშვილი**  
მედიცინის დოქტორი, პროფესორი

თბილისი  
2021



### **პრობლემის აქტუალობა:**

რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევები ქალებში მნიშვნელოვანი სამედიცინო და სოციალური პრობლემაა. მის ერთ-ერთ ხშირ მიზეზს წარმოადგენს ჰიპერპროლაქტინემია, რომლის სხვადასხვა ფორმების დიაგნოსტიკასა და სტრუქტურის დადგენას დიდი მნიშვნელობა აქვს შემდგომში რეპროდუქციული დარღვევების ადეკვატური და ეფექტური მკურნალობისთვის.

ჰიპერპროლაქტინემიის წილი რეპროდუქციული დარღვევების მქონე ქალებში 9-დან 17%-მდეა.

ცნობილია, რომ სისხლში პროლაქტინის დონის პათოლოგიური მომატება იწვევს არარეგულარულ მენსტრუაციებს, მენსტრუაციის არარსებობას, ანოვულაციას, ლუთეინური ფაზის უკმარისობას, უნაყოფობას, ორსულობის განმეორებით დანაკარგებს, ორსულობის გამოსავლის გაუარესებას. რეპროდუქციული დარღვევებიდან ჯერ კიდევ მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს როგორც ქალის უნაყოფობა, ასევე ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები. ეს უკანასკნელი წყვილებში გვხვდება 2%-დან 5%-მდე.

სისხლში პროლაქტინის როგორც პათოლოგიურად მომატებული, ასევე დაქვეითებული დონე - ჰიპოპროლაქტინემიაც, მიზეზობრივად დაკავშირებულია რეპროდუქციულ დანაკარგებთან. ბოლო დროის ლიტერატურულ მონაცემებში განიხილება აქტუალობა პრობლემის, რაც განპირობებულია ჰიპერპროლაქტინემიის გავრცელებითა და ჰიპოპროლაქტინემიის სიხშირის არასაკმარისად შესწავლით რეპროდუქციული დარღვევების

მქონე ქალებში.

ჰიპერპროლაქტინემიის როლი ორსულობის განმეორებით დანაკარგებში ბოლომდე არ არის დაზუსტებული. შესაძლო მექანიზმი არის ის, რომ პროლაქტინის მაღალი დონე მოქმედებს საკვერცხეების ფუნქციაზე, იწვევს რა ლუთეინური ფაზის ნაკლოვანებას, იწვევს ორსულობის შეწყვეტას, მის ვადამდე მიუტანლობას. ლუთეინური ფაზის დეფიციტის დროს მცირდება პროგესტერონის სეკრეცია, რაც მეტად მნიშვნელოვანია როგორც ენდომეტრიუმის სეკრეტორული გარდაქმნისათვის, ასევე ემბრიონის ნორმალური იმპლანტაციისა და ზრდისათვის.

პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში ჩატარებული მკურნალობის შემდეგ ორსულობის მართვა მუდმივად დისკუსიის საგანს წარმოადგენს. ბოლომდე არ არის შესწავლილი დოფამინის აგონისტების გამოყენებისას, მათი უარყოფითი ზეგავლენა ნაყოფის განვითარებასა და ორსულობის გამოსავალზე. მართალია, ბრომოკრიპტინი (არასელექტიური აგონისტი) განიხილება უსაფრთხოდ ორსულობის ადრეულ ეტაპებზე, მაგრამ არ არის ცნობილი მისი უსაფრთხოება მთელი ორსულობის მანძილზე. დღესდღეობით, არ არის საკმარისი მტკიცებულებები დოფამინის აგონისტებით მკურნალობის ეფექტურობის შესახებ ორსულობის გამოსავლის გაუმჯობესებასთან დაკავშირებით პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით. მწირია მონაცემები ორსულობის

მიმდინარეობის თავისებურებებისა და ორსულობის გამოსავლის შესახებ ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე ქალებში ჩატარებული მკურნალობის შემდეგ. დღემდე აქტუალობას არ კარგავს და ჯერ კიდევ ამოცანას წარმოადგენს რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევების მქონე ქალებში ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმების სტრუქტურისა და კლინიკო-ჰორმონული თავისებურებების დადგენა, ვინაიდან მეტად მნიშვნელოვანია ეტიოპათოგენეზურად დასაბუთებული მართვის პრინციპების შემუშავება მკურნალობის შედეგების გასაუმჯობესებლად.

მკვლევართა ნაწილი პირველადი ჰიპოთირეოზის დროს რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებს მეორადი ჰიპერპროლაქტინემიით ხსნის, თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ჰიპოთირეოზის დროს ყოველთვის არა აქვს ადგილი სისხლში პროლაქტინის დონის მომატებას.

საკითხი რეპროდუქციული ფუნქციის თავისებურებების შესახებ ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტ ქალებში იმსახურებს მეტ ყურადღებას შესწავლის, სამეცნიერო კვლევისა და განხილვის კუთხით.

### ***კვლევის მიზანი და ამოცანები:***

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე ქალებში, რეპროდუქციული დარღვევებით, კლინიკო-ჰორმონული თავისებურებების დადგენა და ეტიოპათოგენეზურად

დასაბუთებული მართვის პრინციპების შემუშავება.

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დაისახა შემდეგი ამოცანები:

1. ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმების სტრუქტურის დადგენა პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებით, საქართველოში;

2. კლინიკური, ჰორმონული და ინსტრუმენტული გამოკვლევების მაჩვენებლების თავისებურებების დადგენა პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით;

3. ჰორმონული სტატუსის შეფასება მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის შემდეგ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით.

4. პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმების შემთხვევებში პროლაქტინსა და სხვა ჰორმონებს (ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი, მალუთეინიზირებელი ჰორმონი, ესტრადიოლი, პროგესტერონი, თირეოიდული ჰორმონები, საერთო ტესტოსტერონი, თავისუფალი ტესტოსტერონი) შორის კორელაციების დადგენა ქალებში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებით;

5. მკურნალობის შედეგების შეფასება მენსტრუაციული ფუნქციის დარეგულირებისა და ორსულობის დადგომის მიხედვით პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე ქალებში

რეპროდუქციული დარღვევებით;

6. ორსულობის მიმდინარეობის თავისებურებებისა და ორსულობის გამოსავლის დადგენა, ჩატარებული მკურნალობის შემდეგ, პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით.

**კვლევის სიახლე:**

1. დადგინდა პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებით, ჰიპერპროლაქტინემიის ფორმების სტრუქტურა საქართველოში.

2. კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ საქართველოში, ქალებში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებით, პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სტრუქტურაში პრევალირებს იდიოპათური ჰიპერპროლაქტინემია; ხშირია პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემია, ხოლო თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის სიხშირე კი არის მცირე, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ჰიპერპროლაქტინემიის დიაგნოსტიკა ხდება დაავადების ადრეულ სტადიებზე.

3. პირველად ნაჩვენები იქნა, რომ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებით, მკურნალობის ეფექტურობა დამოკიდებულია პათოგენეზურად დასაბუთებული მკურნალობის ხანგრძლივობაზე.

4. კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით, დოფამინის აგონისტიტ მკურნალობის გაგრძელება ოვულაციის აღდგენის შემდეგ მინიმუმ 3 მენსტრუაციული ციკლის მანძილზე ორსულობის დადგომამდე (მცირე შემანარჩუნებელი დოზებით) და მკურნალობაში დიდროგესტერონის ჩართვა ამავე პერიოდსა (ლუთეინური ფაზის მხარდასაჭერად) და ორსულობის პირველ ტრიმესტრში, აუმჯობესებს ორსულობის გამოსავალს.

**კვლევის მასალა და მეთოდები:**

არარანდომიზირებული კონტროლირებადი კვლევა ჩატარდა რეპროდუქციული მედიცინის ცენტრ „უნივერსი“-ს, კლინიკა „მედიკლაბჯორჯია“-სა და კლინიკა „მედჰელსი“-ს ბაზებზე. კვლევაში ჩართული იყო 20-43 წლის ასაკის (საშუალო ასაკი  $29.94 \pm 4.59$ ) პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე 157 ქალი რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებით.

