

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო  
უნივერსიტეტი  
მედიცინის ფაკულტეტი

სადოქტორო პროგრამა „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  
**დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა**

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

თბილისი  
2021

## აბსტრაქტი

**შესავალი:** 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. **კვლევის მიზანს** წარმოადგენდა, პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით, კლინიკო-ჰორმონული თავისებურებების დადგენა და ეტიოპათოგენეზურად დასაბუთებული მართვის პრინციპების შემუშავება.

**მასალა და მეთოდები:** არარანდომიზირებული კონტროლირებადი კვლევა ჩატარდა პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე 20-43 წლის 157 ქალზე რეპროდუქციული დარღვევებით, რომლებიც 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.

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. I ჯგუფში პირველადი უნაყოფობა აღენიშნებოდა 36 ქალს, მეორადი უნაყოფობა - 14-ს, ხოლო ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები - 2-ს.

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.

სისხლის შრატში იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდით დინამიკაში გამოკვლეულ იქნა ჰორმონები: PRL, FSH, LH, TSH, FT4, Anti-TPO, E2, TT, FT,

პროგესტერონი.

I ჯგუფში მკურნალობა ყველა შემთხვევაში ჩატარდა თიროქსინით ორსულობამდე და ორსულობის მანძილზე უწყვეტად. პაციენტებთან, რომლებთანაც პროლაქტინის დონე არ ნორმალიზდა, თიროქსინთან ერთად მკურნალობაში მოხდა დოფამინის აგონისტის (ბრომოკრიპტინის) ჩართვა ორსულობამდე.

II ჯგუფში მკურნალობა ჩატარდა ბრომოკრიპტინით უწყვეტად ორსულობის დადგომამდე. ოვულაციის აღდგენის შემდეგ 3 თვის მანძილზე, ლუთეინური ფაზის მხარდასაჭერად, ბარიერული კონტრაცეფციის ფონზე გამოყენებულ იქნა დიდროგესტერონი, რომლის მიღებაც გრძელდებოდა ორსულობის პირველ ტრიმესტრშიც.

III ჯგუფში მკურნალობა ჩატარდა ბრომოკრიპტინით ხანგრძლივად და უწყვეტად.

**შედეგები:** I ჯგუფში PRL-ის დონის ნორმალიზება და ოვულაციის აღდგენა 88.9%-ში მოხდა თიროქსინით უწყვეტად მკურნალობის ფონზე, ხოლო 11.1%-ში მკურნალობაში დოფამინის აგონისტის ჩართვით. მკურნალობის შედეგად სარწმუნოდ შემცირდა PRL-ის, TSH-ის, Anti-TPO-ს და სარწმუნოდ გაიზრდა E2-ისა და პროგესტერონის მაჩვენებლები ( $p < 0.001$ ). მკურნალობამდე გამოვლინდა PRL-ის სარწმუნო დადებითი კორელაცია TSH-თან, სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია - E2-სა და პროგესტერონთან. PRL-ის დონის ნორმალიზებას, მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირებას, ოვულაციის აღდგენასა და ორსულობის დადგომას მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზის შემთხვევებში დასჭირდა სარწმუნოდ მეტი დრო, ვიდრე სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის შემთხვევებში ( $p < 0.001$ ).

II ჯგუფში მკურნალობის შედეგად PRL-ის დონე სარწმუნოდ შემცირდა, E2-ისა და პროგესტერონის დონემ სარწმუნოდ მოიმატა ( $p < 0.001$ ). მკურნალობამდე გამოვლინდა PRL-ის სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია FSH-თან, LH-თან, E2-სა და პროგესტერონთან. ორსულობის გართულებებს შორის პრევალირებდა მოსალოდნელი ნაადრევი აბორტი. ორსულობის დანაკარგს ადგილი ჰქონდა 3.12%-ში.

III ჯგუფის პაციენტებში მკურნალობის შედეგად სარწმუნოდ შემცირდა PRL-ის მაჩვენებლები და სარწმუნოდ გაიზრდა LH-ის, E2-ისა და პროგესტერონის მაჩვენებლები ( $p < 0.001$ ). მკურნალობამდე გამოვლინდა PRL-ის სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია FSH-

თან, LH-თან, E2-სა და პროგესტერონთან.

მკურნალობის შედეგად სამივე ჯგუფში ნორმალიზდა PRL-ის დონე, დარეგულირდა მენსტრუაციული ციკლი, აღდგა ოვულაცია და დადგა ორსულობა, რაც სარწმუნოდ გვიან მოხდა III ჯგუფში სხვა ჯგუფებთან შედარებით ( $p < 0.001$ ).

**დასკვნები:** ჰიპერპროლაქტინემიის ფორმის დადგენისა და პათოგენეზურად დასაბუთებული მკურნალობის ჩატარების შედეგად, პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით, ხდება როგორც PRL-ის, ასევე სხვა ჰორმონების დონეების ნორმალიზება, მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირება, ოვულაციის აღდგენა და ორსულობის დადგომა.

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.

## Abstract

**Introduction:** 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. **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.

**Materials and methods:** non-randomized controlled study was performed on 157 women aged 20-43y with pathological hyperprolactinemia and reproductive disorders, who 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.

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.

Group II was 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.

PRL, FSH, LH, TSH, FT4, Anti-TPO, E2, TT, FT, progesterone were studied in blood serum with immunoassay analysis method.

In group I all patients were treated with thyroxine. In patients with whom prolactin levels did not normalize, bromocriptine was included in treatment before pregnancy.

Treatment in group II before the occurrence of pregnancy hyperprolactinemia was treated with bromocriptine. Dydrogesterone was used to support the luteal phase.

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

**Results: in the group I** after treatment PRL, TSH, anti-TPO significantly reduced, E2,

progesteron significantly increased. Significant positive correlation of PRL with TSH, significant negative correlation with E2 and progesterone before treatment were observed. In cases of overt hypothyroidism PRL level normalization, menstrual cycle regulation, restoration of ovulation and occurrence of pregnancy took significantly longer time than in cases of subclinical hypothyroidism.

After treatment **in the group II** PRL significantly reduced, E2 and progesteron significantly increased. Significant negative correlation of PRL with FSH, LH, E2, progesterone before treatment was observed. Pregnancy loss occurred in 3.12%.

After treatment of patients **in the group III** PRL significantly reduced, LH, E2 and progesteron significantly increased. Significant negative correlation of PRL with FSH, LH, E2, progesterone before treatment was observed.

After treatment in all three groups PRL normalization, menstrual cycle regulation, restoration of ovulation, occurrence of pregnancy were observed, which happened significantly later in group III compared to other groups.

**Conclusions:** In result of identification of the form of hyperprolactinemia and 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, occurrence of pregnancy were observed.

Pregnancy outcomes in women with idiopathic hyperprolactinemia are improved by prolonged and continuous treatment with bromocriptine before pregnancy and administration of dydrogesterone in support of the luteal insufficiency.

# სარჩევი

## 1. საწყისი ნაწილი

თავფურცელი

აბსტრაქტი..... I

სარჩევი..... VI

ცხრილების, გრაფიკების და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი.....VII

აბრევიატურების ჩამონათვალი.....X

## 2. ძირითადი ნაწილი

2.1. შესავალი .....1

2.2. სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა .....6

2.3. კვლევის მეთოდოლოგია .....30

2.4. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი..... 38

2.5. დასკვნები და რეკომენდაციები .....84

## 3. დასკვნითი ნაწილი:

3.1. ბიბლიოგრაფია..... 89

3.2. დანართები ..... 98

3.3. სამეცნიერო პუბლიკაციები ..... 99

## ცხრილების, გრაფიკების ჩამონათვალი

### ცხრილები:

- ცხრილი №1.** I ჯგუფში პაციენტების (n=52) განაწილება სხეულის მასის მიხედვით (%), გვ. 40
- ცხრილი №2.** II ჯგუფში პაციენტების (n=96) განაწილება სხეულის მასის მიხედვით (%), გვ. 41
- ცხრილი №3.** III ჯგუფში პაციენტების (n=9) განაწილება სხეულის მასის მიხედვით (%), გვ. 41
- ცხრილი №4.** სხეულის მასის ინდექსის საშუალო მაჩვენებლები სხვადასხვა ჯგუფებში, გვ. 42
- ცხრილი № 5.** მენსტრუაციული ფუნქციის შეფასება კვლევაში მონაწილე პაციენტების ჯგუფებში, გვ. 43
- ცხრილი №6.** ანამნეზში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევების მიხედვით ქალები I და II ჯგუფებში, გვ. 46
- ცხრილი №7.** პაციენტების განაწილება საკვლევ ჯგუფებში აკნეს მიხედვით, გვ. 48
- ცხრილი №8.** პაციენტების განაწილება საკვლევ ჯგუფებში გალაქტორეის მიხედვით, გვ. 48
- ცხრილი №9.** პაციენტების განაწილება ანტრალური ფოლიკულების რიცხვის მიხედვით საკვლევ ჯგუფებში, გვ. 56
- ცხრილი №10.** ჰორმონული მაჩვენებლები პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ, გვ. 57
- ცხრილი №11.** კორელაციები პროლაქტინსა და სხვა ჰორმონულ მაჩვენებლებს შორის პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით, გვ. 58



**ცხრილი №12.** თიროქსინით მკურნალობის კლინიკური და ლაბორატორიული ეფექტები მანიფესტირებული (N=27) და სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის (N=25) ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, გვ. 60

**ცხრილი №13.** ჰორმონული მახასიათებლები იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში მკურნალობამდე და მკურნალობის ფონზე, გვ. 63

**ცხრილი №14.** კორელაციები პროლაქტინისა და სხვა ჰორმონული მახასიათებლების მაჩვენებლებს შორის იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით, გვ. 64

**ცხრილი №15.** ბრომოკრიპტინით უწყვეტად მკურნალობის კლინიკური და ლაბორატორიული ეფექტები იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით, გვ. 65

**ცხრილი №16.** ორსულობის გამოსავლის შეფასება იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფსა და საკონტროლო ჯგუფში, გვ. 67

**ცხრილი №17.** ჰორმონული მახასიათებლები თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფში მკურნალობამდე და მკურნალობის ფონზე, გვ. 68

**ცხრილი №18.** კორელაციები პროლაქტინისა და სხვა ჰორმონული მახასიათებლების მაჩვენებლებს შორის თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით, გვ. 69

**ცხრილი №19.** ბრომოკრიპტინით ხანგრძლივად მკურნალობის კლინიკური და ლაბორატორიული ეფექტები თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, გვ. 70

**ცხრილი №20.** ორსულობის მიმდინარეობისა და ორსულობის გამოსავლის შეფასება პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე ქალების ჯგუფებში ჩატარებული მკურნალობის შემდეგ, გვ. 74

## **დიაგრამები:**

**დიაგრამა №1.** კვლევაში ჩართული პაციენტების პროცენტული განაწილება სხვადასხვა ჯგუფებში პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის ფორმების მიხედვით, გვ. 39

**დიაგრამა №2.** ასაკის საშუალო მაჩვენებლები პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში, გვ. 40

**დიაგრამა № 3.** პაციენტთა პროცენტული განაწილება სხვადასხვა ჯგუფებში ანამნეზში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევების მიხედვით, გვ. 45

**დიაგრამა №4.** უნაყოფობის ხანგრძლივობის საშუალო მაჩვენებლები საკვლევ ჯგუფებში, გვ. 47

**დიაგრამა №5.** PRL-ის საშუალო მაჩვენებლები მკურნალობამდე პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში, გვ. 49

**დიაგრამა №6.** FSH-ის საშუალო მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში, გვ. 50

**დიაგრამა №7.** LH-ის საშუალო მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში, გვ. 51

**დიაგრამა №8.** E2-ის საშუალო მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში, გვ. 52

**დიაგრამა №9.** პროგესტერონის საშუალო მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში, გვ. 53

**დიაგრამა №10.** TT- ს საშუალო მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში, გვ. 54

**დიაგრამა №11.** FT- ს საშუალო მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში, გვ. 55

**დიაგრამა № 12.** მკურნალობის ეფექტები პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში, გვ. 72

### **გრაფიკები:**

**გრაფიკი №1.** PRL-ის დონის ნორმალიზება სისხლის შრატში თიროქსინით უწყვეტად მკურნალობის ფონზე პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, გვ. 61

**გრაფიკი №2.** PRL-ის დონის ნორმალიზება სისხლის შრატში თიროქსინით უწყვეტად მკურნალობის ფონზე, დოფამინის აგონისტების ჩართვით, პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, გვ. 62

### **აბრევიატურები**

PRL - პროლაქტინი;

FSH – ფოლიკულომასტიმულირებელი

ჰორმონი;

LH – მალუთეინიზირებელი ჰორმონი;

E2 - ესტრადიოლი;

TSH - თირეოტროპული ჰორმონი;

T4 - თიროქსინი;

FT4 - თავისუფალი თიროქსინი;

Anti-TPO - ანტისხეულები თირეოპეროქსიდაზას მიმართ;

TT - საერთო ტესტოსტერონი;

FT - თავისუფალი ტესტოსტერონი;

17 αOHP – 17α ჰიდროქსიპროგესტერონი;

DHEA-S – დეჰიდროეპიანდროსტერონ

სულფატი;

სმი – სხეულის მასის ინდექსი;

mFG – ჰირსუტული რიცხვი;

AFC (აფრ) – ანტრალური ფოლიკულების  
რიცხვი;

მ/ც – მენსტრუაციული ციკლი;

პსს – პოლიცისტური საკვერცხეების

სინდრომი;

ოგდ - ორსულობის განმეორებითი

დანაკარგები;

უბგ – ულტრაბგერითი კვლევა;

მრტ - მაგნიტო-რეზონანსული ტომოგრაფია

## 2. ძირითადი ნაწილი

### 2.1 შესავალი

#### საკვლევი პრობლემის აქტუალობა

რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევები ქალებში მნიშვნელოვანი სამედიცინო და სოციალური პრობლემაა. მის ერთ-ერთ ხშირ მიზეზს წარმოადგენს ჰიპერპროლაქტინემია (Jean and Felbaum 2017), რომლის სხვადასხვა ფორმების დიაგნოსტიკას, სტრუქტურის დადგენასა და ადეკვატური მკურნალობის შერჩევას ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით, დიდი მნიშვნელობა აქვს შემდგომში მისი მკურნალობის ეფექტურობისთვის.

ჰიპერპროლაქტინემია რეპროდუქციული დარღვევების მქონე ქალებში გვხვდება 9 -17 %-ში (Majumdar and Sharma 2013).

სისხლში პროლაქტინის დონის პათოლოგიური მომატება ხელს უშლის საკვერცხეების ნორმალურად ფუნქციონირებას. იწვევს რა ესტრადიოლის სეკრეციის შემცირებას, ხშირად ადგილი აქვს არარეგულარულ მენსტრუაციებს, მენსტრუაციის არარსებობას (Majumdar and Sharma 2013), ოვულაციის არარსებობას, რაც საფუძვლად უდევს რეპროდუქციულ დარღვევებს. ასეთი პაციენტებისთვის დამახასიათებელია: მენსტრუაციული ციკლის დარღვევები ანოვულატორული ციკლის სახით, ამენორეა, უნაყოფობა (Majumdar and Sharma 2013) (Alexopoulou and Maiter 2012) (Jean and Felbaum 2017).

უნდა აღინიშნოს, რომ რეპროდუქციული დარღვევებიდან, ჯერ კიდევ მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს როგორც ქალის უნაყოფობა, ასევე ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები. ეს უკანასკნელი წყვილებში გვხვდება 2%-დან 5%-მდე (El Hachem et al. 2017).

ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების მიზეზებს შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს ენდოკრინულ ფაქტორებს, რომელთა შორის განიხილება პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემია (Arredondo and Noble 2006) (El Hachem et al. 2017).

ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში ხშირია ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები, თვითნებური აბორტები, ნაადრევი მშობიარობები. სისხლში პროლაქტინის როგორც პათოლოგიურად მომატებული, ასევე დაქვეითებული დონე - ჰიპოპროლაქტინემიაც, მიზეზობრივად დაკავშირებულია რეპროდუქციულ დანაკარგებთან (Kaur and Gupta 2016) (Alexopoulou and Maiter 2012).

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 შეიძლება იყოს ის, რომ პროლაქტინის მაღალი დონე მოქმედებს საკვერცხეების ფუნქციაზე, იწვევს რა ლუთეინური ფაზის ნაკლოვანებას, იწვევს ორსულობის თვითნებურ შეწყვეტას, მის ვადამდე მიუტანლობას (Kaur and Gupta 2016) (Maiter 2016).

სისხლში პროლაქტინის დონის პათოლოგიური მომატების დროს ხშირად ადგილი აქვს ოვულაციის დარღვევას, ქრონიკულ ანოვულაციას, ლუთეინური ფაზის უკმარისობას. ყოველივე ამას მიყვაროთ ფერტილობის დარღვევამდე (Crosignani 2012) (Vander Borgh and Wyns 2018). ლუთეინური ფაზის დეფიციტის დროს მცირდება პროგესტერონის სეკრეცია, რაც მეტად მნიშვნელოვანია როგორც ენდომეტრიუმის სეკრეტორული გარდაქმნისათვის, ასევე ემბრიონის ნორმალური იმპლანტაციისა და ზრდისათვის (Palomba, Santagni, and La Sala 2015). ორსულობა მჭიდროდაა დაკავშირებული ქალის ორგანიზმის ენდოკრინულ ფუნქციასთან (Martin 2017), ორსულობის გამოსავალი მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული დედის ორგანიზმის ჰორმონალურ სტატუსზე (Melodie and Christine 2018).

სხვადასხვა მიზეზებით გამოწვეული რეპროდუქციული დარღვევების მკურნალობის შედეგად მიღწეული ორსულობის მიმდინარეობის თავისებურებებისა და ორსულობის გამოსავლის დადგენა მკვლევართა სულ უფრო მეტ ყურადღებას იქცევს.

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 (Maiter 2016) (Yan et al. 2015) (Melmed et al. 2011) (Walker and Gan 2015) (Almalki et al. 2015).

დღესდღეობით არ არის საკმარისი მტკიცებულებები დოფამინის აგონისტებით მკურნალობის ეფექტურობის შესახებ ორსულობის გამოსავლის გაუმჯობესებასთან დაკავშირებით პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით (Chen, Fu, and Huang 2016).

მწირია მონაცემები ორსულობის მიმდინარეობის თავისებურებებისა და ორსულობის გამოსავლის შესახებ ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე ქალებში ჩატარებული მკურნალობის შემდეგ (Melmed et al. 2011) (Walker and Gan 2015).

დღემდე აქტუალობას არ კარგავს და ჯერ კიდევ მნიშვნელოვან 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 (Hivre et al. 2013).

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

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა, პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე ქალებში,

რეპროდუქციული დარღვევებით, კლინიკო-ჰორმონული თავისებურებების დადგენა და ეტიოპათოგენეზურად დასაბუთებული მართვის პრინციპების შემუშავება.

**კვლევის ჰიპოთეზა:** პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, რეპროდუქციული დარღვევებით, ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმების სტრუქტურის დადგენა, კლინიკო-ჰორმონული თავისებურებების შესწავლა და ეტიოპათოგენეზურად დასაბუთებული მართვის პრინციპების შემუშავება გააუმჯობესებს მკურნალობის შედეგებს. ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევების მკურნალობის ეფექტურობა დამოკიდებულია პათოგენეზურად დასაბუთებული მკურნალობის ხანგრძლივობაზე.

### **კვლევის 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 დარღვევებისა 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.

### ნაშრომის სამეცნიერო 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 იდიოპათური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებით, დოფამინის აგონისტით მკურნალობის გაგრძელება ოვულაციის აღდგენის შემდეგ მინიმუმ 3 მენსტრუაციული ციკლის მანძილზე ორსულობის დადგომამდე (მცირე შემანაჩუნებელი დოზებით) და მკურნალობაში დიდროგესტერონის ჩართვა ამავე პერიოდსა (ლუთეინური ფაზის მხარდასაჭერად) და ორსულობის პირველ ტრიმესტრში, აუმჯობესებს ორსულობის გამოსავალს.

## 2.2. სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

### რეპროდუქციული სისტემის სტრუქტურა და ფუნქციები

რეპროდუქციული სისტემის სტრუქტურა წარმოადგენილია შემდეგი სახით:

#### **ჰიპოთალამუსი**

(გონადოლიბერინები)

#### **ადენოჰიპოფიზი**

(გონადოტროპული ჰორმონები) (პროლაქტინი)

#### **გონადები**

(სასქესო ჰორმონები)

#### **სამიზნე ორგანოები**

ჰიპოთალამუსი თავის ტვინის ძალიან მცირე ზომის, რთული სტრუქტურისა და მრავალმხრივი ფუნქციის მქონე რეგიონია, რომელიც მდებარეობს ჰიპოფიზის უშუალოდ ზემოთ და უკან. მის ფუნქციებს მიეკუთვნება რეპროდუქციის რეგულაცია. ჰიპოთალამუსში გამომუშავდება გონადოტროპინ-რილიზინგ-ჰორმონები, ანუ გონადოლიბერინები, რომლებიც აკონტროლებენ ჰიპოფიზის წინა წილის მიერ გონადოტროპული ჰორმონების - ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონისა (FSH) და მალუთეინიზირებელი ჰორმონის (LH) სეკრეციას. ჰიპოთალამუსში გამომუშავდება, აგრეთვე, ნეიროტრანსმიტერი - დოფამინი, რომელიც აბლოკირებს ჰიპოფიზის ჰორმონის - პროლაქტინის სეკრეციას.

ჰიპოფიზი წარმოდგენილია უკანა, შუა და წინა წილებით. ჰიპოფიზის წინა წილი - ადენოჰიპოფიზი შედგება სხვადასხვა ტიპის უჯრედებისგან, რომლებიც გამოიმუშავებენ სხვადასხვა ჰორმონებს: გონადოტროფები - FSH-სა და LH-ს, ლაქტოტროფები - PRL-ს, თირეოტროფები - TSH-ს, სომატოტროფები - სომატოტროპულ ჰორმონს, ხოლო კორტიკოტროფები - ადრენოკორტიკოტროპულ ჰორმონს (Davis et al. 2013).

FSH-ის ბიოლოგიური მოქმედებით ხორციელდება: ფოლიკულების ზრდა - საკვერცხეებში, გრანულოზის უჯრედების პროლიფერაცია - ფოლიკულებში, ესტრადიოლის სინთეზი - საკვერცხეებში და LH-რეცეპტორების სინთეზი -

პერიოვულატორული ფოლიკულის უჯრედებში.

LH-ის ბიოლოგიური მოქმედებით ხდება: ოვულაცია (ფოლიკულის გასკდომა) და ოოციტის გადმოსროლა, გრანულოზის უჯრედების ლუთენინიზაცია, პროგესტერონის სინთეზი - ყვითელ სხეულში, ანდროგენების სინთეზი - ფოლიკულების თეკა-უჯრედებში (Levi-Setti et al. 2004) (Son et al. 2011) (Regan et al. 2017).

ქალის გონადები (სასქესო ჯირკვლები) წარმოდგენილია წყვილი საკვერცხის სახით. ისინი შედგებიან პერიფერიული (ქერქოვანი) და ცენტრალური (ტვინოვანი) ნაწილებისგან.

რეპროდუქციულ ასაკში საკვერცხის ქერქოვან ნივთიერებაში მიმდინარეობს შემდეგი ციკლური ხასიათის ცვლილებები: ფოლიკულის მომწიფება, ოვულაცია და ყვითელი სხეულის წარმოქმნა, ამ უკანასკნელის განვითარება ორსულობის შემთხვევაში და რედუქცია - ორსულობის არარსებობის დროს (Messinis, Messini, and Dafopoulos 2014).

ქალის სასქესო ჯირკვლებში წარმოიქმნება სასქესო ჰორმონები: ესტროგენები, გესტაგენები და ანდროგენები.

ესტროგენების მოქმედებით ხდება ენდომეტრიუმის უჯრედების პროლიფერაცია, ცერვიკალური ლორწოს გამოყოფა, რეგულირდება FSH-ის (უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით) და LH-ის (დადებითი უკუკავშირის პრინციპით) სეკრეცია. ესტროგენები იწვევენ, აგრეთვე, სარძევე ჯირკვლების სადინრების ზრდას. პროგესტერონის ბიოლოგიური მოქმედებით ხორციელდება ენდომეტრიუმის სეკრეტორული ტრანსფორმაცია, მიომეტრიუმის რელაქსაცია, სარძევე ჯირკვლების ალვეოლური ეპითელიუმის პროლიფერაცია. ტესტოსტერონი ასტიმულირებს ფოლიკულების ატრეზიას საკვერცხეებში, თრგუნავს გონადოტროპინების სეკრეციას ჰიპოფიზში, იწვევს ენდომეტრიუმის ატროფიას (D'Arpe et al. 2016) (Wen et al. 2010) (Conneely et al. 2002) (Messinis, Messini, and Dafopoulos 2014).

რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციას წარმოადგენს გამრავლება, შთამომავლობის გაგრძელება (Pask 2016) (Yoshimura and Barua 2017).

## მენსტრუაციული ციკლი

ყოველთვიური სისხლდენა, რომელიც გამოწვეულია საშვილოსნოს შიდა შრის - ენდომეტრიუმის დესქვამაციით, გრძელდება 3-6 დღე, წარმოადგენს ფიზიოლოგიურ მენსტრუაციას, ხოლო დღეების რაოდენობა (საშუალო ხანგრძლივობა 28-30 დღე), რომელიც იწყება მენსტრუაციული სისხლდენის პირველი დღიდან და გრძელდება შემდეგი მენსტრუაციული სისხლდენის პირველ დღემდე, წარმოადგენს მენსტრუაციულ ციკლს (Luciano and Huhtaniemi 2018). მენსტრუაციული ციკლი შედგება ორი ფაზისგან - ფოლიკულური ანუ პროლიფერაციული და ლუთეინური ანუ სეკრეტორული, რომლებსაც ერთმანეთისგან მიჯნავს ოვულაცია (Reed and Carr 2018). ფოლიკულურ ფაზაში ვითარდება პრეოვულატორული ფოლიკული, რასაც მივყავართ ენდომეტრიუმის ესტროგენით სტიმულირებულ პროლიფერაციამდე; ლუთეინურ ფაზაში, ყვითელი სხეულის მიერ გამოყოფილი პროგესტერონი, ახდენს ენდომეტრიუმის პროლიფერაციის ინჰიბირებას და განსაზღვრავს ენდომეტრიუმის მიმღებლობას განაყოფიერებული კვერცხუჯრედისადმი (Mesen and Young 2015).

## ფოლიკულოგენეზი

განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე მყოფი ფოლიკულები: პრიმორდიალური ფოლიკულები, პირველადი და მეორადი ოოციტები, ანტრალური ფოლიკულები, პრეოვულატორული ფოლიკულები და ყვითელი სხეული გვხვდება საკვერცხეების ქერქოვან შრეში და წარმოდგენილია მრავალრიცხოვნად. პრიმორდიალური ფოლიკულები წარმოქმნას იწყებენ ჯერ კიდევ მუცლადყოფნის პერიოდში, გესტაციის მე-16 კვირიდან (ჭანუყვაძე დ. n.d.2012). თავდაპირველად მათი რაოდენობა იზრდება და გესტაციის მე-20 კვირისთვის აღწევს მაქსიმუმს (დაახლოებით 7 მლნ-ს), ხოლო შემდეგ კი განიცდის ატრეზიას, სწრაფად მცირდება და დაბადებისას თითოეულ საკვერცხეში შეადგენს 3-500000-ს. მენარქეს პერიოდისთვის კი ორივე საკვერცხეში რჩება დაახლოებით 500000 ოოციტი (ლ. ბარბაქაძე 2014 n.d.). ფოლიკული შედგება ინტერსტიციალური და გრანულოზური უჯრედებისგან. პრიმორდიალური ფოლიკულები საკვერცხის ტვინოვანი შრისკენ გადაადგილების შემდეგ გადადიან ე.წ.

„ნელი ზრდის ფაზაში“. ამ ფაზაში ხდება პრიმორდიალური ფოლიკულების გარდაქმნა ჯერ პირველად ფოლიკულებად, ხოლო შემდეგ მეორად (პრეანტრალურ ფოლიკულებად). პირველადი ფოლიკულის წარმოქმნა ხდება პირველადი ოოციტის ირგვლივ თითოტარა ფორმის გრანულოზური უჯრედების მიერ კუბოიდური უჯრედების ერთი შრის წარმოქმნით. პირველადი ფოლიკულის გრანულოზური უჯრედები გამრავლების შედეგად ღებულობენ მრავალშრიან აგებულებას - წარმოიქმნება პრეანტრალური მეორადი ფოლიკული. პრეანტრალური მეორადი ფოლიკული ე. წ. „დაჩქარებული ზრდის ფაზაში“ გარდაიქმნება 2 მმ დიამეტრის მქონე ანტრალურ ფოლიკულად (van Disseldorp et al. 2010). ფოლიკულის ზრდის პროცესში წარმოიქმნება მარცვლოვანი გარსის 4 ფენა. მარცვლოვანი ზონის ეპითელიური უჯრედები განიცდიან დიფერენცირებას და იწყებენ სითხის სეკრეციას. აღნიშნული სითხე გროვდება ფოლიკულში. ხდება ფოლიკულის ცენტრალური სითხით სავსე ღრუს პროგრესული გადიდება, რაც განაპირობებს მეორადი ანტრალური ფოლიკულის წარმოქმნას. მეორადი ფოლიკული გარდაიქმნება 20 მმ-მდე დიამეტრის მქონე პრეოვულატორულ ფოლიკულად (Baerwald, Adams, and Pierson 2012). მომწიფებული ფოლიკული ატარებს გრავის ბუმტუკის სახელწოდებას.

ფოლიკულში, ღრუს წარმოქმნის მომენტიდან, იწყება სასქესო ჰორმონების პროდუქცია, რაც მაქსიმუმს აღწევს მწიფე ბუმტუკის სტადიაზე. ფოლიკულის განვითარებისა და მომწიფების პერიოდი ცნობილია ფოლიკულური ფაზით. ამ პერიოდში ხდება ესტროგენების სპეციფიური ზემოქმედება როგორც სამიზნე ორგანოებზე, ასევე ორგანიზმზე მთლიანად.

