

**IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

CZU: 618.17-008.8-08:616.36-002.2(043.2)

STAVINSKAIA LIUDMILA

**CORECȚIA DEREGLĂRILOR MENSTRUALE LA
PACIENTELE CU PATOLOGIE HEPATICĂ CRONICĂ VIRALĂ**

321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2024

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Obstetrică și ginecologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Conducător științific:

Friptu Valentin,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Referenți oficiali:

Țurcanu Adela,

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Mișina Ana,

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Componenta consiliului științific specializat:

Dondiu Iurie, *președinte,*

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Tabuica Uliana, *secretar științific,*

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Cernețchi Olga,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Rotaru Marin,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Moșin Veaceslav,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Surguci Mihail,

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Susținerea va avea loc la 24.04.2024, ora 14:00 în ședința Consiliului științific specializat D 321.15-24-7 din cadrul Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (*Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, MD-2004, sala 204*)

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca (*IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din RM*) și pe pagina web a ANACEC (<https://www.anacec.md>).

Rezumatul a fost expediat la „ ” martie 2024

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

Tabuica Uliana, dr. șt. med., conf. univ.

—

Conducător științific:

Friptu Valentin, dr., hab., șt. med., prof. univ.

Autor

Stavinskaia Liudmila

© Stavinskaia Liudmila, 2024

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
1. ASPECTE MODERNE ALE IMPACTULUI HEPATITEI VIRALE CRONICE ASUPRA METABOLISMULUI HORMONILOR SEXUALI ȘI A FUNCȚIEI MENSTRUALE LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ.....	7
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	8
3. EVALUAREA CLINICĂ ȘI DE LABORATOR A PRINCIPALILOR PARAMETRI BIOCHIMICI ȘI CARACTERIZAREA PROFILULUI HORMONAL AL FEMEILOR CU DISFUNCȚII MENSTRUALE, PACIENTE CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ	9
3.1. Particularitățile anamnestico-clinice și sociale ale pacienților incluse în studiu în dependență de tipul etiologic al HCV.....	9
3.2. Particularitățile clinice și ale parametrilor biochimici de bază ai funcției ficatului la paciențele cu dereglări menstruale pe fundal de hepatită virală	11
3.3. Rezultatele evaluării impactului HVC asupra manifestărilor dereglărilor menstruale.	14
3.4. Studiarea modificărilor profilului hormonal la paciențele cu dereglări menstruale legate de HCV.....	18
4. CORECȚIA DEREGLĂRILOR FUNCȚIEI MENSTRUALE LA PACIENTELE CU HEPATITE CRONICE VIRALE.....	20
4.1. Analiza rolului terapiei hormonale în restabilirea funcției menstruale	20
4.2. Evaluarea profilului hormonal la paciențele din loturile studiate în funcție de tratamentul aplicat.....	23
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	25
BIBLIOGRAFIE	26
LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI	28
ADNOTARE	33
АННОТАЦИЯ.....	34
ANNOTATION.....	35

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate.

Asigurarea stării de sănătate a femeilor reprezintă unul dintre obiectivele principale în cadrul îngrijirii medicale. Stilul de viață din societatea modernă tehnologizată, degradarea mediului înconjurător, schimbările în alimentație, muncă și odihnă, precum și comportamentul reproductiv al femeilor contemporane conduc la perturbări în mecanismele de adaptare a organismului și la o creștere constantă a afecțiunilor hormonale în sistemul reproductiv feminin. Această situație se regăsește și în Republica Moldova, reflectându-se în creșterea incidenței afecțiunilor ginecologice. Este important de remarcat că în ultimii ani un număr tot mai mare de femei se adresează instituțiilor medicale cu privire la tulburările funcției menstruale. Conform datelor statistice, acest indice constituie între 900 și 2000 de cazuri la 10.000 de femei de vârstă reproductivă [7]. Se consideră că funcția menstruală normală este unul dintre indicatorii principali ai stării sănătății femeii. Lipsa menarhei sau dispariția menstruației la femeia tânără, hemoragiile, pot fi simptome alarmante ale patologiei atât genitale, cât și extragenitale. Dereglările menstruale, care reprezintă 60-70% din structura patologiei ginecologice, numărul tot mai mare de tumori hormonodependente ale organelor genitale și ale glandei mamare, asocierea frecventă a patologiei ginecologice cu cele tiroidiene și alte tulburări endocrine, inclusiv hepatice, determină interesul de studiere al acestei probleme în rândul ginecologilor și medicilor de alte specialități. [6, 26].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemei de cercetare. În pofida numeroaselor lucrări dedicate tulburărilor funcției menstruale, multe aspecte ale acestei patologii rămân neelucidate. Există puține surse științifice care abordează conduita și supravegherea pacientelor cu dereglări menstruale, având în vedere prezența patologiei asociate, în special a modificărilor funcției hepatobiliare [34, 37]. Subliniem că printre pacientele cu dereglări menstruale sunt destul de frecvente perturbări de etiologie mixtă, cauza lor fiind procesele extragenitale, inclusiv dereglarea funcției hepatice. Relația dintre sistemul reproductiv și sistemul hepatobiliar este activ studiată. Pe de o parte, pacientele cu patologii de reproducere sunt adesea diagnosticate cu afecțiuni ale ficatului și ale tractului biliar care contribuie la dezvoltarea tulburărilor metabolismului hormonal. Pe de altă parte, excesul unor hormoni sexuali steroizieni afectează în mod negativ diverse funcții hepatice [9, 14, 17]. Republica Moldova este considerată o zonă hiperendemică pentru hepatite. Conform datelor statistice oficiale furnizate de Ministerul Sănătății, hepatitele cronice de etiologie virală reprezintă până la 52,2% din totalul de hepatite cronice, proporția lor crescând pe parcursul perioadei 2002-2018 [27]. Ficatul reprezintă unul dintre cele mai importante organe, care menține homeostaza organismului, răspunde de buna funcționare a proceselor metabolice, în conformitate cu semnalele neuroreflectorii și umorale. Actualmente există date convingătoare care atestă rolul activ al ficatului în menținerea homeostaziei hormonale [1, 8]. Potrivit cercetătorului A. Primak, rolul ficatului în realizarea funcției de reproducere constă în: asigurarea biodinamicii și a metabolismului hormonilor steroizi sexuali; producerea proteinelor de transport; sinteza colesterolului și secreția acestuia ca parte a lipoproteinelor ca principal precursor inițial al steroizilor sexuali [35]. În ciuda faptului că în prezent există lucrări dedicate hepatitelor virale și modificării profilului hormonal, problema influenței hepatitei virale asupra funcției menstruale în dependență de durata și gravitatea afecțiunii nu a fost încă suficient studiată și este destul de controversată [11, 15, 30]. În ultimii ani, literatura de specialitate s-a abordat în mod limitat această problemă, existând doar câteva lucrări dedicate acestei interdependențe. Studiile lui M. Jonas, au evidențiat că fiecare a treia adolescentă cu tulburări menstruale avea antecedente de hepatită virală B (la aceste fete s-au observat sângerări juvenile în 4,4% cazuri, tulburări menstruale în 17,7% cazuri). Iar E. Villa, a demonstrat că 76,4% din femei cu hepatită virală C severă, asociată cu fibroză au statutul hormonilor sexuali perturbat [14]. În același timp, în studiile lui A. Karagiannis, femeile de vârstă reproductivă cu hepatită virală B moderată sau severă au prezentat dereglări menstruale însoțite de absența unei creșteri preovulatorii a estradiolului [13]. În pofida