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმებს წარმოადგენდა:

1. პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემია;
2. იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემია;
3. თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემია;
4. რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციის დარღვევები (მენსტრუაციული ციკლის დარღვევები; უნაყოფობა ან/და



ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები);

5. ქალები, რომლებსაც კვლევაში ჩართვამდე ბოლო 6 თვის მანძილზე არ ჩატარებიათ ჰორმონული თერაპია;

6. ქალები, რომლებთანაც ჩვენს მიერ ჩატარებული მკურნალობით მიღებული იყო სპონტანური ორსულობა.

7. ასაკი 20-43 წწ.

კვლევაში არჩართვის კრიტერიუმებს წარმოადგენდა:

1. პოლიციისტური საკვერცხეების სინდრომის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემია;

2. ადრენო-გენიტალური სინდრომის (თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის) ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემია;

3. ფარმაკოლოგიური პრეპარატების მიღების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემია;

4. უნაყოფობის ან/და ორსულობის დანაკარგების ყველა სხვა ეტიოლოგიური ფაქტორი (ანატომიური, გენეტიკური, იმუნოლოგიური, ინფექციური, ენდოკრინოლოგიური და სხვ.), გარდა პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიისა.

5. ქალები, რომლებსაც კვლევაში ჩართვამდე ბოლო 6 თვის მანძილზე ჰქონდათ ჩატარებული ჰორმონული თერაპია;

კვლევაში ჩართული რეპროდუქციული დარღვევების მქონე ქალები დაიყო **3 ჯგუფად**: **I** – პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე 52 ქალი; **II** - იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე 96 ქალი; **III** - თავის ტვინის

ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე 9 ქალი (6 პაციენტი - მიკროპროლაქტინომით, 3 პაციენტი - მაკროპროლაქტინომის დიაგნოზით ჩატარებული ოპერაციული მკურნალობის შემდგომი ჰიპერპროლაქტინემიით).

**I ჯგუფი** თიროქსინით მკურნალობის კლინიკური და ლაბორატორიული ეფექტების დასადგენად დაიყო **2 ქვეჯგუფად**: **I** - 27 ქალი მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიით; **II** - 25 ქალი სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიით.

**II ჯგუფის** პაციენტები რეპროდუქციული დარღვევების მიხედვით დაიყო **3 ქვეჯგუფად**: **I** - 63 ქალი პირველადი უნაყოფობით; **II** - 15 ქალი ორსულობის განმეორებითი დანაკარგებით; **III** - 18 ქალი მეორადი უნაყოფობით: **ქვეჯგუფი A**: 7 ქალი ანამნეზში ფიზიოლოგიური მშობიარობით და **ქვეჯგუფი B**: 11 ქალი ანამნეზში 1 თვითნებური აბორტით.

II ჯგუფისთვის საკონტროლოდ განხილულ იქნა საარქივო მასალა - სამედიცინო ისტორიები ანამნეზში იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე 78 ორსული ქალის, რომელთაც მკურნალობა ბრომოკრიპტინით არ ჩაუტარებიათ უწყვეტად ორსულობამდე, შეწყვიტეს მისი მიღება ოვულაციის აღდგენისთანავე და არ მიუღიათ დიდროგესტერონი არც ორსულობამდე და არც ორსულობის დროს.

კვლევაში ჩართულ ყველა ქალთან შესწავლილ იქნა

ანამნეზური მონაცემები; ყურადღება გამახვილებულ იქნა მენსტრუაციული და რეპროდუქციული ფუნქციების თავისებურებებზე. ობიექტური მონაცემებიდან ყურადღება გამახვილებულ იქნა სხეულის მასის ინდექსზე (სმი), გალაქტორეაზე, დერმატოპათიებზე (აკნე, სებორეა, ჰირსუტიზმი). ყველა ქალთან ჩატარებულ იქნა გინეკოლოგიური გამოკვლევა.

იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდით (ELISA) სისხლის შრატში გამოკვლეულ იქნა ჰორმონები. მკურნალობის დაწყებამდე პროლაქტინის განსაზღვრა თითოეულ პაციენტთან ხდებოდა ორჯერადად. მენსტრუაციული ციკლის მე-2-3 დღეს გამოკვლეულ იქნა: პროლაქტინი (PRL) (ნორმალური მაჩვენებლის აღდგენამდე თვეში ერთხელ, შემდეგ - 3 თვეში ერთხელ), ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი (FSH), მალუთეინიზირებელი ჰორმონი (LH), ესტრადიოლი (E2), საერთო ტესტოსტერონი (TT), თავისუფალი ტესტოსტერონი (FT) (მკურნალობამდე საწყის ეტაპზე და პროლაქტინის დონის ნორმალიზების შემდეგ); პროგესტერონი - მენსტრუაციული ციკლის 21-ე -23-ე დღეს (მკურნალობამდე საწყის ეტაპზე და PRL-ის დონის ნორმალიზების შემდეგ). მკურნალობის დაწყებამდე ამენორეისა და ოლიგომენორეის შემთხვევებში ჰორმონალური კვლევა ზემოთ აღნიშნულ დღეებში ტარდებოდა მენსტრუაციის ინდუქციის შემდეგ; თირეოიდული ჰორმონების განსაზღვრა ხდებოდა ყოველ 3 თვეში ერთხელ.

მცირე მენჯის ღრუს ორგანოებისა და ფარისებრი

ჯირკვლის ულტრაბგერითი გამოკვლევა ტარდებოდა კვლევის აპარატით - Voluson E10. ოვულაციას ვადგენდით ულტრაბგერითი გამოკვლევით ფოლიკულის მონიტორინგის გზით.

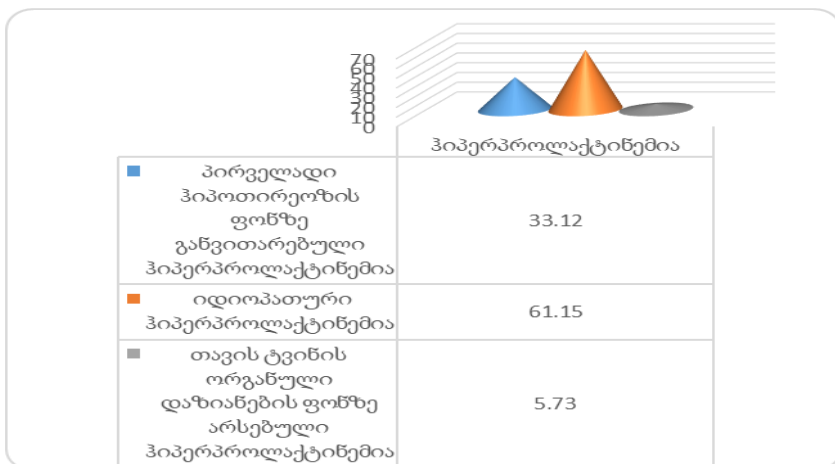
I ჯგუფში მკურნალობა ყველა შემთხვევაში ჩატარდა თიროქსინით ორსულობამდე და ორსულობის მანძილზე უწყვეტად, დინამიკაში დოზის კორექციით. იმ შემთხვევებში, როცა მიუხედავად ჰიპოთირეოზის მდგრადი კომპენსაციისა არ აღინიშნებოდა პროლაქტინის დონის ნორმალიზება, მკურნალობის სქემაში თიროქსინთან ერთად ხდებოდა დოფამინის აგონისტის (ბრომოკრიპტინის) ჩართვა ორსულობამდე.

II ჯგუფში მკურნალობა ჩატარდა ბრომოკრიპტინით უწყვეტად ორსულობის დადგომამდე. ოვულაციის აღდგენის შემდეგ, მინიმუმ 3 თვის მანძილზე, ბარიერული კონტრაცეფციის ფონზე, მკურნალობა დოფამინის აგონისტით გრძელდებოდა მცირე შემანარჩუნებელი დოზებით. ამავე პერიოდში ლუთეინური ფაზის მხარდასაჭერად, გამოყენებულ იქნა დიდროგესტერონი (დუფასტონი), რომლის მიღებაც გრძელდებოდა ორსულობის პირველ ტრიმესტრშიც.

III ჯგუფში მკურნალობა ჩატარდა ბრომოკრიპტინით ხანგრძლივად და უწყვეტად.

### ***კვლევის შედეგების განხილვა***

კვლევაში მონაწილეთა 33.12%-ს შეადგენდნენ I ჯგუფის პაციენტები, 61.15%-ს - II და 5.73%-ს - III ჯგუფის პაციენტები (იხ. დიაგრამა №1).