ბუნებრივი მენსტრუაციული ციკლის დროს, ფოლიკულური ფაზა სრულდება დომინანტური ფოლიკულის მომწიფებით. დომინანტური ფოლიკულის გრანულოზური უჯრედების მიერ გამოყოფილი ესტრადიოლის დონის მომატება იწვევს მალუთეინიზირებელი ჰორმონის დონის მნიშვნელოვან გაზრდას. ამ უკანასკნელის ზეგავლენით, დომინანტური ფოლიკული განიცდის შემდგომ გარდაქმნებს: ხდება ფოლიკულის გასკდომა და მისგან კვერცხუჯრედის გადმოსვლა მუცლის ღრუში ანუ ოვულაცია (Messinis, Messini, and Dafopoulos 2010). ჰიპოფიზის წინა წილის მიერ LH-ის

გამოტყორცნა წინ უსწრებს ფოლიკულის გასკდომას 36 საათით. გამსკდარი ფოლიკულის ადგილას წარმოიქმნება ყვითელი სხეული, და ქალის ორგანიზმში დგება ციკლის ლუთეინური ფაზა (Hampl, Snajderova, and Mardesic 2011).

## ლუთეინური ფაზის ფიზიოლოგია

ყვითელი სხეული, რომელიც ფორმირდება საკვერცხეში გამსკდარი ფოლიკულის ადგილას, თავისი განვითარებისას გაივლის რამდენიმე თანმიმდევრულ სტადიას. დომინანტური ფოლიკულის გრანულოზური უჯრედები განიცდიან არა მარტო სტრუქტურულ, არამედ ფუნქციონალურ ტრანსფორმაციასაც. ოვულაციის წინ ისინი მატულობენ ზომაში, გარდაიქმნებიან „ვაკუოლებად“, რომლებიც შთანთქავენ პიგმენტ ლუთეინს (იგი იძლევა ყვითელ შეფერილობას. ლათ. Luteus ნიშნავს „ყვითელს“) და ემიჯნებიან სისხლის მიმოქცევას ბაზალური ფირფიტით. ლუთეინიზაციის დროს, ბაზალური ფირფიტა განიცდის რეგრესირებას და თეკა უჯრედები მიგრირებენ ფორმირებად ყვითელ სხეულში (Reed and Carr 2018). სისხლძარღვის ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორის (რომელიც აქტივირდება გრანულოზების ლუთეინიზირებულ უჯრედებში) კონტროლით ხდება განვითარებადი ყვითელი სხეულის სწრაფი ნეოვასკულარიზაცია (Fritz and Speroff 2012). ყვითელი სხეულის მიერ ხდება სეკრეცია სასქესო სტეროიდის - პროგესტერონის, რომელიც აუცილებელია როგორც ენდომეტრიუმის გარდაქმნისა და მის მიერ ბლასტოცისტის მიმღებლობა - იმლანტაციისთვის, ასევე ორსულობის მხარდასაჭერად ადრეულ ვადებზე. ლუთეინური უჯრედების მიერ პროგესტერონის წარმოსაქმნელად, საჭიროა, მისი წვდომა ცირკულირებად ქოლესტერინულ სუბსტრატთან. ცნობილია, რომ ლუთეინური უჯრედები ვითარდებიან ორი სხვადასხვა ტიპის, კერძოდ, პატარა და დიდი უჯრედების სახით, რომელთაც აქვთ განსხვავებული ფუნქციები. პატარა უჯრედები, სავარაუდოდ, წარმოიქმნებიან თეკა უჯრედებისგან და შეიცავენ LH-ისა და ადამიანის ქორიონალური გონადოტროპინის რეცეპტორებს. LH- რეცეპტორები არეგულირებენ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერონთან დაკავშირებას და ამ უკანასკნელის ინტერნალიზაციას. ითვლება, რომ დიდი ლუთეინური უჯრედები წარმოიქმნებიან

გრანულოზის უჯრედებისგან და მათ აქვთ გამოხატული სტეროიდოგენეზის უნარი, თუმცა არ გააჩნიათ LH-ისა და ადამიანის ქორიონალური გონადოტროპინის რეცეპტორები, რომლებიც აუცილებელია მათი ზრდის სტიმულაციისა და ქოლესტერინით უზრუნველყოფისთვის. დიდი და პატარა ლუთეინური უჯრედები ერთმანეთთან დაკავშირებულია მათ შორის არსებული სივრცეების გაერთიანებებით, რომელთაც შესწევთ უნარი, სწრაფად გადასცენ სიგნალი ერთმანეთს. სწორედ ამის საშუალებით, დიდი ლუთეინური უჯრედები, მიუხედავად LH-რეცეპტორების არქონისა, პასუხს იძლევიან LH-ის სტიმულაციაზე და ხდებიან პროგესტერონის ძირითადი წყარო (Holesh, Bass, and Lord 2020). აღსანიშნავია, რომ ადამიანის ყვითელი სხეულის მიერ ჰორმონწარმომქმნელი ფუნქცია გრძელდება 7-12 დღე-ღამის განმავლობაში, თუმცა ორსულობის დადგომის შემთხვევაში, ორსულობის ყვითელი სხეული ფუნქციონირებას აგრძელებს 4-5 თვე და აღწევს თავისი განვითარების მაქსიმუმს (Schliep et al. 2014).

ბევრი კვლევა ნათლად აჩვენებს პროგესტერონის მნიშვნელოვან როლს ორსულობის დადგომასა და შენარჩუნებაში (Mesen and Young 2015) (Strauss III and Barbieri 2013) (Barbieri 2014).

ძალიან მნიშვნელოვანია ლუთეინური ფაზის შეფასება, ლუთეინური ფაზის უკმარისობის დადგენა (არსებობის შემთხვევაში) და სათანადო მკურნალობის მეთოდების გამოყენება მისი კორექციის მიზნით (Mesen and Young 2015).

## **ორსულობა**

ორსულობა რთული პროცესია, რომლის დროსაც შეიძლება გამოიყოფა შემდეგი პერიოდები: იმპლანტაციამდე პერიოდი, იმპლანტაცია, ორგანოგენეზი და პლაცენტაცია, ფეტოგენეზი.

იმპლანტაციამდე პერიოდი იწყება კვერცხუჯრედის განაყოფიერებიდან და გრძელდება დეციდუალურ გარსში ბლასტოცისტის ჩანერგვამდე.

ორსულობის მიმდინარეობაში ერთ - ერთ კრიტიკულ პერიოდად მიჩნეულია იმპლანტაციის პერიოდი. ამ დროს მნიშვნელოვნად მატულობს განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის მგრძნობელობა საზიანო ფაქტორების მიმართ, რასაც შეუძლია

გამოიწვიოს ემბრიონის დაღუპვა (Zhang et al. 2013). კრიტიკულ პერიოდს წარმოადგენს, აგრეთვე, პლაცენტაციის პერიოდი. ამ დროს მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ენდომეტრიუმის მდგომარეობა, ენდომეტრიუმის მზაობის ხარისხი და დეციდუალიზაციის რეაქცია (Gellersen and Brosens 2014).

ორსულობის დადგომიდან ჩამოყალიბებას იწყებს როგორც დედის, ასევე ნაყოფის ფუნქციური სისტემა, რომლებიც მჭიდროდ არიან ერთმანეთთან დაკავშირებული. დიდი მნიშვნელობა აქვს როგორც მათ შორის ურთიერთდამოკიდებულებას, ასევე დედის ორგანიზმის გარემოსთან ადაპტაციასაც ემბრიონისა და ნაყოფის საშვილოსნოში და განვითარების ყველა ეტაპზე (Filant and Spencer 2014).

ჩატარებულმა გამოკვლევებმა რიგ ავტორებს მისცა საფუძველი გამოეთქვათ მოსაზრება იმის თაობაზე, რომ ორსულობის მიმდინარეობაზე გადამწყვეტ გავლენას ახდენს ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზ-საკვერცხის, ასევე თირკმელზედა ჯირკვლისა და ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციური მდგომარეობები. ორსულობის მანძილზე მკვეთრად მატულობს სასქესო ჰორმონების გამომუშავება და გამოყოფა, რაც აიხსნება ენდოკრინული ორგანოებისა და სისტემების ფუნქციების გაძლიერებით, ასევე - პლანცენტის ფორმირებითა და მისი ჩართვით ენდოკრინულ სისტემაში. ამ უკანასკნელის სწორი ფუნქციონირება განსაზღვრავს ორსულობის ნორმალურ მიმდინარეობას მის ყველა ეტაპზე (Feldt–Rasmussen and Mathiesen 2011).

## **რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციის დარღვევები**

რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციის დარღვევები ვლინდება ჰორმონალური, მენსტრუაციული და რეპროდუქციული დარღვევებით, რომლებიც ვითარდება ამ სისტემის ნებისმიერი დონეზე ფუნქციური ან ორგანული ცვლილებების შედეგად (Busby 2016) (Pal and Taylor 2018). ანტრალური ფოლიკულებიდან დომინანტური ფოლიკულის სელექციის პროცესის დარღვევის (ქრონიკული ანოვულაციის) შედეგს წარმოადგენს ანოვულატორული უნაყოფობა (Wang et al. 2017). ოვულაციის დარღვევებს ადგილი აქვს უნაყოფობის 30%-ში და იგი ხშირად გამოიხატება არარეგულარული მენსტრუაციული



ციკლით (ოლიგომენორეა) ან მენსტრუაციის არარსებობით (ამენორეა) (Fairley and Taylor 2003).

ამენორეა - ეს არის მენსტრუაციის არარსებობა. იგი შეიძლება იყოს ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური. ფიზიოლოგიური ამენორეის მიზეზებია ორსულობა, ლაქტაცია, მენოპაუზა. პათოლოგიური ამენორეა შეიძლება იყოს რეპროდუქციული სისტემის ნებისმიერი რგოლის ფუნქციონალური ან ორგანული პათოლოგიის შედეგი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში.

განასხვავებენ პირველად ამენორეას (მენსტრუაციისა და სქესობრივი მომწიფების სხვა ნიშნების არარსებობა 14 წლამდე და მენსტრუაციის არარსებობა სქესობრივი მომწიფების სხვა ნიშნების არსებობისას 16 წლამდე) და მეორად ამენორეას (მენსტრუაციის არარსებობა 3 თვის მაძილზე რეგულარული მენსტრუაციული ციკლების შემდეგ და 6 თვის მანძილზე - არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლების შემთხვევაში. მეორადი ამენორეის დროს ყოველთვის აღინიშნება მეორადი სასქესო ნიშნების არსებობა (Terranova 2017).

მეორადი ამენორეა ძირითადად გამოწვეულია ენდოკრინული ფაქტორებით, კერძოდ ჰიპოთალამო - ჰიპოფიზური, საკვერცხეების, თირკმელზედა ჯირკვლისა და ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონალური ფუნქციის დარღვევებით. ამ დროს ადგილი აქვს საკვერცხეების ჰორმონებით ენდომეტრიუმის არასაკმარის სტიმულაციას (Cecil, Goldman, and Schafer 2012) (Klein and Poth 2013) (Meczekalski et al. 2014).

მეორადი ამენორეის სხვადასხვა მიზეზი შეიძლება პირველად გამოვლიდეს ოლიგომენორეის სახით.

ოლიგომენორეა განისაზღვრება, როგორც მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობა, რომელიც აღემატება 35 დღეს (Schwab and Posner 2008).

## ლუთეინური ფაზის უკმარისობა

ლუთეინური ფაზის უკმარისობა წარმოადგენს რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციის დარღვევას, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ყვითელი სხეულის სტეროიდული აქტივობის დაქვეითებას, და მაშასადამე, პროგესტერონის არასაკმარის მოქმედებას

ნორმალური სეკრეტორული ენდომეტრიუმის შესანარჩუნებლად ემბრიონის ნორმალური იმპლანტაციისა და ზრდის უზრუნველსაყოფად. იგი კლინდება შემოკლებული ლუთეინური ფაზით, რომელიც გრძელდება არა უმეტეს 9 დღისა ოვულაციიდან მენსტრუაციულ სისხლდენამდე და კლინიკურად ზოგჯერ ადგილი აქვს სისხლიანი გამონადენის არსებობას მენსტრუაციამდე რამდენიმე დღით ადრე.

ლუთეინური ფაზის დეფიციტი ითვლება არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლის, უნაყოფობისა და ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების მიზეზად (Smith and Schust 2011) (Schliep et al. 2014). რეპროდუქციული მედიცინის ამერიკული საზოგადოების კომიტეტის 2012 წლის დასკვნით, ლუთეინური ფაზის უკმარისობა წამოადგენს უნაყოფობის მეზეზს (Medicine 2012b).

## უნაყოფობა

უნაყოფობა - ეს არის რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციის დარღვევა, რომელიც განისაზღვრება კლინიკური ორსულობის შეუძლებლობით მიუხედავად წყვილის რეგულარული და დაუცველი სქესობრივი კონტაქტებისა 12 ან მეტი თვის მანძილზე (WHO). იგი კვალიფიცირდება პირველადად, როცა ადგილი არ ჰქონია კლინიკური ორსულობის არც ერთ შემთხვევას და მეორადად, როცა კლინიკური ორსულობა ერთხელ მაინც იყო და წინა ორსულობის შემდეგ ორსულობა არ დგება (Peterson 2017).

უნაყოფობის დროს ადგილი აქვს გენერირების ფუნქციის დარღვევას. იგი წარმოადგენს არა მხოლოდ კლინიკურ, არამედ მნიშვნელოვან სოციალურ პრობლემასაც. უნაყოფობა შეიძლება განპირობებული იყოს ქალის ან/და მამაკაცის ფაქტორით. შემთხვევათა დაახლოებით ერთი მესამედი გამოწვეულია ქალის, ერთი მესამედი - მამაკაცის, ხოლო დანარჩენი - ქალისა და მამაკაცის ფაქტორების კომბინაციითა და აუხსნელი მიზეზებით (Altamimi et al. 2019) (Vander Borgh and Wyns 2018).

ქალის უნაყოფობის გამომწვევ მიზეზებს წარმოადგენს: ანატომიური ფაქტორები (საშვილოსნოს თანდაყოლილი და შეძენილი ანომალიები: საშვილოსნოს ტიხარი, სინექიები, ლეიომიომები, საშვილოსნოს ღრუს პოლიპები); მცირე მენჯის ინფექციები; მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების ანთებითი დაავადებების შედეგად გამოწვეული

ფალოპის მილებისა და საშვილოსნოს დაზიანებები; ენდომეტრიოზი (Abrao, Muzii, and Marana 2013).

ენდოკრინული დარღვევები რეპროდუქციულ სისტემაზე ზეგავლენით გვევლინება უნაყოფობის ხშირ მიზეზად. ოვულაციის დარღვევა შეადგენს ქალის უნაყოფობის მიზეზთა ნახევარს. მას ადგილი აქვს ჰიპოთალამური ფაქტორით გამოწვეული ჰიპოგონადოტროპული ჰიპოგონადიზმის, ჰიპერპროლაქტინემიის, ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების, საკვერცხეების ნაადრევი უკმარისობის, პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომის დროს (Unuane et al. 2011).

## ორსულობის დანაკარგები

გენეტიკური არასრულფასოვნების ან საზიანო ფაქტორების (ფიზიკური და ფსიქიკური ფაქტორები, ქრონიკული და მწვავე ინფექციური დაავადებები, ექსტრაგენიტალური დაავადებების არსებობა და სხვ) ზემოქმედებით შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს ორსულის ორგანიზმში ენდოკრინული ორგანოების ფუნქციების დარღვევას, როგორც ჰორმონალური ბალანსის, ასევე ბიოქიმიური პროცესების ცვლილებას და შედეგად - ორსულობის თვითნებურად შეწყვეტას (Branch and Heuser 2010) (Medicine 2012a) (Arck and Hecher 2013) (van den Berg et al. 2012).

ორსულობის თვითნებურად შეწყვეტა 22 კვირის ვადამდე წარმოადგენს თვითნებით აბორტს, რომელიც შეიძლება იყოს ადრეული (ორსულობის კლინიკური დანაკარგი გესტაციის 12 კვირამდე) და მოგვიანებითი (ორსულობის კლინიკურ დანაკარგი გესტაციის 12 კვირიდან 21 კვირის ჩათვლით). მშობიარობა ორსულობის 22 კვირიდან 37 კვირამდე წარმოადგენს ნაადრევ მშობიარობას ( 22 კვირიდან 34 კვირამდე - ნაადრევი მშობიარობა გესტაციის ადრეულ ვადაზე, 34 დან 37 კვირამდე - ნაადრევი მშობიარობა გესტაციის მოგვიანებით ვადაზე).

ორსულობის დანაკარგი შეიძლება იყოს სპორადული ან განმეორებითი.

ორსულობის სპორადული დანაკარგი ხშირი შემთხვევაა გართულებებს შორის ორსულობის ადრეულ ვადებზე და მას განიხილავენ ანომალური ემბრიონის უუნარობად სიცოცხლისუნარიანობის გაგრძელებაში (Larsen et al. 2013).

ორი და ორზე მეტი კლინიკურად დადასტურებული ორსულობის თვითნებურად შეწყვეტა კვალიფიცირდება ორსულობის განმეორებით დანაკარგებად (Medicine 2012a).

ორსულობის განმეორებით დანაკარგები რეპროდუქციული ასაკის წყვილების 2 - 5%-ში წარმოადგენს უშვილობის მიზეზს (Larsen et al. 2013) (Branch and Heuser 2010). ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები, სპორადულიდან განსხვავებით, განიხილება როგორც ცალკე დაავადება და მას აქვს სხვადასხვა გამომწვევი მიზეზები (Larsen et al. 2013).

ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების გამომწვევ ნაყოფისმიერ მიზეზებს მიეკუთვნება: გენეტიკური ფაქტორები (მშობლების ან ნაყოფის სპორადული ქრომოსომული ანომალიები, გენური მუტაციები, ნაყოფის სიცოცხლესთან შეუთავსებელი განვითარების ანომალიები) (van den Berg et al. 2012) (Smith and Schust 2011); დედის არასახარბიელო გარემო: ანატომიური ფაქტორები (საშვილოსნოს თანდაყოლილი ანომალიები, საშვილოსნოსშიდა სინეკიები, საშვილოსნოს ღრუს პოლიპები, ინტრამურალური და სუბმუკოზური ლეიომიომები, რაც ხდება პათოლოგიური პლაცენტაციის, და მამასადამე, პოტენციურად ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების მიზეზი); მემკვიდრული და/ან შეძენილი თრომბოფილიები, ენდოკრინული დაავადებები, იმუნოლოგიური დარღვევები, ინფექციები (Chan et al. 2011) (Jaslow and Kutteh 2013) (Coughlan et al. 2014). ენდოკრინული დარღვევებს ავტორები განიხილავენ, როგორც ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების ხშირ ეტიოლოგიურ ფაქტორებს (Ford and Schust 2009) (Amrane and McConnell 2019). ლუთეინური ფაზის უკმარისობის, ჰიპოთირეოზის, ჰიპერპროლაქტინემიის, პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომისა და შაქრიანი დიაბეტის, როგორც ენდოკრინოლოგიური დარღვევების წილი ორსულობის განმეორებით დანაკარგებში შეადგენს 17 - 20%-ს (Amrane and McConnell 2019). ნაყოფის ფიზიოლოგიურად მტარებლობაში, მთელი ორსულობის მანძილზე, დიდ როლს ასრულებენ იმუნოლოგიური ფაქტორები. იმუნოლოგიური მექანიზმების დარღვევებს შეუძლია გამოიწვიოს როგორც ორსულობის სპორადული, ასევე განმეორებითი დანაკარგებიც. განსაკუთრებით ყურადღებას იპყრობს ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი, რომლის

სიხშირე საერთო პოპულაციაში 3-5 %-ს შეადგენს. ამ დროს ორსულობის დანაკარგების მიზეზად ძირითადად გვევლინება დეციდუალურ სისხლძარღვებში სისხლის შედედების პათოლოგიური აქტივაცია (Simchen et al. 2011) (Lockshin et al. 2012) (Schreiber et al. 2018).

ორსულობის დანაკარგების მიზეზი შეიძლება გახდეს არახელსაყრელი გარემო ფაქტორები. სპორადული და/ან ორსულობის დანაკარგების რისკ - ფაქტორებს მიეკუთვნება აგრეთვე ტოქსინები, რადიაცია, სხვადასხვა პროფესიონალური გამოყენების ორგანული ხსნარები, ნარკოტიკული საშუალებები, ზოგიერთი სამკურნალო საშუალებები (მეტოტრექსატი და სხვ) (Medicine 2012a).

რიგ შემთხვევებში, ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები (ყველა შესაძლო ეტიოლოგიური ფაქტორის გათვალისწინებით) აუხსნელია. ასეთ პაციენტებში შემდგომი ორსულობების მართვა ბოლომდე არ არის ცნობილი, თუმცა ნაჩვენებია, რომ პროგესტერონის გამოყენება ამ დროს ამცირებს ორსულობის შეწყვეტის სიხშირეს (Haas and Ramsey 2013).

## **პროლაქტინის გავლენა ქალის რეპროდუქციული სისტემაზე**

პროლაქტინი (PRL) არის ჰიპოფიზის წინა წილში ლაქტოტროფული უჯრედების მიერ გამომუშავებული ცილოვანი ჰორმონი, რომელიც შედგება 198 ამინომჟავისგან. იგი, როგორც ადამიანის ცალკე ჰორმონი, იდენტიფიცირებულ იქნა 1970 წელს (Clarke and Bern 2012). პროლაქტინი დიდ გავლენას ახდენს ქალის რეპროდუქციულ ფუნქციაზე (Saleem, Martin, and Coates 2018). სისხლში პროლაქტინის დონის პათოლოგიურ მატებას შვილოსნობის დარღვევამდე მივყავართ (Alexopoulou and Maiter 2012).

სისხლში მოცირკულირე პროლაქტინის საერთო რაოდენობიდან 85% მონომერულია (დაბალმოლეკულური) და ბიოლოგიურად აქტიური ფორმითაა წარმოდგენილი, 10-15% არის დიმერული, ე.წ. „დიდი პროლაქტინი“, ხოლო 5% - მაღალი მოლეკულური მასის მქონე, დაბალი ბიოაქტივობის, ე.წ. „დიდი-დიდი პროლაქტინი“. პროლაქტინის პოლიმერულ ფორმებს მაკროპროლაქტინს უწოდებენ. მათ სიჭარბეს

სისხლში მაკროპროლაქტინემია ეწოდება. ინდივიდებს მაკროპროლაქტინემიით ძირითადად არ აღენიშნებათ კლინიკური სიმპტომები და ისინი მკურნალობას არ საჭიროებენ (Vaishya, Gupta, and Arora 2010).

პროლაქტინის დონე სისხლში დღე-ღამის მანძილზე პულსური და ეპიზოდური ხასიათისაა (დღე-ღამეში პულსური გადმოსროლის 4-14 ეპიზოდი) და მერყეობს მნიშვნელოვან ფარგლებში.

პროლაქტინის დონე ნაყოფისა და ახალშობილის სისხლში ძალზე მაღალია, დაბადებიდან რამდენიმე თვეში კი - მცირდება. პუბერტატულ პერიოდამდე - ძალიან დაბალია, პუბერტატულ პერიოდში კი - საკვერცხეების მიერ გამომუშავებული ესტროგენების მზარდი დონის ზემოქმედების შედეგად, მატულობს. ორსულობის მანძილზე პროლაქტინის სეკრეცია მკვეთრად იზრდება (7 - 10-ჯერ მატულობს), ვიდრე ორსულობამდე და მაქსიმუმს აღწევს ლაქტაციის პერიოდში.

პროლაქტინის სეკრეცია რეგულირდება მაინჰიბირებელი და მასტიმულირებელი ფაქტორებით, რომელთა შორის მთავარი როლი ეკუთვნის ჰიპოთალამურ ბირთვებში გამომუშავებულ ნეიროტრანსმიტერ დოფამინს. ეს უკანასკნელი ახდენს მუდმივ მაინჰიბირებელ ზემოქმედებას ჰიპოფიზის ლაქტოტროფებში არსებულ დოფამინურ D2 - რეცეპტორებზე (Freeman et al. 2000) (Benker et al. 1990) (Fitzgerald and Dinan 2008).

ფიზიოლოგიურ პირობებში პროლაქტინის სეკრეციის დათრგუნვა ხორციელდება ჰიპოთალამუსის მიერ დოფამინის ნორმალური სეკრეციით, ჰიპოთალამო - ჰიპოფიზური პორტული სისტემის საშუალებით ჰიპოფიზში დოფამინის შეუფერხებელი ტრანსპორტით, ჰიპოფიზში ლაქტოტროფების D2-რეცეპტორების ნორმალური რაოდენობითა და მგრძობელობით (Fitzgerald and Dinan 2008).

პროლაქტინის სეკრეციის რეგულაციაში მასტიმულირებელ ფაქტორებს მიეკუთვნებიან: ესტროგენები, თირეოლიბერინი, სეროტონინი, ოქსიტოცინი, კალციტონინი, ანგიოტენზინი, ოპიატები (MohanKumar et al. 2011).

პროლაქტინი წარმოადგენს ჰორმონს, რომლის ძირითადი სამიზნეა სარძევე ჯირკვლის ეპითელიური უჯრედები. სწორედ მისი მოქმედებით ხდება სარძევე ჯირკვლების შემზადება ლაქტაციისთვის ორსულობის დროს და ლაქტაცია -

მემუტურობის პერიოდში (Clarke and Bern 2012) (Macias and Hinck 2012) (W. Huang and Molitch 2012).

პროლაქტინის სპეციფიური რეცეპტორები იდენტიფიცირებულია გონადებში. ბიოლოგიური მოქმედების ფართო სპექტრის წყალობით იგი მონაწილეობას ღებულობს რეპროდუქციული ფუნქციის რეგულაციაში: ქალებში - ფოლიკულის მომწიფებაში, ოვულაციის პროცესში, ყვითელი სხეულის ფუნქციონირებაში (Fekete and Lechan 2014) (Ignacak et al. 2012).

პროლაქტინის მომატებული დონე, როგორც წესი, განაპირობებს სქესობრივი და რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევას, სექსუალური დისფუნქციის განვითარებას. თრგუნავს რა ჰიპოფიზის მიერ გონადოტროპინების სეკრეციას და არაპირდაპირი გზით ამცირებს საკვერცხეების მიერ ჰორმონების სეკრეციას, აფერხებს ფოლიკულების მომწიფებას, იწვევს ანოვულაციას, მენსტრუაციული ციკლის დარღვევებს ოლიგომენორეისა და ამენორეის სახით, უნაყოფობას. (Molitch 2013) (Bargiota et al. 2013) (Goswami et al. 2009) (Triggianese et al. 2015).

პროლაქტინის სეკრეციის მომატება ასტიმულირებს სტეროიდოგენეზს თირკმელზედა ჯირკვალში, რის შედეგაც ზომიერი ტესტოსტერონემიის ფონზე მნიშვნელოვნად იზრდება 17-ოქსიპროგესტერონის, დეჰიდროეპიანდროსტერონისა და დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატის კონცენტრაცია. აღნიშნული წარმოადგენს ჰირსუტიზმის განვითარების მექანიზმს ჰიპერპროლაქტინემიის დროს (Tirgar-Tabari et al. 2016) (Boyle et al. 2012).

პროლაქტინი მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს მეტაბოლიზმის პრაქტიკულად ყველა რგოლზე. იგი მონაწილეობს ცხიმოვან ქსოვილში მიმდინარე ფერმენტულ პროცესებში და გვევლინება სხეულის მასის მოდულატორად. პროლაქტინის მომატებული დონე ასოცირებულია წონის მატებასა და სიმსუქნის განვითარებასთან. იგი გავლენას ახდენს ნახშირწყლოვან ცვლაზეც. პროლაქტინის დონის მომატება იწვევს პანკრეასის ბეტა-უჯრედების აქტივობის ზრდას, ამის საფუძველზეც ქვეითდება გლუკოზისადმი ტოლერანტობა და ვითარდება ინსულინრეზისტენტობა (Freeman et al. 2000).

პროლაქტინის დონე შეიძლება შეფასდეს მხოლოდ სისხლის ნიმუშში. დიაგნოსტიკური მიზნით, მისი განსაზღვრა უნდა მოხდეს უზმოზე, დილის 9-დან 11 სთ-მდე, ვინაიდან ამ დროს აღინიშნება პროლაქტინის ყველაზე ნაკლები კონცენტრაცია სისხლში. სისხლის შრატში პროლაქტინის დონის მომატებისას შედეგი შეიძლება მერყეობდეს ნორმასთან შედარებით უმნიშვნელო მატებიდან ათასობით მატებამდე.

პროლაქტინის განსაზღვრის ჩვენებებია: მენსტრუაციული ციკლის დარღვევები (ოლიგომენორეა, ამენორეა, ანოვულაციური ციკლი), უნაყოფობა, დისფუნქციური სისხლდენები საშვილოსნოდან, გალაქტორეა, ზომიერი ჰირსუტიზმი, სიმსუქნე, ოსტეოპენია, ოსტეოპოროზი, სარძევე ჯირკვლების ჰიპერპლაზია და ინვოლუციური ცვლილებები, ლიბიდოს დაქვეითება, ფრიგიდობა (Mah and Webster 2002).

უნაყოფობის დროს სისხლში პროლაქტინის დონის განსაზღვრა მიეკუთვნება პირველი რიგის გამოკვლევებს (ჯანმო-ს რეკომენდაცია).

### ჰიპერპროლაქტინემია

ჰიპერპროლაქტინემია - სისხლში პროლაქტინის დონის მომატება ფიზიოლოგიურია, თუ ის დაკავშირებულია ორსულობასა და ლაქტაციასთან. სისხლში პროლაქტინის დონის მატება თან ახლავს ისეთ ფიზიოლოგიურ მდგომარეობებსაც, როგორცაა ძილი, ფსიქო-ემოციური სტრესი, ფიზიკური დატვირთვა, სქესობრივი აქტივობა, მენსტრუაციული ციკლის გვიანი ფოლიკულური და ლუთეინური ფაზები, გულმკერდის ზედაპირის გაღიზიანება, პროტეინით მდიდარი საკვების მიღება, ჰიპოგლიკემია (კეზელი დ n.d.2014).