progresului obținut în cercetarea patologiei hepatobiliare, nu există încă un consens privind abordarea dereglărilor depistate și inofensivitatea tratamentului hormonal aplicat [12, 23, 28, 30, 34].

Ipoteza cercetării vizează necesitatea efectuării cercetărilor științifice pentru îmbunătățirea eficacității diagnosticării rapide a tulburărilor menstruale la femeile cu boală hepatică cronică virală. Această ipoteză se bazează pe argumentele prezentate anterior referitoare la corelația dintre severitatea manifestărilor bolii hepatice cronice și intensitatea dereglărilor funcției menstruale la femeile în perioada de vârstă reproductivă. Prin investigarea acestei corelații și a aspectelor patogenice asociate, cercetările propuse ar putea furniza date esențiale pentru înțelegerea mai profundă a tulburărilor menstruale în contextul patologiei hepatice cronice. Aceste date ar putea servi ca bază pentru dezvoltarea unor abordări terapeutice și de reabilitare personalizate, îndreptate spre restabilirea funcției menstruale și capacității reproductive la femeile cu afecțiuni hepatobiliare.

Scopul studiului efectuat constă în cercetarea particularităților dereglărilor ciclului menstrual la femeile de vârstă fertilă cu afecțiuni hepatice cronice de etiologie virală și elaborarea planului de recuperare, orientat spre restabilirea funcției menstruale.

Obiective:

1. Studiarea particularităților dereglărilor ciclului menstrual la pacientele de vârstă reproductivă cu afecțiuni hepatice cronice virale.
2. Evidențierea tipurilor și a gradului implicării hepatitelor virale în apariția și manifestarea dereglărilor funcției menstruale.
3. Analiza corelațiilor dintre modificările profilului hormonal în funcție de tipul etiologic și gradul de activitate al HCV la pacientele cu dereglări ale funcției menstruale.
4. Analiza eficienței tratamentului aplicat bolnavelor examinate, administrat cu luarea în calcul a devierilor hormonale și clinice, apărute pe fundal de afectare a funcției hepatice.
5. Elaborarea algoritmului de conduită a pacientelor cu dereglări ale funcției menstruale și patologie hepatică cronică virală.

Metodologia generală a cercetării. Cercetarea a fost organizată și realizată în baza Departamentului Obstetrică și Ginecologie din cadrul IP USMF Nicolae Testemițanu, în secția de hepatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican, în secțiile clinice de ginecologie și secțiile consultative ale centrelor perinatologice din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului și IMSP Spitalul Clinic Municipal Gheorghe Paladi din Republica Moldova, cu permisiunea administrației instituțiilor respective pentru colectarea și prelucrarea datelor primare, în perioada 2003-2018.

Noutatea și originalitatea științifică

- A fost stabilit rolul complex al dereglărilor profilului hormonal și manifestările clinice ale lor în hepatitele cronice de origine virală.
- Au fost identificate corelațiile dintre modificările factorului endocrin (perturbările secreției hormonilor gonadotropi - FSH, LH, prolactina, TSH și hormonii sexuali ovarieni) și gradul de alterare a indicatorilor sindroamelor biochimice hepatice, precum și tipurile și gradul de implicare a virusurilor hepatice constatate la acest eșantion de pacienți
- A fost elaborat un algoritm de tratament complex și s-au formulat recomandări orientate spre restabilirea funcției de reproducere și îmbunătățirea calității vieții pacientelor cu patologie hepatică cronică virală.

Problematica științifică esențială abordată a constat în investigarea conexiunilor dintre tulburările menstruale și severitatea afecțiunilor hepatice cronice virale la femeile aflate în perioada reproductivă. Acest lucru a fost fundamentat pe evaluarea impactului hepatitei virale cronice asupra tulburărilor menstruale și analiza modificărilor profilului hormonal în raport cu parametrii biochimici hepatici la pacientele cu disfuncții menstruale cauzate de infecția cu virusul hepatitic. Prin evaluarea complexă realizată, am dezvoltat un algoritm de diagnostic și tratament pentru tulburările menstruale asociate cu patologia hepatică cronică, deschizând noi oportunități pentru optimizarea managementului clinic al acestor pacienți.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării:

- Noutatea științifică a lucrării a constat în elucidarea particularităților tulburărilor funcției menstruale la paciențele de vârstă reproductivă asociată cu patologie hepatică cronică de etiologie virală.
- Ca rezultat al cercetării, au fost identificate mecanismele patogenetice ale perturbărilor hormonale și modificările ultrasonografice ale endometrului ca urmare a disfuncțiilor hepatice, care au apărut în contextul persistenței hepatitelor cronice de etiologie virală. În rezultat, aceste modificări au condiționat dereglări ale funcției menstruale și afectarea capacității reproductive la femeile de vârstă fertilă. În baza rezultatelor obținute, a fost demonstrată corelația dintre caracterul dereglărilor funcției menstruale și severitatea sindroamelor biochimice hepatice (sindromul de citoliză hepatică, sindromul hepatopriv, sindromul bilioexcretor).
- A fost evidențiat specificul tulburărilor menstruale în funcție de tipul etiologic și gradul implicării virusurilor hepatice.
- A fost elaborat un algoritm de conduită a paciențelor cu dereglări ale funcției menstruale și patologie hepatică cronică virală.