**დიაგრამა №1.** პაციენტების პროცენტული განაწილება სხვადასხვა ჯგუფებში პათოლოგიური პიპერპროლაქტინემიის ფორმების მიხედვით.

I ჯგუფში (n=52) ანამნეზში დროული მენარქე ჰქონდა ქალების 82.69%-ს (n=43), დაგვიანებული მენარქე - 17.31%-ს (n=9), ხოლო ნაადრევი მენარქე არ აღინიშნა არც ერთ შემთხვევაში. ოლიგომენორეას ადგილი ჰქონდა 57.69%-ში (n=30), ოლიგომენორეას - 23.08%-ში (n=12), მეორად ამენორეას 3.85%-ში (n=2). რეგულარული მენსტრუაციული ციკლი ჰქონდა პაციენტების 15.38%-ს (n=8), რომელთაგანაც ანოვულაცია აღენიშნებოდა 37.5%-ს (n=3), ხოლო ლუთეინური ფაზის უკმარისობა - 62.5%-ს (n=5); II ჯგუფში (n=96) ანამნეზში დროული მენარქე ჰქონდა ამ ჯგუფის ქალების 78.13%-ს (n=75), დაგვიანებული მენარქე - 21.87%-ს (n=21), ხოლო ნაადრევი მენარქე არ აღინიშნა არც ერთ შემთხვევაში. ოლიგომენორეა აღენიშნებოდა 73.96%-ს (n= 71), ოლიგომენორეა - 4.17%-ს (n=4), მეორადი ამენორეა 14.58%-ს

(n=14). რეგულარული მენსტრუაციული ციკლი ჰქონდა 7.29%-ს (n=7), რომელთაგანაც ანოვულაცია აღენიშნებოდა 71.43%-ს (n=5), ხოლო ლუთეინური ფაზის უკმარისობა - 28.57%-ს (n= 2); III ჯგუფში (n=9) დროული მენარქე ჰქონდა ამ ჯგუფის ქალების 77.78%-ს (n=7), დაგვიანებული მენარქე - 22.22%-ს (n=2); ოლიგოამენორეა ჰქონდა - 33.33%-ს (n=3), ხოლო მეორადი ამენორეა 66.67%- ს (n=6).

მეორადი ამენორეა სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო ხშირი აღმოჩნდა III ჯგუფში, სხვა ჯგუფებთან შედარებით ( $P_{1-2}<0.05$ ,  $P_{1-3}<0.001$ ,  $P_{2-3}<0.001$ ).

I ჯგუფში (n=52) პირველადი უნაყოფობა ჰქონდა 69.23%-ს (n=36), მეორადი უნაყოფობა - 26.92%-ს (n=14), ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები იყო 3.85%-ში (n=2); II ჯგუფში (n=96) პირველადი უნაყოფობა ჰქონდა ქალების 65.62%-ს (n=63), მეორადი უნაყოფობა - 18.75%-ს (n=18), ოგდ - 15.63%-ს (n=15); III ჯგუფში (n=9) პირველადი უნაყოფობა ჰქონდა ქალების 33.33%-ს (n=3), ხოლო მეორადი უნაყოფობა - 66.67 %-ს (n=6).

რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებიდან მეორადი უნაყოფობა სარწმუნოდ ხშირი იყო III ჯგუფში, სხვა ჯგუფებთან შედარებით ( $P_{1-2}>0.05$ ,  $P_{1-3}<0.05$ ,  $P_{2-3}<0.05$ ). ოგდ სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო ხშირი იყო II ჯგუფში, ვიდრე I ჯგუფში ( $P<0.05$ ).

კლინიკური მახასიათებლებიდან II ჯგუფში, სხვა ჯგუფებთან შედარებით, სარწმუნოდ ხშირად გამოვლინდა გალაქტორეა ( $P_{1-2}<0.05$ ,  $P_{1-3}>0.05$ ,  $P_{2-3}<0.05$ ) და აკნე ( $P_{1-2}<0.05$ ).

საკვლევ ჯგუფებში ჰორმონული მაჩვენებლების შესწავლამ გვიჩვენა, რომ მკურნალობის შემდეგ შეიცვალა როგორც PRL-ის, ისე სხვა ჰორმონების მაჩვენებლებიც (იხ. ცხრილები №1, №2, №3).

ჰორმონები	მკურნალობამდე (საწყის ეტაპზე) Mean±SD	მკურნალობისას (პროლაქტინის დონის ნორმალიზების შემდეგ) Mean±SD	P
PRL	51, 02 ± 7,26	11.75±3.86	0.0000
FSH	6.25±1.78	7.62±1.76	0.1001
LH	7.37±2.28	6.34±1.76	0.4782
E2	12.20±5.54	68.92±19.66	0.0000
TSH	10.48±4.41	2.55±0.65	0.0000
FT4	0.98±0.79	1.67±3.17	0.1485
Anti-TPO	29.80±34.96	12.29±10.45	0.0002
TT	0.27±0.17	0.19±0.14	0.0276
FT	0.92±0.45	0.52±0.37	0.0000
პროგესტერონი	3.15±1.27	17.75±3.69	0.0000

**ცხრილი №1.** ჰორმონული მაჩვენებლები პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში (n=52) მკურნალობამდე და მკურნალობის ფონზე

ჰორმონები	მკურნალობა მდე (საწყის ეტაპზე)  Mean±SD	მკურნალობის ფონზე(PRL-ის დონის ნორმალიზების შემდეგ) Mean ±SD	t-test	p
PRL	49.46±8.77	12.95±2.66	38.29	<0.0001
FSH	6.35±2.63	6.85±1.37	-1.73	0.0878
LH	6.57±3.37	6.51±0.89	0.17	0.8617
E2	13.59±6.19	71.23±12.06	-45.69	<0.0001
FT	0.96±0.53	0.70±0.42	4.04	0.0001
პროგესტერონ ო	3.06±1.17	17.36±2.96	-44.96	<0.0001

**ცხრილი №2.** ჰორმონული მახასიათებლები იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში (n=96) მკურნალობამდე და მკურნალობის ფონზე.



ჰორმონები	მკურნალობამდე (საწყის ეტაპზე) Mean±SD	მკურნალობისას(პროლაქტინის დონის ნორმალიზების შემდეგ) Mean±SD	p
PRL	98.54 ± 4.71	12.40±5.53	<0.0001
FSH	4.27±3.57	8.56±1.60	0.0764
LH	2.07±1.93	6.92±1.84	<0.0001
E2	6.51±7.04	64.0±16.75	<0.0001
TT	0.42±0.15	0.15±0.14	0.6271
FT	1.32±0.52	0.52±0.37	0.4067
პროგესტერონი	2.31±0.86	16.07±3.48	<0.0001

**ცხრილი №3.** ჰორმონული მახასიათებლები თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების (n=9) ჯგუფში მკურნალობამდე და მკურნალობის ფონზე.

ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით, პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემია აღენიშნებოდა 51.92%-ს (n=27), სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული

ჰიპერპროლაქტინემია - 48,08%-ს ( $n=25$ ). მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში PRL-ის საშუალო მაჩვენებელი საწყის ეტაპზე შეადგენდა 51,04 ნგ/მლ-ს (29.0 - 62.0), ხოლო სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში - 34,04 ნგ/მლ-ს (25.0-39.0).

თიროქსინით ჩატარებული მკურნალობის შედეგად, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებთან შედარებით, სარწმუნოდ სწრაფად მოხდა პროლაქტინის დონის ნორმალიზება ( $p=0.0000$ ), მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირება ( $p=0.0008$ ), ოვულაციის აღდგენა ( $p=0.0000$ ) და ორსულობის დადგომა ( $p=0.0000$ ).

პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში პროლაქტინის დონის ნორმალიზება, მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირება და ოვულაციის აღდგენა 88.9%-ში ( $n=49$ ) მოხდა მხოლოდ თიროქსინით უწყვეტად მკურნალობის ფონზე. ამ პაციენტებში PRL-ის საშუალო მაჩვენებელი სისხლის შრატში მკურნალობამდე, საწყის ეტაპზე, იყო 36,02 ნგ/მლ (30.0 - 49.0) და აღნიშნული მკურნალობით მისი ნორმალიზება მოხდა საშუალოდ 5 თვეში (4.0- 6.0).

პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული

ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში ქალების 11.1%-ში ( $n=3$ ) პროლაქტინის დონის ნორმალიზება, მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირება და ოვულაციის აღდგენა მიღწეულ იქნა თიროქსინის უწყვეტად მიღების ფონზე, მკურნალობაში, ბოლო 3 თვის მანძილზე დოფამინის აგონისტის ჩართვით. ამ შემთხვევებში, PRL-ის საშუალო მაჩვენებელი სისხლის შრატში მკურნალობამდე, საწყის ეტაპზე, იყო 61.02 ნგ/მლ (57.0 - 62.0) და აღნიშნული მკურნალობით მისი ნორმალიზება მოხდა საშუალოდ 10 თვეში (9.0 - 11.0).

იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფში PRL-ის ნორმალური მაჩვენებელი მკურნალობის დაწყებიდან აღდგა საშუალოდ  $3.78 \pm 1.58$  თვეში (2.0 - 5.0); მენსტრუაციული ციკლი დარეგულირდა საშუალოდ  $3.08 \pm 0.79$  თვეში (2.0 - 4.0); ოვულაცია აღდგა საშუალოდ  $5.85 \pm 1.60$  თვეში (3.0-7.0); სპონტანური ორსულობა მიღწეულ იქნა მკურნალობის დაწყებიდან საშუალოდ  $6.57 \pm 2.15$  თვეში (5.0-14.0).

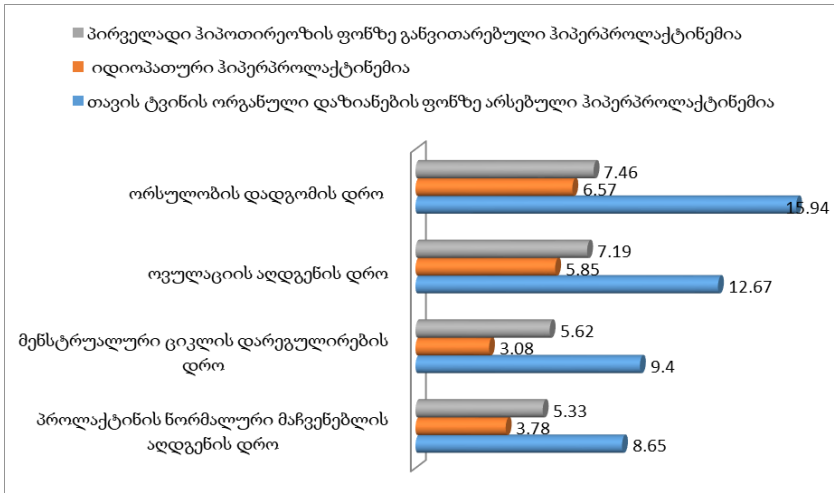
II ჯგუფის ქალებში ორსულობის გართულებებს შორის პრევალირებდა მოსალოდნელი ნაადრევი აბორტი. მას ადგილი ჰქონდა 11.45%-ში ( $n=11$ ); თვითნებურ აბორტს ადგილი ჰქონდა 3.12%-ში ( $n=3$ ). თვითნებური აბორტის მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი იყო საკვლევ ჯგუფში, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში ( $p < 0.001$ ). თვითნებური აბორტის ყველა შემთხვევა, როგორც საკვლევ, ისე საკონტროლო ჯგუფშიც, დაფიქსირდა ორსულობის პირველ ტრიმესტრში. დროული ფიზიოლოგიური

მშობიარობის სიხშირე საკვლევ ჯგუფში სარწმუნოდ მაღალი იყო, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში ( $p < 0.001$ ); ნაადრევ მშობიარობას კი ადგილი ჰქონდა მხოლოდ საკონტროლო ჯგუფში (იხ. ცხრილი №4).

ჯგუფები	N	თვითნებური აბორტი			ნაადრევი მშობიარობა	დროული მშობიარობა		
		I ტრიმ.	II ტრიმ.	სულ		ფიზიოლოგიური	საკეისრო კვეთა	სულ
საკვლევი	96	3(3.12%)	-	3(3.12%)	-	82(85.42)	11(11.46)	93(96.88%)
საკონტროლო	78	14(17.95%)	-	14(17.95)	3(3.85%)	54(69.23)	7(8.97%)	61(78.20%)
$\chi^2$		10.73		10.73	3.76	6.61	0.29	14.745
p		0.002		0.002	0.053	0.011	0.593	<0.001

**ცხრილი N4.** ორსულობის გამოსავალი შეფასება იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფსა და საკონტროლო ჯგუფში.

საკვლევ ჯგუფებს შორის თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებსა და იდიოპათური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებთან შედარებით, სარწმუნოდ გვიან მოხდა PRL-ის დონის ნორმალური მაჩვენებლის აღდგენა, მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირება, ოვულაციის აღდგენა და ორსულობის დადგომა ( $P1-2>0.05$ ,  $P1-3<0.05$ ,  $P2-3<0.05$ ).



**დიაგრამა №2.** მკურნალობის ეფექტები პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში.

ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ სამივე საკვლევ ჯგუფში ორსულობის გართულებებს შორის პრევალირებდა მოსალოდნელი ნაადრევი აბორტი და ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნებოდა ( $P1-2 >0.05$ ,  $P1-3 >0.05$ ,  $P2-3 >0.05$ ). თვითნებურ აბორტს I ჯგუფში ადგილი ჰქონდა 3.85 %-ში, II ჯგუფში - 3.12%-ში, ხოლო III-ში - 11.11%-ში.

ცოცხლადშობადობის მაჩვენებელი პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში იყო 96.15%, იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში - 96.88%, ხოლო თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში - 88.89%. ორსულობის გამოსავლის მიხედვით ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ აღინიშნებოდა ( $P1-2 >0.05$ ,  $P1-3 >0.05$ ,  $P2-3 >0.05$ ).

### **დასკვნები**

1. ქალებში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებით, ჰიპერპროლაქტინემიის სტრუქტურაში პრევალირებდა იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემია (61.15%). ხშირი იყო პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემია (33.12%), თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის შემთხვევათა სიხშირე იყო ყველაზე ნაკლები (5.73%).

2. კლინიკური მახასიათებლებიდან, იდიოპათიური

ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფში სარწმუნოდ ხშირად გამოვლინდა გალაქტორეა და აკნე, ხოლო თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში - მეორადი ამენორეა.

3. პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის დროს, ქალებში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებით, მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზი გამოვლინდა 51.92%-ში, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი - 48,08%-ში.

4. თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში დადგინდა PRL-ის სარწმუნოდ მაღალი და LH-ისა და E2-ის სარწმუნოდ დაბალი მაჩვენებლები. E2-ისა და პროგესტერონის მაჩვენებლები ყველა ჯგუფში იყო ნორმაზე დაბალი. TT-ის მაჩვენებელი ყველა ჯგუფში იყო ნორმის ფარგლებში.

5. პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფში PRL-ის, TSH-ისა და Anti-TPO-ს მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალი იყო რეფერენსულ მაჩვენებლებთან შედარებით. მანიფესტირებული და სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებს შორის არ იყო სარწმუნო სხვაობა ჰორმონული მაჩვენებლების მიხედვით, გარდა FT4-ისა, რაც სარწმუნოდ დაბალი იყო მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში.

6. პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე

განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში სარწმუნოდ მაღალი იყო ანტრალური ფოლიკულების ნორმალური რაოდენობის ფონზე დომინანტური ფოლიკულის არასრულფასოვანი მომწიფების სიხშირე და ანოვულაცია. თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით აღინიშნა ანტრალური ფოლიკულების მომწიფების პროცესის სრული არარსებობა ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობის დაქვეითების ფონზე.

7. მკურნალობის შედეგად პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე მეორედ განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფში სარწმუნოდ შემცირდა PRL-ის, TSH-ის, Anti-TPO-ს მაჩვენებლები, სარწმუნოდ გაიზარდა E2-ისა და პროგესტერონის მაჩვენებლები. FT4-ის მაჩვენებელი სარწმუნოდ გაიზარდა მანიფესტრებული ჰიპოთირეოზის მქონე ქალებში. იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფში აღინიშნა PRL-ის დონის სარწმუნო დაქვეითება და E2-ისა და პროგესტერონის დონის სარწმუნო მატება. თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში სარწმუნოდ შემცირდა PRL-ის და გაიზარდა LH-ის, E2-ისა და პროგესტერონის მაჩვენებლები.