ჰიპერპროლაქტინემია შეიძლება იყოს მედიკამენტური და ლაბორატორიულიც. მედიკამენტური ჰიპერპროლაქტინემია ვითარდება სხვადასხვა მედიკამენტების (ფსიქოტროპული პრეპარატების, ლებინების საწინააღმდეგო საშუალებების, ანტიჰიპერტენზიული საშუალებების, ესტროგენის) მიღების ფონზე, ხოლო ლაბორატორიულს ადგილი აქვს სისხლის აღების პროტოკოლის დარღვევისას (La Torre and Falorni 2007).



ჰიპერპროლაქტინემია კომპლექსში ისეთ კლინიკურ გამოვლინებებთან ერთად, როგორცაა მენსტრუაციული ციკლის დარღვევები, გალაქტორეა და უნაყოფობა, განიხილება ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომად. იგი ლიტერატურაში მოიხსენიება, როგორც ჰიპერპროლაქტინემიური ჰიპოგონადიზმი ან პერსისტირებადი გალაქტორეა - ამენორეის სინდრომი (უნდა აღინიშნოს, რომ მკვეთრად გამოხატული ჰიპერპროლაქტინემიის დროს, შესაძლოა გალაქტორეას ადგილი არც ჰქონდეს) (Capozzi et al. 2015).

სისხლის შრატში პროლაქტინის დონის მდგრადი მომატება ყველა არაფიზიოლოგიურ შემთხვევებში კვალიფიცირდება პათოლოგიურ ჰიპერპროლაქტინემიად (Majumdar and Sharma 2013).

განასხვავებენ: მსუბუქ ჰიპერპროლაქტინემიას, როცა სისხლის შრატში პროლაქტინის მაჩვენებელი 25-დან 50 ნგ/მლ-მდეა (ნორმა 25 ნგ/მლ-მდე); ზომიერ ჰიპერპროლაქტინემიას, როცა პროლაქტინის მაჩვენებელი 50-დან 100 ნგ/მლ-მდეა და ჰიპერპროლაქტინემიას პროლაქტინის მაღალი მაჩვენებლებით, როცა პროლაქტინის დონე სისხლში აღემატება 100 ნგ/მლ-ს.

## **პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის ფორმები და მათი დიაგნოსტიკა**

პათოლოგიურ ჰიპერპროლაქტინემიის გავრცელება მოზრდილ მოსახლეობაში შეადგენს 0,4%-ს, ხოლო რეპროდუქციული დარღვევების მქონე ქალებში მისი წილი 9-17%-ია (Majumdar and Sharma 2013).

პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის განმაპირობებელი ფაქტორები შეიძლება იყოს პირველადი წარმოშობის, რომელიც ვითარდება უშუალოდ ლაქტოტროფების ფუნქციის დარღვევით და მეორადი - განპირობებული სხვა ნეიროენდოკრინული დაავადებებით (ჰიპოფიზის სხვა სახის ჰორმონალურად აქტიური და არააქტიური ადენომებით, „ცარიელი“ თურქული კეხის სინდრომით, ჰიპოფიზიტით, ჰიპოფიზის ფეხის დაზიანებით, ჰიპოთალამუსის სიმსივნით, ინფილტრაციული დაავადებით), სომატური პათოლოგიების დროს პროლაქტინის ჰიპერპროდუქციით.

ჰიპერპროლაქტინემია ხშირად ვითარდება მეორადად: პირველადი

ჰიპოთირეოზის, პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომის, თირკმლების უკმარისობის, ღვიძლის უკმარისობის, ღვიძლის ციროზის, თირკმელზედა ჯირკვლის დაავადებების, ესტროგენმაპროდუცირებელი სიმსივნეების ფონზე (Goel et al. 2015) (Aziz et al. 2018).

ზომიერი ჰიპერპროლაქტინემიის დროს, შემთხვევათა 40% - ში პროლაქტინის ჰიპერსეკრეციის მიზეზის დადგენა ვერ ხერხდება. ამ შემთხვევებში, ჰიპერპროლაქტინემია იდოპათიურად კვალიფიცირდება (I. Huang, Gibson, and Peterson 2007) (Adra et al. 2016).

იდოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის დიაგნოსტიკის მთავარ კრიტერიუმებს წარმოადგენს მდგრადი, ზომიერი ჰიპერპროლაქტინემია მისთვის დამახასიათებელი გამოვლინებებით, როცა თავის ტვინის მრტ-ის გამოსახულებით პათოლოგია არ არსებობს და სისხლის შრატში პროლაქტინის დონის მომატების ყველა სხვა შესაძლო მიზეზებიც გამორიცხულია (Akter, Qureshi, and Akter 2018).

პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის 30%-მდე შემთხვევებში დიაგნოსტირდება თავის ტვინის ორგანული დაზიანებები, რომელთა შორის უფრო ხშირად გვხვდება ჰიპოფიზის ადენომები, განსაკუთრებით კი ლაქტოტროფული ადენომები, ე. წ. პროლაქტინომები. ისინი წარმოადგენენ ჰიპოფიზის ადენომების 40%-ს (Saleem, Martin, and Coates 2018) (Martin 2017).

პროლაქტინომის არსებობისას, ჰიპოფიზში აღინიშნება პროლაქტინწარმომქმნელი უჯრედების დიდი რაოდენობა, რის შედეგადაც ადგილი აქვს პროლაქტინის დონის პათოლოგიურ მომატებას სისხლში (Fountas and Karavitaki 2017).

ზომის მიხედვით განასხვავებენ მიკროადენომებს (<1.0 სმ-ზე) და მაკროადენომებს (>1.0 სმ-ზე). მიკროადენომების შემთხვევაში, სისხლში პროლაქტინის დონე ძირითადად <200 ნგ/მლ-ზე, 2.0 სმ-მდე ზომის მაკროადენომების დროს პროლაქტინის დონე სისხლში 1000 ნგ/მლ-მდეა, ხოლო 2.0 სმ-ზე დიდი ზომისას - 1000 ნგ/მლ-ს აღემატება (Martin 2017).

პროლაქტინომების სიმპტომები იყოფა სისხლში პროლაქტინის დონის მომატებისგან გამოწვეულ და ჰიპოფიზის ნორმალურ და მიმდებარე ქსოვილებზე ზეწოლით გამოწვეულ სიმპტომებად (თავის ტკივილები, მხედველობის გაუარესება).

ჰიპოფიზის ჯირკვალზე ზეწოლით შეიძლება შემცირდეს იმ ჰორმონების წარმოქმნა, რომლებიც ხელს უწყობენ საკვერცხეების, ფარისებრი ჯირკვლისა და თირკმელზედა ჯირკვლის სტიმულაციას (თირეოტროპული, ფოლიკულომასტიმულირებელი და ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონები).

პროლაქტინომის დიაგნოსტიკა დაფუძნებულია სისხლში პროლაქტინის დონის საგრძნობლად მომატებასა და ჰიპოფიზის სიმსივნური წარმონაქმნის არსებობის მტკიცებულებაზე (მაგნოტო-რეზონანსული გამოსახულება) (Romijn 2014) (Vilar et al. 2010).

საკითხის ირგვლივ არსებული ლიტერატურის ანალიზით გამოვლინდა, რომ ერთ-ერთ ძირითად პრობლემას წარმოადგენს პროლაქტინომების ადრეული დიაგნოსტიკის საკითხი, განსაკუთრებით ჰიპოფიზის მიკროადენომების შემთხვევაში. არ არის ჩამოყალიბებული ზუსტი ჩვენებები ძვირადღირებული მრტ კვლევის ჩატარების აუცილებლობის შესახებ, რასაც გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს მიკროადენომების არსებობის შემთხვევაში. მისი ჩატარების ერთადერთ ჩვენებად განიხილება პროლაქტინის დონის მაჩვენებელი სისხლში, რომელიც შეიძლება იყოს არაერთგვაროვანი და ცვალებადი დინამიკაში (Fountas and Karavitaki 2017) (Maya and Pressman 2017).

პროლაქტინის დონე ბუნებრივად იზრდება ორსულობის დროს და ამიტომაც, მისი მაჩვენებლის განსაზღვრა ორსულობისას სიმსივნის ზრდის პროგრესირების დასადგენად არ არის საიმედო. მხედველობის ველის ცვლილებების დროს, რეკომენდებულია, ვიზუალური სიმპტომების მონიტორინგი და მრტ-ის ჩატარება (Melmed et al. 2011).

პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის მეორადად განვითარებას ადგილი აქვს პირველადი ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტთა 30% -ში (Bahar et al. 2011).

ჰიპოთირეოზი - ეს არის კლინიკური სინდრომი, რომელიც გამოწვეულია ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის პათოლოგიური დაქვეითებით ან თირეოიდული ჰორმონების მიმართ რეზისტენტობით. გამოყოფენ პირველად, მეორეულ, მესამეულ და პერიფერიულ ჰიპოთირეოზს.

პირველადი ჰიპოთირეოზის დროს ადგილი აქვს ფარისებრი ჯირკვლის მიერ თირეოიდული ჰორმონის არასაკმარისი რაოდენობით გამომუშავებას, რაც გამოწვეულია ფარისებრი ჯირკვლის მოფუნქციონირე ქსოვილის შემცირებით ან მის მიერ, სხვადასხვა მიზეზების გამო, ჰორმონების სინთეზის დარღვევით. პირველადი ჰიპოთირეოზი შეიძლება იყოს მანიფესტირებული (კლინიკურად გამოხატული) და ლატენტური (სუბკლინიკური).

უნაყოფო ქალებში, პროლაქტინის მაღალი მაჩვენებლებით, ხშირად ადგილი აქვს მანიფესტირებულ ჰიპოთირეოზს, რომელიც ხასიათდება TSH-ის მაღალი (>10 სერთ/ლ) და FT4-ის დაბალი მაჩვენებლებით. ჰიპერპროლაქტინემიის დროს, ზოგიერთ შემთხვევაში, ასევე ადგილი აქვს სუბკლინიკურ ჰიპოთირეოზსაც, რომელიც ხასიათდება TSH-ის მომატებითა (არა უმეტეს 10 სერთ/ლ) და FT4-ის ნორმალური მაჩვენებლებით (Aziz et al. 2018); (Turankar, Sonone, and Turankar 2013).

სისხლის შრატში თიროქსინის (T4) დონის დაწევისა და ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზურ სისტემაში უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმის დათრგუნვის შედეგად ძლიერდება თიროლიბერინის (თიროტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის) სეკრეცია, რომელიც ასტიმულირებს თიროტროფებსა და ლაქტოტროფებს და იწვევს, როგორც თიროტროპული ჰორმონის, ასევე პროლაქტინის სეკრეციის მომატებასაც. თიროქსინისა და ტრიოდთირონინის უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმი ძირითადად მიმართულია რა ჰიპოფიზზე და არა ჰიპოთალამუსზე, ხდება თიროტროპული ჰორმონის დონის მომატება. თიროქსინისა და ტრიოდთირონინის დონის დაწევის შედეგად იცვლება ჰიპოფიზის უჯრედების მგრძობელობა. ჰიპოფიზის უჯრედები თიროლიბერინის ნორმალურ ან ოდნავ მომატებულ რაოდენობაზე რეაგირებენ მომატებული სეკრეციით. პირველადი ჰიპოთირეოზის დროს, უკუკავშირის მექანიზმით „მცირე მოთხოვნის“ გამო, დადებითი უკუკავშირის მექანიზმში თიროქსინის ადგილს იკავებს დოფამინი. ამ უკანასკნელის დონის დაწევა იწვევს თიროტროპული ჰორმონისა და პროლაქტინის დონეების მომატებას (Finken, Boersma, and Rotteveel 2013) (Bahar et al. 2011) (Choudhury 2012) (Goel et al. 2015).

ავტორები, ჩატარებული გამოკვლევების შედეგების საფუძველზე, მიუთითებენ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის არსებობის ყველა შემთხვევაში თირეოიდული ჰორმონების განსაზღვრის აუცილებლობაზე. ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, პირველადი ჰიპოთირეოზის გამოსავლენად, სისხლის შრატში უნდა განისაზღვროს TSH, რათა დადგინდეს ან გამოირიცხოს პირველადი ჰიპოთირეოზის დიაგნოზი (Tasneem et al. 2011) (Goel et al. 2015) (Fupare et al. 2015).

### **ჰიპერპროლაქტინემიით გამოწვეული რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევები და მათი შედეგები**

ცნობილია, რომ ჰიპერპროლაქტინემია იწვევს მენსტრუაციული ციკლის დარღვევას, ანოვულაციას, ლუთეინური ფაზის უკმარისობას, უნაყოფობას, ორსულობის დანაკარგებს (Arredondo and Noble 2006) (Kaur and Gupta 2016) (Palomba, Santagni, and La Sala 2015) (Molitch 2015).

სისხლში პროლაქტინის დონის მომატების შედეგად ხდება ესტრადიოლის სეკრეციის შემცირება, რაც თავის მხრივ იწვევს მენსტრუაციული ციკლის დარღვევებს, მენოპაუზურ სიმპტომებს (შეხურებას, ვაგინალურ სიმშრალეს). პროლაქტინის მაღალი დონე ხდება მიზეზი გალაქტორეის - სარძევე ჯირკვლიდან რძის გამოყოფისა და რამდენიმე წელიწადში - ოსტეოპოროზის (Jean and Felbaum 2017) (Kasum et al. 2014).

სისხლის შრატში პროლაქტინის დონის მდგრად მომატებას შვილოსნობის დარღვევამდე მივყავართ (Alexopoulou and Maiter 2012).

პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემია იწვევს ქრონიკულ ანოვულაციას, ლუთეინური ფაზის უკმარისობას, რის შედეგსაც წარმოადგენს უნაყოფობა (Vander Borgh and Wyns 2018) (Crosignani 2012).

ავტორების აზრით, პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის დროს ჰიპოფიზის დისფუნქციის ფონზე მეორადად განვითარებული ლუთეინური უკმარისობის შედეგად პროგესტერონის არასაკმარის სეკრეციასთან დაკავშირებულ მდგომარეობებს შეუძლიათ

გავლენა იქონიონ ორსულობის გამოსავალზე (Arredondo and Noble 2006) (Palomba, Santagni, and La Sala 2015).

ავტორები აღნიშნავენ, რომ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემია მიზეზობრივად დაკავშირებულია ორსულ ქალებში თვითნებურ აბორტებთან. შესაძლო მექანიზმი არის ის, რომ პროლაქტინის მაღალი დონე მოქმედებს საკვერცხეების ფუნქციაზე, იწვევს რა ლუთეინური ფაზის ნაკლოვანებას, იწვევს ორსულობის თვითნებურ შეწყვეტას, მის ვადამდე მიუტანლობას (Kaur and Gupta 2016). პირველადი ჰიპოთირეოზის დროს მეორადად ჰიპერპროლაქტინემიის განვითარების მიზეზად განიხილება თირეოტროპინ რილიზინგ ჰორმონის დონის მატება (Khorassanizadeh, Sundaresh, and Levine 2016). თირეოლიბერინის დონის ზრდა და მის ზემოქმედებაზე ლაქტოტროფების მგრნობელობის მომატება განაპირობებს პროლაქტინის ჰიპერპროდუქციას, ხოლო ჰიპერპროლაქტინემია კი იწვევს საკვერცხეებში ფოლიკულების გრანულოზის უჯრედების ლუთეინიზაციისა და სტეროიდოგენეზის დათრგუნვას, რასაც თავის მხრივ მივყავართ რეპროდუქციულ დარღვევებამდე (Hekimsoy et al. 2010) (Turankar, Sonone, and Turankar 2013) (Dedov, Melnichenko, and Romantsova 2004). მრავალრიცხოვანი ჩატარებული კლინიკური კვლევა ადასტურებს, რომ სისხლის შრატში პროლაქტინისა და თირეოიდული ჰორმონების ნორმისგან გადახრილი მაჩვენებლები ასოცირდება ნაყოფიერების დარღვევებთან (Bassey et al. 2015) (Ke 2014) (Amrane and McConnell 2019) (Dittrich et al. 2011). ამასთანავე გამოითქვა ზრი, რომ ქალის უნაყოფობაში მნიშვნელოვანი წვლილი მიუძღვის არა მხოლოდ პროლაქტინისა და თირეოიდული ჰორმონების ნორმისგან გადახრილ მაჩვენებლებს, არამედ მათ შორის გარკვეულ თანაფარდობასაც (ul Ain, Rehman, and Abdullah 2017).

### **ჰიპერპროლაქტინემიის მკურნალობა**

ჰიპერპროლაქტინემიის სამკურნალოდ გამოიყენება დოფამინის აგონისტები, რომლებიც რთული ნაერთებია.

სადღეისოდ ყველაზე ფართოდ ამ ჯგუფის სამი პრეპარატი გამოიყენება: ბრომოკრიპტინი (არასელექტიური აგონისტი), კაბერგოლინი (სელექტიური აგონისტი)

და ქინაგოლიდი (სელექტიური აგონისტი). სელექტიური და არასელექტიური აგონისტების სამკურნალო ეფექტურობა მაღალია და დაახლოებით თანაბარია. მათ შორის ძირითად განსხვავებას გვერდითი გამოვლინებების სპექტრი, სიხშირე და გამოყენების მოხერხებულობა წარმოადგენს. დოფამინის აგონისტები აღადგენენ ოვულაციასა და ფერტილობას (Wong et al. 2015b).

**ბრომოკრიპტინი** ძალიან ეფექტურია სისხლში პროლაქტინის დონის დასაწევად, მაგრამ აქვს გვერდითი მოვლენები: თავბრუსხვევა, გულისრევა, სუნთქვის გაძნელება, ძილიანობა. მათი თავიდან აცილების მიზნით, იგი უნდა იყოს მიღებული საკვებთან ერთად. მიღება რეკომენდებულია ძალიან მცირე დოზებიდან დაწყებითა და შემდეგ დოზის თანდათანობით მომატებით. იგი ძირითადად მიიღება დღეში ორჯერ. ბრომოკრიპტინი უპირატესობით სარგებლობს ჰიპერპროლაქტინემიის მკურნალობის დროს ქალებში, რომელთაც სურთ შვილოსნობა. მართალია, იგი უსაფრთხოდ ითვლება ორსულობის ადრეულ ეტაპებზე, მაგრამ მისი უსაფრთხოება ორსულობის მანძილზე ბოლომდე დადგენილი არ არის. ამიტომაც, რეკომენდებულია, ბრომოკრიპტინის მიღების შეწყვეტა, როცა ორსულობა დგება (Halperin et al. 2013).

**კაბერგოლინი** ხასიათდება პროლონგირებული მოქმედებითა და ბევრად ნაკლებად გამოხატული გვერდითი ეფექტებით, ვიდრე დოფამინის სხვა აგონისტები და არის საუკეთესო არჩევანი ჰიპერპროლაქტინემიის სამკურნალოდ.

კაბერგოლინის გამოყენების უსაფრთხოება ორსულობის დროს დადგენილი არ არის. ნახევარდაშლის ხანგრძლივობის გათვალისწინებით, რეკომენდებულია, ამ პრეპარატის მიღების შეწყვეტა ორსულობის დაგეგმვამდე ერთი თვით ადრე (Melmed et al. 2011).

**ქინოგოლიდი** ჰიპერპროლაქტინემიის სამკურნალო შედარებით ახალი პრეპარატია. მისი მიღებისას, მკურნალობის დასაწყისში შეიძლება გამოხატული იყოს გვერდითი მოვლენები: თავბრუსხვევა, გულისრევა, ღებინება, რომლებიც არის უფრო იშვიათი, ხანმოკლე და გარდამავალი. იგი ინიშნება დღეში ერთხელ. ქინოგოლიდის უსაფრთხოება ორსულობის დროს ბოლომდე არ არის შესწავლილი. კაბერგოლინთან შედარებით, მისი ნახევარდაშლის პერიოდი უფრო ხანმოკლეა, რაც საშუალებას იძლევა,

ქინოგოლიდის მიღება გაგრძელდეს ორსულობის დადასტურების მომენტამდე (Adra et al. 2016).

ავტორები წარმოადგენენ მკურნალობის სხვადასხვა განახლებულ მოდელებს და განიხილავენ ჰიპერპროლაქტინემიის მართვის სტრატეგიას მისი სხვადასხვა ფორმების დროს ორსულობამდე და ორსულობის დროს.

ჰიპერპროლაქტინემიის მკურნალობა და მკურნალობის შედეგი დამოკიდებულია განვითარების მიზეზზე (Aziz et al. 2018) (Araujo, Belo, and Carvalho 2017) (Molitch 2015).

პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის აღმოფხვრა ხდება თირეოიდული პრეპარატებით ჩანაცვლებითი ჰორმონალური თერაპიის ჩატარების საშუალებით (Hekimsoy et al. 2010) (Aziz et al. 2018) (Melmed et al. 2011). იმ შემთხვევაში, როცა აღნიშნული მკურნალობით, ჰიპოთირეოზის მდგრადი კომპენსაციის მიუხედავად, არ ხდება პროლაქტინის დონის ნორმალიზება, განიხილება მკურნალობის სქემაში დოფამინის აგონისტების ჩართვა თიროქსინთან ერთად (Dedov, Melnichenko, and Romantsova 2004).

ზოგიერთი ავტორის აზრით, იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში ორსულობის განმეორებითი დანაკარგებით, ბრომოკრიპტინით უწყვეტად მკურნალობა ორსულობის მე-9 კვირამდე მნიშვნელოვნად ამცირებს თვითნებური აბორტების რიცხვს (Hirahara et al. 1998).

თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მკურნალობის პირველ ხაზად განიხილება მედიკამენტური მკურნალობა დოფამინის აგონისტებით. მისი ეფექტურობა მდგომარეობს სისხლის შრატში პროლაქტინის დონის ნორმალიზებასა და სიმსივნის ზომის შემცირებაში (Melmed et al. 2011) (Wong et al. 2015b).

პროლაქტინომის მკურნალობის მიზნებია: აღდგეს ჰიპოფიზის ნორმალური ფუნქცია, პროლაქტინის პროდუქცია დაუბრუნდეს ნორმალურ დონეს, შემცირდეს სიმსივნის ზომა, აღმოიფხვრას ჰიპოფიზის მოცულობითი წარმონაქმნის ზეწოლისგან გამოწვეული ნიშნები ან/და სიმპტომები მაკროპროლაქტინომის შემთხვევაში, აღმოიფხვრას ჰიპერპროლაქტინემიასთან ასოცირებული ჰიპოგონადიზმი, მოხდეს ფერტილობის აღდგენა და ორსულობის ვადამდე მიტანა იმ ქალებში, რომელთაც



პროლაქტინომის არსებობის გამო აქვთ ჰიპერპროლაქტინემია და სურთ შვილოსნობა (Molitch 2015).

სხვადასხვა ლიტერატურული წყაროებიდან ჩანს, რომ პროლაქტინომების ქირურგიულ მკურნალობას ნაკლებად ეძლევა უპირატესობა თერაპიულ მკურნალობასთან შედარებით. რიგი კვლევების მიხედვით, ჰოპიფიზის ადენომის თერაპიული მკურნალობა ორსულობის დროს ნაკლებად საზიანოა, მაგრამ ეს მოსაზრება არ ემყარება მტკიცებულებებს ამ განაცხადის მხარდასაჭერად (Adra et al. 2016) (Elabd et al. 2018) (Wong et al. 2015a) (Melodie and Christine 2018) (Chen, Fu, and Huang 2016).

ლიტერატურული მიმოხილვისას ირკვევა, რომ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში დოფამინის აგონისტები იძლევიან ოვულაციის აღდგენის შესაძლებლობას შემთხვევათა 90%-ში (Jean and Felbaum 2017). ამასთანავე, რეკომენდებულია, ამ პრეპარატების მიღების შეწყვეტა ორსულობის დადასტურებისთანავე (Jean and Felbaum 2017) (Melmed et al. 2011).

ორსულობისას, დიდი ზომის პროლაქტინომის არსებობის დროს, შესაძლებელია რეკომენდირებული იყოს მედიკამენტური მკურნალობის ხელახლა დაწყება. ასევე, დოფამინის აგონისტებით მკურნალობა უნდა განახლდეს ორსულობის დროს, თუ დასტურდება სიმსივნის ზომაში ზრდა, რათა მოხდეს პროლაქტინომასთან დაკავშირებული გართულებების თავიდან აცილება (Jean and Felbaum 2017) (Adra et al. 2016) (Melmed et al. 2011) (Molitch 2015). ქირურგიული მკურნალობა თავის ტვინის ადენომის ლიკვიდაციისათვის ოპტიმალურია მაშინ, როდესაც მედიკამენტური თერაპია არ მუშაობს სიმსივნეზე ან პაციენტს არ შეუძლია სამკურნალო პრეპარატის ატანა. მაკროპროლაქტინომის არსებობის დროს, როდესაც ადგილი აქვს ახლომდებარე სტრუქტურებზე ან/და მხედველობის ნერვზე სიმსივნის ზეწოლით გამოწვეული სიმპტომების არსებობას, აუცილებელი ხდება ქირურგიული ჩარევა, რათა თავიდან იქნას არიდებული მხედველობის გაუარესება და პროცესის შეუქცევადობა. ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ, საჭიროა, რეზიდუალური ქსოვილის მონიტორინგი მრტ-ს საშუალებით და პროლაქტინის მაჩვენებლების კონტროლი.

აუცილებელია, მედიკამენტური მკურნალობის გაგრძელება უწყვეტად, რათა არ მოხდეს რეზიდუალური ქსოვილის ზრდა. პაციენტი უნდა იმყოფებოდეს მუდმივი კონტროლის ქვეშ როგორც მრტ კვლევის ჩატარებით, ასევე სისხლში პროლაქტინის დონეზე დაკვირვებით (Melmed et al. 2011).

## 2.3. კვლევის მეთოდოლოგია

### კვლევის დიზაინი და ობიექტი

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  $29.94 \pm 4.59$ ) ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე 157 ქალი რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებით, რომლებთანაც ეტიოპათოგენურად დასაბუთებული მკურნალობის ჩატარების შედეგად დადგა სპონტანური ორსულობა.

### 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 ჩაუტარებიათ ჰორმონული თერაპია;
6. ქალები, რომლებთანაც ჩატარებული მკურნალობით მიღებული იყო სპონტანური ორსულობა.
7. ასაკი 20-43 წწ.

### კვლევაში არ ჩართვის 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;

6. ასაკი <20 და >43 წწ.

ანამნეზისა და სამედიცინო დოკუმენტაციის გაცნობის საფუძველზე გამოირიცხა ჰიპერპროლაქტინემიის იატროგენული მიზეზები; პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომი (პსს), როგორც ერთ-ერთი ხშირი მიზეზი მსუბუქი და ზომიერი ჰიპერპროლაქტინემიისა, გამორიცხული იყო როტერდამის კონსესუსზე მიღებული დიაგნოსტიკური კრიტერიუმებით (The Rotterdam ESHRE ASRM-Sponsored PCOS Concesus. Workshop 2003) (Teede et al. 2018); ადრენო-გენიტალური სინდრომი გამორიცხული იყო 17  $\alpha$ OHP-სა და DHEA-S-ზე სისხლის ჰორმონალური გამოკვლევის საფუძველზე.

სისხლის შრატში პროლაქტინისა და თირეოიდული ჰორმონების მაჩვენებლების განსაზღვრითა და ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი გამოკვლევის ჩატარებით მიღებული შედეგების საფუძველზე დადგენილი იყო პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემია.

იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემია ზომიერი ჰიპერპროლაქტინემიის შემთხვევებში დიაგნოსტირებული იყო თავის ტვინის მრტ გამოკვლევით (კონტრასტით) პათოლოგიის არარსებობისა და სისხლის შრატში პროლაქტინის დონის მომატების ყველა სხვა შესაძლო მიზეზების გამორიცხვით.

სისხლში პროლაქტინის მაჩვენებლების განსაზღვრითა და ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზური ზონის მრტ გამოკვლევის (კონტრასტით) ჩატარებით მიღებული შედეგების საფუძველზე დადგენილი იყო ჰიპერპროლაქტინემიის ორგანული მიზეზები.

ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის სტრუქტურის დასადგენად, ჰორმონული სტატუსის შესაფასებლად მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის შემდეგ, პროლაქტინსა და სხვა ჰორმონებს შორის კორელაციების დასადგენად, მკურნალობის შედეგების შესაფასებლად და ორსულობის მიმდინარეობის თავისებურებებისა და ორსულობის გამოსავლის დასადგენად ჩატარებული მკურნალობის შემდეგ, საკვლევი პაციენტები ჰიპერპროლაქტინემიის ფორმების მიხედვით დაიყო **3 ძირითად ჯგუფად**:

**I ჯგუფი** - პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტები რეპროდუქციული დარღვევებით (n= 52);

**II ჯგუფი** - იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტები რეპროდუქციული დარღვევებით (n=96);

**III ჯგუფი** - თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტები რეპროდუქციული დარღვევებით (n=9).

**I ჯგუფი**, თიროქსინით მკურნალობის კლინიკური და ლაბორატორიული ეფექტების დასადგენად, დაიყო **2 ქვეჯგუფად**: **I ქვეჯგუფი** - მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალები რეპროდუქციული დარღვევებით (n=27); **II ქვეჯგუფი** - სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალები რეპროდუქციული დარღვევებით (n=25). **I ჯგუფში** პირველადი უნაყოფობა აღენიშნებოდა 36 ქალს, მეორადი უნაყოფობა-14-ს (n=10 ანამნეზში დროული ფიზიოლოგიური მშობიარობით, n=4 ანამნეზში 1 თვითნებური აბორტით), ანამნეზში ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები ჰქონდა 2 - ქალს.

**II ჯგუფი**, ანამნეზში უნაყოფობისა ან/და ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების მიხედვით, დაყოფილ იქნა **3 ქვეჯგუფად**:

**I** – 63 ქალი პირველადი უნაყოფობით;

II –15 ქალი ორსულობის განმეორებითი დანაკარგებით;

III -18 ქალი მეორადი უნაყოფობით. მე-3 ქვეჯგუფი, თავის მხრივ, დაიყო ორ ქვეჯგუფად: A ქვეჯგუფი: 7 ქალი ანამნეზში ფიზიოლოგიური მშობიარობით და B ქვეჯგუფი: 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, შეწყვეტეს მისი მიღება ოვულაციის აღდგენისთანავე და არ მიუღიათ დიდროგესტერონი არც ორსულობამდე და არც ორსულობის დროს. მოვახდინეთ ორსულობის გამოსავლის შედარება გამოსაკვლევი და საკონტროლო ჯგუფების ქალებს შორის.