Implementarea în practică. Datele și rezultatele obținute în cadrul studiului vor completa cunoștințele medicilor obstetricieni-ginecologi cu privire la tulburările hormonale la paciențele cu patologie hepatică cronică virală. Concluziile și recomandările practice au fost introduse în programul de studii de educație continuă la cursurile "Problemele endocrinologice în timpul sarcinii și Endocrinologia ginecologică" și "Patologia ginecologică în diferite perioade de vârstă" pentru medicii-ginecologi, endocrinologi, medici de familie și sunt utilizate în cadrul procesului didactic în Departamentul Obstetrică și Ginecologie al IP USMF "Nicolae Testemițanu". Rezultatele studiului au fost aplicate în activitatea cotidiană practică a Clinicii de obstetrică și ginecologie a USMF "Nicolae Testemițanu", a secțiilor ginecologice ale IMSP Institutul Mamei și Copilului și IMSP SCM nr.1 "Gheorghe Paladi", mun. Chișinău („Metoda de optimizare a managementului paciențelor cu dereglări menstruale cu patologie hepatică cronică”. Certificat de inovator nr. 6127). Aplicarea „Algoritmului de diagnostic și conduită a paciențelor cu dereglări ale funcției menstruale asociate cu patologia hepatică cronică virală” (Certificat de inovator nr. 6152; Certificat de inovator nr. 531) și a complexului de măsuri terapeutice a condus la reducerea considerabilă a frecvenței dereglărilor funcției menstruale, a favorizat restabilirea funcției de reproducere la paciențele cu patologie hepatică cronică virală.

Aprobarea rezultatelor. Principiile de bază ale cercetării au fost raportate și discutate în cadrul diferitor forumuri științifice naționale și internaționale: Conferința II Republicană „Actualități în gastrohepatologie”, 05.2003; IV Conferință de Obstetrică, ginecologie și perinatologie cu participarea internațională, 10.2004; Conferința științifică Anuală a USMF-10. 2004; Conferința științifică Anuală a USMF, 10.2005, Chișinău; IV-lea Congres al Societății române de ginecologie endocrinologică, România, Sinaia, 05.2009; VIII-th Congress of the European Society of Gynecology. Italy, Rome, 09.2009; Congresul al V-lea de Obstetrică și Ginecologie. Moldova, Chișinău, 7.10.2010; Conferința științifică aniversară a USMF, consacrată jubileului de 70 de ani, 10.2015; Conferința științifică cu genericul „Patologia ficatului în practica medicului obstetrician-ginecolog”, 03.2015; 17th World Congress of Gynecological Endocrinology, Firenta, Italy, 03. 2016; Conferința științifică cu genericul ”Actualități în reproducere”, 03. 2016; Ședința Societății Medicilor Obstetricieni-ginecologi din RM (Chișinău, 2007, 20018); VI-lea Congres Național cu participare Internațională AMOG. Chișinău, 2018; 19th World Congress of Gynecological Endocrinology. Florența, Italia, 2020; alte 14 conferințe și foruri internaționale și naționale cu postere.

Rezultatele tezei au fost aprobate la Ședința Disciplinei de Obstetrică, ginecologie și reproducere umană, IP USMF "Nicolae Testemițanu", din 06.10.2023, proces verbal nr.3 și la Ședința Seminarului Științific de Profil: 321. Medicina generală, specialitatea 321.15 Obstetrică și Ginecologie, USMF "Nicolae Testemițanu", din 24.10.2023, proces-verbal nr.9.

Publicații. La subiectul tezei au fost publicate în total 38 lucrări științifice, inclusiv 15 articole științifice, dintre care 10 publicații în ediții recenzate. De asemenea au fost publicate 16 teze, 14 postere, 1 brevet de invenție, 3 certificate de inovator, 2 adeverințe a dreptului de autor.

Volumul și structura tezei. Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Lucrarea expusă pe 165 de pagini de text dactilografiat de bază și constă din: adnotare în limbile română, rusă și engleză, introducere, capitolul 1 – revizuirea literaturii la tema abordată, capitolul 2 (material și metode de cercetare), două capitole (3 și 4) de cercetări proprii, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice. Lucrarea conține 17 tabele, 2 diagrame, 48 de figuri, indice bibliografic cu 241 de surse și 18 anexe.

Cuvinte cheie: dereglări ale funcției menstruale, didrogesteron, 17 β -estradiol, hepatită cronică virală, hemoragiile patologice, tratament hormonal, disfuncții ale ciclului menstrual.

CONȚINUTUL TEZEI

1. ASPECTE MODERNE ALE IMPACTULUI HEPATITEI VIRALE CRONICE ASUPRA METABOLISMULUI HORMONILOR SEXUALI ȘI A FUNCȚIEI MENSTRUALE LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ

Tulburările menstruale pot avea o gamă variată de factori etiologici, iar mecanismul lor de apariție poate fi influențat de perturbări la diferite niveluri ale axului neuro-hormonal. În ciuda volumului mare de cercetări dedicate tulburărilor menstruale, multe aspecte ale acestei patologii rămân neelucidate. Există puține studii care se concentrează pe conduita și monitorizarea pacienților cu tulburări menstruale, având în vedere patologia organică asociată, în special modificările funcției hepatobiliare [33, 34, 37]. Din considerentul acestor aspecte, menționăm că printre pacientele ginecologice există un număr semnificativ cu tulburări menstruale de etiologie mixtă, unde perturbarea funcției hepatice reprezintă una dintre cauzele posibile.

Conexiunea dintre ficat și sistemul reproductiv reprezintă un subiect de interes în cercetarea influenței stării hepatice asupra funcționării organelor aparatului reproductiv feminin în practica medicală obstetrical-ginecologică. Baza patologică a acestui fenomen derivă din prezența în organism a unui sistem metabolic funcțional cunoscut sub denumirea de "hipotalamus - hipofiză - ovare - ficat" [9, 17]. Ficatul reprezintă principalul organ al homeostazei, având rolul de centru metabolic și energetic pentru metabolismul proteinelor, lipidelor și glucidelor [1]. Fiind o glandă mixtă, acesta desfășoară o varietate de activități și se află într-o interacțiune constantă cu sistemul endocrin. În prezent, există date convingătoare care atestă rolul activ al ficatului în reglarea metabolismului hormonilor sexuali și manifestărilor clinice în cazul perturbărilor acestui metabolism [20, 31]. Relevanța investigării funcției componente a axului hipofizo-gonadal la femeile de vârstă reproductivă afectate de hepatita virală B și C este justificată de mai multe considerente. În primul rând, datorită incidenței globale în creștere alarmantă a hepatitelor virale (HV). Potrivit OMS, în fiecare an, se înregistrează aproximativ 50 de milioane de cazuri de hepatită virală B (VHB) și între 100 și 200 de milioane de cazuri de hepatită virală C (VHC). În prezent, la nivel mondial există 350 de milioane de persoane infectate cu virusul hepatitei B și peste 200 de milioane cu virusul C. OMS prognozează că rata de incidență s-ar putea tripla până în 2030 [27]. Situația epidemiologică nefavorabilă este exacerbată de formele latente, asimptomatice ale bolii precum și de extinderea varietăților clinico-paraclinice a leziunilor virale extrahepatice asociate VHB și VHC [2, 22].