8. პათოგენეზურად დასაბუთებული მკურნალობის ჩატარების შედეგად, ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით, ხდება როგორც PRL-ის,



ასევე სხვა ჰორმონების ნორმალიზება, რეგულარული მენსტრუაციული ციკლისა და ოვულაციის აღდგენა, ორსულობის მიღება.

შედეგების მიღწევა სარწმუნოდ ნაკლებ დროში მოხდა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში და სარწმუნოდ გვიან - თავის ტვინის ორგანული დაზიანების მქონე პაციენტების ჯგუფში.

პირველადი ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტების 88.9%-ში შედეგი დადგა თიროქსინით უწყვეტად მკურნალობის ფონზე, 11.1%-ში, მიუხედავად თიროქსინით ჩანაცვლებითი თერაპიით მიღწეული ჰიპოთირეოზის მდგრადი კომპენსაციისა, არ აღინიშნა PRL-ის დონის ნორმალიზება და მკურნალობის სქემაში ჩართულ იქნა დოფამინის აგონისტი.

9. პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში დადგინდა PRL-ის სარწმუნო დადებითი კორელაცია TSH-თან და სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია - E2-სა და პროგესტერონთან. მკურნალობის შემდეგ დადგინდა სარწმუნო დადებითი კორელაცია მხოლოდ PRL-სა და TSH-ს შორის. იდიოპათიური და თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში დადგინდა PRL-ის სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია FSH-თან, LH-თან, E2-სა და პროგესტერონთან.

10. პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე ქალებში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებით, ორსულობის გართულებებს შორის

პრევალირებდა მოსალოდნელი ნაადრევი აბორტი. ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნებოდა.

11. ეტიოპათოგენეზურად დასაბუთებული მკურნალობის ჩატარების შედეგად ჯგუფებს შორის არ აღინიშნებოდა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ორსულობის გამოსავლის მიხედვით. ცოცხლადშობადობის მაჩვენებელი პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში იყო 96.15%, იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში - 96.88%, ხოლო თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში - 88.89%.

12. იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, რეპროდუქციული დარღვევებით, ორსულობის გამოსავალი უმჯობესდება ბრომოკრიპტინით ხანგრძლივად და უწყვეტად მკურნალობით ორსულობის დადგომამდე და ლუთეინური ფაზის მხარდასაჭერად, დიდროგესტერონის გამოყენებით ორსულობამდე და ორსულობის პირველ ტრიმესტრში.

### **რეკომენდაციები:**

- პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით, რეკომენდებულია, დადგინდეს ჰიპერპროლაქტინემიის ფორმა და შემუშავდეს პათოგენეზურად დასაბუთებული მკურნალობა.

- იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით, მიზანშეწონილია, დოფამინის აგონისტით უწყვეტად მკურნალობის გაგრძელება მცირე შემანარჩუნებელი დოზებით ოვულაციის აღდგენის შემდეგ მინიმუმ 3 თვის მანძილზე ბარიერული კონტრაცეფციის ფონზე და შემდგომ ორსულობის დადგომამდე. ამასთანავე, ლუთეინური ფაზის მხარდასაჭერად, მიზანშეწონილია, გესტაგენების ჩართვა მკურნალობაში ოვულაციის შემდეგ მინიმუმ 3 მენსტრუაციული ციკლის მანძილზე ორსულობამდე და ორსულობის პირველ ტრიმესტრში ორსულობის გამოსავლის გასაუმჯობესებლად.
- პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით, საჭიროა, დროულად გამოვლინდეს მეორადად განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემია ჰიპოთირეოზის ფონზე ეტიოპათოგენეზურად დასაბუთებული მართვის პრინციპების შესამუშავებლად. როგორც მანიფესტირებული, ისე სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის შემთხვევებში, რეკომენდებულია, მკურნალობის დაწყება თიროქსინით, და იმ შემთხვევაში, თუ არ მოხდა პროლაქტინის დონის ნორმალიზება, მკურნალობის სქემაში დოფამინის აგონისტის ჩართვა.
- პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული მეორადი ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით, მკურნალობის

შედეგების მისაღწევად, რეკომენდებულია, თიროქსინით ჩანაცვლებითი თერაპიის ჩატარება უწყვეტად ორსულობამდე და ორსულობის პერიოდში, ხოლო იმ შემთხვევაში, როცა თიროქსინით ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე არ აღინიშნება პროლაქტინის დონის ნორმალიზება, მიზანშეწონილია, მკურნალობაში დოფამინის აგონისტის ჩართვა ორსულობამდე.

- მიკროპროლაქტინომის არსებობის შემთხვევაში, მხოლოდ დოფამინის აგონისტებით მკურნალობა შეიძლება ჩაითვალოს საკმარისად, ვინაიდან არ ხდება მისი ზომამდე ზრდა, არამედ პირიქით, ზომები მცირდება. ამასთანვე, გათვალისწინებული უნდა იყოს, რომ მკურნალობის ვადები იყოს მაქსიმალური, რის შედეგადაც მიკროპროლაქტინომის მქონე ქალებში, რეპროდუქციული დარღვევებით, მენსტრუაციული ციკლი ხდება რეგულარული და შესაძლებელია რეპროდუქციული ფუნქციის შენარჩუნება.
- მაკროპროლაქტინომაზე ქირურგიული ჩარევის შემთხვევაში, ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით, შესაძლებელია რეპროდუქციული ფუნქციის აღდგენა და ორსულობის მიტანა ბოლომდე ჯანმრთელი ბავშვის გაჩენით, რისთვისაც რეკომენდებულია, მკურნალობის გაგრძელება დოფამინის აგონისტებით ხანგრძლივად და უწყვეტად, დინამიკაში ჰორმონული და რადიოლოგიური მაჩვენებლების საფუძვლიანი მონიტორინგის ფონზე.

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University  
Faculty of Medicine  
Clinical and Transnational Medicine

**Khatuna Sokhadze**

**„Reproductive function disorders in women with different forms of hyperprolactinemia, principles of their management and treatment outcomes“**

PhD theses

**Jenaro Kristesashvili**

Professor, MD, PhD.

Tbilisi

2021



### *Actuality*

Reproductive function disorders in women are important medical and social problem. One of its most common causes is hyperprolactinemia and it is important to diagnose its forms and determine structure for adequate and effective treatment of subsequent reproductive disorders.

Prevalence of hyperprolactinemia in women with reproductive disorders varies between 9-17%.

As generally known, abnormal increase of prolactin levels in the blood cause menstrual cycle disorders, anovulation, luteal phase deficiency, infertility, recurrent pregnancy loss, worsening of pregnancy outcomes. Besides infertility, recurrent pregnancy loss (RPL) is also a significant problem, which ranges from 2% to 5% among the couples.

According to the literature, abnormally raised prolactin level in the blood is causally associated with reproductive losses. Endocrine factors are among important causes of recurrent pregnancy loss, which also include hyperprolactinemia, though its role in recurrent pregnancy loss is not completely specified. One of the mechanisms of negative impact of hyperprolactinemia on reproductive function is considered to be a luteal phase deficiency developed on its background.

Luteal phase deficiency is considered to be a condition of decreased progesterone secretion, which is essential for both, secretory transformation of endometrium and normal embryo implantation and growth.

Management of pregnancy after treatment in women with

pathological hyperprolactinemia constantly is subject of discussion. Negative effect of dopamine agonists on fetal development and pregnancy outcome has not been fully studied. Although bromocriptine is considered as safe at early pregnancy stages, its safety for the whole term of pregnancy is not determined yet. To date there are few studies focused to determine the peculiarities of the course of pregnancy and pregnancy outcomes after treatment in women with hyperprolactinemia. There are no sufficient evidences on effectiveness of dopamine agonists in relation to improved pregnancy outcomes in women with pathological hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders after treatment. Determination of the structure and clinical-hormonal features of various forms of hyperprolactinemia in women with reproductive disorders is still relevant and still unsolved task, as development of etiopathogenetically grounded principles of management is extremely important to improving treatment outcomes. Some researchers explain reproductive function disorders in primary hypothyroidism with secondary hyperprolactinemia, however, it should be noted that the level of prolactin in the blood not always increase during hypothyroidism.

The issue of characteristics of reproductive function in women with various forms of hyperprolactinemia deserves more attention in terms of study, scientific research and discussion.