III ჯგუფის პაციენტებს შორის  $n=6$  ქალი იყო მიკროპროლაქტინომის ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიით, ხოლო  $n=3$  - მაკროპროლაქტინომის დიაგნოზით ჩატარებული ოპერაციული მკურნალობის შემდგომი ჰიპერპროლაქტინემიით. რეპროდუქციული დარღვევების მხრივ აღნიშნულ ჯგუფში პირველადი უნაყოფობა აღნიშნებოდა 3 ქალს, ხოლო მეორადი უნაყოფობა - 6-ს.

## კვლევის მეთოდოლოგია

### კლინიკური გამოკვლევა

კვლევაში ჩართულ ყველა ქალთან შესწავლილ იქნა ანამნეზური მონაცემები. ყურადღება გამახვილებულ იქნა მენსტრუაციული ფუნქციის თავისებურებებზე: მენარქეს ჩამოყალიბების პერიოდი, მენსტრუაციული ციკლის ხასიათი, მენსტრუაციული ციკლის დარღვევის ტიპი, ხანდაზმულობა; რეპროდუქციულ დარღვევებზე: პირველადი და მეორადი უნაყოფობა (უნაყოფობის ხანგრძლივობა, მეორადი უნაყოფობის შემთხვევაში წინა ორსულობების გამოსავალი); ანამნეზში თვითნებითად შეწყვეტილი ორსულობების არსებობა (მათი რაოდენობა და შეწყვეტის ვადები).

შეფასდა ობიექტური მონაცემები: სხეულის მასის ინდექსი, გალაქტორეა, დერმატოპათიები (აკნე, სებორეა, ჰირსუტიზმი).

ჩატარდა კვლევაში ჩართული ყველა ქალის გინეკოლოგიური გამოკვლევა.

სხეულის მასის ინდექსის შეფასება ხდებოდა G. Brey-ის მიერ (1978წ) მოწოდებული ფორმულით:  $I=m/h^2$  ( I არის სხეულის მასის ინდექსი, m არის სხეულის მასა კილოგრამებში და h სხეულის სიმაღლე მეტრებში).

სმი - 18.5-24.9კგ/მ<sup>2</sup> მიჩნეულ იქნა ნორმად, სმი - <18.5 კგ/მ<sup>2</sup> - სხეულის მასის დეფიციტად, სმი - 25 -29.9 კგ/მ<sup>2</sup> ჭარბ წონად, ხოლო სმი  $\geq 30$ კგ/მ<sup>2</sup> - სიმსუქნედ (ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის 2004 წლის გადახედვის შედეგად დამტკიცებული საერთაშორისო კლასიფიკაციის თანახმად).

გალაქტორეა დგინდებოდა ობიექტური გამოკვლევითა და ანამნეზით.

დერმატოპათიების შეფასება ხდებოდა მათი განლაგებისა და გამოხატვის ხარისხის გათვალისწინებით. აკნე შეფასდა სამი ხარისხით: მსუბუქი, საშუალო და მძიმე. ჰირსუტიზმის არსებობის შემთხვევაში, მისი კატეგორია დადგინდა სხეულზე გამოყოფილ 9 ზონაზე თმის ინტენსივობის შეფასებითა და თითო ზონაზე 4 ქულის მინიჭებით (ფერიმან და გალვეის მოდიფიცირებული ჰირსუტიზმის შეფასების შკალა (mFG)): ჰირსუტიზმი არ არის (0-7ქულა), მსუბუქი ჰირსუტიზმი (8-16 ქულა), საშუალო სიმძიმის (17-24) და მძიმე (25 ქულა და მეტი).

### **ჰორმონული გამოკვლევა**

ჰორმონალური გამოკვლევები ჩატარდა ყველა პაციენტს კვლევაში ჩართვამდე დიაგნოზის დაზუსტებისა და მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევის, ხოლო შემდეგ მკურნალობის ეფექტურობის განსაზღვრის მიზნით, ლაბორატორიულად, იმუნოფერმენტული ანალიზის (ELISA) მეთოდით (აპარატზე Rayto Rt-2100 C Microplate Rider). მკურნალობის დაწყებამდე პროლაქტინის განსაზღვრა თითოეულ პაციენტთან ხდებოდა ორჯერადად, ყურადღება ექცეოდა სისხლის სწორად აღებას. მენსტრუაციული ციკლის მე 2-3 დღეს სისხლის შრატში გამოკვლეულ იქნა ჰორმონები: პროლაქტინი (ნორმალური მაჩვენებლის აღდგენამდე თვეში ერთხელ, შემდეგ - 3 თვეში ერთხელ); ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი, მალუთეინიზირებელი ჰორმონი, ესტრადიოლი, საერთო ტესტოსტერონი, თავისუფალი ტესტოსტერონი

(მკურნალობამდე საწყის ეტაპზე და პროლაქტინის დონის ნორმალიზების შემდეგ). პროგესტერონისა კი - მენსტრუაციული ციკლის 22-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.

## **ულტრაბგერითი გამოკვლევა**

კვლევაში ჩართულ ყველა პაციენტს ჩაუტარდა მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების ულტრაბგერითი გამოკვლევა. გინეკოლოგიური უბგ ტარდებოდა სპონტანური მენსტრუაციული ციკლის მე - 2-3 დღეს, ტრანსვაგინალურად. ყველა შემთხვევაში ხდებოდა ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობის შეფასება, რისთვისაც ორივე საკვერცხეში იზომებოდა და ითვლებოდა ყველა 2-დან 10მმ-მდე ზომის ფოლიკული და მათი დაჯამებით მიიღებოდა აფრ-ის მაჩვენებელი. ოვულაციას ვადგენდით ფოლიკულის მონიტორინგის გზით უბგ-ით. აღნიშნული კვლევების ჩატარება ხდებოდა აპარატით -VOLUSON E10 (produced by General Electric s USA).

## **მკურნალობა**

კვლევაში ჩართულ პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებს რეპროდუქციული დარღვევებით (საკვლევი პაციენტების I ჯგუფში) მკურნალობა უტარდებოდათ ლ-თიროქსინით უწყვეტად, დინამიკაში დოზის კორექციით. იმ შემთხვევებში, როცა მიუხედავად ჰიპოთირეოზის მდგრადი კომპენსაციისა, არ აღინიშნებოდა პროლაქტინის დონის ნორმალიზება, მკურნალობის სქემაში თიროქსინთან ერთად ხდებოდა ბრომოკრიპტინის ჩართვა ორსულობამდე.

პაციენტებს ლ-თიროქსინი ენიშნებოდათ დილით, უზმოზე, საწყის ეტაპზე 25-50 მკგ, დოზის თანდათან მომატებით. დოზის კორექცია ხდებოდა სისხლის შრატში TSH-ის დონის განსაზღვრის საფუძველზე მიღებული შედეგების მიხედვით. იმ შემთხვევაში,

როცა TSH -ის მაჩვენებელი იყო 10 სერთ/ლ და მეტი, ლ-თიროქსინის დღიური დოზა შეადგენდა 50-75 მკგ-ს, ხოლო 5-10 სერთ/ლ -ის დროს კი - 25-50 მკგ-ს. მკურნალობაში დოფამინის აგონისტის ჩართვის საჭიროების შემთხვევაში, ბრომოკრიპტინი ინიშნებოდა ორჯერ დღეში. მკურნალობა იწყებოდა 1.25 მგ-ით დღეში, დოზის მომატება ხდებოდა თანდათან 1.25 მგ-ით ყოველ ერთ კვირაში, სანამ პროლაქტინის დონე არ მიაღწევდა ნორმალურ მაჩვენებელს. ვანალიზებდით, მკურნალობის დაწყებიდან რამდენ ხანში ხდებოდა თირეოიდული ჰორმონების, პროლაქტინისა და სხვა ჰორმონების მაჩვენებლების ნორმალიზება, მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირება, ოვულაციის აღდგენა, ორსულობის დადგომა. პაციენტებში პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიით თიროქსინით ჩანაცვლებითი თერაპია მიმდინარეობდა უწყვეტად ორსულობის დადგომამდე და მთელი ორსულობის მანძილზე. ორსულობის პერიოდში ქალებს უტარდებოდათ ინტენსიური ანტენატალური მეთვალყურეობა, თირეოტროპული ჰორმონის მონიტორინგი, ორსულობის ყველა გართულებისა და ორსულობის გამოსავლის ზუსტი აღრიცხვა.

კვლევაში ჩართულ იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებს რეპროდუქციული დარღვევებით (საკვლევი პაციენტების II ჯგუფში) მკურნალობა უტარდებოდათ ბრომოკრიპტინით უწყვეტად ორსულობის დადგომამდე. მკურნალობა იწყებოდა 1.25 მგ-ით დღეში, დოზის მომატება ხდებოდა თანდათან 1.25 მგ-ით ყოველ ერთ კვირაში, სანამ პროლაქტინის დონე არ მიაღწევდა ნორმალურ მაჩვენებელს (საშუალოდ 5.0–7.5 მგ/დღეში 2 მილეგაზე).

პროლაქტინის ნორმალური მაჩვენებლის ხანგრძლივად შენარჩუნების მიზნით, ოვულაციის დადგომის შემდეგ, ბარიერული კონტრაცეფციის ფონზე, მინიმუმ 3 მენსტრუაციული ციკლის მანძილზე ბრომოკრიპტინის დანიშვნა ხდებოდა მინიმალური დოზებით ( 1.25 მგ/დღეში 2 მილეგაზე).

ლუთეინური ფაზის მხარდასაჭერად, მინიმუმ 3 მენსტრუაციული ციკლის მანძილზე, მე-14 დღიდან 25-ე დღის ჩათვლით, ყოველდღე, პერორალურად ჩვენს მიერ ინიშნებოდა დიდროგესტერონი (დუფასტონი) 10 მგ. ბარიერული კონტრაცეფციის მოხსნის შემდეგ, ორსულობის დადგომამდე მკურნალობას ვაგრძელებდით როგორც



ბრომოკრიპტინით, ისე დიდროგესტერონით - იგივე დოზებით. ორსულობის დადგომის შემდეგ წყდებოდა ბრომოკრიპტინით მკურნალობა, ხოლო დუფასტონით კი - გრძელდებოდა.

კვლევაში ჩართული ყველა ქალის შემთხვევაში ტარდებოდა ანალიზი, მკურნალობის დაწყებიდან რამდენ ხანში ხდებოდა პროლაქტინისა და სხვა ჰორმონების მაჩვენებლების ნორმალიზება, მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირება, ოვულაციის აღდგენა და ორსულობის დადგომა.

ორსულობის დროს, ქალებს ლუთეინური უკმარისობის პრევენციისთვის ენიშნებოდათ დიდროგესტერონი 10 მგ დღეში პირველი ტრიმესტრის მანძილზე. ანამნეზში ორსულობის დანაკარგების მქონე ქალებს დიდროგესტერონი (დუფასტონი) 10მგ ეძლეოდათ 2 ჯერ დღეში ორსულობის მე -20 კვირამდე, დოზის შემდგომი თანდათანობითი კლებით, ხოლო მოსალოდნელი აბორტის შემთხვევაში - 40 მგ ერთჯერადად, შემდეგ 10 მგ ყოველ 8 საათში სიმპტომების გაქრობამდე. ხდებოდა ორსულობის ყველა გართულებისა და ორსულობის გამოსავლის ზუსტი აღრიცხვა.

თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებს რეპროდუქციული დარღვევებით (საკვლევი პაციენტების III ჯგუფში) მკურნალობა უტარდებოდათ დოფამინის აგონისტით (ბრომოკრიპტინით) ხანგრძლივად და უწყვეტად ორსულობამდე. პაციენტებს მაკროპროლაქტინომის დიაგნოზით ჩატარებული ოპერაციით, მკურნალობა ბრომოკრიპტინით უგრძელდებოდათ დინამიკაში ჰორმონული (PRL) და რადიოლოგიური (მრტ) მაჩვენებლების საფუძვლიანი მონიტორინგის ფონზე. ყველა პაციენტთან ანალიზდებოდა მკურნალობის დაწყებიდან რამდენ ხანში ხდებოდა პროლაქტინისა და სხვა ჰორმონების მაჩვენებლების ნორმალიზება, მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირება, ოვულაციის აღდგენა და ორსულობის დადგომა. ორსულობის პერიოდში ქალებს უტარდებოდათ ინტენსიური ანტენატალური მეთვალყურეობა, ორსულობის ყველა გართულებისა და ორსულობის გამოსავლის ზუსტი აღრიცხვა.

## სტატისტიკური ანალიზი

კვლევის დროს შეგროვილი მონაცემებით მომზადდა მონაცემთა ბაზა და ჩატარდა სტატისტიკური ანალიზი. რაოდენობრივი მაჩვენებლებისათვის გამოთვლილ იქნა საშუალო, საშუალო კვადრატული გადახრა. ხარისხობრივი მაჩვენებლებისთვის - აბსოლუტური და პროცენტული მნიშვნელობა. მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ განსხვავება დადგინდა სტუდენტის კოეფიციენტით (t) - წყვილი ტესტით. ჯგუფებს შორის განსხვავება დადგინდა ხარისხობრივი მაჩვენებლებისათვის - F ფიშერის ზუსტი ტესტით და  $\chi^2$  კრიტერიუმით რაოდენობრივი მაჩვენებლებისათვის - ANOVA-ს გამოყენებით; ფაქტორებს შორის ურთიერთკავშირი დადგინდა კორელაციური ანალიზის საშუალებით - Pearson ის ტესტით; შედეგები ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ  $p < 0.05$ . მათემატიკური უზრუნველყოფა განხორციელდა პროგრამების პაკეტის -SPSS22-ის გამოყენებით.

## კვლევის ეთიკის საკითხები

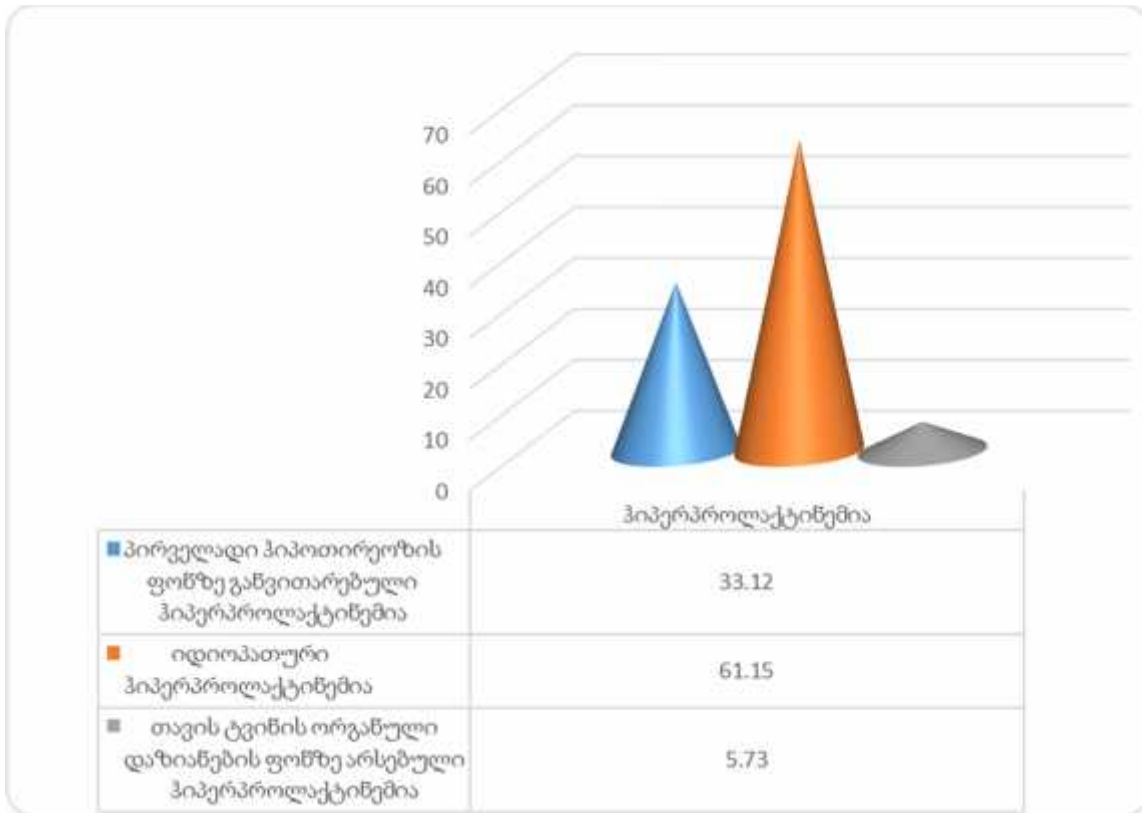
კვლევა ჩატარდა რეპროდუქციული მედიცინის ცენტრ „უნივერსი“-ს, კლინიკა „მედიკლაბჯორჯია“-სა და კლინიკა „მედჰელსი“-ს ბაზებზე. აღნიშნულ კვლევაში ჩართული იყო 157 ქალი. კვლევის პროექტზე მიღებულ იქნა სამედიცინო ეთიკური კომისიის თანხმობა (No3/2016). კვლევაში ჩართული ყველა მონაწილე წინასწარ იყო ინფორმირებული კვლევის შესახებ, მათ განემარტათ კვლევის არსი და მიზანი. პაციენტებისგან წინასწარ მიღებულ იქნა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობები კვლევაში ჩართვაზე.

## 2.4. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

### საკვლევი ჯგუფების პაციენტების კლინიკური მახასიათებლები

კვლევაში ჩართული პაციენტებიდან I ჯგუფში მონაწილეობდა პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული მეორადი ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე 52 ქალი რეპროდუქციული დარღვევებით, II ჯგუფში - იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე 96 ქალი რეპროდუქციული დარღვევებით და III ჯგუფში -

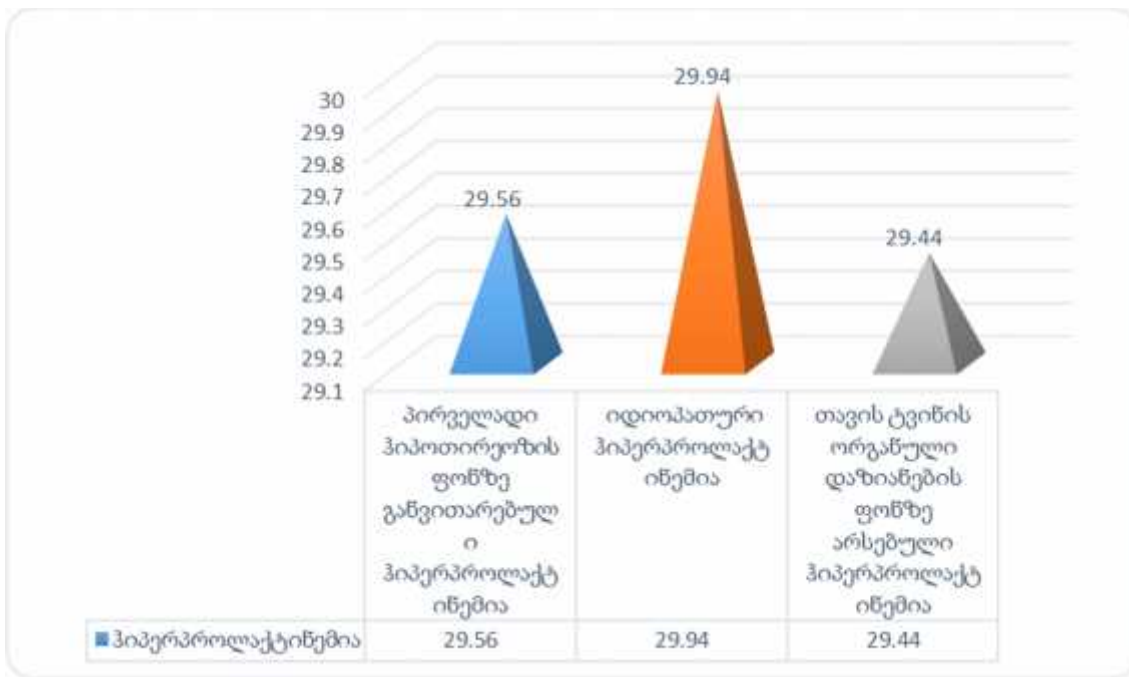
თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე 9 ქალი რეპროდუქციული დარღვევებით. კვლევაში მონაწილეთა 33.12% შეადგინა I ჯგუფის პაციენტებმა, 61.15% - II ჯგუფის პაციენტებმა და 5.73% - III ჯგუფის პაციენტებმა. პაციენტების პროცენტული განაწილება სხვადასხვა ჯგუფებში წარმოდგენილია დიაგრამაზე №1.



**დიაგრამა №1.** კვლევაში ჩართული პაციენტების პროცენტული განაწილება სხვადასხვა ჯგუფებში პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის ფორმების მიხედვით.

ასაკის საშუალო მაჩვენებელი I ჯგუფის პაციენტებში იყო  $29.56 \pm 4.94$  წელი, II ჯგუფის პაციენტებში -  $29.94 \pm 4.62$  წელი, ხოლო III ჯგუფის მაჩვენებელი -  $29.44 \pm 3.64$  წელი. ასაკის საშუალო მაჩვენებლების მიხედვით საკვლევი ჯგუფების პაციენტები სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისაგან ( $P_{1-2} > 0.05$ ,  $P_{1-3} > 0.05$ ,  $P_{2-3} > 0.05$ ).

ასაკის საშუალობა მაჩვენებლები სხვადასხვა ჯგუფებში (იხ. დიაგრამაზე №2).



**დიაგრამა №2.** ასაკის საშუალო მაჩვენებლები პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში.

### პაციენტების სხეულის მასის ინდექსის შეფასება საკვლევ ჯგუფებში

I ჯგუფში სხეულის მასის ინდექსი ნორმის ფარგლებში (18.5-24.9) ჰქონდა ამ ჯგუფის პაციენტების 92.31%-ს (n=48), ხოლო 7.69%-ში (n=4) აღინიშნებოდა ჭარბი წონა (სმი 25.6-27.4) (იხ. ცხრილი №1).

სმი (კგ/მ <sup>2</sup> )	სხეულის მასის დეფიციტი n(%)	ნორმალური სხეულის მასა n(%)	სხეულის მასის სიჭარბეი(%)
<18.5	-	-	-
18.5-24.9	-	48 (92.31%)	-
25-29.9	-	-	4(7.69%)

**ცხრილი №1.** I ჯგუფში პაციენტების (n=52) განაწილება სხეულის მასის მიხედვით (%).

II ჯგუფში სხეულის მასის ინდექსი ნორმის ფარგლებში (18.5-24.9) ჰქონდა ამ ჯგუფის პაციენტების 91.67%-ს (n=88), ხოლო 8.33%-ში (n=8) აღინიშნებოდა ჭარბი წონა (სმი 26.8-28.4) (იხ. ცხრილი №2).

სმი (კგ/მ <sup>2</sup> )	სხეულის მასის დეფიციტი n(%)	ნორმალური სხეულის მასა n(%)	სხეულის მასის სიჭარბე n(%)
<18.5	-	-	-
18.5-24.9	-	88(91.67%)	-
25-29.9	-	-	8(8.33%)

**ცხრილი №2.** II ჯგუფში პაციენტების (n=96) განაწილება სხეულის მასის მიხედვით (%).

III ჯგუფში სხეულის მასის ინდექსი ნორმის ფარგლებში (18.5-24.9) ჰქონდა ამ ჯგუფის პაციენტების 88.89% -ს (n=8), ხოლო 11.11%-ში (n=8) აღინიშნებოდა ჭარბი წონა (სმი 28.2) (იხ. ცხრილი №3).

სმი (კგ/მ <sup>2</sup> )	სხეულის მასის დეფიციტი n(%)	ნორმალური სხეულის მასა n(%)	სხეულის მასის სიჭარბე n(%)
<18.5	-	-	-
18.5-24.9	-	8(88.89%)	-
25-29.9	-	-	1(11.11%)

**ცხრილი №3.** III ჯგუფში პაციენტების (n=9) განაწილება სხეულის მასის მიხედვით (%).

I საკვლევი ჯგუფის პაციენტების სხეულის მასის ინდექსის საშუალო

მაჩვენებელი შეადგენა  $23.2 \pm 1.37$  კგ/მ<sup>2</sup>, II ჯგუფის -  $24.60 \pm 2.61$ , III -  $24.21 \pm 1.54$ .

სმი -ის საშუალო მაჩვენებლების მიხედვით საკვლევი ჯგუფები სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ერთმანეთისაგან (იხ. ცხრილი №4).

		N	Me an	Std. D	Mini mum	Maxi mum	P1-2	P2-3	P1-3
სხეულის მასის ინდექსი (კგ/მ <sup>2</sup> )	I ჯგუფი	52	23.2 7	1.37	18.50	27.40	>0.05	>0.05	>0.05
	II ჯგუფი	96	24.6 0	2.61	20.10	27.3			
	III ჯგუფი	9	24.2 1	1.54	23.00	28.20			
	საერთო	157							

ცხრილი №4. სხეულის მასის ინდექსის საშუალო მაჩვენებლები სხვადასხვა ჯგუფებში.

### მენსტრუაციული ფუნქციის შეფასება საკვლევ ჯგუფებში

მენსტრუაციული ფუნქციის შეფასების შედეგად დადგინდა, რომ პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფში (n=52) ანამნეზში დროული მენარქე ჰქონდა ამ ჯგუფის 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), ოლიგოამენორეას - 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).

იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების 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), ოლიგოამენორეა - 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). თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში (n=9) დროული მენარქე ჰქონდა ამ ჯგუფის ქალების 77.78%-ს (n=7), დაგვიანებული მენარქე - 22.22%-ს (n=2), ნაადრევი მენარქე არ აღინიშნა არც ერთ შემთხვევაში. მეორადი ამენორეას ადგილი ჰქონდა პაციენტების 66.67%- ში (n=6 ), ხოლო ოლიგოამენორეას - 33.33%-ში (n=3). ჯგუფებს შორის, მენსტრუაციული ციკლის დარღვევებიდან მეორადი ამენორეა სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო ხშირი აღმოჩნდა თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში, სხვა ჯგუფებთან შედარებით (იხ.ცხრილი №5).

მენსტრუაციული ფუნქცია	I (n=52)	II (n=96)	III (n=9)	P1-2	P1-3	P2-3
დროული მენარქე	82.69% (n=43)	78.13% (n=75)	77.78% (n=7)	>0.0 5	>0.05	>0.05
დაგვიანებული მენარქე	17.31% (n= 9)	21.87% (n= 21)	22.22% (n=2)	>0.0 5	>0.05	>0.05
რეგულარული მ/ც	15.38% (n=8)	8.33% (n=8)	-	>0.0 5	-	-
ოლიგომენორეა	57.69% (n=30)	72.92 % (n=70)	-	>0.0 5	-	-
ოლიგოამენორეა	23.08% (n=12)	4.17% (n=4)	33.33% (n=3)	<0.0 5	<0.05	<0.05
მეორადი ამენორეა	3.85% (n=2)	14.58% (n= 14)	66.67% (n=6 )	<0.0 5	<0.00 1	<0.00 1

**ცხრილი № 5.** მენსტრუაციული ფუნქციის შეფასება კვლევაში მონაწილე პაციენტების ჯგუფებში.

## რეპროდუქციული ფუნქციის შეფასება საკვლევ ჯგუფებში

საკვლევ ჯგუფებში შეფასდა ქალების რეპროდუქციული ფუნქცია.

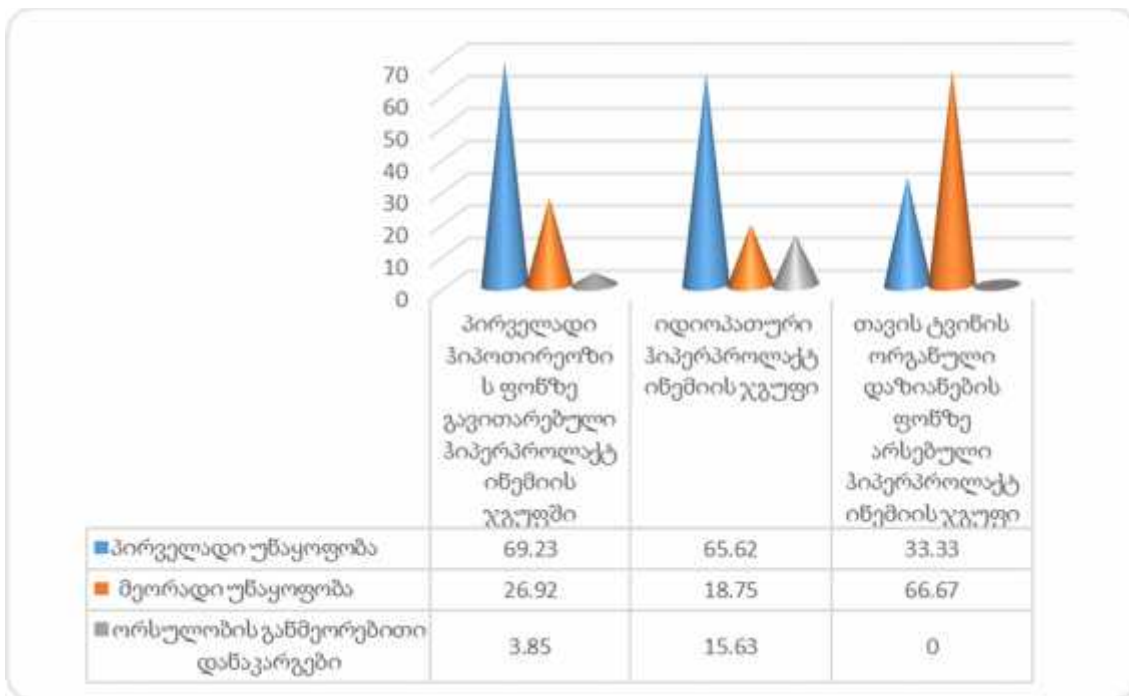
პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე გავითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში (n=52) პირველადი უნაყოფობა ჰქონდა 69.23%-ს (n=36); მეორადი უნაყოფობა - 26.92%-ს (n=14), მათგან 71.43%-ს (n=10) ანამნეზში აღენიშნებოდა დროული ფიზიოლოგიური მშობიარობა, ხოლო 28.57%-ს (n=4) - ერთი თვითნებური აბორტი. I ჯგუფში ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები იყო 3.85%-ში (n=2).

იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში (n=96) პირველადი უნაყოფობა ჰქონდა ქალების 65,62%-ს (n=63); მეორადი უნაყოფობა - 18.75%-ს (n=18), მათგან 38.89%-ს (n=7) ანამნეზში აღენიშნებოდა დროული ფიზიოლოგიური მშობიარობა, ხოლო 61.11%-ს (n=11) - ერთი თვითნებური აბორტი. II ჯგუფში ორსულობის განმეორებით დანაკარგებს ადგილი ჰქონდა 15,63% (n=15) შემთხვევაში.

თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში (n=9) პირველადი უნაყოფობა ჰქონდა ქალების 33,33%-ს (n=3), ხოლო მეორადი უნაყოფობა - 66.67 %-ს (n=6).

ანამნეზში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევების (პირველადი უნაყოფობა, მეორადი უნაყოფობა, ოგდ) მიხედვით პაციენტების პროცენტული განაწილება სხვადასხვა ჯგუფებში ნაჩვენებია დიაგრამაზე №3.





**დიაგრამა № 3.** პაციენტთა პროცენტული განაწილება სხვადასხვა ჯგუფებში ანამნეზში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევების მიხედვით.

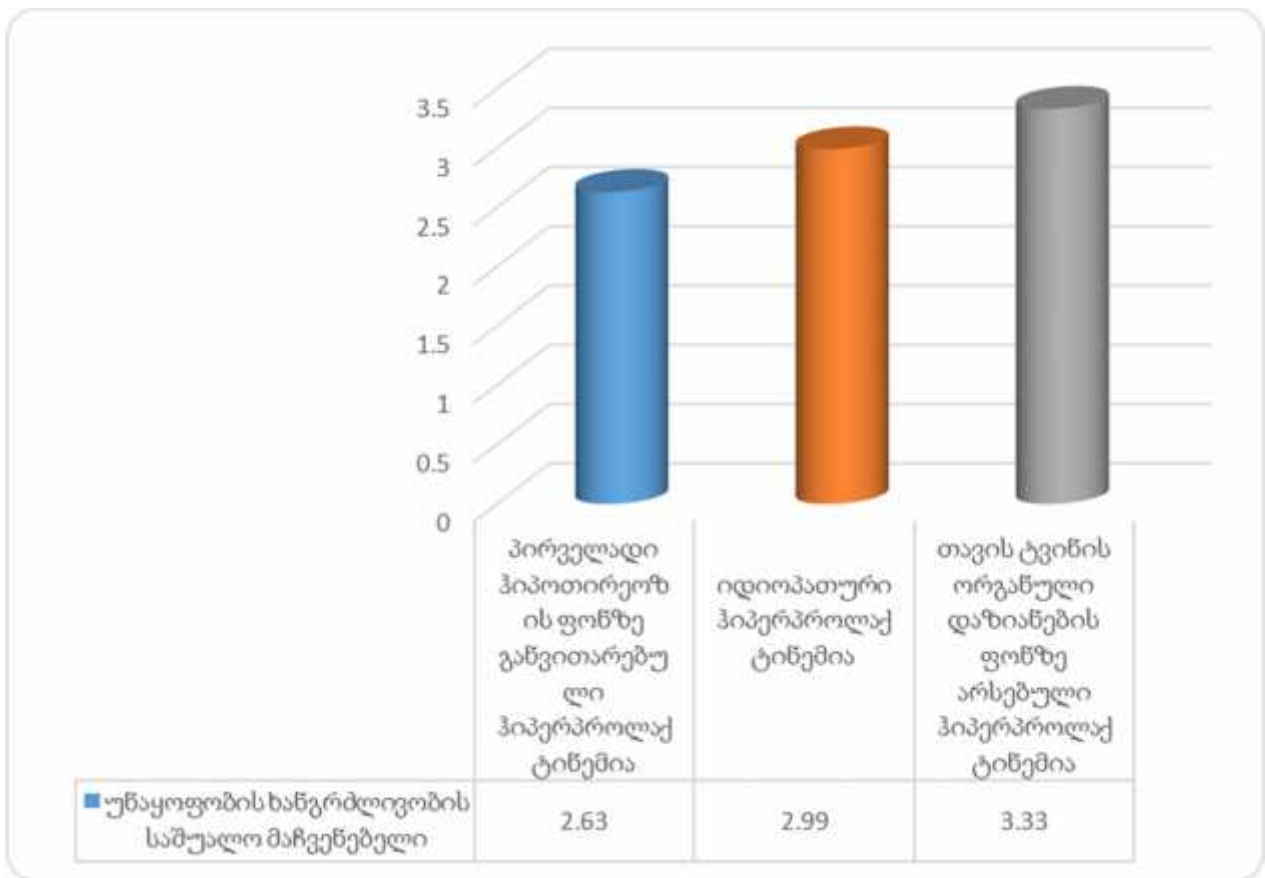
ჯგუფებს შორის შედარებისას, სტატისტიკურმა ანალიზმა გვიჩვენა: პირველადი უნაყოფობის მიხედვით - ( $P_{1-2} > 0.05$ ,  $P_{1-3} < 0.05$ ,  $P_{2-3} < 0.05$ ); მეორადი უნაყოფობის მიხედვით - ( $P_{1-2} > 0.05$ ,  $P_{1-3} < 0.05$ ,  $P_{2-3} < 0.05$ ).

I და II ჯგუფების შედარებისას რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევების მიხედვით გამოვლინდა, რომ ოგდ სტატისტიკურად სარწმუნოდ ხშირი იყო II ჯგუფის ქალებში, I ჯგუფთან შედარებით ( $P < 0.05$ ) (იხ. ცხრილი №6).

რეპროდუქციული. ფუნქციის დარღვევები	I (n=52)	II (n=96)	$\chi^2$	P
პირველადი უნაყოფობა	69.23% (n=36)	65.62% (n=63)	0.20	>0.05
მეორადი უნაყოფობა	26.92.% (n= 14)	18.75% (n= 18)	1.33	>0.05
ოგდ	3.85% (n=2)	15.63% (n=15)	4.60	<0.05
სულ	100% (n=52)	100% (n=96)		

**ცხრილი №6.** ანამნეზში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევების მიხედვით ქალები I და II ჯგუფებში.

უნაყოფობის ხანგრძლივობის საშუალო მაჩვენებელი I ჯგუფის ქალებში შეადგენდა  $2.63 \pm 1.14$  წელს, II ჯგუფში -  $2.99 \pm 1.71$  წელს, ხოლო III ჯგუფში -  $3.33 \pm 1.15$  წელს. უნაყოფობის ხანგრძლივობის საშუალო მაჩვენებლების მიხედვით ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა ( $P_{1-2} > 0.05$ ,  $P_{1-3} > 0.05$ ,  $P_{2-3} > 0.05$ ). უნაყოფობის ხანგრძლივობის საშუალო მაჩვენებლები სხვადასხვა ჯგუფებში ნაჩვენებია დიაგრამაზე № (იხ. დიაგრამა №4).



დიაგრამა №4. უნაყოფობის ხანგრძლივობის საშუალო მარცენებლები საკვლევ ჯგუფებში.

### დერმატოპათიების შეფასება საკვლევ ჯგუფებში

I ჯგუფის პაციენტებს შორის აკნე აღენიშნებოდა 7.69%-ს, II ჯგუფში - 20.8% - ს, ხოლო III ჯგუფში - ადგილი არ ჰქონია.

იდოპათური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში აკნე სარწმუნოდ ხშირი იყო, ვიდრე პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში ( $p < 0.05$ ) (იხ. ცხრ. №7).

აკნე	I (n=52)	II (n=96)	III (n=9)	P1-2	P1-3	P2-3
მსუბუქი აკნე	5.77% (n=3)	14.5% (n=14)	-	>0.05	-	-
საშუალო აკნე	1,92% (n=1)	6.25% (n=6)	-	>0.05	-	-
სულ	7.69% (n=4)	20.8% (n=20)	-	<0.05	-	-

**ცხრილი №7.** პაციენტების განაწილება საკვლევ ჯგუფებში აკნეს მიხედვით.

ჰირსუტული რიცხვის საშუალო მაჩვენებელი საკვლევ პაციენტების I ჯგუფში შეადგენდა ( $3.4 \pm 1.2$ )-ს, II-ში - ( $4.3 \pm 0.5$ )-ს, ხოლო III-ში ( $3.9 \pm 1.0$ )-ს. ყველა ჯგუფში mFG შეფასდა 0-დან 7 ქულამდე და ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ აღინშნებოდა ( $p>0.001$ ).

### გალაქტორეის შეფასება საკვლევ ჯგუფებში

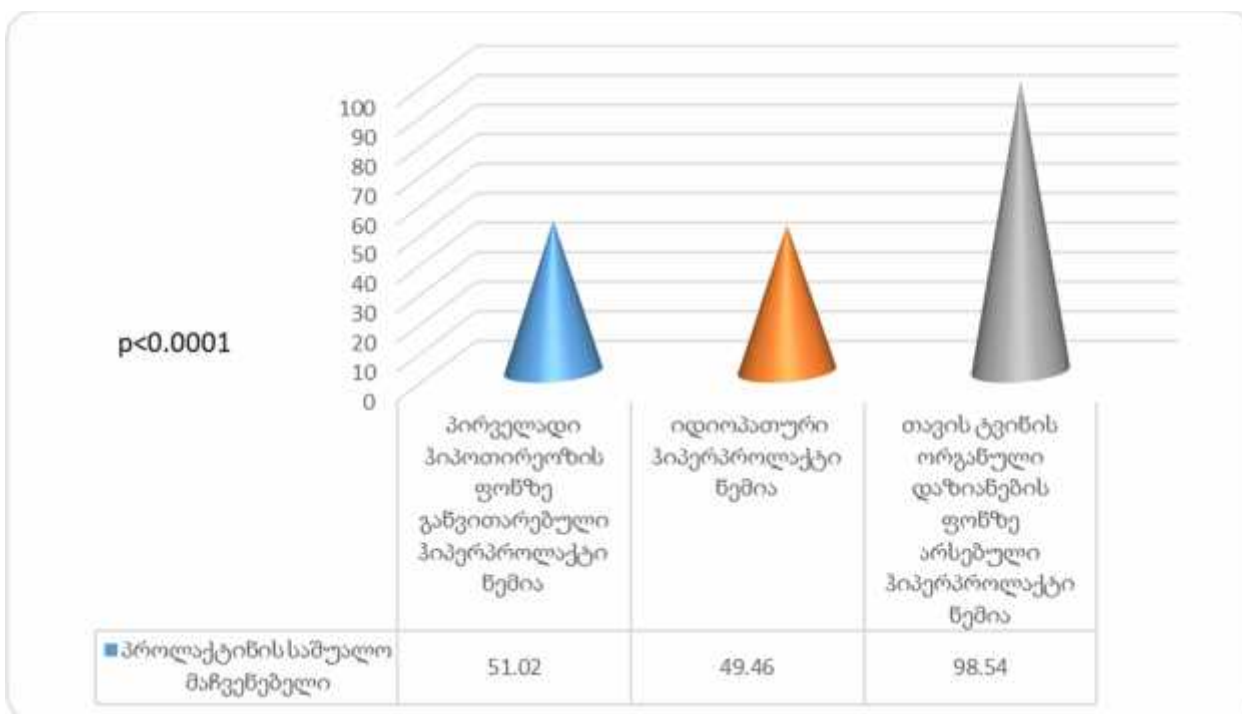
I ჯგუფის პაციენტებს შორის გალაქტორეა აღინშნებოდა 19.23%-ს, II ჯგუფში - 30.21%-ს, ხოლო III ჯგუფში - 11.1%-ს. ჯგუფებს შორის, გალაქტორეა სტატისტიკურად სარწმუნოდ ხშირი იყო იდიოპათური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში სხვა ჯგუფებთან შედარებით  $P1-2<0.05$ ,  $P1-3>0.05$ ,  $P2-3<0.05$  (იხ. ცხრ. №8).

კლინიკური მახასიათებელი	I (n=52)	II (n=96)	III (n=9)	P1-2	P1-3	P2-3
გალაქტორეა	19.23% (n=10)	33.3% (n=32)	11.1% (n=1)	<0.05	>0.05	<0.05

**ცხრილი №8.** პაციენტების განაწილება საკვლევ ჯგუფებში გალაქტორეის მიხედვით.

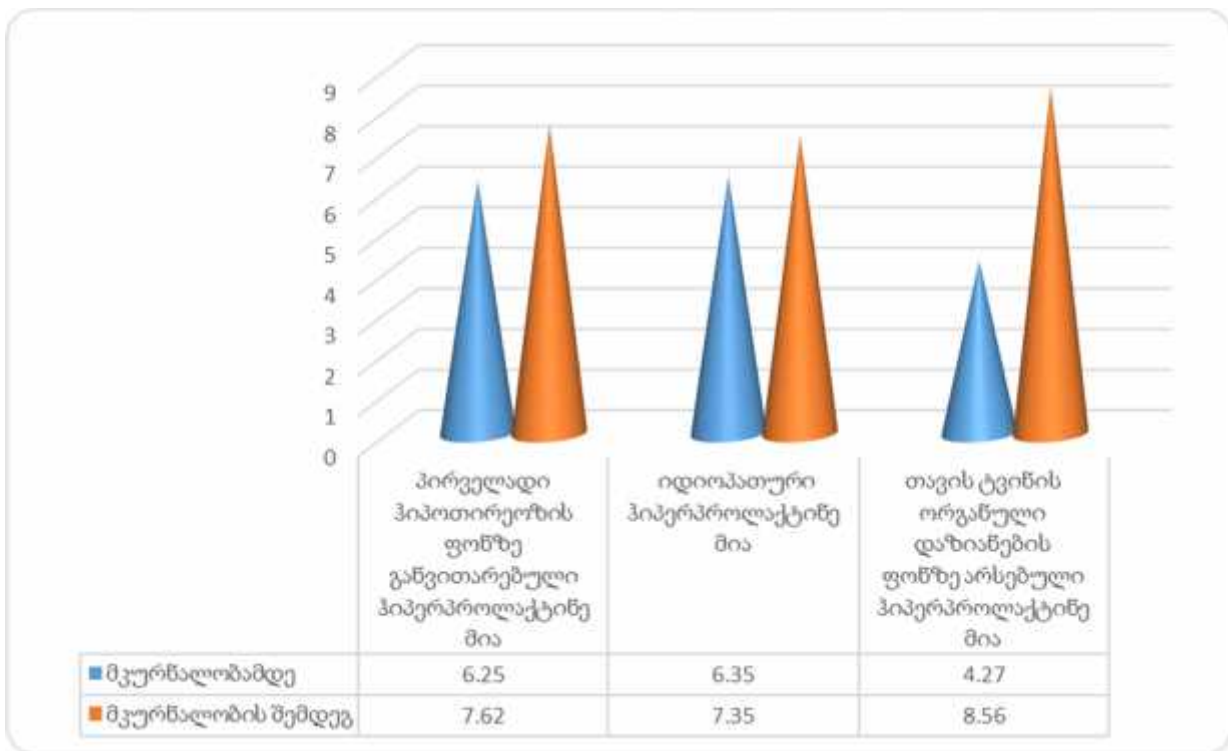
## მკურნალობამდე ჰორმონული კვლევის შედეგები

მკურნალობამდე (საწყის ეტაპზე) PRL-ის საშუალო მაჩვენებელი საკვლევი პაციენტების I ჯგუფში შეადგენდა ( $51.02 \pm 7.26$ )-ს, II ჯგუფში - ( $49.46 \pm 8.77$ )-ს, ხოლო III ჯგუფში - ( $98.54 \pm 4.71$ )-ს. PRL-ის საშუალო მაჩვენებელი III ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო, ვიდრე I და II ჯგუფებში ( $P_{1-2} > 0.05$ ,  $P_{1-3} < 0.05$ ,  $P_{2-3} < 0.05$ ) (იხ. დიაგრამა №5).



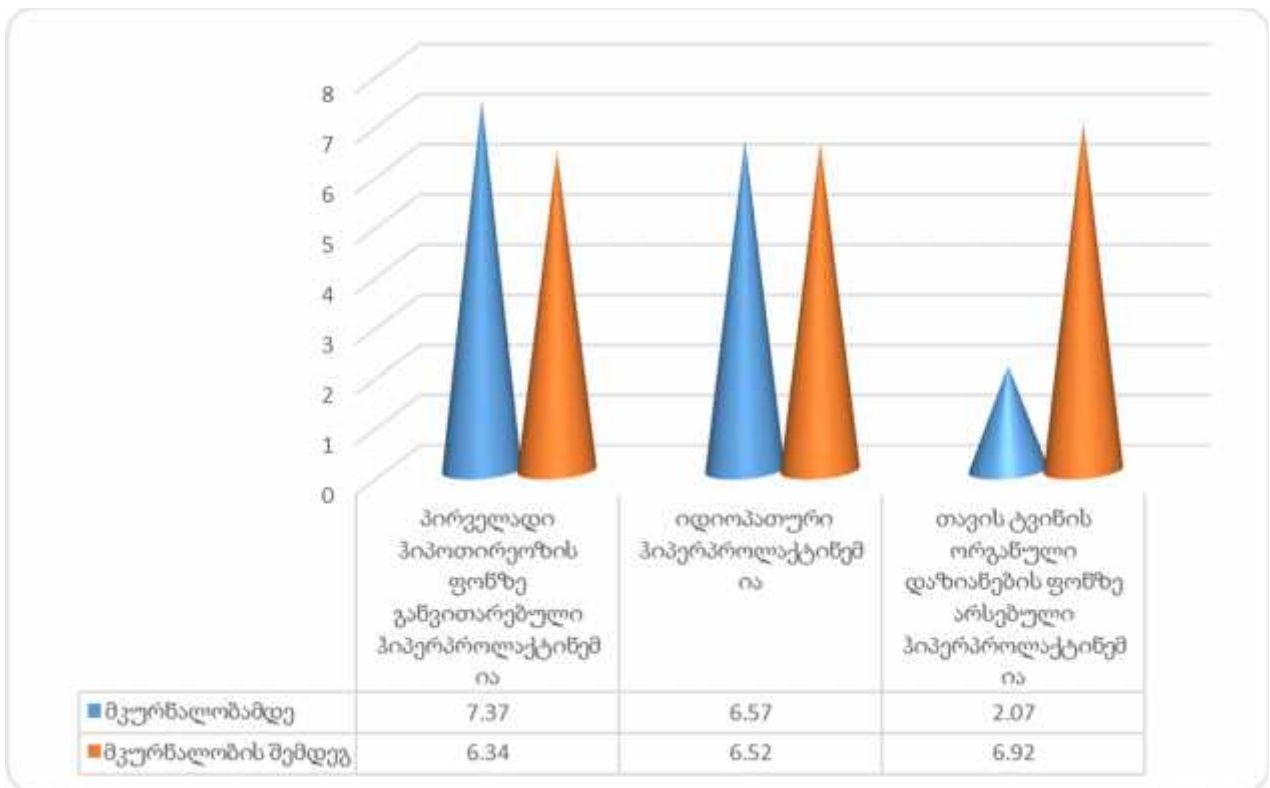
დიაგრამა №5. PRL-ის საშუალო მაჩვენებლები მკურნალობამდე პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში.

მკურნალობამდე (საწყის ეტაპზე) FSH-ის საშუალო მაჩვენებელი საკვლევი პაციენტების I ჯგუფში შეადგენდა ( $6.25 \pm 1.78$ )-ს, II ჯგუფში - ( $6.35 \pm 2.63$ )-ს, ხოლო III ჯგუფში ( $4.27 \pm 3.57$ )-ს. FSH-ის საშუალო მაჩვენებლები საკვლევ ჯგუფებს შორის სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ერთმანეთისგან ( $P_{1-2} > 0.05$ ,  $P_{1-3} > 0.05$ ,  $P_{2-3} > 0.05$ ) (იხ. დიაგრამა №6).



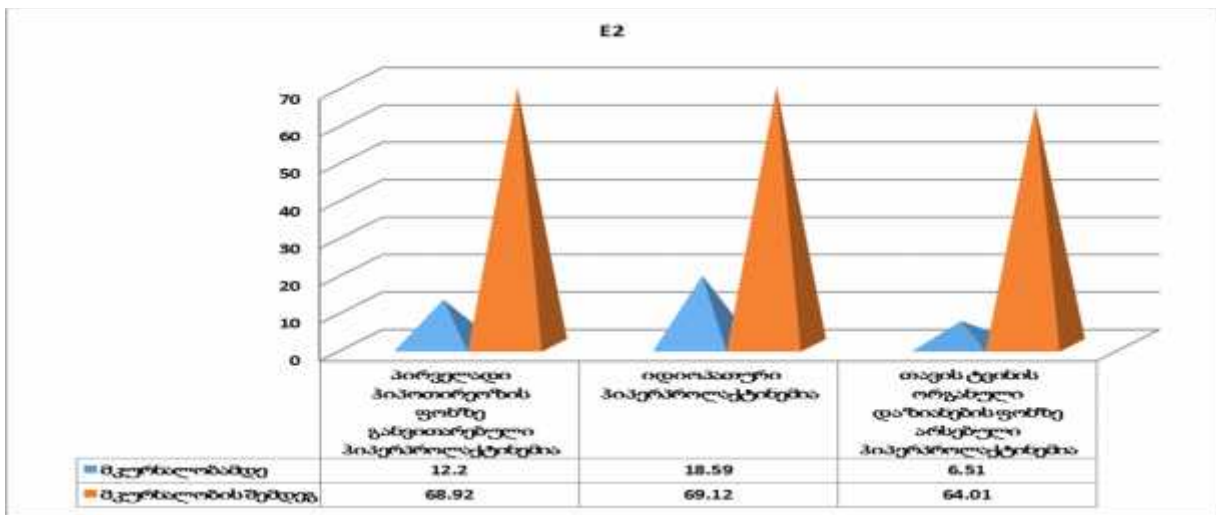
**დიაგრამა №6.** FSH-ის საშუალო მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში.

მკურნალობამდე (საწყის ეტაპზე) LH-ის საშუალო მაჩვენებელი საკვლევი პაციენტების I ჯგუფში შეადგენდა  $(7.37 \pm 2.28)$ -ს, II ჯგუფში -  $(6.57 \pm 3.37)$ -ს, ხოლო III ჯგუფში  $(2.07 \pm 1.93)$ -ს. LH-ის საშუალო მაჩვენებელი III ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი აღმოჩნდა, ვიდრე I და II ჯგუფებში ( $P_{1-2} > 0.05$ ,  $P_{1-3} < 0.001$ ,  $P_{2-3} < 0.001$ ) (იხ. დიაგრამა №7).



**დიაგრამა №7.** LH-ის საშუალო მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში.

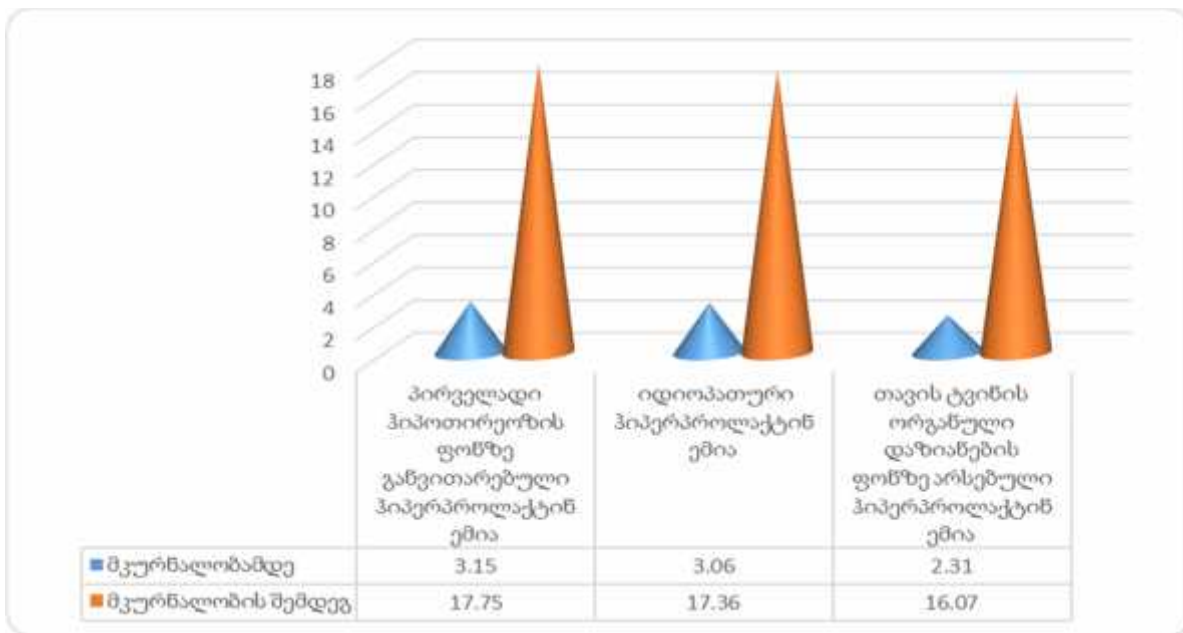
მკურნალობამდე (საწყის ეტაპზე) E2-ის საშუალო მაჩვენებელი I ჯგუფში იყო ( $12.20 \pm 5.54$ ), II ჯგუფში - ( $18.59 \pm 6.19$ ), ხოლო III ჯგუფში - ( $6.51 \pm 7.04$ ). E2-ის მაჩვენებლები ყველა ჯგუფში იყო რეფერენსულ ნორმებზე დაბალი, თუმცა სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი აღმოჩნდა იგი თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში, ვიდრე სხვა ჯგუფებში ( $P_{1-2} > 0.05$ ,  $P_{1-3} < 0.001$ ,  $P_{2-3} < 0.05$ ) (იხ. დიაგრამა №8).



**დიაგრამა №8.** E2-ის საშუალო მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში.

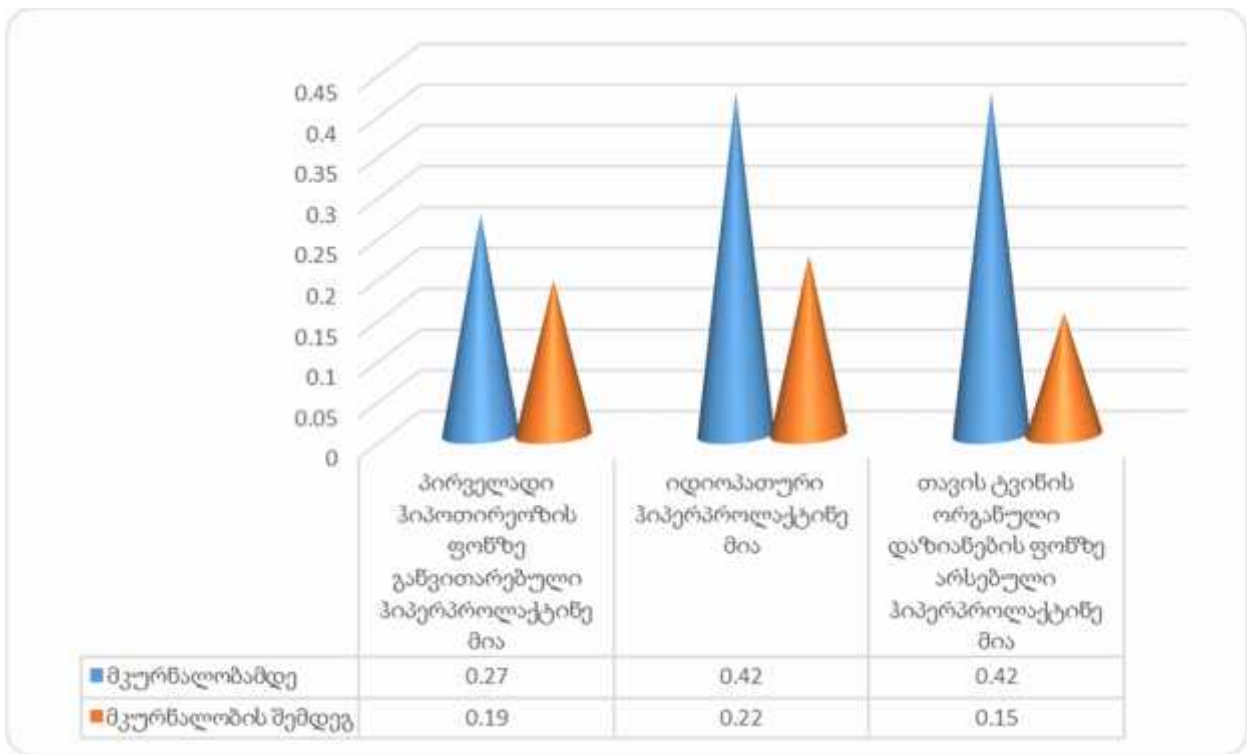
მკურნალობამდე (საწყის ეტაპზე) პროგესტერონის საშუალო მაჩვენებელი ყველა ჯგუფში რეფერენსულ ნორმებზე დაბალი აღმოჩნდა. პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში შეადგინა ( $3.15 \pm 1.27$ ), იდიოპათური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში - ( $3.06 \pm 1.17$ ), ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში - ( $2.31 \pm 0.86$ ). ეს მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან ( $P_{1-2} > 0.05$ ,  $P_{1-3} > 0.05$ ,  $P_{2-3} > 0.05$ ) (იხ. დიაგრამა №9).