În ceea ce privește Republica Moldova, conform datelor statistice oficiale furnizate de Ministerul Sănătății, în perioada 2002-2018, hepatitele cronice de etiologie virală reprezintă până la 52,2% din totalul cazurilor de hepatite cronice în țară. Datele privind răspândirea hepatitelor cronice virale B, C și D se bazează pe informațiile din rapoartele anuale oficiale ale Ministerului Sănătății a Republicii Moldova. Cu toate acestea, situația reală referitoare la răspândirea hepatitelor virale în RM nu este complet cunoscută, deoarece într-un număr mare de cazuri acestea pot evolua asimptomatic până la momentul decompensării procesului hepatic.

Prin urmare, pentru a înțelege pe deplin impactul acestor afecțiuni și pentru a implementa măsuri adecvate de abordare și conduită, este esențială o cercetare minuțioasă ale acestora [19, 22, 25].

În al doilea rând, modificările sistemului hipotalamo-hipofizo-gonadal, conform majorității autorilor, reprezintă unul dintre principalele mecanisme patogenetice ale tulburărilor de reproducere la femeile cu hepatită virală [13, 15, 17]. Importanța sistemului hipofizo-ovarian în reglarea funcției reproductive feminine este în general recunoscută. Datele literaturii susțin că numeroase cauze, inclusiv bolile hepatice, în special, hepatitele virale (HV), sunt urmate de tulburări în funcționarea sistemului reproductiv, iar modificările diferitelor verigi ale sistemului hipotalamo-hipofizo-ovarian sunt principalele mecanisme patogenetice ale tulburărilor de reproducere la femeile cu hepatită virală [1, 9, 27].

Datele privind secreția gonadotropinelor și a hormonilor steroizi la femeile cu hepatită virală sunt destul de controversate din motivele că indicatorii nivelurilor hormonilor hipofizari sau tiroideni în hepatita virală sunt evaluați fără a determina starea funcției reproductive [21]. Posibilele interrelații între hormonii sistemului hipofizo-ovarian la paciențele cu hepatită virală în funcție de natura dereglărilor menstruale nu sunt întotdeauna luate în considerare [17, 31]. Între timp, modificările concentrației de hormoni gonadotropi și steroizi pot duce la dereglări ale ciclului menstrual, infertilitate și scăderea calității vieții [11, 15]. O argumentare prezentată de sursele literaturii pentru susținerea acestei ipoteze este că principala cauză a tulburărilor menstruale în hepatită rezidă în insuficiența ovariană, generată de implicări hepatice în sinteza și metabolizarea steroizilor [9, 38]. În același timp, în prezența unei dependențe multifactoriale, este dificil de determinat coincidența directă a acestor fenomene. Insuficiența studiilor clinice și datelor din literatura de specialitate cu privire la această problemă argumentează repetat necesitatea cercetării subiectului.

În cazul HV, tulburările menstruale cum ar fi amenoreea, oligomenoreea și meno-metroragia, sunt cauzate de suprimarea funcției ovariene care se manifestă cel mai frecvent prin cicluri menstruale anovulatorii. Potrivit lui Kurmanova A., în forma severă a hepatitei virale aceste tulburări se observă în 97% și mai multe cazuri, în forma moderat-severă - în 77,9% din cazuri, iar în evoluția ușoară a hepatitei virale - în 69% [15]. În studiile lui T. Libova s-a demonstrat că la femeile cu hepatită virală B, C, B în asociere cu C, chiar și în cazul unui grad ușor al bolii, în 85% din cazuri au apărut disfuncții menstruale, manifestate prin sângerări intermenstruale în 60% din cazuri, amenoree în 15%; restul de 5% au avut oligomenoree [33]. Deși incidența disfuncției menstruale în HV continuă să fie ridicată, aceste aspecte sunt slab cunoscute. Pe baza considerațiilor prezentate s-a constatat că există un interes deosebit în evaluarea interacțiunilor neuro-endocrine implicate în reglarea funcției reproductive la femeile afectate de hepatita virală de tip B și C, inclusiv în cazul formelor mixte de hepatită cronică. Acest interes a fost determinat de evoluția clinică a hepatitelor virale, factorii etiologici și gradul de inflamație hepatică. Astfel, aceste aspecte au constituit obiectul principal al studiului.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

Pentru realizarea scopului propus și a obiectivelor trasate, cercetarea a fost organizată și realizată în baza Departamentului *Obstetrică și Ginecologie* din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* în perioada 2003-2018. Persoanele incluse în studiu au fost selectate din rândurile paciențelor ce s-au tratat în secția de hepatologie în cadrul IMSP Spitalul Clinic Republican, secția clinică de ginecologie a IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi*, secția consultativă a IMSP Institutul Mamei și Copilului din RM (cu permisiunea administrației instituțiilor respective). În vederea atingerii obiectivelor stabilite, au fost realizate două studii: 1. **Studiu observațional, descriptiv, selectiv**. Studiul a inclus 320 de femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani, care au constituit populația statistică generală și au fost selectate conform unui chestionar special conceput. Au fost supuse cercetării cazurile de dereglări menstruale asociate cu hepatită cronică persistentă, forma ordinară sau mixtă; corelația dintre forma și gradul acestor manifestări și activitatea și tipul etiologic al hepatitei virale la paciențele incluse în studiu; dependența severității acestor manifestări de gradul de afectare a funcției hepatice, precum și alegerea schemelor optime de corecție a dereglărilor

menstruale apărute pe fundalul hepatitei cronice. Activitatea hepatitei a fost identificată în comun cu medicul-hepatolog pe baza acuzelor, tabloului clinic, indicilor biochimici, datelor ultrasonografiei și scintigrafiei hepatice. Cercetările profilului hormonal au fost efectuate prin metoda de analiză imunoenzimatică (pentru confirmarea metabolismului hormonilor sexuali – estradiol, progesteron și a hormonilor hipofizari – FSH, LH, prolactină, TSH). Rezultatele investigațiilor au fost comparate cu normele standard de laborator pentru grupul de femei sănătoase ($n=25$) de vârstă reproductivă cu ciclu menstrual regulat ovulator. A fost efectuată evaluarea și analiza dereglărilor menstruale în funcție de particularitățile bolii de bază – hepatita cronică de etiologie virală. Către momentul examinărilor, toate pacientele au primit o terapie de bază pentru hepatita virală (de dezintoxicare, imunomodulatoare, vitaminoterapie) și se aflau în perioada de remisiune.