***Aim:***

Aim of the study was to determine clinical-hormonal features and develop etiopathogenetically grounded principles of



management in women with different forms of pathological hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders. In order to achieve above-mentioned goals, the following tasks were set:

1. Determine the structure of different forms of hyperprolactinemia in women with different forms of pathological hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders in Georgia;

2. Determine characteristics of results of clinical, hormonal and instrumental examinations in women with different forms of pathological hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders;

3. Assess hormonal status before and after treatment in women with different forms of pathological hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders;

4. Identify correlations between prolactin and other hormones (follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, progesterone, thyroid hormones, total testosterone, free testosterone) in various forms of pathological hyperprolactinemia in women with reproductive disorders;

5. Evaluate outcomes of treatment according to regulation of menstrual function and occurrence of pregnancy in women with different forms of pathological hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders;

6. Determine peculiarities of the course of pregnancy and outcome of pregnancy after the treatment in women with different forms of pathological hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders.

***Scientific Research novelty:***

1. The structure of the forms of hyperprolactinemia in women with pathological hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders in Georgia has been determined;

2. The study revealed that in Georgia in women with reproductive disorders idiopathic hyperprolactinemia prevails in the structure of pathological hyperprolactinemia; it also showed that hyperprolactinemia developed on the background of primary hypothyroidism is common and the rate of hyperprolactinemia developed on the background of organic brain injury is low, indicating that hyperprolactinemia is diagnosed on early stages of disease.

3. It has been found for the first time that in women with pathological hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders, effectiveness of treatment depends on the duration of pathogenetically grounded treatment.

4. The study found that in women with idiopathic hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders, continuation of treatment with dopamine agonist for at least 3 menstrual cycles after restoration of ovulation until occurrence of pregnancy (in small maintenance doses) and inclusion of hydrogesterone in treatment during the same period (to support the luteal phase) and in the first trimester of pregnancy improves the outcome of pregnancy.

***Materials and methods:***

A non-randomized controlled study was conducted at the

Center for Reproductive Medicine "Universe," the clinic "MediClubGeorgia" and the clinic "Medhealth" involving 157 women aged 20-43 years (average age  $29.94 \pm 4.59$ ) with pathological hyperprolactinemia and reproductive disorders.

**Inclusion criteria of the study:**

1. Hyperprolactinemia developed on the background of primary hypothyroidism;
2. Idiopathic hyperprolactinemia;
3. Hyperprolactinemia on background of organic brain injury;
4. Reproductive function disorders (infertility and/or recurrent pregnancy loss);
5. Women who had not received treatment (hormone therapy) for six months prior to inclusion in the study;
6. Women, whose treatment resulted in spontaneous pregnancy;
7. Age 20-43 years.

Women with hyperprolactinemia due to polycystic ovary syndrome and congenital adrenal hyperplasia, or due to pharmacological medications were considered as the **criteria for non-inclusion in the study**. However, other etiological factors (such as anatomical, genetic, immunological, infectious, and other endocrinological factors) of infertility and/or RPL, women who underwent hormone therapy in the last 6 months prior to inclusion in the study were also excluded.

In our study women were divided into 3 groups: I-52 women with hyperprolactinemia developed on the background of

primary hypothyroidism; II-96 women with idiopathic hyperprolactinemia; III-9 women with hyperprolactinemia on background of organic brain injury (6 women with microprolactinoma, 3 women with macroprolactinoma).

To determine clinical and laboratory effects of thyroxine treatment, group I was divided into 2 subgroups: I-27 women with hyperprolactinemia developed on background of overt hypothyroidism; II-25 women with hyperprolactinemia developed on background of subclinical hypothyroidism.

According to reproductive disorders patients in group II were divided into 3 subgroups: I-63 women with primary infertility; II-15 women with recurrent pregnancy loss; III-18 women with secondary infertility; Subgroup A: 7 women with history of physiological delivery and subgroup B: 11 women with history of 1 spontaneous abortion.

For II group we have taken archival material for control – medical records of 78 women with idiopathic hyperprolactinemia, who were not treated with bromocriptine continuously before pregnancy, stopped taking it immediately as the ovulation was restored and did not receive dydrogesterone neither before, nor during pregnancy.

During study of the history, attention was focused on peculiarities of menstrual and reproductive functions. From objective data we focused on body mass index (BMI), galactorrhea, dermatopathies (acne, seborrhea, hirsutism).

All women underwent gynecological examinations.

By immunoassay analysis method (ELISA) the following

hormones in the blood serum were studied: before starting the treatment, the serum PRL levels were determined twice, on the 2<sup>nd</sup>-3<sup>rd</sup> days of menstrual cycle: prolactin (PRL) (once a month before restoration of normal levels, afterwards – once every 3 months), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), total testosterone (TT), free testosterone (FT) (initially before treatment and after prolactin levels are normalized), progesterone level was determined on the 21<sup>nd</sup>-23<sup>rd</sup> days of cycle (initially before treatment and after prolactin levels are normalized). Before the treatment, in cases of amenorrhea and oligomenorrhea, hormonal study was conducted on the days mentioned above, following the menstrual induction. Thyroid hormones were determined every 3 months.

With the use of study device (Voluson E10) ultrasound examination of small pelvic cavity organs and the thyroid gland was performed. Ovulation was identified with ultrasound examination through follicle monitoring.

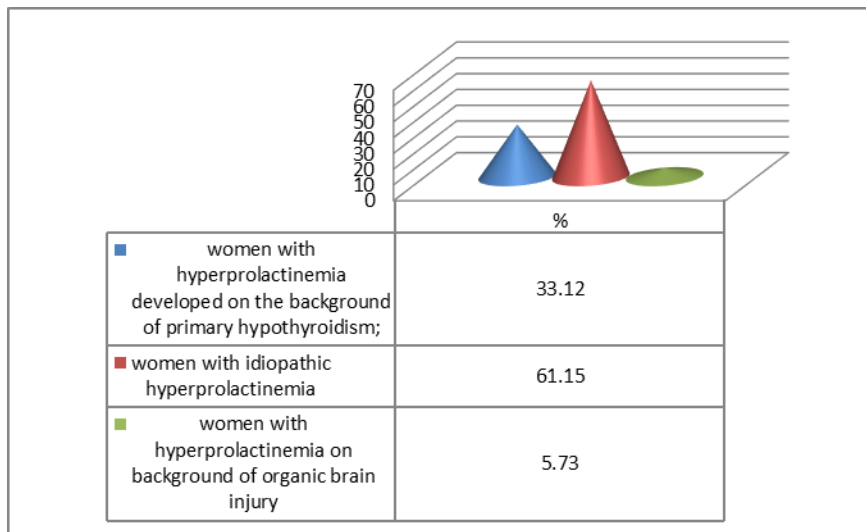
In group I all patients were treated with thyroxine before and during pregnancy continuously. In patients with whom prolactin levels did not normalize, dopamine agonist (bromocriptine) was included in thyroxine treatment before pregnancy.

Treatment in group II was carried out with bromocriptine continuously until occurrence of pregnancy. During 3 months after restoration of ovulation dydrogesterone was used for luteal phase support on background of barrier contraception, administration of which continued in the first trimester of pregnancy.

Treatment in group III was conducted with bromocriptine on prolonged and continuous basis.

**Results and discussion:**

33.12% of the participants of the study were patients of the group I, 61.15% were patients of the group II and 5.73% were patients of the group III (Diagram №1).



**Diagram №1.** Percentage distribution of patients included in the study into different groups according to the forms of pathological hyperprolactinemia.

In the group I (n=52) 82.69% (n=43) of the women we studied had a history of timely menarche, 17.31 % (n=9) – delayed menarche, and premature menarche was not observed in any of the cases. 57.69% (n=30) had oligomenorrhea, 23.08% (n=12) -

oligoamenorrhea, 3.85% (n=2) – secondary amenorrhea. Regular menstrual cycle had 15.38 % (n= 8), from which anovulation had 37.5% (n=3), and 62.5% (n= 5) - luteal phase deficiency.

In the group II (n=96) 78.12% (n=75) of the women we studied had a history of timely menarche, 21.87 % (n= 21) – delayed menarche, and premature menarche was not observed in any of the cases. 73.96% (n=71) had oligomenorrhea, 4.17% (n=4) - oligoamenorrhea, 14.58% (n=14) – secondary amenorrhea. Regular menstrual cycle had 7.29 % (n= 7), from which anovulation had 71.43% (n=5), and 28.57% (n= 2) - luteal phase deficiency.