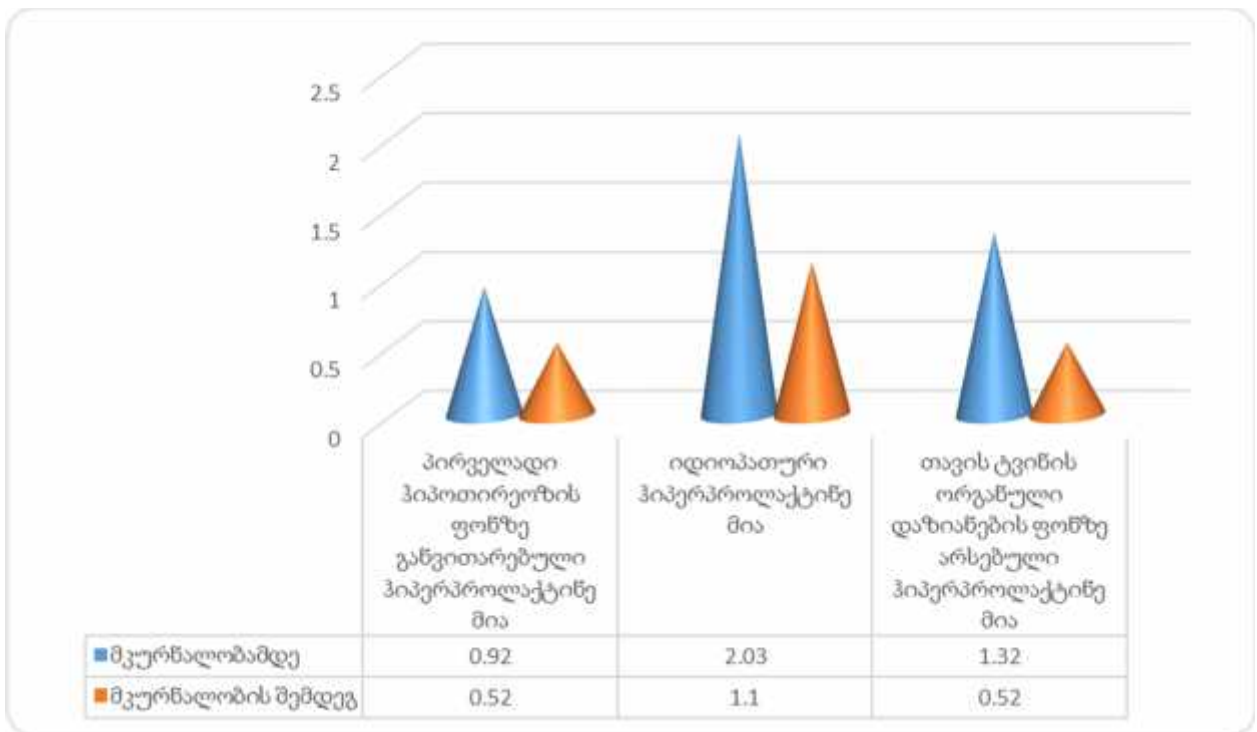
დიაგრამა №9. პროგნოსტონის საშუალო მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში.

მკურნალობამდე, (საწყის ეტაპზე) TT-ის საშუალო მაჩვენებელი I ჯგუფში ( $0.27 \pm 0.17$ ) სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი აღმოჩნდა, ვიდრე II ჯგუფსა ( $0.42 \pm 0.30$ ) და III ჯგუფში ( $0.42 \pm 0.15$ ) ( $P_{1-2} < 0.05$ ,  $P_{1-3} < 0.05$ ,  $P_{2-3} > 0.05$ ), თუმცა TT-ს საშუალო მაჩვენებელი ყველა ჯგუფში იყო რეფერენსული ნორმების ფარგლებში. (იხ. დიაგრამა №10).



**დიაგრამა №10. TT-** ს საშუალო მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში.

მკურნალობამდე (საწყის ეტაპზე) FT-ს საშუალო მაჩვენებელი I ჯგუფის პაციენტებში იყო ( $0.92 \pm 0.45$ ), II ჯგუფში - ( $2.03 \pm 0.53$ ), ხოლო III - ში - ( $1.32 \pm 0.52$ ). იგი სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა იდოპათური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში ( $P_{1-2} < 0.05$ ,  $P_{1-3} > 0.05$ ,  $P_{2-3} < 0.05$ ), ვიდრე სხვა ჯგუფებში, თუმცა ყველა ჯგუფში რჩებოდა რეფერენსული ნორმების ფარგლებში (იხ. დიაგრამა №11).



**დიაგრამა №11.** FT- ს საშუალო მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტების ჯგუფებში.

### ულტრაბგერითი კვლევის შედეგები

პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით, მკურნალობამდე ჩატარებული ინსტრუმენტული გამოკვლევების (უბგ) საფუძველზე, დადგინდა ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება. I ჯგუფის პაციენტებში, II და III ჯგუფების პაციენტებთან შედარებით, სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო ანტრალური ფოლიკულების ნორმალური რაოდენობა ( $P_{1-2} < 0.05$ ,  $P_{1-3} < 0.05$ ,  $P_{2-3} < 0.05$ ), რის ფონზეც ხდებოდა დომინანტური ფოლიკულის არასრულფასოვანი მომწიფება; III ჯგუფის პაციენტებში კი, სხვა ჯგუფების პაციენტებთან შედარებით, სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო აფრ-ის დაქვეითება ( $P_{1-2} > 0.05$ ,  $P_{1-3} < 0.05$ ,  $P_{2-3} < 0.05$ ), რის ფონზეც აღინიშნებოდა ანტრალური ფოლიკულების მომწიფების პროცესის სრული არარსებობა (იხ. ცხრ. № 9).

	I ჯგუფის პაციენტები (n=52)		II ჯგუფის პაციენტები (n=96)		III ჯგუფის პაციენტები (n=9)		P1-2	P1-3	P2-3
	n	%	n	%	n	%			
ფოლიკულების რიცხვი 0-3	2	3.85	5	5.21	7	77.78	>0.05	<0.05	<0.05
ფოლიკულების რიცხვი 4-6	11	21.15	39	40.62	2	22.22	<0.05	>0.05	<0.05
ფოლიკულების რიცხვი >7	39	75.0	52	54.17	0	0.00	<0.05	-	-

**ცხრილი №9.** პაციენტების განაწილება ანტრალური ფოლიკულების რიცხვის მიხედვით საკვლევ ჯგუფებში.

### ჰორმონული კვლევის შედეგები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ და მათი კორელაციები I ჯგუფში

პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფში ჰორმონული მაჩვენებლების შესწავლამ გვიჩვენა, რომ მკურნალობამდე PRL-ისა და TSH-ის საშუალო მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალი იყო რეფერენსულ მაჩვენებლებთან შედარებით ( $p < 0.05$ ). რეფერენსულ მაჩვენებლებთან შედარებით, ასევე სარწმუნოდ მაღალი იყო Anti-TPO-ს საშუალო მაჩვენებლები ( $p < 0.05$ ), ხოლო სარწმუნოდ დაბალი - E2-ისა და პროგესტერონის საშუალო მაჩვენებლები ( $p < 0.05$ ). მკურნალობამდე არ იყო სარწმუნო განსხვავება FT4-ის, FSH-ის, LH-ის, TT-ისა და FT-ის საშუალო მაჩვენებლებსა და რეფერენსულ მაჩვენებლებს შორის ( $p > 0.05$ ). მკურნალობის შემდეგ შეიცვალა როგორც PRL-ის, ისე სხვა ჰორმონების მაჩვენებლებიც: სარწმუნოდ შემცირდა PRL, TSH, Anti-TPO, ხოლო სარწმუნოდ გაიზარდა E2 და პროგესტერონი. რეფერენსული მაჩვენებლების ფარგლებში დარჩა FT4, FSH, LH, TT, FT ( იხ. ცხრილი №10).

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	0.0000
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 № 10.** ჰორმონული მაჩვენებლები პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ.

პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, მკურნალობამდე, გამოვლინდა PRL-ის სარწმუნო დადებითი კორელაცია TSH-თან ( $r=0.541$ ,  $p<0.001$ ) და სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია - E2-სა ( $r= - 0.487$ ,  $p<0.001$ ), და პროგესტერონთან ( $r = -0.319$ ,  $p<0.05$ ). არ იყო ნანახი პროლაქტინის სარწმუნო კორელაცია FT4-თან, Anti-TPO-თან, FSH-თან, LH-თან, TT-სა და FT-თან (იხ. ცხრილი №11).

ჰორმონები		პროლაქტინი
FSH	r	0.054
	p	0.702
LH	r	0.176
	p	0.211
E2	r	-0.487 <sup>**</sup>
	p	0.000
TSH	r	0.541 <sup>**</sup>
	p	0.000
FT4	r	-0.061
	p	0.670
Anti-TPO	r	-0.013
	p	0.929
TT	r	0.077
	p	0.590
FT	r	0.082
	p	0.563
პროგესტერონი	r	-0.319 <sup>*</sup>
	p	0.021

**ცხრილი №11.** კორელაციები პროლაქტინსა და სხვა ჰორმონულ მაჩვენებლებს შორის პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით.

მკურნალობის შემდეგ სარწმუნო დადებითი კორელაცია დაფიქსირდა მხოლოდ PRL-სა და TSH-ს შორის.

## მკურნალობის კლინიკური და ლაბორატორიული ეფექტები პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების მთლიან ჯგუფში და ცალკეულ ქვეჯგუფებში

პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში 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).

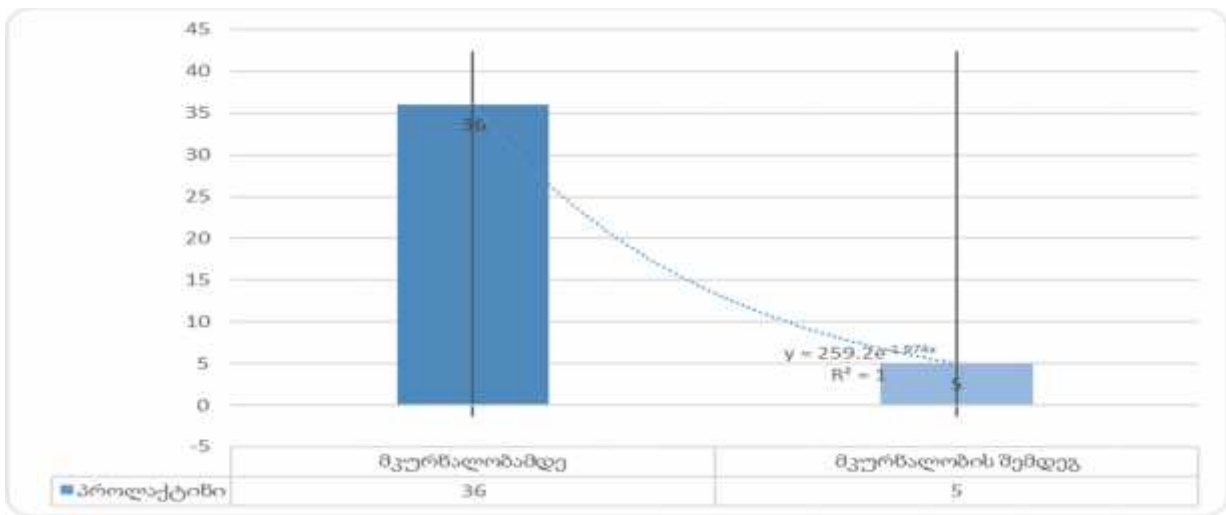
თიროქსინით ჩატარებული მკურნალობის შედეგად, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებთან შედარებით, სარწმუნოდ სწრაფად მოხდა პროლაქტინის დონის ნორმალიზება, მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირება, ოვულაციის აღდგენა და ორსულობის დადგომა ( $p<0.001$ ) (იხ. ცხრილი №12).

-	ქალები მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზით (n=27)			ქალები სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზით (n=25)			t	p
	Mi n	Max	Mean ±S D	Mi n	Ma x	Mean ±SD		
პროლაქტინის ნორმალური დონის აღდგენის ვადები ლ-თიროქსინით მკურნალობის დაწყებიდან (თვეებში)	5.0	11.0	6.30±0.7 2	4.0	6.0	4.36±0. 49	5.5 0	0.0000
მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირების ვადები ლ-თიროქსინით მკურნალობის დაწყებიდან(თვეებში)	5.0	7.0	5.26±0.5 3	4.0	6.0	4.60 ±0.76	3.6 5	0.0008
ოვულაციის აღდგენის ვადები ლ-თიროქსინით მკურნალობის დაწყებიდან (თვეებში)	6.0	11.0	8.22±1.6 5	5.0	7.0	6.16 ±0.80	5.6 6	0.0000
ორსულობის დადგომის ვადები ლ-თიროქსინით მკურნალობის დაწყებიდან(თვეებში)	6.0	11.0	8.04±1.7 2	5.0	8.0	6.88 ±1.24	5.2 2	0.0000

**ცხრილი №12.** თიროქსინით მკურნალობის კლინიკური და ლაბორატორიული ეფექტები მანიფესტირებული (N=27) და სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის (N=25) ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში.

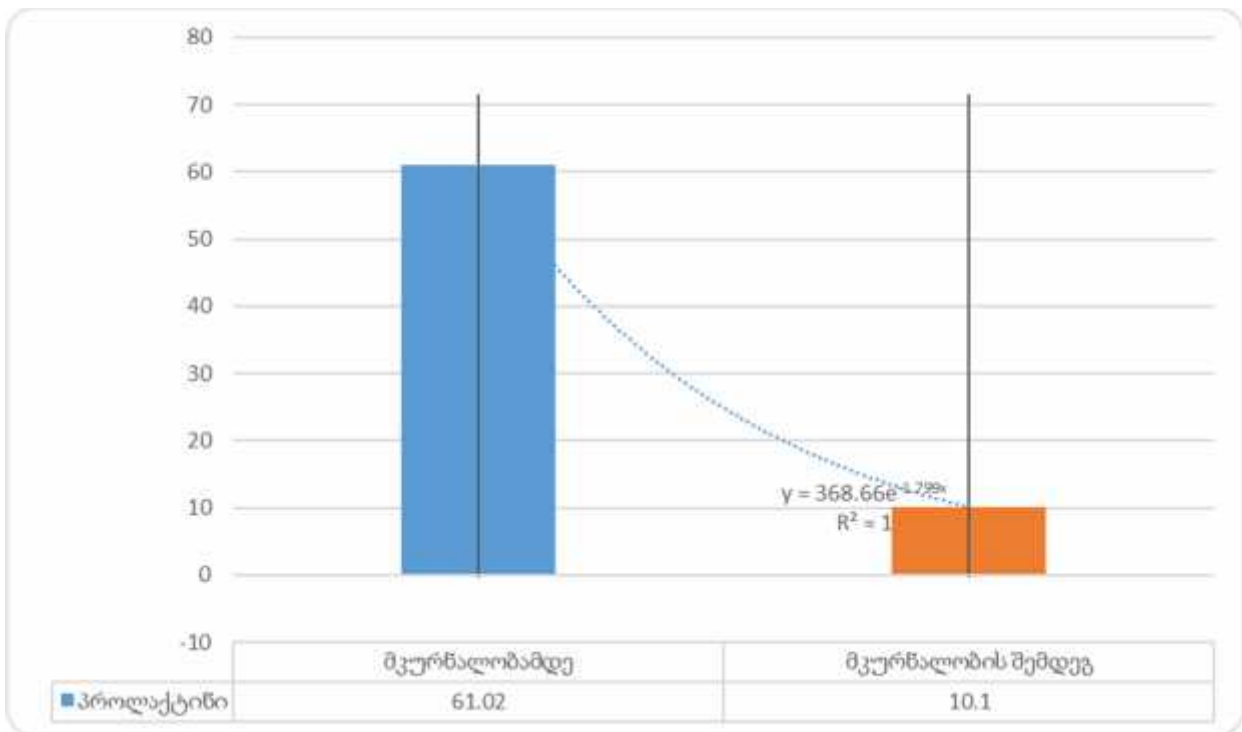
პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში პროლაქტინის დონის ნორმალიზება, მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირება და ოვულაციის აღდგენა 88.9%-ში (n=49) მოხდა მხოლოდ თიროქსინით უწყვეტად მკურნალობის ფონზე. ამ პაციენტებში, PRL-ის საშუალო მაჩვენებელი სისხლის შრატში მკურნალობამდე, საწყის ეტაპზე, იყო 36,02 ნგ/მლ (30.0-49.0 ) და აღნიშნული მკურნალობით მისი ნორმალიზება მოხდა საშუალოდ 5 თვეში (4.0-6.0) (იხ. გრაფ. №1).





**გრაფიკი №1.** PRL-ის დონის ნორმალიზება სისხლის შრატში თიროქსინით უწყვეტად მკურნალობის ფონზე პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში.

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) (იხ. გრაფ. №2).



**გრაფიკი №2.** PRL-ის დონის ნორმალიზება სისხლის შრატში თიროქსინით უწყვეტად მკურნალობის ფონზე დოფამინის აგონისტების ჩართვით პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში.

პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფში ორსულობის გართულებებს შორის პრევალირებდა მოსალოდნელი ნაადრევი აბორტი. მას ადგილი ჰქონდა 11.54%-ში (n=6). მოსალოდნელი ნაადრევი მშობიარობა დაფიქსირდა 3.85%-ში (n=2) (ორსულობის 32-33 კვირის ვადებზე). ნაადრევ მშობიარობას ადგილი ჰქონდა 1.92%-ში (n=1) (ორსულობის 34 კვირის ვადაზე).

I ჯგუფის ქალებიდან დროულად იმშობიარა 84.61%-მა (n=44); საკეისრო კვეთა ჩატარდა 9.61%-ში (n=5); ორსულობის დანაკარგს ადგილი ჰქონდა 3.85 %-ში (n=2), ორივე შემთხვევა დაფიქსირდა მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზის მქონე ქალებში პირველადი უნაყოფობით 4 და 5 კვირის ორსულობის ვადებზე. ყველა დანარჩენ შემთხვევაში (96.15%-ში), ორსულობა დასრულდა ცოცხალი ჯანმრთელი ახალშობილის დაბადებით.

## ჰორმონული კვლევის შედეგები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ და მათი კორელაციები II ჯგუფში

იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფში ჰორმონული მაჩვენებლების შესწავლამ გვიჩვენა, რომ მკურნალობამდე PRL-ის საშუალო მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალი იყო რეფერენსულ მაჩვენებლებთან შედარებით ( $p < 0.05$ ). რეფერენსულ მაჩვენებლებთან შედარებით, სარწმუნოდ დაბალი იყო E2-ისა და პროგესტერონის საშუალო მაჩვენებლები ( $p < 0.05$ ). მკურნალობის შედეგად აღინიშნა PRL-ის დონის სარწმუნო დაქვეითება და მოხდა მისი კონცენტრაციის ნორმალიზება. სარწმუნოდ მოიმატა E2-ისა და პროგესტერონის დონემ ( $p < 0.001$ ); FT-ისა და TT-ს დონემ სარწმუნოდ დაიკლო ( $p < 0.001$ ), თუმცა მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ იყო ნორმის ფარგლებში. FSH-ისა და LH-ის მაჩვენებლები მკურნალობამდე იყო ნორმის ფარგლებში და მკურნალობის შედეგად სარწმუნოდ არ შეცვლილა (იხ. ცხრილი №13).

ჰორმონები	მკურნალობამდე(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
პროგესტერონი	3.06±1.17	17.36±2.96	-44.96	<0.0001

**ცხრილი №13.** ჰორმონული მახასიათებლები იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში მკურნალობამდე და მკურნალობის ფონზე.

იდოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების მთლიან ჯგუფში ნანახი იყო კორელაციური კავშირები PRL-სა და სხვა ჰორმონებს შორის. მკურნალობამდე გამოვლინდა სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია PRL-ის FSH-თან ( $r = -0.525, p < 0.001$ ), LH-თან ( $r = -0.434, p = 0.002$ ), E2-თან ( $r = -0.386, p = 0.007$ ), პროგესტერონთან ( $r = -0.420, p = 0.003$ ) (იხ. ცხრილი №14).

ჰორმონები		PRL
FSH	r	-0.525**
	p	<0.001
LH	r	-0.434**
	p	0.002
E2	r	-0.386**
	p	0.007
FT	r	0.076
	p	0.610
პროგესტერონი	r	-0.420**
	p	0.003

**ცხრილი №14.** კორელაციები პროლაქტინისა და სხვა ჰორმონული მახასიათებლების მაჩვენებლებს შორის იდოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით.

### მკურნალობის კლინიკური და ლაბორატორიული ეფექტები იდოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების მთლიან ჯგუფსა და ცალკეულ ქვეჯგუფებში

იდოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების მთლიან ჯგუფში ორსულობის მისაღწევად ბრომოკრიპტინით უწყვეტი მკურნალობის ჩატარებას დასჭირდა საშუალოდ  $6.89 \pm 2.18$  თვე (3.0-14.0); პროლაქტინის 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) (იხ. ცხრილი №15).

მკურნალობის ეფექტები	იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფში		
	Min	Max	Mean $\pm$ S D
პროლაქტინის ნორმალური დონის აღდგენის ვადები მკურნალობის დაწყებიდან (თვეებში)	2.0	5.0	$3.78 \pm 1.58$
მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირების ვადები მკურნალობის დაწყებიდან(თვეებში)	2.0	4.0	$3.08 \pm 0.79$
ოვულაციის აღდგენის ვადები მკურნალობის დაწყებიდან (თვეებში)	3.0	7.0	$5.85 \pm 1.60$
ორსულობის დადგომის ვადები მკურნალობის დაწყებიდან(თვეებში)	6.0	14.0	$6.57 \pm 2.15$

**ცხრილი №15.** ბრომოკრიპტინით უწყვეტად მკურნალობის კლინიკური და ლაბორატორიული ეფექტები იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით.

იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების მთლიან ჯგუფში ორსულობის გართულებებს შორის პრევალირებდა მოსალოდნელი ნაადრევი აბორტი. მას ადგილი ჰქონდა 11.45%-ში (n=11). მისი ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა ოგდ-ის მქონე ქალების ქვეჯგუფში და შეადგინა 20% (n=3), მეორადი უნაყოფობის მქონე ქალების ქვეჯგუფში (ანამნეზში 1 თვითნებური აბორტით) შეადგინა 18.2% (n=2), პირველადი უნაყოფობის მქონე ქალების ქვეჯგუფში - 9.5% (n=6), ხოლო მეორადი უნაყოფობის მქონე ქალების ქვეჯგუფში (ანამნეზში ფიზიოლოგიური მშობიარობით) არ დაფიქსირებულა მოსალოდნელი ნაადრევი აბორტის არც ერთი შემთხვევა.

იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების მთელ ჯგუფში მოსალოდნელ ნაადრევ მშობიარობას ადგილი ჰქონდა 4.17%-ში (n=4) და ოთხივე

შემთხვევა დაფიქსირდა პირველადი უნაყოფობის მქონე ქალების ქვეჯგუფში (6.3%-ში) ორსულობის 25–28 კვირის ვადებზე. ფეტოპლაცენტარულ უკმარისობას ადგილი ჰქონდა 2.08%-ში (n=2) და ორივე შემთხვევა იყო პირველადი უნაყოფობის მქონე ქალების ქვეჯგუფში (3.17%-ში). პრეეკლამფსიას ადგილი ჰქონდა 2.08%-ში (n=2), ორივე შემთხვევა დაფიქსირდა ასევე პირველადი უნაყოფობის მქონე ქალების ქვეჯგუფში და შეადგინა 3.17%. კვლევაში ჩართული ქალებიდან დროულად იმშობიარა 85.42%-მა (n=82); საკეისრო კვეთა ჩატარდა 11.46%-ში (n=11); საკეისრო კვეთის მაჩვენებელი ძირითადად პრევალირებდა პირველ ქვეჯგუფში და მისი ჩატარების მიზეზებს წარმოადგენდა: 4 შემთხვევაში - ნაყოფის არასწორი მდებარეობა, 4 შემთხვევაში - ვიწრო მენჯი, 1 შემთხვევაში - სასქესო ორგანოების ვარიკოზი, ხოლო 2 შემთხვევაში კი - გამოხატული მიოპია. ორსულობის დანაკარგს ადგილი ჰქონდა 3.12 % -ში (n=3). სამივე შემთხვევა დაფიქსირდა პირველ ქვეჯგუფში (ორი - 5 კვირის, ხოლო ერთი - 7 კვირის ორსულობის ვადაზე). ყველა დანარჩენ შემთხვევაში (96.88%-ში) ორსულობა დასრულდა ცოცხალი ჯანმრთელი ახლშობილის დაბადებით.

საკონტროლოდ ჩატარდა დეტალური განხილვა 78 სამედიცინო ისტორიის (საარქივო მასალის) იმ ორსული ქალებისა, რომელთაც ანამნეზში ჰქონდათ იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემია, მკურნალობა დოფამინის აგონისტით არ ჰქონდათ ჩატარებული უწყვეტად ორსულობამდე, შეწყვიტეს მისი მიღება ოვულაციის აღდგენისთანავე და არ მიუღიათ დიდროგესტერონი არც ორსულობამდე და არც ორსულობის დროს. მოვახდინეთ ორსულობის გამოსავლის შედარება გამოსაკვლევი და საკონტროლო ჯგუფების ქალებს შორის.

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 №16).

ჯგუფები	N პაციენტები	თვითნებური აბორტი			ნაადრევი მშობიარობა	დროული მშობიარობა		
		I ტრიმ.	II ტრიმ.	სულ		ფიზიოლოგიური	საკეისრო კვეთა	სულ
საკვლევი ეპიდოჯგუფი	96	3(3.12%)	-	3(3.12%)	-	82(85.42%)	11(11.46%)	93(96.88%)
საკონტროლო ჯგუფი	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 №16.** ორსულობის გამოსავლის შეფასება იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფსა და საკონტროლო ჯგუფში.

### კვლევის შედეგები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ და მათი კორელაციები III ჯგუფში

თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფში, მკურნალობამდე, PRL-ის საშუალო

მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო რეფერენსულ მაჩვენებლებთან შედარებით ( $p < 0.05$ ). რეფერენსულ მაჩვენებლებთან შედარებით სარწმუნოდ დაბალი იყო LH-ის, E2-ისა და პროგესტერონის საშუალო მაჩვენებლები ( $p < 0.05$ ). მკურნალობის შემდეგ, შეიცვალა როგორც პროლაქტინის, ისე სხვა ჰორმონების მაჩვენებლებიც: სარწმუნოდ შემცირდა PRL-ის, ხოლო სარწმუნოდ გაიზარდა LH-ის, E2-ისა და პროგესტერონის მაჩვენებლები ( $p < 0.001$ ). რეფერენსული მაჩვენებლების ფარგლებში დარჩა FSH, TT და FT (იხ.ცხრილი №17).

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	0.0159
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 №17.** ჰორმონული მახასიათებლები თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფში მკურნალობამდე და მკურნალობის ფონზე.

III ჯგუფში ნანახი იყო კორელაციური კავშირები PRL-სა და სხვა ჰორმონებს შორის. მკურნალობამდე, გამოვლინდა სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია PRL-ის FSH-



თან ( $r=-0.517$ ,  $p<0.001$ ), LH-თან ( $r=-0.471$ ,  $p<0.001$ ), E2-თან ( $r=-0.319$ ,  $p<0.001$ ) და პროგესტერონთან ( $r=-0.356$ ,  $p<0.001$ ) (იხ. ცხრილი №18).

		PRL
FSH	r	-0.517**
	p	<0.001
LH	r	-0.471**
	p	<0.001
E2	r	-0.319**
	p	<0.001
TT	r	0.075
	p	0.577
FT	r	0.056
	p	0.590
პროგესტერონი	r	-0.356**
	p	<0.001

**ცხრილი №18.** კორელაციები პროლაქტინისა და სხვა ჰორმონული მახასიათებლების მაჩვენებლებს შორის თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით.

**მკურნალობის კლინიკური და ლაბორატორიული ეფექტები თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების მთლიან ჯგუფში**

თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფში, მიკროპროლაქტინომის მქონე პაციენტებში დოფამინის აგონისტით უწყვეტად მკურნალობის შედეგად, პროლაქტინის დონე ნორმალიზდა

საშუალოდ  $9.30 \pm 0.82$  თვეში (7.0-12.0); მენსტრუაციული ციკლი დარეგულირდა საშუალოდ  $10.21 \pm 0.53$  თვეში (7.0-11.0); ოვულაცია აღდგა საშუალოდ  $13.22 \pm 0.65$  თვეში (10.0-14.0) და ორსულობა მიღწეულ იქნა სპონტანურად საშუალოდ  $15.04 \pm 1.58$  თვეში (14.0-18.0). მოხდა მიკროპროლაქტინომების ზომამში შემცირება.

მაკროპროლაქტინომის შემთხვევაში, ჩატარებული ქირურგიული ჩარევის შემდეგ დოფამინის აგონისტით მკურნალობა გრძელდებოდა ხანგრძლივად და უწყვეტად, და არ აღინიშნებოდა რეზიდუალური ქსოვილის ზრდა. აღნიშნული მკურნალობის ფონზე, პროლაქტინის დონე ნორმალიზდა საშუალოდ  $8.00 \pm 0.49$  თვეში (8.0-11.0), მენსტრუალური ციკლი დარეგულირდა საშუალოდ  $8.60 \pm 0.64$  თვეში (7.0-10.0), ოვულაცია აღდგა საშუალოდ  $12.13 \pm 0.80$  თვეში (11.0-13.0) და სპონტანური ორსულობა მიღწეულ იქნა საშუალოდ  $12.13 \pm 0.80$  თვეში (15.0-18.0) (იხ. ცხრილი №19).

-	პაციენტები მიკროპროლაქტინომით (n=6)			პაციენტები მაკროპროლაქტინომით (n=3)			t	p
	Min	Max	Mean ±SD	Min	Max	Mean ±SD		
პროლაქტინის ნორმალური დონის აღდგენის ვადები ბრომოკრიპტინით მკურნალობის დაწყებიდან (თვეებში)	7.0	12.0	9.30 ±0.82	8.0	11.0	8.00 ±0.49	0.89	0.4054
მენსტრუალური ციკლის დარეგულირების ვადები ბრომოკრიპტინით მკურნალობის დაწყებიდან(თვეებში)	7.0	11.0	10.21 ±0.53	7.0	10.0	8.60 ±0.64	1.46	0.2079
ოვულაციის აღდგენის ვადები ბრომოკრიპტინით მკურნალობის დაწყებიდან ( თვეებში)	10.0	14.0	13.22 ±0.65	11.0	13.0	12.13 ±0.80	0.91	0.4002
ორსულობის დადგომის ვადები ბრომოკრიპტინით მკურნალობის დაწყებიდან ( თვეებში)	14.0	18.0	15.04 ±1.72	15.0	18.0	16.83 ±0.63	1.17	0.2854

**ცხრილი №19.** ბრომოკრიპტინით ხანგრძლივად მკურნალობის კლინიკური და ლაბორატორიული ეფექტები თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში.