În următoarea etapă în cadrul al 2-lea **Studiu analitic, experimental, clinic controlat** a fost apreciată metoda optimă de tratament pe un număr de 160 de paciente cu dereglări ale funcției menstruale în asociere cu patologia hepatică, alese aleatoriu din totalul de 320 de bolnave cu hepatită cronică virală, care au fost divizate prin metoda de pereche oarbă în două loturi a câte 80 de paciente [24]. S-a folosit un design de studiu paralel. Loturile s-au deosebit după metoda de tratament al dereglărilor funcției menstruale (figura 1).

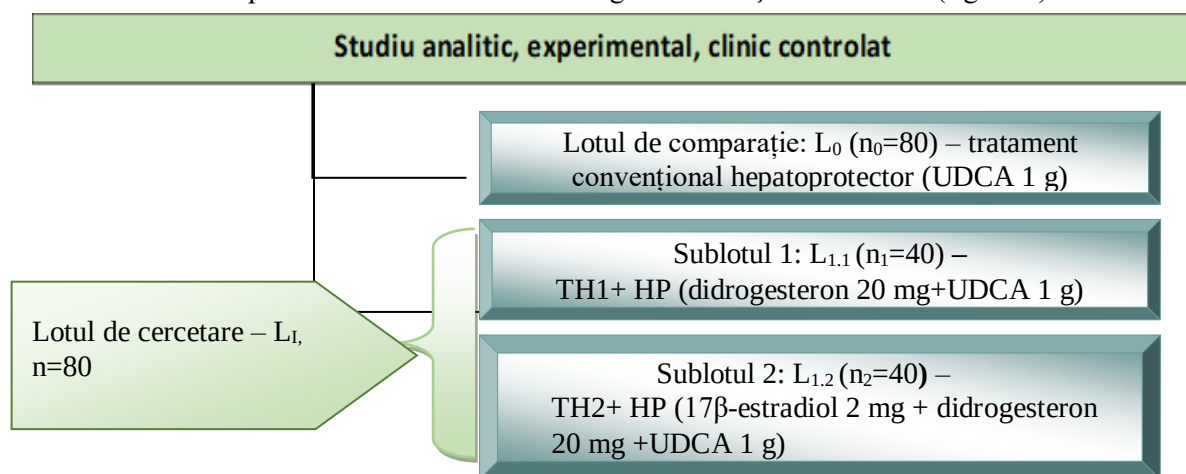


Figura 1. Designul studiului paralel în funcție de tratamentul aplicat

3. EVALUAREA CLINICĂ ȘI DE LABORATOR A PRINCIPALILOR PARAMETRI BIOCHIMICI ȘI CARACTERIZAREA PROFILULUI HORMONAL AL FEMEILOR CU DISFUNCTII MENSTRUALE, PACIENTE CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ

3.1. Particularitățile anamnestico-clinice și sociale ale pacientelor incluse în studiu în dependență de tipul etiologic al HCV.

Pentru evidențierea tipurilor și a gradului implicării hepatitelor virale în apariția și manifestarea dereglărilor funcției menstruale, analiza a fost efectuată în subloturi după tipul etiologic de HCV. Astfel, HCV B a fost confirmată la 161 de paciente din totalul celor evaluate, ceea ce constituie 50,31% (95% ÎI 42,59-58,04%), conform prevalenței VHB în populație. Câte 52 de paciente din fiecare grup au fost cu forme mixte HCV B+C și HCV B+D (16,25% cu 95% ÎI 6,22-26,28%), HCV C a constituit 17,19% (95% ÎI 7,22-27,16%) din eșantionul total. Însă, analiza datelor în funcție de repartizarea pacientelor conform activității hepatitei a constatat că, dintre toate loturile de studiu, forma cu activitate minimală a fost înregistrată la 47,5% sau 152 de paciente (ÎI 95% 39,56-55,44). Forma moderat activă a fost depistată la 29,38% sau 94 de paciente (95% ÎI 20,17-38,58%). Totodată, forma sever activă a fost constatată la 23,13% paciente (95% ÎI 13,52-32,73%) din totalul eșantionului general studiat (corespunzător 74 de paciente incluse în studiu). Analiza comparativă a arătat că un număr mai mare de ginecopate a fost înregistrat în sublotul cu HCV B+D în comparație cu alte subloturi cu HCV B, HCV C și HCV B+C ($\chi^2=34,8$; gl- 6, $p<0,001$).

Vârsta pacienților incluse în studiu a variat între 18 și 45 de ani și a avut o medie de $32,7 \pm 5,2$ ani. Datele prezentate reflectă faptul că majoritatea pacienților cu disfuncție menstruală au fost femei de vârstă mijlocie (între 30 și 40 de ani): de 31-35 de ani – 20,63% de paciente (Î 95% 10,86-30,39), de 36-40 de ani – 18,75% (Î 95% 8,87-28,63) și de vârstă reproductivă târzie (40-45 de ani) – 27,19% (Î 95% 16,18-35,07), situație ce pare a fi asociată cu factori de risc ridicat de infectare cu hepatită pe parcursul vieții și cu anamneza, probabilitatea crescută de hepatită virală după diferite accidente de reproducere și extragenitale, durata bolii pe parcursul vieții, prezența formelor combinate de hepatită și progresarea acestora odată cu vârsta ($\chi^2=33,61$; gl-18, $p=0,014$). Totuși, analizând prevalența HCV în grupele de vârstă respective, am determinat că în studiu statistic semnificativ au prevalat pacientele cu tipul HCV B+C, forma moderat sau sever activă în rândul femeilor de 40-45 de ani – 72,2% ($\chi^2=45,22$; gl-15, $p<0,001$), iar în rândul pacienților tinere, până la 25 de ani, statistic semnificativ au prevalat cele cu HCV B+D forma minimal activă – 63,6%, în comparație cu alte tipuri de hepatite ($\chi^2=47,852$; gl-18, $p<0,001$). Astfel, conform datelor din literatură și celor obținute în studiul nostru, procesul sever cu dereglări profunde ale funcției hepatice, care se reflectă și în statutul de reproducere și scade calitatea vieții pacienților, se întâlnește mai frecvent printre persoanele de vârstă reproductivă târzie și în cazul formelor combinate sau mixte ale hepatitelor. Rezultatele obținute prezintă interes din punctul de vedere al riscului apariției HCV în această categorie de vârstă și condiționează caracterul și momentul apariției dereglărilor menstruale la pacientele date, coincid și completează datele din sursele bibliografice [33, 38].