In the group III (n=9) 77.78% (n=7) of the women we studied had a history of timely menarche, 22.22% (n=2) – delayed menarche; 33.33% (n=3) had oligoamenorrhea, 66.67% (n=6) – secondary amenorrhea.

Among the groups, secondary amenorrhea was statistically significantly more frequent in the group III compared to the other groups (P1-2<0.05, P1-3<0.001, P2-3<0.001).

In the group I (n=52) primary infertility was observed in 69.23% (n=36), secondary infertility-in 26.92% (n=14), recurrent pregnancy loss– 3.85% (n=2).

In group II (n=96) primary infertility was observed in 65.62% (n=63), secondary infertility-in 18.75% (n=18), recurrent pregnancy loss– 15.63% (n=15).

In group III (n=9) primary infertility was observed in 33.33% (n=3), secondary infertility-in 66.67% (n=6).

From reproductive disorders secondary infertility was significantly frequently observed in the group III (P1-2>0.05, P1-

3<0.05, P2-3<0.05), recurrent pregnancy loss was statistically more frequent in the group II than in the group I (P <0.05).

From clinical characteristics galactorrhea (P1-2<0.05, P1-3>0.05, P2-3<0.05) and acne (P1-2<0.05) were reliably more frequently detected in the group II compared to other groups

Study of hormonal indicators in the groups showed that After the treatment prolactin and also other hormones rates changed (see Tables №1, №2, №3).

Hormones	Before treatment (initial stage) Mean±SD	During treatment (after normalizing prolactin level) Mean±SD	P
PRL	51,02 ± 7,26	11.75±3.86	0.0000
FSH	6.25±1.78	7.62±1.76	0.1001
LH	7.37±2.28	6.34±1.76	0.4782
E2	12.20±5.54	68.92±19.66	0.0000
TSH	10.48±4.41	2.55±0.65	0.0000
FT4	0.98±0.79	1.67±3.17	0.1485
Anti-TPO	29.80±34.96	12.29±10.45	0.0002
TT	0.27±0.17	0.19±0.14	0.0276
FT	0.92±0.45	0.52±0.37	0.0000
Progester.	3.15±1.27	17.75±3.69	0.0000

**Table №1.** Hormonal levels before and after treatment with thyroxine in women with hyperprolactinemia developed on the background of primary hypothyroidism (n=52).



Hormones	Before treatment (initial stage) Mean±SD	During treatment (after normalizing prolactin level) Mean±SD	t-test	p
PRL	49.46±8.77	12.95±2.66	38.29	<0.0001
FSH	6.35±2.63	6.85±1.37	-1.73	0.0878
LH	6.57±3.37	6.51±0.89	0.17	0.8617
E2	13.59±6.19	71.23±12.06	-45.69	<0.0001
FT	0.96±0.53	0.70±0.42	4.04	0.0001
Progesterone	3.06±1.17	17.36±2.96	-44.96	<0.0001

**Table №2.** Mean hormone levels before and during treatment in women with idiopathic hyperprolactinemia (n=96).

Hormones	Before treatment (initial stage) Mean±SD	During treatment (after normalizing prolactin level) Mean±SD	p
PRL	98.54 ± 4.71	12.40±5.53	<0.0001
FSH	4.27±3.57	8.56±1.60	0.0764
LH	2.07±1.93	6.92±1.84	<0.0001
E2	6.51±7.04	64.0±16.75	<0.0001
TT	0.42±0.15	0.15±0.14	0.6271
FT	1.32±0.52	0.52±0.37	0.4067
Progesterone	2.31±0.86	16.07±3.48	<0.0001

**Table №3.** Mean hormone levels before and during treatment in women with hyperprolactinemia on background of organic brain injury (n=9).

According to the results of our study in women with hyperprolactinemia developed on the background of primary hypothyroidism 51.92% (n=27) of patients in the study had hyperprolactinemia developed on the background of overt hypothyroidism, 48,08% (n=25) had hyperprolactinemia developed on the background of subclinical hypothyroidism.

Mean prolactin level in women with hyperprolactinemia developed on the background of overt hypothyroidism at the initial stage was 51.04 ng/ml (29.0-62.0) and in women with hyperprolactinemia developed on the background of subclinical hypothyroidism –34.04 ng/ml (25.0-39.0).

As a result of treatment with L-thyroxine in women with hyperprolactinemia developed on the background of subclinical hypothyroidism prolactin level normalized ( $p=0.0000$ ), cycle regulated ( $p=0.0008$ ), ovulation restored ( $p=0.0000$ ) and pregnancy occurred ( $p=0.0000$ ) significantly faster compared to women with hyperprolactinemia developed on the background of overt hypothyroidism.

In 88,9% ( $n=49$ ) of women included in the study prolactin level normalized, menstrual cycle regulated and ovulation restored only after continuous treatment with thyroxine. Mean prolactin level in blood serum before treatment, at initial stage in these patients was 36.02 ng/ml (30.0-49.0) and with this treatment its normalization took place in an average of 5 months (4.0-6.0).

In 11,1% ( $n=3$ ) of women included in the study prolactin level normalized, menstrual cycle regulated and ovulation restored after continuous treatment with thyroxine, by inclusion of dopamine agonist (bromocriptine) in the treatment during the last 3 months. In these cases, the mean prolactin level in the blood serum before the treatment at the initial stage was 61.02 ng/ml (57.0-62.0) and with this treatment it normalized in an average of 10 months (9.0 -11.0).

In the group of women with idiopathic hyperprolactinemia normal prolactin level was restored on average  $3.78 \pm 1.58$  months (2.0-5.0) after onset of treatment. Menstrual cycle was regulated on average  $3.08 \pm 0.79$  months (2.0 - 4.0). Ovulation was restored on average  $5.85 \pm 1.60$  months (3.0-7.0). Spontaneous pregnancy was achieved on average  $6.57 \pm 2.15$  months (5.0-14.0). Continuous

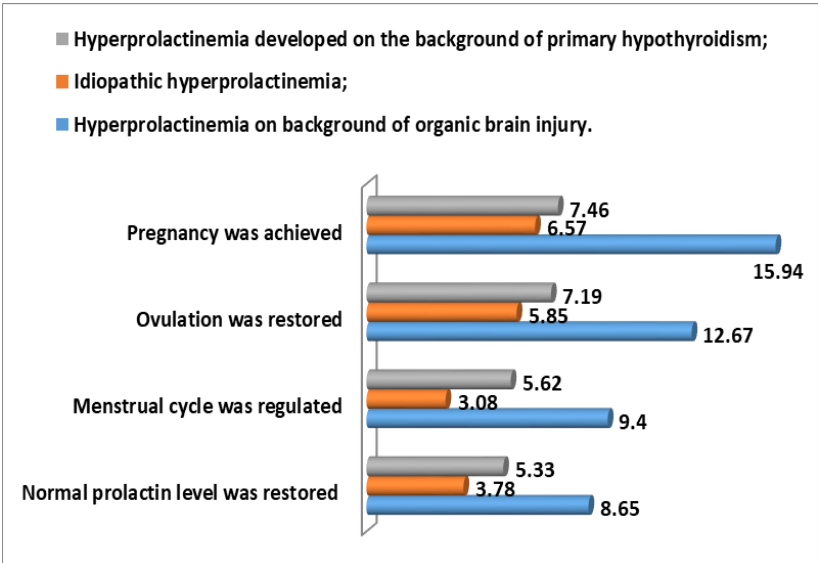
treatment with bromocriptine for achievement of pregnancy took on average  $6.89 \pm 2.18$  months (3.0-14.0). In the studied women (group II) threatened early abortion prevailed among the complications of pregnancy - 11.45% (n=11). Pregnancy loss occurred in 3.12 % (n=3).

Pregnancy loss rate was significantly low in study group than in the control group ( $p < 0.001$ ). All cases of pregnancy loss in both the study and control groups were reported in the first trimester of pregnancy. Timely delivery rate was significantly higher in the study group than in the control group ( $p < 0.001$ ) and preterm labor was reported in the control group only (Table №4).