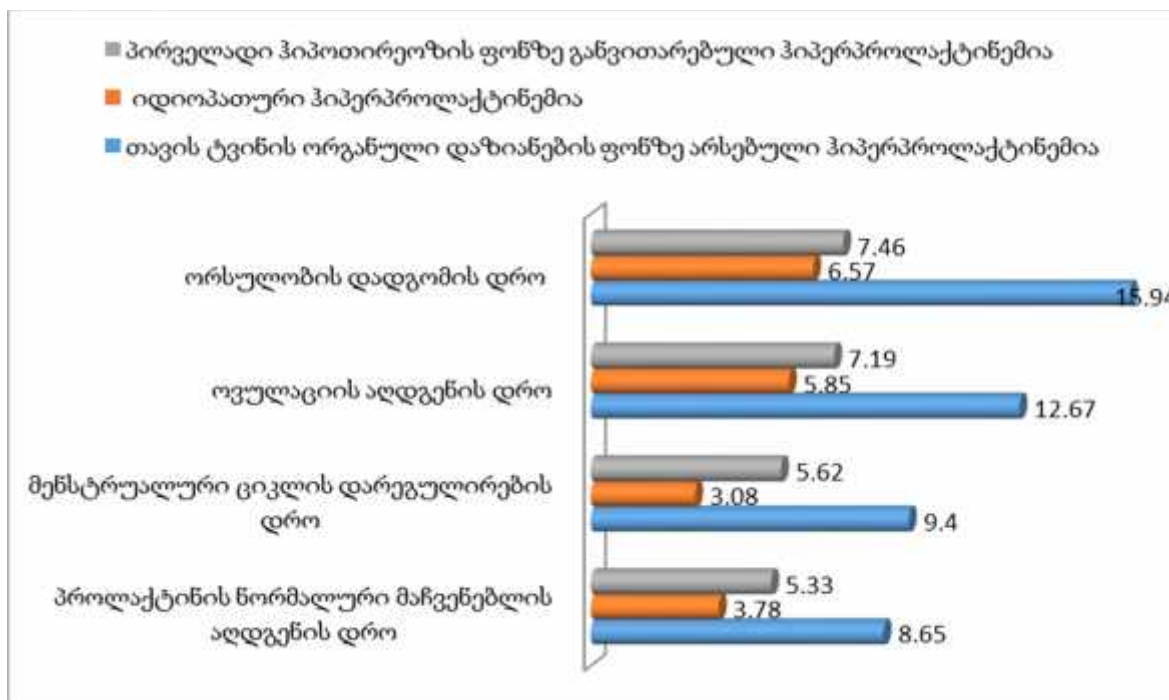
III ჯგუფში ორსულობის გართულებებს შორის პრევალირებდა მოსალოდნელი ნაადრევი აბორტი. მას ადგილი ჰქონდა - 11.11%-ში (n=1). დროულად (ფიზიოლოგიურად) იმშობიარა 22.22%-მა (n=2); საკეისრო კვეთა ჩატარდა 66,67%-ში (n=6); ორსულობის დანაკარგს ადგილი ჰქონდა 11.11% -ში (n=1). თვითნებური აბორტი დაფიქსირდა 9 კვირის ორსულობის ვადაზე, მაკროპროლაქტინომის ფონზე არებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალთან. ყველა დანარჩენ შემთხვევაში (88.89%-ში) ორსულობა დასრულდა ცოცხალი ჯანმრთელი ახალშობილის დაბადებით.

### **მკურნალობის ეფექტები საკვლევ ჯგუფებში**

PRL-ის დონის ნორმალური მაჩვენებლის აღდგენა მკურნალობის დაწყებიდან სარწმუნოდ გვიან მოხდა თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, ვიდრე იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიისა და პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, ხოლო იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიისა და პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებს შორის სარწმუნო სხვაობა დროში არ აღინიშნებოდა ( $P_{1-2}>0.05$ ,  $P_{1-3}<0.05$ ,  $P_{2-3}<0.05$ ) (იხ. დიაგრამა №12).

მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირება მკურნალობის დაწყებიდან სარწმუნოდ გვიან მოხდა თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, ვიდრე იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიისა და პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, ხოლო იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიისა და პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებს შორის სარწმუნო სხვაობა დროში არ აღინიშნებოდა ( $P_{1-2}>0.05$ ,  $P_{1-3}<0.05$ ,  $P_{2-3}<0.05$ ) (იხ. დიაგრამა №12).

ოვულაციის აღდგენა მკურნალობის დაწყებიდან სარწმუნოდ გვიან მოხდა თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, ვიდრე იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიისა და პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, ხოლო იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიისა და პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებს შორის სარწმუნო სხვაობა დროში არ აღინიშნებოდა ( $P_{1-2}>0.05$ ,  $P_{1-3}<0.05$ ,  $P_{2-3}<0.05$ ) (იხ. დიაგრამა №12).



დიაგრამა № 12. 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 ( $P_{1-2} > 0.05$ ,  $P_{1-3} > 0.05$ ,  $P_{2-3} > 0.05$ ). 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 ( $P_{1-2} > 0.05$ ,  $P_{1-3} > 0.05$ ,  $P_{2-3} > 0.05$ ) (იხ. ცხრილი №20).

ორსულობის გართულებები და გამოსავალი	I ჯგუფი (n=52)	II ჯგუფი (n=96)	III ჯგუფი (n=9)	P1-2	P1-3	P2-3
მოსალოდნელი ნაადრევი აბორტი	11.54% (n=6)	11.45% (n=11)	11.11% (n=1)	>0.05	>0.05	>0.05
მოსალოდნელ მშობიარობა	3.85% (n= 2)	4.17% (n=4)	0(0.00)	>0.05	-	-
თვითნებური აბორტი	3.85 % (n=2)	3.12% (n=3)	11.11% (n=1)	>0.05		
ნაადრევი მშობიარობა	1.92% (n=1)	0(0.00)	0(0.00)	-	-	-
საკეისრო კვეთა	9.62% (n=5)	11.46% (n=11)	66.67% (n=6)	>0.05	<0.05	<0.05
ფიზიოლოგიური (დროული) მშობიარობა	84.61% (n=44)	85.42% (n=82)	22.22% (n=2)	>0.05	<0.05	<0.05

**ცხრილი №20.** ორსულობის მიმდინარეობისა და ორსულობის გამოსავლის შეფასება პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმის მქონე ქალების ჯგუფებში ჩატარებული მკურნალობის შემდეგ.

## განხილვა

რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევების მქონე ქალებში პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმების კლინიკო-ჰორმონული თავისებურებების დადგენა და ეტიოპათოგენეზურად დასაბუთებული მართვის პრინციპების შემუშავება არის მეტად მნიშვნელოვანი კვლევისა და განხილვის თვალსაზრისით, ვინაიდან რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევების არსებობა ქალებში ჯერ კიდევ დიდ სამედიცინო და სოციალურ პრობლემას წარმოადგენს, პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემია კი ქალის რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევების ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი მიზეზია (Majumdar and Mangal 2015) (Isah et al. 2018) (Bernard et al. 2015).

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ ქალებში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებით ჰიპერპროლაქტინემიის სტრუქტურაში პრევალირებდა იდიოპათური ჰიპერპროლაქტინემია (61.15%), ხშირი იყო პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემია (33.12%), ხოლო თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის სიხშირე იყო მცირე, შეადგენდა რა 5.73%-ს.

თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის დაბალი ხვედრითი წილი მეტყველებს პირველადი ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომის ფორმირების სტადიურობაზე. ეს კი თავის მხრივ მიგვითითებს დაავადების ადრეულ სტადიებზე ჰიპერპროლაქტინემიის დიაგნოსტიკის აუცილებლობაზე რაციონალური თერაპიის მიზნით, ასევე სინდრომის მძიმე ფორმების განვითარებისა და შემდგომი რეპროდუქციული დარღვევების პროფილაქტიკის მიზნით (ნ.ჩოფიკაშვილი 2001 n.d.).

ჩვენს მიერ საკვლევი პაციენტებში კლინიკური მახასიათებლების შეფასების შედეგად დადგინდა, რომ გალაქტორეა სარწმუნოდ ხშირი იყო იდიოპათური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტებში რეპროდუქციული დარღვევებით, ვიდრე პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტებსა და თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტებში რეპროდუქციული დარღვევებით; ხოლო

თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში სარწმუნოდ ხშირად აღინიშნებოდა მეორადი ამენორეა, ვიდრე დანარჩენ ორ საკვლევ ჯგუფში.

სხვა ავტორის მიერ ჩატარებული კვლევის მიხედვით, გალაქტორეა ხშირია ჰიპოფიზის ადენომების დროს და ნაკლებად ხშირი - ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიისას (W. Huang and Molitch 2012).

მოწოდებულია რეკომენდაციები აფრ-ის უბგ-ით განსაზღვრის სტანდარტიზებული გამოყენების შესახებ ქალის უნაყოფობის დროს. შემოთავაზებულია ანტრალური ფოლიკულების გაზომვისა და დათვლის სისტემური მეთოდი რუტინულ პრაქტიკაში (Broekmans et al. 2010). 10 მმ-მდე დიამეტრის ანტრალური ფოლიკულების შეფასებით ნორმალურ და მწირ პასუხებს შეესაბამება აფრ-ის შემდეგი მაჩვენებლები - შესაბამისად  $10,1 \pm 3.0$  და  $5.7 \pm 1.0$  (Elgindy, El-Haieg, and El-Sebaey 2008).

ჩვენს მიერ ჩატარებულ კვლევაში გინეკოლოგიური უბგ-ის საფუძველზე დადგენილ იქნა, რომ პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში, იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე და თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფებთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალი იყო ანტრალური ფოლიკულების ნორმალური რაოდენობის ფონზე დომინანტური ფოლიკულის არასრულფასოვანი მომწიფების სიხშირე და ანოვულაცია, ხოლო თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში, სხვა ჯგუფებთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით გამოირჩეოდა მათი მომწიფების პროცესის სრული არარსებობა აფრ-ის დაქვეითების ფონზე.

ჩვენს მიერ საკვლევ ჯგუფებში შეფასდა ჰორმონული სტატუსი მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის შემდეგ, რის საფუძველზეც დადგინდა, რომ მკურნალობამდე, თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში PRL-ის სარწმუნოდ მაღალი და LH - ისა და E2-ის სარწმუნოდ დაბალი მაჩვენებლები იყო, ვიდრე სხვა ჯგუფებში. E2-ის



მაჩვენებელი ყველა ჯგუფში რეფერენსულ ნორმებზე დაბალი აღმოჩნდა, თუმცა სხვა ჯგუფებთან შედარებით სარწმუნოდ მაღალი იყო იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტების ჯგუფში. პროგესტერონის მაჩვენებლები რეფერენსულ ნორმებზე დაბალი იყო ყველა ჯგუფში.

ჩვენი კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ მკურნალობის შემდეგ იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით, პროლაქტინის დონე სარწმუნოდ დაქვეითდა, სარწმუნოდ მოიმატა E2-ისა და პროგესტერონის დონემ და მოხდა მათი მაჩვენებლების ნორმალიზება. პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფში სარწმუნოდ შემცირდა PRL, TSH, Anti-TPO, სარწმუნოდ გაიზარდა E2 და პროგესტერონი, ხოლო თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე არსებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალების ჯგუფში, მკურნალობის შედეგად, მოხდა PRL-ის დონის სარწმუნოდ შემცირება და LH-ის, E2-ისა და პროგესტერონის მაჩვენებლების სარწმუნოდ გაზრდა.

ცნობილია, რომ პროლაქტინი პიდაპირ გავლენას ახდენს საკვერხეებზე. იგი თრგუნავს ესტროგენისა და პროგესტერონის სეკრეციას. ჰიპერპროლაქტინემია განაპირობებს საკვერცხეებში გრანულოზის უჯრედების ლუთეინიზაციისა და სტეროიდოგენეზის დათრგუნვას (Hekimsoy et al. 2010) (Turankar, Sonone, and Turankar 2013) (Kulshreshtha et al. 2017).

ჩვენს კვლევაში იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტებს საწყის ეტაპზე აღენიშნებოდათ პროლაქტინის ზომიერი მომატება. რაც უფრო მაღალი იყო პროლაქტინის მაჩვენებელი, მით უფრო მნიშვნელოვნად იყო დაქვეითებული ესტრადიოლისა და პროგესტერონის დონეები სისხლის შრატში, ხოლო FSH-ისა და LH-ის მაჩვენებლები პროლაქტინის ზომიერი მომატების ფონზე რჩებოდა ნორმის ფარგლებში. ზომიერი ჰიპერპროლაქტინემიის ფონზე, იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებიდან 73.96%-ს ჰქონდა ოლიგომენორეა, 4.17% -ს - ოლიგოამენორეა, 14.58% -ს - მეორადი ამენორეა, ხოლო 7.29 % -ს - რეგულარული მენსტრუაციული ციკლი, რომელთაგან 71.43% -ს ჰქონდა ანოვულაცია და 28.57% -ს - ლუთეინური ფაზის დეფიციტი.

აღსანიშნავია, რომ პროლაქტინის უფრო მაღალი მაჩვენებლების დროს ადგილი ჰქონდა მენსტრუაციული ციკლის უფრო ღრმა დარღვევებს.

ამენორეის სიხშირე იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში 35%-ს შეადგენდა სხვა ავტორების მიერ მოწოდებულ კვლევაში (Kulshreshtha et al. 2017), რაც სავარაუდოდ აიხსნება პროლაქტინის უფრო მაღალი მაჩვენებლების არსებობით ჩვენს კვლევასთან შედარებით.

მენსტრუაციული ციკლის დარღვევების მქონე ქალებში ჰიპერპროლაქტინემიის გავრცელების შესწავლამ აჩვენა, რომ იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემია მეორადი ამენორეის შედარებით ხშირი მიზეზი იყო და შეადგენდა 13,8% -ს (Lee et al. 2012)

ჩვენს მიერ ჩატარებული მკურნალობის შედეგად მოხდა პროლაქტინის დონის მნიშვნელოვნად დაქვეითება და ნორმალიზება. ამის შედეგად ესტრადიოლისა და პროგესტერონის დონეებმა სარწმუნოდ მოიმატება ნორმალურ მაჩვენებლებამდე, რაც აისახა მენსტრუაციული ციკლის დარღვევებზე და ოვულაციის აღდგენაზე.

ცნობილია, რომ პროლაქტინის დონის პათოლოგიური მომატება სისხლში იწვევს მენსტრუაციული ციკლის დარღვევას, ანოვულაციას, ლუთეინური ფაზის უკმარისობას, უნაყოფობას, ორსულობის განმეორებით დანაკარგებს, ორსულობის გამოსავლის გაუარესებას (Arredondo and Noble 2006) (Goel et al. 2015) (Palomba, Santagni, and La Sala 2015) (Molitch 2015).

ჩვენს მიერ ჩატარებულ კვლევაში, იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში დოფამინის აგონისტით (ბრომოკრიპტინით) უწყვეტი თერაპიით ყველა შემთხვევაში ნორმალიზდა პროლაქტინის დონე, დარღვეულიდა მენსტრუაციული ციკლი, აღდგა ოვულაცია და დადგა ორსულობა. ჩვენს შემთხვევაში მკურნალობის მაღალი ეფექტურობა უნდა აიხსნას მისი ხანგრძლივობით: პროლაქტინის დონის ნორმალიზების შემდეგ, ქალებს ბრომოკრიპტინის დანიშვნა უგრძელდებოდათ შემანარჩუნებელი დოზებით ორსულობის დადგომამდე. სხვა ავტორის მიერ ჩატარებული კვლევების მიხედვით, ბრომოკრიპტინით მკურნალობის შედეგად იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტებში პროლაქტინის დონის

ნორმალიზება სისხლის შრატში მოხდა 80%-ში, ხოლო უნაყოფობის სხვა მიზეზების არარსებობის დროს, ორსულობა დადგა 60–80%-ში (Crosignani 2012)

ავტორები მიუთითებენ, რომ ჰიპერპროლაქტინემიის მკურნალობა უნდა იყოს ხანგრძლივი და გრძელდებოდეს მინიმუმ ერთი წელი, ვინაიდან ოვულატორული ციკლების აღდგენისთვის საჭიროა დრო და დოფამინის აგონისტების მიღების ფონზე ორსულობა უმეტეს შემთხვევაში დგება 6 თვის შემდეგ (Crosignani 2012). ბრომოკრიპტინით მკურნალობას აქვს კარგი შედეგი, თუმცა მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ პროლაქტინი უბრუნდება მაღალ მაჩვენებელს პაციენტების 75%-ში (Passos et al. 2002). ფერტილობისთვის მნიშვნელოვანია, მოხდეს პროლაქტინის დაწეული მაჩვენებლის შენარჩუნება 10-დან 12 თვემდე (Crosignani 2012).

ჩვენი კვლევის მიხედვით, იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში სისხლში პროლაქტინის დონის ნორმალიზების ვადები პრაქტიკულად ემთხვევა მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირების ვადებს ( 2- 5 თვე), ხოლო ოვულაცია აღდგება მოგვიანებით (3-7თვე). სხვა ავტორების მიერ ჩატარებულ კვლევებში მიღებული შედეგების მიხედვით, იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის შემთხვევებში, ბრომოკრიპტინით უწყვეტი თერაპიით პროლაქტინის დონის დაწევა იწყება უფრო ადრე, ხოლო მენსტრუაციის დარეგულირება და ოვულაციის აღდგენა ხდება მოგვიანებით და თითქმის ემთხვევა ერთმანეთს. ამასთანავე, ეს ვადები უფრო ნაკლებია (პროლაქტინის დონე დაწევას იწყებს 1 კვირაში, ხოლო მენსტრუაციის დარეგულირება და ოვულაციის აღდგენა ხდება დაახლოებით 1-2 თვეში) (Majumdar and Sharma 2013), ვიდრე ჩვენი მონაცემებით.

დღესდღეობით მცირერიცხოვანია კვლევები, რომლებიც ეძღვნება ორსულობის მიმდინარეობის თავისებურებებისა და ორსულობის გამოსავლის დადგენას ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში ჩატარებული მკურნალობის შემდეგ. არ არის საკმარისი მტკიცებულება დოფამინის აგონისტების ეფექტურობის შესახებ ორსულობის გამოსავლის გაუმჯობესებასთან დაკავშირებით პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიისა და ოგდ-ის მქონე ქალებში (Molitch 2015), ამიტომაც, ჯერ კიდევ მნიშვნელოვანია ამ მიმართულებით კვლევების ჩატარება.

რიგი ავტორების მიხედვით, პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში ორსულობის დანაკარგებით ბრომოკრიპტინით უწყვეტად მკურნალობა ორსულობის მე-9 კვირამდე მნიშვნელოვნად ამცირებს თვითნებური აბორტების რიცხვს (Hirahara et al. 1998), თუმცა სხვა ავტორების მიერ ჩატარებული კვლევების მიხედვით, ბრომოკრიპტინით მკურნალობის შედეგად მიღწეული ორსულობების დროს გართულებათა მაჩვენებლები არ განსხვავდება პოპულაციური მაჩვენებლებისაგან (Wallach, Ruiz-Velasco, and Tolis 1984). ჩვენი კვლევის შედეგებით, ბრომოკრიპტინით უწყვეტად ხანგრძლივმა მკურნალობამ ოვულაციის აღდგენამდე და ოვულაციის შემდეგ 3 თვის მანძილზე ბარიერული კონტრაცეფციის ფონზე და შემდგომ ორსულობამდე, ამასთანავე, ლუთეინური ფაზის მხარდასაჭერად დიდროგესტერონის ჩართვამ მკურნალობაში ოვულაციის შემდეგ მინიმუმ 3 მენსტრუალური ციკლის მანძილზე ორსულობამდე და ორსულობის პირველ ტრიმესტრში, მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა ორსულობის გამოსავალი, ორსულობის გართულებები მოსალოდნელი ნაადრევი მშობიარობის, ფეტო-პლაცენტარული უკმარისობისა და პრეეკლამფსიის სახით გვხვდებოდა დაბალი სიხშირით. ჩვენს კვლევაში, იდიოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში, მკურნალობამდე, სისხლში პროგესტერონის დონე იყო დაქვეითებული, ხოლო პროლაქტინის მაჩვენებლის ნორმალიზების შემდეგ აღინიშნა მისი სარწმუნო მომატება. ორსულობის დანაკარგს ადგილი ჰქონდა 3 შემთხვევაში, ყველა დანარჩენ შემთხვევაში ორსულობა დასრულდა ცოცხალი ჯანმრთელი ახლშობილის დაბადებით.

პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის დროს ხშირად ადგილი აქვს ჰიპოფიზის დისფუნქციის ფონზე მეორადად განვითარებულ ლუთეინურ უკმარისობას (Crosignani 2012) (Vander Borgh and Wyns 2018) (Kaur and Gupta 2016) (Palomba, Santagni, and La Sala 2015).

ყვითელი სხეულის მიერ პროგესტერონის არასაკმარის სეკრეციასთან დაკავშირებულ მდგომარეობებს შეუძლიათ გავლენა იქონიონ ორსულობის გამოსავალზე, ვინაიდან ენდომეტრიუმის სეკრეტორული გარდაქმნისათვის, ემბრიონის ნორმალური იმპლანტაციისა და ზრდისათვის აუცილებელია პროგესტერონის საკმარისი

რაოდენობა (Arredondo and Noble 2006) (Palomba, Santagni, and La Sala 2015).

დიდროგესტერონით (ზოგადად პროგესტერონით) მკურნალობა რამდენადმე ემპირიულია. სისტემატიური მიმოხილვის შედეგებმა აჩვენა, რომ მისი გამოყენებით თვითნებური აბორტების ალბათობა სტანდარტულად მართულ ორსულობებთან შედარებით მცირდება 47%-ით, ზოგადად ორსულობის დანაკარგების აბსოლუტური მაჩვენებელი კი მცირდება 11 %-ით (Carp 2012). ასევე მცირდება მომდევნო ორსულობების დანაკარგების რიცხვი ოგდ -ის მქონე ქალებში (Carp 2015).

ბოლო წლებში ჩატარებული კვლევები აჩვენებს, რომ ორალური დიდროგესტერონის გამოყენება ორსულობის ადრეულ ვადებზე აუმჯობესებს ორსულობის გამოსავალს ოგდ - ის მქონე ქალებში (Kumar et al. 2014) (Mirza, Patki, and Pexman-Fieth 2016), თუმცა ლიტერატურაში არ არის მონაცემები იმის შესახებ, თუ რამდენად უმჯობესდება ორსულობის გამოსავალი ორსულობამდე დიდროგესტერონის ჩართვით მკურნალობაში პათოლოგიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში რეპროდუქციული დარღვევებით. იმის გავითვალისწინებთ, რომ პათოლოგიურ ჰიპერპროლაქტინემიას ახასიათებს მეორადად განვითარებული ლუთეინური ფაზის უკმარისობა, ნათელი ხდება, თუ რამდენად მნიშვნელოვანია, ამ დროს დიდროგესტერონით მკურნალობის ჩატარება მის მხარდასაჭერად.

აღსანიშნავია, რომ ჩვენს კვლევაში ჩართული პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე პაციენტებში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებით, 88.9%-ში პროლაქტინის ნორმალური მაჩვენებლის აღდგენა, მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირება და ოვულაციის აღდგენა მიღწეულ იქნა მხოლოდ თიროქსინით უწყვეტად მკურნალობის შედეგად, ხოლო 11.1%-ში - თიროქსინის უწყვეტად მიღებასთან ერთად დოფამინის აგონისტის ჩართვით ორსულობამდე. ამასთანავე, 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, მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირება,

ოვულაციის აღდგენა და ორსულობის დადგომა. სხვა ავტორების მიერ ჩატარებული კვლევების შედეგების მიხედვით, როგორც სუბკლინიკური, ასევე კლინიკურად გამოხატული ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში პროლაქტინის ნორმალური დონე სისხლში აღდგა ყველა შემთხვევაში მხოლოდ თიროქსინით მკურნალობის შედეგად (Hekimsoy et al. 2010) (Aziz et al. 2018).

ცნობილია, რომ ჰიპერპროლაქტინემია ხშირად ვითარდება პირველადი ჰიპოთირეოზის შედეგად მეორადად, თუმცა ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, პროლაქტინის დონის მომატება სისხლში სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის დროს უფრო ნაკლებად აღინიშნება, ვიდრე მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზის შემთხვევებში (Aziz et al. 2018) (Turankar, Sonone, and Turankar 2013). TSH- ისა და PRL-ის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი მომატება იყო ნანახი მანიფესტირებული ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებთან შედარებით (Goel et al. 2015).

ჩვენს კვლევაში, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ფონზე ჰიპერპროლაქტინემიის განვითარება აღენიშნებოდათ ქალებს, რომელთაც სისხლის შრატში TSH-ის დონე აღემატებოდა 7.0 ნგ/მლ-ს.

ზოგიერთი ავტორის აზრით, ჰიპოთირეოზის დროს პროლაქტინის მაჩვენებლის სკრინინგი გამართლებულია, თუ თირეოტროპული ჰორმონის მაჩვენებელი მეტია 7,5 ნგ/მლ-ზე, ვინაიდან მათ მიერ ჩატარებულ კვლევაში, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემია ნანახი იქნა, როდესაც TSH-ის მაჩვენებელი აღემატებოდა 7,5 ნგ/მლ-ს (Sharma et al. 2016). მსგავსად ჩვენი კვლევისა, რიგი ავტორების მიერ ჩატარებულ კვლევებში, პროლაქტინსა და თირეოტროპულ ჰორმონს შორის დადებითი კორელაცია არის დადგენილი პირველადი ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში (Hekimsoy et al. 2010) (Aziz et al. 2018) (Sharma et al. 2016) (Goel et al. 2015) (Fupare et al. 2015).

ზოგიერთი ავტორის მიერ ჩატარებულ კვლევაში, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული მეორადი ჰიპერპროლაქტინემიის დროს არ იყო ნანახი კორელაცია TSH-სა და PRL-ს შორის (Bahar et al. 2011).

პროლაქტინომების მართვა ორსულებში მუდმივად დისკუსიის საგანია, ვინაიდან არსებობს მათი ზომაში მომატების რისკი და ამავე დროს ბოლომდე არ არის შესწავლილი დოფამინის აგონისტების გამოყენების უარყოფითი ზეგავლენა ნაყოფის განვითარებასა და ორსულობის გამოსავალზე (Maiter 2016) (Yan et al. 2015) (Melmed et al. 2011) (Walker and Gan 2017) (Almalki et al. 2015).

ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ მიკროპროლაქტინომების შემთხვევაში, დოფამინის აგონისტებით ხანგრძლივად და უწყვეტად მკურნალობა იძლევა დადებით შედეგს და იგი შეიძლება ჩაითვალოს საკმარისად, ვინაიდან არ ხდება სიმსივნის ზომაში ზრდა, არამედ პირიქით ზომები მცირდება და აღნიშნული მკურნალობის შედეგად შესაძლებელი ხდება მენსტრუაციული ციკლის დარეგულირება, ოვულაციის აღდგენა და რეპროდუქციული ფუნქციის შენარჩუნება. მაკროპროლაქტინომის არსებობის დროს, თავის ტვინის სტრუქტურებსა და მხედველობის ნერვზე სიმსივნის ზეწოლის საფუძველზე ქირურგიული ჩარევის შემდეგ, დოფამინის აგონისტებით მკურნალობის გაგრძელებით ხანგრძლივად და უწყვეტად, შესაძლებელია ქალის რეპროდუქციული ფუნქციის აღდგენა და ორსულობის მიტანა ბოლომდე ჯანმრთელი ბავშვის გაჩენით.

## 2.5. დასკვნები და რეკომენდაციები

### დასკვნები

1. ქალებში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებით, ჰიპერპროლაქტინემიის სტრუქტურაში პრევალირებდა იდიოპათური 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, იდიოპათური 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 მეორადად 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.

იდოპათიური 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%, იდოპათიური ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში - 96.88%, ხოლო თავის ტვინის ორგანული დაზიანების ფონზე განვითარებული ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში - 88.89%.

12. იდოპათიური 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 ზომაში ზრდა, არამედ პირიქით, ზომები მცირდება. ამასთანვე, გათვალისწინებული უნდა იქნეს, 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.