Analizând datele privind formarea și particularitățile funcției menstruale, s-a constatat că vârsta menarhei a variat de la 11 la 17 ani, cu o medie de 13-15 ani la 67,81%, (95% Î 61,60-74,03; 217 paciente). Înainte de manifestarea bolii principale, majoritatea pacienților (295 sau $92,47 \pm 2,73\%$) aveau un ciclu menstrual normal, cu o durată de 24-35 de zile și o durată medie a menstruației de la 3 la 7 zile. Un ciclu menstrual de peste 35 de zile a fost constatat la $1,56 \pm 0,66\%$ (5 femei), iar un ciclu menstrual scurtat (mai puțin de 24 de zile) a fost constatat la o singură pacientă ($0,3 \pm 0,23\%$). Menstruație neregulată de la stabilirea funcției menstruale a fost atestată la un număr mic de paciente (18 sau $5,64 \pm 2,12\%$).

A prezentat interes analiza anamnezei obstetricale, care a relevat că în toate loturile de studiu, divizate după tipul etiologic al HCV, au prevalat femeile multigeste, cu 2-3 nașteri în anamneză: 54,04% (87 paciente) în HCV B, 43,64% (24 femei) în HCV C, 55,77% (29 paciente) cu HCV B+C și 50,0% (26 persoane) cu HCV B+D. La analiza antecedentelor obstetricale 25,62% din paciente au menționat că au avut în anamneză avorturi spontane, din care aproape 2% au avut pierderi recurente ale sarcinii, cu diferență statistic semnificativă în loturile HCV B+C și HCV B în comparație cu HCV C ($\chi^2=20,259$; gl-6, $p=0,002$), iar 26 (8,13%) au avut un istoric de naștere prematură.

Din anamneza ginecologică complicată s-a stabilit cu cercetudine existența chisturilor ovariene la pacientele cu HCV C – 36,17%, în comparație cu alte tipuri de HCV ($\chi^2=46,757$; gl-15, $p<0,001$). Încă un aspect important a fost depistarea în proporție mare a patologiei glandelor mamare la 58,12% ($n=186$); Î 95% 51,03-65,21, inclusiv a mastopatiei difuze la 78,49% (95% Î 71,83-85,16) paciente ($n=146$) și galactoree la 16,13% (95% Î $\pm 13,16$) cu prevalarea statistic semnificativă a cazurilor de mastopatie difuză printre bolnavele cu HCV B (82,61%), iar galactoree – la cele cu HCV B+D (41,67%) și HCV C (30%; $\chi^2=42,122$; gl-6, $p<0,001$). Cu prevalență statistic semnificativă mastopatia difuză a fost depistată la femeile cu activitate minimală a HCV (LA) cu o pondere de 13,16% din toate pacientele studiate, în comparație statistic semnificativă cu lotul LB ($\chi^2=72,051$; gl-21, $p<0,001$). Conform datelor literaturii de specialitate, mastopatia difuză se dezvoltă pe fundal de hiperestrogenie absolută sau relativă și lipsă sau diminuare a progesteronului circulant la nivelul receptorilor țesutului mamar [23, 35]. Datele obținute în cadrul studiului clinic confirmă dereglările hormonale care apar pe fundalul persistenței hepatitelor cronice, în special în forma minimal activă, când apare excesul fracției libere estrogenice din cauza diminuării sintezei SSBG și dereglărilor proceselor de metabolizare a estrogenilor în ficatul afectat [1, 4, 35]. În caz de HCV cu grad mai sever de activitate, când tulburarea sistemelor enzimatice ale ficatului este mai pronunțată și procesele reciproce din sistemul hipotalamo-hipofizar-ovarian sunt mai

profunde, cu dereglări în excreția hormonilor hipofizari, inclusiv a prolactinei, care la rândul său afectează sinteza steroizilor ovarieni, există o hipoestrogenemie și hipoprogesteronemie absolută, ceea ce diminuează efectul lor stimulator asupra receptorilor tisulari ai glandei mamare și determină absența manifestărilor clinice corespunzătoare la pacienți. Această ipoteză va fi confirmată prin studierea și analiza profilului hormonal al pacienților cu diferite grade de afectare a ficatului în cadrul studiului efectuat. În același timp, trebuie menționată și patologia secundară a glandei tiroide diagnosticată la 11,25% din femei pe fundal de persistență îndelungată a HCV, fapt ce confirmă datele literaturii și care poate fi un factor simulator în apariția dereglărilor ciclului menstrual și a patologiei glandelor mamare în eșantionul studiat [21].

Astfel, conform datelor de literatură și celor obținute în studiul nostru, putem concluziona că impactul HCV asupra funcției fertile a fost destul de evident, cu afectarea sistemului de reproducere primar pe fundal de persistență îndelungată a HCV, dacă aceasta a avut loc la vârsta reproductivă timpurie până la 30 de ani, și s-a asociat cu afectări secundare ale funcției de reproducere (avorturi spontane sau recurente, nașteri premature, infertilitate secundară) dacă HCV a survenit la vârsta reproductivă medie sau târzie.

Este de remarcat un număr de pacienți (aproximativ 11%) care au avut un istoric de intervenție chirurgicală (sarcină ectopică, chistectomie, apendicită cu peritonită), după care au constatat debutul hepatitei virale. În special, 15,31% (n=49; 95% ÎI 5,23-25,40%) pacienți au avut operații extragenitale pe parcursul vieții, cu prevalență statistic semnificativă în grupul cu hepatită HCV B – 21,12% și, respectiv, HCV B+C – 21,08%, în comparație cu HCV B+D ($\chi^2=20,2$; gl-3, $p<0,001$). La evaluarea anamnezei extragenitale la pacienți, am determinat un procent înalt de patologie extragenitală, preponderent al bolilor tractului gastrointestinal și sistemului hepatobiliar – 87,19% (279 pacienți; 95% ÎI 83,27-91,11%). Gastrită ori gastroduodenită cronică a fost diagnosticată la 33,69% (95% ÎI 24,14-43,255) pacienți, iar boala vezicii biliare, uneori asociată cu pancreatită cronică, a fost depistată la mai mult de jumătate din pacienții studiate – 37,19% (119 femei; 95% ÎI 28,50-45,87%), inclusiv boala calculilor biliari diagnosticată la 17,5% (95% ÎI 7,55-27,45%), cu prevalență statistic semnificativă la pacienții cu HCV B ($\chi^2=44,77$; gl-12, $p<0,001$). Însă, litiaza biliară a fost preponderent depistată la bolnavii cu HCV B (65,45%) și cele cu HCV C (65,38%), cu diferență statistic nesemnificativă între grupuri. Astfel, conform datelor de literatură și celor obținute în cadrul studiului, această patologie a fost asociată cu sindrom colestatic pe fundal de HCV de gravitate medie sau severă. Acest fapt este important în patogeniza tulburării metabolismului estrogenic în ficat și pentru prescrierea preparatelor hormonale, deoarece efectul secundar cunoscut al contraceptivelor hormonale sau al gestagenilor sintetici este îngroșarea bilei și modificarea profilului lipidic, care poate perturba funcțiile pe fundalul persistenței hepatitei cronice.