Groups	N	N and %			Preterm labor	Timely delivery		
		I trim	II tr	All		Vag. Deliv.	cesarean deliy	All
Study group	96	3(3.12%)	-	3(3.12%)	-	82(85.42%)	11(11.46%)	93(96.88%)
Control group	78	14(17.95%)	-	14(17.95)	3(3.85%)	54(69.23%)	7(8.97%)	61(78.20%)
$\chi^2$		10.73		10.73	3.76	6.61	0.29	14.745
p		0.002		0.002	0.053	0.011	0.593	<0.001

**Table 4.** Evaluation of pregnancy outcomes in study and control groups.

After starting of treatment PRL levels normalization, menstrual cycle regulation, restoration of ovulation and occurrence of pregnancy were observed significantly later in women with hyperprolactinemia developed on the background of organic brain injury than in women with idiopathic hyperprolactinemia and hyperprolactinemia developed on the background of primary hypothyroidism ( $P_{1-2} > 0.05$ ,  $P_{1-3} < 0.05$ ,  $P_{2-3} < 0.05$ ).



**Diagram № 2.** Effects of treatment in groups.

Among complications of pregnancy in women with different forms of pathological hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders prevailed expected preterm abortion. Significant differences between the groups were not observed ( $P_{1-2} > 0.05$ ,  $P_{1-3} > 0.05$ ,  $P_{2-3} > 0.05$ ). In the group I pregnancy loss

occurred in 3.85 %, in the group II - 3.12 %, in the group III - 11.11 %. The rate of live births in women with hyperprolactinemia developed on the background of primary hypothyroidism was 96.15%, in women with idiopathic hyperprolactinemia - 96.88%, and in women with hyperprolactinemia developed on background of organic brain injury - 88.89%. As a result of pathogenetically grounded treatment there was no statistically significant difference between the groups in terms of pregnancy outcome ( $P_{1-2} > 0.05$ ,  $P_{1-3} > 0.05$ ,  $P_{2-3} > 0.05$ ).

### *Conclusions*

1. In women with reproductive disorders included in our study idiopathic hyperprolactinemia was prevalent in the structure of hyperprolactinemia (61.15%). The rate of hyperprolactinemia developed on the background of primary hypothyroidism was also high (33.12%) and the rate of hyperprolactinemia developed on background of organic brain injury was low (5.73%).

2. In the group of women with idiopathic hyperprolactinemia, from the clinical characteristics galactorrhea and acne were reliably more frequently detected compared to other groups and in the group of patients with hyperprolactinemia developed on background of organic brain injury secondary amenorrhea was significantly frequently observed.

3. In the group women with hyperprolactinemia developed on the background of primary hypothyroidism 51.92% of patients in the study had hyperprolactinemia developed on the background

of overt hypothyroidism, 48,08% had hyperprolactinemia developed on the background of subclinical hypothyroidism.

4. In the group women with hyperprolactinemia developed on background of organic brain injury determine significantly higher PRL and lower LH and E2 levels. In all groups the E2 and progesterone rates were below the reference norm. TT level in all groups was within the reference norm.

5. In the group women with hyperprolactinemia developed on the background of primary hypothyroidism the mean levels of PRL, TSH and Anti-TPO were significantly high compared to the reference indicators. No significant differences in hormonal characteristics were found in patients with hyperprolactinemia developed on the background of overt and subclinical hypothyroidism, except for FT4, which was significantly low in patients with hyperprolactinemia developed on the background of overt hypothyroidism.

6. In the group women with hyperprolactinemia developed on the background of primary hypothyroidism the rate of incomplete maturation of dominant follicle and anovulation was significantly higher on the background of the normal number of antral follicles. In the group women with hyperprolactinemia developed on background of organic brain injury was observed complete absence of maturation of antral follicles on the background of decreases antral follicle numbers.

7. As a result of treatment in the group women with hyperprolactinemia developed on the background of primary hypothyroidism PRL, TSH and Anti-TPO significantly reduced and

E2 and progesteron significantly increased. FT4 significantly increased in women with hypothyroidism developed on the background of overt hypothyroidism. In the group of women with idiopathic hyperprolactinemia PRL significantly reduced and E2 and progesteron significantly increased. In the group women with hyperprolactinemia developed on background of organic brain injury significantly reduced PRL and significantly increased LH, E2 and progesteron levels.

8. In result of conducting pathogenetically grounded treatment in women with pathological hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders, PRL and other hormones levels normalization, menstrual cycle regulation, restoration of ovulation, and occurrence of pregnancy were observed.

Results were achieved in reliably shorter time in patients with subclinical hypothyroidism and reliably later - in the group of patients with organic brain damage.

In 88.9% of patients with primary hypothyroidism results were obtained on the background of continuous treatment with thyroxine. Despite sustainable compensation of hypothyroidism achieved with thyroxine replacement therapy, in 11.1% of patients no normalization of PRL level was observed and dopamine agonist was included in the treatment regimen.

9. In the group women with hyperprolactinemia developed on the background of primary hypothyroidism significant positive correlation of PRL with TSH and significant negative correlations with E2 and progesterone was detected. Significant correlation of prolactin with FT4, Anti-TPO, FSH, LH, TT and FT was not



detected. After the treatment significant correlation was determined only between prolactin and TSH.

In the groups women with idiopathic hyperprolactinemia and hyperprolactinemia developed on background of organic brain injury significant negative correlations of PRL with FSH, LH, E2 and progesterone was detected.

10. Among complications of pregnancy in women with different forms of pathological hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders prevailed expected preterm abortion. Significant differences between the groups were not observed.

11. As a result of pathogenetically grounded treatment there was no statistically significant difference between the groups in terms of pregnancy outcome. The rate of live births in women with hyperprolactinemia developed on the background of primary hypothyroidism was 96.15%, in women with idiopathic hyperprolactinemia - 96.88%, and in women with hyperprolactinemia developed on background of organic brain injury - 88.89%.

12. In women with idiopathic hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders, pregnancy outcome improves with prolonged and continuous treatment with bromocriptine until occurrence of pregnancy and administration of dydrogesterone for luteal phase support before and during first trimester of pregnancy.

***Practical recommendations:***

1. In women with pathological hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders it is recommended to determine the form of hyperprolactinemia and develop pathogenetically grounded treatment.

2. In women with idiopathic hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders it is recommended to continue treatment with dopamine agonist at low maintenance doses for at least 3 months after restoration of ovulation on the background of barrier contraception and further until occurrence of pregnancy. Also, for luteal phase support it is advisable to include gestagens in treatment after ovulation for at least 3 menstrual cycles before pregnancy and in the first trimester of pregnancy to improve pregnancy outcome.

3. In women with pathological hyperprolactinemia suffering from reproductive disorders it is necessary to timely detect secondary hyperprolactinemia on the background of hypothyroidism to develop etiopathogenetically grounded principles of management. In cases of hyperprolactinemia developed on the background of both overt and subclinical hypothyroidism it is recommended to start treatment with thyroxine and if prolactin levels are not normalized, include dopamine agonist in the treatment regimen.

4. In order to achieve treatment outcomes in women with secondary hyperprolactinemia developed on the background of primary hypothyroidism, thyroxine replacement therapy continuously before and during pregnancy is recommended and if

thyroxine replacement therapy does not lead to normalization of prolactin levels, it is advisable to include dopamine agonist in treatment before pregnancy.

5. In case of microprolactinoma treatment with dopamine agonists alone can be considered sufficient, as it does not increase in size but, conversely, size decreases. In addition, it should be considered to ensure that treatment periods are maximized, resulting in a regular menstrual cycle in women with microprolactinoma and it is possible to maintain reproductive function.

6. In case of surgical intervention on macroprolactinoma in women with reproductive disorders it is possible to restore reproductive function and complete pregnancy with the birth of a healthy child, for which it is recommended to continue treatment with dopamine agonists for a long time and continuously in dynamics, with thorough monitoring of hormonal and radiological parameters.

### List of Publications:

1. **Sokhadze Kh**, Kristesashvili J. “Features of treatment of women with prolactinoma and reproductive prognosis.” Experimental and clinical medicine. 2018; 2: pp112-116.

2. **Sokhadze Kh**, Kvaliashvili S, Kristesashvili J. Reproductive function and pregnancy outcomes in women treated for idiopathic hyperprolactinemia: A non-randomized controlled study. International Journal of Reproductive BioMedicine. 2020 Dec;18(12):1039.

<http://journals.ssu.ac.ir/ijrmnew/article-1-1710-en.html>

3. **Sokhadze Kh**, Kvaliashvili S, Kristesashvili J. Efficacy of thyroxine treatment in women with reproductive disorders and hyperprolactinemia developed on the background of primary hypothyroidism and correlations between prolactin and thyroid hormones. Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal. 2020 Dec 8;5(2).

<http://tcm.tsu.ge/index.php/TCM-GMJ/article/view/216>