### 3. დასკვნითი ნაწილი

#### 3.1. ბიბლიოგრაფია

1. Abrao, Mauricio S, Ludovico Muzii, and Riccardo Marana. 2013. “Anatomical Causes of Female Infertility and Their Management.” *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 123: S18–24.
2. Adra, Abdallah et al. 2016. “Differential Diagnosis and Management of Abnormal Uterine Bleeding Due to Hyperprolactinemia.” *Middle East Fertility Society Journal* 21(3): 137–47.
3. Akter, Nazma, Nazmul Kabir Qureshi, and Tangera Akter. 2018. “Hyperprolactinemia: A Systematic Review of Diagnosis and Management.” *Delta Medical College Journal* 6(2): 90–101.
4. Alexopoulou, Orsalia, and Dominique Maiter. 2012. “Pituitary Disorders and Pregnancy.” *Louvain médical* 131(3): 140.
5. Almalki, Mussa Hussain et al. 2015. “Managing Prolactinomas during Pregnancy.” *Frontiers in endocrinology* 6: 85.
6. Altamimi, S et al. 2019. “Causes of Infertility.” *Bahrain Medical Bulletin* 41(2): 93–96.
7. Amrane, Selma, and Rachel McConnell. 2019. “Endocrine Causes of Recurrent Pregnancy Loss.” In *Seminars in Perinatology*, Elsevier, 80–83.
8. Araujo, Bárbara, Sandra Belo, and Davide Carvalho. 2017. “Pregnancy and Tumor Outcomes in Women with Prolactinoma.” *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 125(10): 642–48.
9. Arck, Petra C, and Kurt Hecher. 2013. “Fetomaternal Immune Cross-Talk and Its Consequences for Maternal and Offspring’s Health.” *Nature medicine* 19(5): 548–56.
10. Arredondo, Francisco, and Luis S Noble. 2006. “Endocrinology of Recurrent Pregnancy Loss.” In *Seminars in Reproductive Medicine*, Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ..., 33–39.
11. Aziz, Kashif et al. 2018. “Hyperprolactinemia with Galactorrhea Due to Subclinical Hypothyroidism: A Case Report and Review of Literature.” *Cureus* 10(5).
12. Baerwald, Angela R, Gregg P Adams, and Roger A Pierson. 2012. “Ovarian Antral Folliculogenesis during the Human Menstrual Cycle: A Review.” *Human reproduction update* 18(1): 73–91.
13. Bahar, Adele, Ozra Akha, Zahra Kashi, and Zakiie Vesgari. 2011. “Hyperprolactinemia in Association with Subclinical Hypothyroidism.” *Caspian journal of internal medicine* 2(2): 229.
14. Barbieri, Robert L. 2014. “The Endocrinology of the Menstrual Cycle.” In *Human Fertility*, Springer, 145–69.
15. Bargiota, S I, K S Bonotis, I E Messinis, and N V Angelopoulos. 2013. “The Effects of Antipsychotics on Prolactin Levels and Women’s Menstruation.” *Schizophrenia research and treatment* 2013.
16. Bassey, Iya Eze et al. 2015. “Thyroid Hormones and Prolactin Levels in Infertile Women

- in Southern Nigeria.” *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 9(3): OC13.
17. Benker, G, C Jaspers, G Häusler, and D Reinwein. 1990. “Control of Prolactin Secretion.” *Klinische Wochenschrift* 68(23): 1157–67.
  18. van den Berg, Merel M J, Merel C van Maarle, Madelon van Wely, and Mariëtte Goddijn. 2012. “Genetics of Early Miscarriage.” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1822(12): 1951–59.
  19. Bernard, Valérie, Jacques Young, Philippe Chanson, and Nadine Binart. 2015. “New Insights in Prolactin: Pathological Implications.” *Nature Reviews Endocrinology* 11(5): 265.
  20. Vander Borgh, Mélodie, and Christine Wyns. 2018. “Fertility and Infertility: Definition and Epidemiology.” *Clinical biochemistry* 62: 2–10.
  21. Boyle, Jacqueline A et al. 2012. “Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in a Sample of Indigenous Women in Darwin, Australia.” *Medical journal of Australia* 196(1): 62–66.
  22. Branch, D Ware, and Cara Heuser. 2010. “Recurrent Miscarriage.” In *Reproductive Endocrinology and Infertility*, Springer, 281–96.
  23. Broekmans, Frank J M et al. 2010. “The Antral Follicle Count: Practical Recommendations for Better Standardization.” *Fertility and sterility* 94(3): 1044–51.
  24. Busby, Gail. 2016. “Menstrual Dysfunction.” *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 26(5): 149–54.
  25. Capozzi, Anna, Giovanni Scambia, Alfredo Pontecorvi, and Stefano Lello. 2015. “Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Therapeutic Approach.” *Gynecological Endocrinology* 31(7): 506–10.
  26. Carp, Howard. 2012. “A Systematic Review of Dydrogesterone for the Treatment of Threatened Miscarriage.” *Gynecological Endocrinology* 28(12): 983–90.
  27. Cally A. “A Systematic Review of Dydrogesterone for the Treatment of Recurrent Miscarriage.” *Gynecological Endocrinology* 31(6): 422–30. 2015.
  28. Cecil, Russell La Fayette, Lee Goldman, and Andrew I Schafer. 2012. 1 *Goldman’s Cecil Medicine, Expert Consult Premium Edition--Enhanced Online Features and Print, Single Volume, 24: Goldman’s Cecil Medicine*. Elsevier Health Sciences.
  29. Chan, Y Y et al. 2011. “The Prevalence of Congenital Uterine Anomalies in Unselected and High-Risk Populations: A Systematic Review.” *Human reproduction update* 17(6): 761–71.
  30. Chen, Hengxi, Jing Fu, and Wei Huang. 2016. “Dopamine Agonists for Preventing Future Miscarriage in Women with Idiopathic Hyperprolactinemia and Recurrent Miscarriage History.” *Cochrane Database of Systematic Reviews* (7).
  31. Choudhury, Sarojini Dutta. 2012. “Hypothyroidism: A Common Phenomenon.” *The Clarion-International Multidisciplinary Journal* 1(1): 21–24.
  32. Clarke, W CRAIG, and HOWARD A Bern. 2012. “Comparative Endocrinology of Prolactin.” *Hormonal proteins and peptides* 8: 105–97.
  33. Conneely, Orla M et al. 2002. “Reproductive Functions of Progesterone Receptors.” *Recent progress in hormone research* 57: 339–56.
  34. Coughlan, Carol et al. 2014. “Recurrent Implantation Failure: Definition and

- Management.” *Reproductive biomedicine online* 28(1): 14–38.
35. Crosignani, P G. 2012. “Management of Hyperprolactinemic Infertility.” *Middle East Fertility Society Journal* 17(2): 63–69.
  36. D’Arpe, Stella et al. 2016. “Ovarian Function during Hormonal Contraception Assessed by Endocrine and Sonographic Markers: A Systematic Review.” *Reproductive biomedicine online* 33(4): 436–48.
  37. Davis, Shannon W et al. 2013. “Pituitary Gland Development and Disease: From Stem Cell to Hormone Production.” In *Current Topics in Developmental Biology*, Elsevier, 1–47.
  38. Dedov, I I, G A Melnichenko, and T I Romantsova. 2004. “Hyper Prolactinemia Syndrome.” *Tver. Triad*.
  39. van Disseldorp, Jeroen et al. 2010. “Comparison of Inter- and Intra-Cycle Variability of Anti-Müllerian Hormone and Antral Follicle Counts.” *Human reproduction* 25(1): 221–27.
  40. Dittrich, Ralf et al. 2011. “Thyroid Hormone Receptors and Reproduction.” *Journal of reproductive immunology* 90(1): 58–66.
  41. Elabd, Souha S, Maswood M Ahmad, Sameer Q Qetab, and Mussa Hussain Almalki. 2018. “Cabergoline-Induced Pneumocephalus Following Treatment for Giant Invasive Macroprolactinoma Presenting with Spontaneous Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea.” *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes* 11: 1179551418758640.
  42. Elgindy, Eman A, Dahlia O El-Haieg, and Azza El-Sebaey. 2008. “Anti-Müllerian Hormone: Correlation of Early Follicular, Ovulatory and Midluteal Levels with Ovarian Response and Cycle Outcome in Intracytoplasmic Sperm Injection Patients.” *Fertility and sterility* 89(6): 1670–76.
  43. Fairley, Diana Hamilton, and Alison Taylor. 2003. “Anovulation.” *BMJ* 327(7414): 546–49.
  44. Fekete, Csaba, and Ronald M Lechan. 2014. “Central Regulation of Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis under Physiological and Pathophysiological Conditions.” *Endocrine reviews* 35(2): 159–94.
  45. Feldt–Rasmussen, Ulla, and Elisabeth R Mathiesen. 2011. “Endocrine Disorders in Pregnancy: Physiological and Hormonal Aspects of Pregnancy.” *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 25(6): 875–84.
  46. Filant, Justyna, and Thomas E Spencer. 2014. “Uterine Glands: Biological Roles in Conceptus Implantation, Uterine Receptivity, and Decidualization.” *The International journal of developmental biology* 58: 107.
  47. Finken, Martijn J J, Bart Boersma, and Joost Rotteveel. 2013. “Hyperprolactinemia and Hyperandrogenism in an Adolescent Girl Presenting with Primary Amenorrhea.” *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 166(2): 230–31.
  48. Fitzgerald, Peter, and Timothy G Dinan. 2008. “Prolactin and Dopamine: What Is the Connection? A Review Article.” *Journal of Psychopharmacology* 22(2\_suppl): 12–19.
  49. Ford, Holly B, and Danny J Schust. 2009. “Recurrent Pregnancy Loss: Etiology,

- Diagnosis, and Therapy.” *Reviews in obstetrics and gynecology* 2(2): 76.
50. Fountas, Athanasios, and Niki Karavitaki. 2017. “Diagnosis of Pituitary Disease.” *Medicine* 45(8): 464–69.
  51. Freeman, Marc E, Bèla Kanyicska, Anna Lerant, and György Nagy. 2000. “Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion.” *Physiological reviews*.
  52. Fritz, Marc A, and Leon Speroff. 2012. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. lippincott Williams & wilkins.
  53. Fupare, Santosh, Bina M Gadhiya, Rajesh K Jambhulkar, and Archana Tale. 2015. “Correlation of Thyroid Hormones with FSH, LH and Prolactin in Infertility in the Reproductive Age Group Women.” *Age* 23(2.48): 27–575.
  54. Gellersen, Birgit, and Jan J Brosens. 2014. “Cyclic Decidualization of the Human Endometrium in Reproductive Health and Failure.” *Endocrine reviews* 35(6): 851–905.
  55. Goel, Parul, Shveta Narang Kahkasha, Bharat K GuPta, and KaPil Goel. 2015. “Evaluation of Serum Prolactin Level in Patients of Subclinical and Overt Hypothyroidism.” *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 9(1): BC15.
  56. Goswami, Binita et al. 2009. “Correlation of Prolactin and Thyroid Hormone Concentration with Menstrual Patterns in Infertile Women.” *Journal of Reproduction & Infertility* 10(3): 207.
  57. Haas, David M, and Patrick S Ramsey. 2013. “Progestogen for Preventing Miscarriage.” *Cochrane database of systematic reviews* (10).
  58. El Hachem, Hady et al. 2017. “Recurrent Pregnancy Loss: Current Perspectives.” *International journal of women’s health* 9: 331.
  59. Halperin, I Rabinovich, R Gómez Cámara, M Mouriz García, and D García-Agulló Ollero. 2013. “Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Prolactinoma and Hyperprolactinemia.” *Endocrinología y nutrición: organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutricion* 60(6): 308–19.
  60. Hampl, Richard, M Snajderova, and T Mardesic. 2011. “Antimüllerian Hormone (AMH) Not Only a Marker for Prediction of Ovarian Reserve.” *Physiological research* 60(2): 217.
  61. Hekimsoy, Zeliha, Sabriye Kafesçiler, Feyzullah Güçlü, and Bilgin Özmen. 2010. “The Prevalence of Hyperprolactinaemia in Overt and Subclinical Hypothyroidism.” *Endocrine journal*: 1009160482.
  62. Hirahara, Fumiki et al. 1998. “Hyperprolactinemic Recurrent Miscarriage and Results of Randomized Bromocriptine Treatment Trials.” *Fertility and sterility* 70(2): 246–52.
  63. Hivre, Manjusha D, Dhananjay V Bhale, Roshan K Mahat, and Ashlesha A Bujurge. 2013. “Study of Serum TSH and Prolactin Levels in Patients of Female Infertility.” *Int J Rec Tre Sci Tech* 9: 144–45.
  64. Holesh, Julie E, Autumn N Bass, and Megan Lord. 2020. “Physiology, Ovulation.” *StatPearls [Internet]*.
  65. Huang, I, M Gibson, and C M Peterson. 2007. “Endocrine Disorders.” *Berek and Novak’s Gynecology*: 1069–1135.
  66. Huang, Wenyu, and Mark E Molitch. 2012. “Evaluation and Management of Galactorrhea.” *American family physician* 85(11): 1073–80.



67. Ignacak, Adam et al. 2012. "Prolactin—not Only Lactotrophin. A 'New' View of the 'Old' Hormone." *J Physiol Pharmacol* 63(5): 435–43.
68. Isah, Idris Ainavi et al. 2018. "Hyperprolactinemia and Female Infertility: Pattern of Clinical Presentation in a Tertiary Health Facility in Northern Nigeria." *Sahel Medical Journal* 21(1): 1.
69. Jaslow, Carolyn R, and William H Kutteh. 2013. "Effect of Prior Birth and Miscarriage Frequency on the Prevalence of Acquired and Congenital Uterine Anomalies in Women with Recurrent Miscarriage: A Cross-Sectional Study." *Fertility and sterility* 99(7): 1916–22.
70. Jean, Walter C, and Daniel R Felbaum. 2017. "Fertility, Pregnancy, and Prolactinoma: A Survey of Pituitary Surgeons' View and Review of the Literature." *Journal of Clinical Neuroscience* 42: 198–203.
71. Kasum, Miro et al. 2014. "Importance of Macroprolactinemia in Hyperprolactinemia." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 183: 28–32.
72. Kaur, Ramandeep, and Kapil Gupta. 2016. "Endocrine Dysfunction and Recurrent Spontaneous Abortion: An Overview." *International Journal of Applied and Basic Medical Research* 6(2): 79.
73. Ke, Raymond W. 2014. "Endocrine Basis for Recurrent Pregnancy Loss." *Obstetrics and Gynecology Clinics* 41(1): 103–12.
74. Khorassanizadeh, Rahim, Vishnu Sundaresh, and Steven N Levine. 2016. "Primary Hypothyroidism with Exceptionally High Prolactin—A Really Big Deal." *World neurosurgery* 91: 675–e11.
75. Klein, David A, and Merrily A Poth. 2013. "Amenorrhea: An Approach to Diagnosis and Management." *American family physician* 87(11): 781–88.
76. Kulshreshtha, Bindu et al. 2017. "Menstrual Cycle Abnormalities in Patients with Prolactinoma and Drug-Induced Hyperprolactinemia." *Indian journal of endocrinology and metabolism* 21(4): 545.
77. Kumar, Ashok et al. 2014. "Oral Dydrogesterone Treatment during Early Pregnancy to Prevent Recurrent Pregnancy Loss and Its Role in Modulation of Cytokine Production: A Double-Blind, Randomized, Parallel, Placebo-Controlled Trial." *Fertility and sterility* 102(5): 1357–63.
78. Larsen, Elisabeth Clare, Ole Bjarne Christiansen, Astrid Marie Kolte, and Nick Macklon. 2013. "New Insights into Mechanisms behind Miscarriage." *BMC medicine* 11(1): 154.
79. Lee, Dong-Yun, Yoon-Kyung Oh, Byung-Koo Yoon, and DooSeok Choi. 2012. "Prevalence of Hyperprolactinemia in Adolescents and Young Women with Menstruation-Related Problems." *American journal of obstetrics and gynecology* 206(3): 213–e1.
80. Levi-Setti, Paolo E et al. 2004. "FSH and LH Together in Ovarian Stimulation." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 115: S34–39.
81. Lockshin, Michael D et al. 2012. "Prediction of Adverse Pregnancy Outcome by the Presence of Lupus Anticoagulant, but Not Anticardiolipin Antibody, in Patients with Antiphospholipid Antibodies." *Arthritis & Rheumatism* 64(7): 2311–18.

82. Luciano, Martini, and Ilpo T Huhtaniemi. 2018. "Encyclopedia of Endocrine Diseases 2nd Edition."
83. Macias, Hector, and Lindsay Hinck. 2012. "Mammary Gland Development." *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology* 1(4): 533–57.
84. Mah, Peak Mann, and Jonathan Webster. 2002. "Hyperprolactinemia: Etiology, Diagnosis, and Management." In *Seminars in Reproductive Medicine*, Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ... , 365–74.
85. Maiter, Dominique. 2016. "Prolactinoma and Pregnancy: From the Wish of Conception to Lactation." In *Annales d'Endocrinologie*, Elsevier, 128–34.
86. Majumdar, Abha, and Nisha Sharma Mangal. 2015. "Hyperprolactinemia." In *Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART*, Springer, 319–28.
87. Majumdar, Abha, and Mangal Nisha Sharma. 2013. "Anovulatory Infertility." *Principles & Practice of Assisted Reproductive Technology (3 Vols)* 1: 165.
88. Martin, Niamh. 2017. "Prolactin Disorders." *Medicine* 45(8): 484–87.
89. Maya, Marcel, and Barry D Pressman. 2017. "Pituitary Imaging." In *The Pituitary*, Elsevier, 645–69.
90. Meczekalski, B et al. 2014. "Functional Hypothalamic Amenorrhea and Its Influence on Women's Health." *Journal of endocrinological investigation* 37(11): 1049–56.
91. Medicine, Practice Committee of the American Society for Reproductive. 2012a. "Evaluation and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss: A Committee Opinion." *Fertility and sterility* 98(5): 1103–11.
92. Medc. 2012b. "Multiple Gestation Associated with Infertility Therapy: An American Society for Reproductive Medicine Practice Committee Opinion." *Fertility and Sterility* 97(4): 825–34.
93. Melmed, Shlomo et al. 2011. "Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96(2): 273–88.
94. Melodie, V B, and W Christine. 2018. "Fertility and Infertility: Definition and Epidemiology." *Clin Biochem*.
95. Mesen, Tolga B, and Steven L Young. 2015. "Progesterone and the Luteal Phase: A Requisite to Reproduction." *Obstetrics and Gynecology Clinics* 42(1): 135–51.
96. Messinis, Ioannis E, Christina I Messini, and Konstantinos Dafopoulos. 2010. "The Role of Gonadotropins in the Follicular Phase." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1205(1): 5–11.
97. Mes. 2014. "Novel Aspects of the Endocrinology of the Menstrual Cycle." *Reproductive biomedicine online* 28(6): 714–22.
98. Mirza, Fadi Ghazi, Ameet Patki, and Claire Pexman-Fieth. 2016. "Dydrogesterone Use in Early Pregnancy." *Gynecological Endocrinology* 32(2): 97–106.
99. MohanKumar, Sheba M J et al. 2011. "Chronic Estradiol Exposure Induces Oxidative Stress in the Hypothalamus to Decrease Hypothalamic Dopamine and Cause Hyperprolactinemia." *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 300(3): R693–99.

100. Molitch, Mark E. 2013. "Prolactin in Human Reproduction." *Yen & Jaffe's reproductive endocrinology: physiology. athophysiology and clinical management*: 45–65.
101. Mpd. 2015. "Endocrinology in Pregnancy: Management of the Pregnant Patient with a Prolactinoma." *European Journal of Endocrinology* 172(5): R205–13.
102. Pal, Lubna, and Hugh S Taylor. 2018. "Role in Reproductive Biology and Reproductive Dysfunction in Women." In *Vitamin D*, Elsevier, 783–95.
103. Palomba, Stefano, Susanna Santagni, and Giovanni Battista La Sala. 2015. "Progesterone Administration for Luteal Phase Deficiency in Human Reproduction: An Old or New Issue?" *Journal of Ovarian Research* 8(1): 77.
104. Pask, Andrew. 2016. "The Reproductive System." In *Non-Coding RNA and the Reproductive System*, Springer, 1–12.
105. Passos, Vanessa Q, Jean J S Souza, Nina R C Musolino, and Marcello D Bronstein. 2002. "Long-Term Follow-up of Prolactinomas: Normoprolactinemia after Bromocriptine Withdrawal." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(8): 3578–82.
106. Peterson, Brennan. 2017. "A Validated Measure for Fertility Awareness: An Essential Step toward Informed Reproductive Decision-Making." *Fertility and Sterility* 108(4): 606–7.
107. Reed, Beverly G, and Bruce R Carr. 2018. "The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation." In *Endotext [Internet]*, MDText. com, Inc.
108. Regan, Sheena L P et al. 2017. "Infertility and Ovarian Follicle Reserve Depletion Are Associated with Dysregulation of the FSH and LH Receptor Density in Human Antral Follicles." *Molecular and Cellular Endocrinology* 446: 40–51.
109. Romijn, Johannes A. 2014. "Hyperprolactinemia and Prolactinoma." In *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, 185–95.
110. Saleem, Mohamed, Helen Martin, and Penelope Coates. 2018. "Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues." *The Clinical Biochemist Reviews* 39(1): 3.
111. Schliep, Karen C et al. 2014. "Luteal Phase Deficiency in Regularly Menstruating Women: Prevalence and Overlap in Identification Based on Clinical and Biochemical Diagnostic Criteria." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99(6): E1007–14.
112. Schreiber, Karen et al. 2018. "Antiphospholipid Syndrome." *Nature reviews Disease primers* 4(1): 1–20.
113. Schwab, Sandra H, and Jill C Posner. 2008. "Menstrual Disorders." In *Pediatric Emergency Medicine*, Elsevier, 683–88.
114. Sharma, Lokesh Kumar, Neera Sharma, Adesh Kisanji Gadpayle, and Deep Dutta. 2016. "Prevalence and Predictors of Hyperprolactinemia in Subclinical Hypothyroidism." *European Journal of Internal Medicine* 35: 106–10.
115. Simchen, Michal J et al. 2011. "High Positive Antibody Titers and Adverse Pregnancy Outcome in Women with Antiphospholipid Syndrome." *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 90(12): 1428–33.

116. Smith, M Leah, and Danny J Schust. 2011. "Endocrinology and Recurrent Early Pregnancy Loss." In *Seminars in Reproductive Medicine*, © Thieme Medical Publishers, 482–90.
117. Son, W Y, M Das, E Shalom-Paz, and H Holzer. 2011. "Mechanisms of Follicle Selection and Development." *Minerva ginecologica* 63(2): 89.
118. Strauss III, Jerome F, and Robert L Barbieri. 2013. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management (Expert Consult-Online and Print)*. Elsevier Health Sciences.
119. Tasneem, Affia et al. 2011. "The Incidence of Hyperprolactinaemia and Associated Hypothyroidism: Local Experience from Lahore." *Pak J Nuclear Med* 1: 49–55.
120. Teede, Helena J et al. 2018. "Recommendations from the International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome." *Human reproduction* 33(9): 1602–18.
121. Terranova, Paul. 2017. "Amenorrhea."
122. Tirgar-Tabari, Soudabeh, Majid Sharbatdaran, Sara Manafi-Afkham, and Mohammad Montazeri. 2016. "Hyperprolactinemia and Hirsutism in Patients without Polycystic Ovary Syndrome." *International journal of trichology* 8(3): 130.
123. La Torre, Daria, and Alberto Falorni. 2007. "Pharmacological Causes of Hyperprolactinemia." *Therapeutics and Clinical Risk Management* 3(5): 929.
124. Triggianese, Paola, Carlo Perricone, Roberto Perricone, and Caterina De Carolis. 2015. "Prolactin and Natural Killer Cells: Evaluating the Neuroendocrine-immune Axis in Women with Primary Infertility and Recurrent Spontaneous Abortion." *American Journal of Reproductive Immunology* 73(1): 56–65.
125. Turankar, Sunita, Kanchan Sonone, and Avinash Turankar. 2013. "Hyperprolactinaemia and Its Comparison with Hypothyroidism in Primary Infertile Women." *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 7(5): 794.
126. ul Ain, Noor, H A Rehman, and F E Abdullah. 2017. "Correlation of Prolactin and Thyroid Hormone Levels in Infertile Women: A Cross-Sectional Study in Pakistan." *J. Clin. Exp. Pathol.* 2017; 7 (1): 304. DOI: 10.4172/2161 681.
127. Unuane, David, Herman Tournaye, Brigitte Velkeniers, and Kris Poppe. 2011. "Endocrine Disorders & Female Infertility." *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 25(6): 861–73.
128. Vaishya, Richa, Rahul Gupta, and Sarika Arora. 2010. "Macroprolactin; a Frequent Cause of Misdiagnosed Hyperprolactinemia in Clinical Practice." *Journal of reproduction & infertility* 11(3): 161.
129. Vilar, Lucio et al. 2010. "Management of Prolactinomas in Brazil: An Electronic Survey." *Pituitary* 13(3): 199–206.
130. Walker, Nicholas, and Jia Hwa Gan. 2015. "Prolonged Pregnancy." *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 25(3): 83–87.
131. Wal. 2017. "Prolonged Pregnancy." *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 27(10): 311–15.
132. Wallach, Edward E, Victor Ruiz-Velasco, and George Tolis. 1984. "Pregnancy in

- Hyperprolactinemic Women.” *Fertility and sterility* 41(6): 793–805.
133. Wang, Rui et al. 2017. “Treatment Strategies for Women with WHO Group II Anovulation: Systematic Review and Network Meta-Analysis.” *bmj* 356.
  134. Wen, Xuesong et al. 2010. “Estradiol, Progesterone, Testosterone Profiles in Human Follicular Fluid and Cultured Granulosa Cells from Luteinized Pre-Ovulatory Follicles.” *Reproductive Biology and Endocrinology* 8(1): 117.
  135. Wong, Anni, Jean Anderson Eloy, William T Couldwell, and James K Liu. 2015a. “Update on Prolactinomas. Part 1: Clinical Manifestations and Diagnostic Challenges.” *Journal of clinical neuroscience* 22(10): 1562–67.
  136. Won. 2015b. “Update on Prolactinomas. Part 2: Treatment and Management Strategies.” *Journal of Clinical neuroscience* 22(10): 1568–74.
  137. Yan, Zhiyue et al. 2015. “Effect of Transsphenoidal Surgery and Standard Care on Fertility Related Indicators of Patients with Prolactinomas during Child-Bearing Period.” *International journal of clinical and experimental medicine* 8(11): 21557.
  138. Yoshimura, Yukinori, and Animesh Barua. 2017. “Female Reproductive System and Immunology.” In *Avian Reproduction*, Springer, 33–57.
  139. Zhang, Shuang et al. 2013. “Physiological and Molecular Determinants of Embryo Implantation.” *Molecular aspects of medicine* 34(5): 939–80.
  140. კეზელი დ. ხუბუა მ. „ჰიპერპროლაქტინემია“ დისერტაცია. 2014;
  141. ბარბაქაძე ლ. „საკვერცხის ფუნქციის შეფასების თანამედროვე მეთოდების მნიშვნელობა ქალის რეპროდუქციული პოტენციალის განსაზღვრასა და ხელოვნური განაყოფიერების შედეგების პროგნოზირებაში“ 2014;
  142. ჩოფიკაშვილი ნ. „პირველადი ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომის კლინიკურ-ჰორმონული თავისებურებანი პუბერტატული პერიოდის ქალიშვილებში“ დისერტაცია. 2001;
  143. ჭანუყვაძე დ. „კორელაციები ჰიპერანდროგენიზმის კლინიკურ და ჰორმონალურ მახასიათებლებს შორის“ დისერტაცია. 2012;

## 3.2. დანართები

### ინფორმირებული თანხმობის ფორმა

კვლევის სახელწოდება: რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევები ქალებში ჰიპერპროლაქტინემიის

სხვადასხვა ფორმებით, მათი მართვის პრინციპები და მკურნალობის შედეგები

პაციენტის		ასაკი			
ადგილობრივი		რანომიზ	N		N

**კვლევის მიზანი და ამოცანები:** 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 ადექვატური და ეფექტური მკურნალობისთვის. **კვლევის ხანგრძლივობა:** 2 (ორი) წელი. მოხდება კვლევაში ჩართული პაციენტების ანამნეზის შესწავლა, ობიექტური მონაცემების ანალიზი, გინეკოლოგიური გამოკვლევა, ჰორმონული გამოკვლევა, ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევა( გინეკოლოგიური და ფარისებრი ჯირკვლის); ფოლიკულის მონიტორინგი, თავის ტვინის მაგნიტო-რეზონანსული ტომოგრაფია (პროლაქტინის მაჩვენებლების მკვეთრად მომატების, მკურნალობის მიუხედავად მყარი ეფექტის არარსებობის ან/და თავის ტკივილისა და მხედველობის დარღვევის შემთხვევებში. ორსულობის პერიოდში ქალებს ჩატარდება ინტენსიური ანტენატალური მეთვალყურეობა, მოხდება ორსულობის ყველა გართულებისა და ორსულობის გამოსავლის ზუსტი აღრიცხვა. **მოსალოდნელი რისკი და სარგებელი:** მოსალოდნელი რისკი კვლევის მონაწილეებს პრაქტიკულად არა აქვთ. მოსალოდნელი სარგებელი საკმაოდ დიდია: დადგენილი იქნება ორსულობის მიმდინარეობის თავისებურებები და შესწავლილ იქნება ორსულობის გამოსავალი ჰიპერპროლაქტინემიის მკურნალობის შემდეგ. მიღებული შედეგების ანალიზის მიხედვით, შესაძლებელი იქნება ორსულობის გამოსავლის გაუმჯობესება ჰიპერპროლაქტინემიის მქონე ქალებში.

**კონფიდენციალობა;** კვლევაში ჩართული პირების კონფიდენციალობა იქნება დაცული. მათი იდენტიფიკაცია შეეძლება მხოლოდ მთავარ მკვლევარს შემდგომში დაავადების აღმოჩენის შემთხვევაში ხელმეორედ შემოწმების მიზნით. რაც შეეხება კვლევის შედეგებში გამოყენებული იქნება მხოლოდ რიცხობრივი მონაცემები.

მე წავიკითხე და გავიაზრე ინფორმაცია და მქონდა კითხვების დასმის საშუალება. მე ვიაზრებ რომ ჩემი არჩევანია ამ კვლევაში მონაწილეობა. მე თავისუფალი ვარ ნებისმიერ დროს გამოვეთხოვ კვლევას, ყოველგვარი მიზეზის ახსნის გარეშე და ჩემზე არ განხორციელდება ნებისმიერი სახის სადამსჯელო ღონისძიება. მე ვაცნობიერებ რომ ჩემი სამედიცინო ჩანაწერების ნაწილი შეისწავლება ამ კვლევაში მონაწილე პირების მიერ. მე მათ ვრთავ ამ ჩანაწერების ნახვის უფლებას. მე უფლებას ვაძლევ შეგროვდეს ჩემს შესახებ მონაცემები ამ კვლევაში და ისინი (ჩემი პირადი ინფორმაციის გამოკლებით/მოშორებით) გამოყენებული იქნას მკვლევარების მიერ მთელი მსოფლიოს მასშტაბით. მე თანხმობას ვაცხადებ კვლევაში „რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევები ქალებში ჰიპერპროლაქტინემიის სხვადასხვა ფორმებით, მათი მართვის პრინციპები და მკურნალობის შედეგები“.

პირის სახელი, გვარი ვინც თანხმობას აცხადებს

თარიღი

ხელმოწერა

მთავარი მკვლევარის სახელი, გვარი

თარიღი  
თარიღი

ხელმოწერა

### 3.3. სამეცნიერო პუბლიკაციები

1. **სოხაძე ხ**, ქრისტესაშვილი ჯ. „ მკურნალობის თავისებურებები პროლაქტინომის მქონე პაციენტ ქალებში და მათი რეპროდუქციული პროგნოზი.“ ჟურნალი „ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა“. 2018 N2: გვ. 112-116.
2. **Sokhadze K**, 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 K**, 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>

#### მოხსენებები ნაშრომის თემაზე

ნაშრომის ფრაგმენტების აპრობაცია განხორციელდა თსუ-ს მედიცინის ფაკულტეტის კოლოქვიუმებზე 2016-2019 წწ-ში. მათი წარდგენა მოხდა ასევე კონფერენციაზე:

მედიკოსთა 47-ე საერთაშორისო სკოლა-კონფერენცია, ბაკურიანი, 23 თებერვალი-1 მარტი, 2020 წელი.

მედიკოსთა 48-ე საერთაშორისო სკოლა-კონფერენცია, ქობულეთი, 29 აგვისტო-13 სექტემბერი, 2020 წელი.