3.2. Particularitățile clinice și ale parametrilor biochimici de bază ai funcției ficatului la pacienții cu dereglări menstruale pe fundal de hepatită virală

Un alt aspect important al studiului realizat a fost evaluarea stării funcției hepatice în raport cu tipul etiologic și gradul de activitate al HCV. Conform opiniei renumitului savant autohton V. Dumbrava, este necesar de stabilit prevalența acestor sindroame principale: citolitic, imunoinflamator, de insuficiență hepatocelulară, colestatic, a dishormonozei, de șuntare portocavă pentru evaluarea tabloului clinic complet [8]. Acest examen permite elucidarea particularităților de evoluție și identificarea gradului de influență a patologiei hepatice asupra apariției dereglărilor menstruale și disfuncțiilor hormonale, ceea ce ar facilita alegerea tacticii de conduită și de tratament al femeilor cu combinația acestor nosologii. Având în vedere cele relatate și bazându-ne pe datele literaturii de specialitate, scopul cercetării noastre a fost studierea particularităților de diagnosticare și de tratament al disfuncțiilor menstruale prin prisma prevalenței sindroamelor principale ale testelor hepatice funcționale: citolitic, al insuficienței hepatocelulare, colestatic, dishormonozei pentru evaluarea tabloului clinic complet.

În faza inițială de examinare, ținând cont de diferența dintre parametrii clinici și cei de laborator și pentru omogenitatea probei statistice și explicarea datelor, pacienții din eșantionul general au fost repartizate

în funcție de forma și de gradul de activitate a HCV: lotul LA și lotul LB. LA a inclus 152 de persoane cu grad minimal de activitate a HCV ($47,5\% \pm 7,94$; 95% Î 39,56-55,44), iar LB a cuprins femei cu grad moderat ori sever de activitate a procesului – 168 de cazuri ($52,5\% \pm 7,55$; 95% Î 44,95-60,05), cu diferență statistic nesemnificativă între loturi ($\chi^2=2,765$, gl-3, $p=0,429$). Astfel, s-a evidențiat clar omogenitatea grupelor hepatitelor HCV B, HCV C și HCV B+C între pacienții cu activitatea minimală și medie fără diferență statistică semnificativă (figura 2).

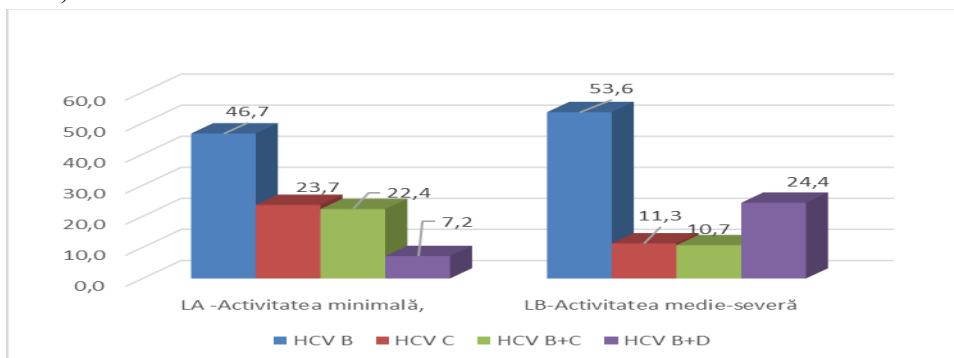


Figura 2. **Repartizarea pacienților în funcție de gradul de activitate și tipul etiologic al HCV în subloturile LA (n=152, %) și LB (n=168, %)**

În cadrul studiului au fost depistate schimbări difuze în parenchimul ficatului, preponderent fibroză, fiind similară cirozei hepatice forma compensatorie – 12,81% (95% Î 2,58-23,04%) cazuri. Analiza comparativă a loturilor cu diferite tipuri etiologice de HCV a constatat cu diferență statistic veridică ($\chi^2=34,782$; gl-6, $p<0,001$) predominarea hepatitelor HCV B+D – 32,7% (95% Î 10,39-54,99) cazuri, care au un risc înalt de progresare spre ciroză hepatică. Escobar E. și coaut. au înaintat ipoteza conform căreia estradiolul inhibă dezvoltarea fibrozei, cu afectarea celulelor hepatice stelate [34]. Prin studiile recente a fost confirmată prezența pe suprafața hepatocitelor a receptorilor estrogenici specifici (ERs) care asigură realizarea acțiunii estrogenilor asupra ficatului. Numărul suficient al acestora oferă o protecție femeilor împotriva dezvoltării cirozei hepatice și a cancerului de ficat, dar în caz de hipoestrogenie absolută are loc scăderea semnificativă a cantității acestor receptori și dispariția mecanismului de protecție [20, 23].

Manifestări extrahepatice (meno-/metroragii, amenoree, mastopatii, tulburări digestive, steluțe vasculare, splenomegalie, poliartrită) au fost constatate în eșantionul studiat la 42,19% femei (95% Î 33,86-50,52%). S-a observat prevalența statistic semnificativă a menoragiilor în grupul HCV B+C (51,35%), în comparație cu HCV B+D (27,41%), și a tulburărilor hemodinamice prin HCV C (27,78%) în comparație cu HCV B ($\chi^2=81,97$; gl-24, $p<0,001$). A prezentat interes și evaluarea prezenței steluțelor vasculare pe pielea pacienților ca semn de acțiune hiperestrogenică (7,81%), mai des printre pacientele cu HCV B+C, cu valoare statistic semnificativă – 19,23% ($\chi^2=16,925$; gl-4, $p=0,002$). În lotul LA (activitate minimală a HCV), acest fenomen a fost depistat în 9,87% cazuri, cu prevalență semnificativă în rândurile pacienților cu HCV B+C (26,47%, $\chi^2=72,051$; gl-21, $p<0,001$) și, respectiv, 5,95% în lotul LB (activitate medie sau severă). Pe baza datelor obținute, putem presupune modificări majore ale metabolismului estrogenilor în grupul hepatitelor mixte HCV B+C, cauzate probabil de influența agresivă combinată a celor două virusuri. Este necesar de remarcat faptul că acest fenomen nu apare în grupul cu hepatită B sau D în niciunul dintre loturile studiate. Este posibil ca acest tip de hepatită să se caracterizeze prin tulburări mai profunde ale profilului hormonal și prin fenomenul de hipoestrogenism absolut. Datele obținute sunt în deplină concordanță cu cele relatate în literatura de specialitate [17].

Dintre testele enzimologice, determinarea nivelului de aminotransferaze are cea mai mare valoare practică. Activitatea aminotransferazelor a caracterizat gradul de afectare a hepatocitelor și a fost unul dintre cei mai fiabili indicatori ai citolizei, care apare în leziunile hepatice virale și caracterizează gradul de severitate a procesului inflamator cronic. În lotul LA, valoarea medie a constituit $55,7 \pm 86,82$ Un/l vs LB cu o valoare

medie de $86,11 \pm 109,66$ Un/l, cu prevalență semnificativă a valorilor în caz de HCV B+C ($105,80 \pm 210,15$ Un/l) și de HCV B+D ($71,09 \pm 63,64$ Un/l), $\chi^2=39,123$, gl-4, $p<0,001$. Analiza ANOVA factorială de regresie a depistat dependența indicilor ALT mai mult de activitatea HCV decât de tipul etiologic al VH, ceea ce coincide cu datele literaturii de specialitate ($F=3,440$, df-7, $p<0,001$). Analiza sindromului de citoliză în loturi în funcție de severitatea procesului a determinat deviația indicilor AST în limitele 11-323 Un/l, fără deviație semnificativă după tipurile de HCV. În LB s-a depistat creșterea indicilor peste valorile de referință, cu o medie de $56,33 \pm 58,35$ Un/l, atingând valorile maxime – 323 Un/l. Totodată, în acest lot se atestă o creștere a valorilor medii de AST la pacienții cu HCV C ($67,6 \pm 72,05$ Un/l), în comparație cu alte tipuri etiologice (influența VH C să confirme; $F=2,335$; $p=0,055$). Analiza factorială a arătat influența mai puternică la nivelurile indicilor de AST ($F=5,177$; df-7, $p<0,001$), gradul de activitate a HCV, decât tipul VH. Această constatare presupune că în managementul pacienților cu dereglări menstruale trebuie să acordăm o atenție mai mare formei hepatitei, și nu tipului etiologic, fapt susținut de multiple studii în domeniu. Studiarea transaminazelor oferă informație despre încălcarea enzimatică în ficatul afectat, în primul rând afectarea enzimei citocromului P450 microsomal, regulator principal în metabolizarea steroizilor endogeni și exogeni. Studiile efectuate de W. Kettyl au demonstrat că tulburările metabolismului steroizilor sunt asociate cu o activitate crescută a unor sisteme enzimatice și cu o activitate scăzută a altor sisteme enzimatice [31].

Pentru aprecierea severității sindromului colestatic a fost determinat nivelul seric al bilirubinei totale, fosfatazei alcaline și gama-glutamyltransferazei la femeile incluse în studiu. Creșterea nivelului de bilirubină (în principal legată) indică o afectare a funcției de detoxifiere a ficatului [8]. Valorile bilirubinei totale au fost vizibil crescute practic la toate pacienții din eșantionul studiat, cu o valoare medie de $27,52 \pm 21,11$ mcmol/l, și deviau în limitele 4,60-110,40 mcmol/l (95% ÎI: 24,04-48,46%), cu prevalență statistic semnificativă în toate tipurile, în comparație cu grupul de control ($\chi^2=6,863$; gl-4, $p<0,001$). Totodată, analiza loturilor după gradul de activitate a HCV a depistat valori statistic semnificativ mai mari în lotul LB în caz de HCV B ($32,23 \pm 21,92$ mcmol/l), HCV B+C ($30,85 \pm 31,28$ mcmol/l) și HCV B+D ($34,38 \pm 28,44$ mcmol/l), în comparație cu nivelul mediu în grupurile din lotul LA ($F=7,026$; df-7; $p<0,001$). Prin analiza factorială a fost confirmat faptul că forma de activitate a HCV influențează nivelul bilirubinei totale într-un grad mai mare decât tipul etiologic de VH ($F=11,253$; $p<0,00$), după cum demonstrează și datele din literatura de specialitate și din ghidurile internaționale. O tendință similară a fost determinată și în privința indicilor bilirubinei directe în analiza comparativă a tipurilor de HCV și a gradelor de activitate.

Un alt indicator biochimic analizat în actualul studiu a fost fosfataza alcalină (FA), valorile căreia, împreună cu GGTP, caracterizează prezența sindromului colestatic. În ambele loturi de studiu, nivelele FA au variat pe larg, constituind în medie în LA $116,54 \pm 63,73$ U/l și în LB $143,20 \pm 93,75$ U/l, fiind statistic semnificativ crescute ($F=3,011$, gl-7, $p=0,004$). Analiza factorială a depistat influența mai puternică a gradului de severitate decât a tipului etiologic al HV asupra creșterii nivelurilor de FA ($F=3,874$, $p=0,050$). Valorile GGT apreciate în actualul studiu, fiind o componentă a sindromului citolitic, au variat în limitele de 5,83-193,40 U/l, cu o creștere statistic semnificativă de 2-5 ori ($\chi^2=9,484$; gl-4, $p<0,001$). Este de menționat că un nivel înalt de GGT au prezentat pacienții din grupul HCV B+D, cu niveluri de GGTP semnificativ crescute ($47,36 \pm 42,44$ U/l) în comparație cu loturile HCV C și HCV B+C ($32,23 \pm 22,04$ U/l și, respectiv, $29,00 \pm 18,76$ U/l). Analiza multifactorială a confirmat statistic acțiunea mai puternică a valorilor GGTP asupra gradului de activitate a HCV decât a tipului etiologic al VH ($F=7,063$, $p=0,008$ vs $F=1,235$, $p=0,297$), fapt ce are importanță în practică pentru aprecierea gravității sindromului colestatic sub acțiunea tratamentului hormonal aplicat pentru corecția dereglărilor hormonale depistate. Astfel, GGTP este cel mai sensibil marker al colestazei, constatare ce coincide cu datele literaturii de specialitate, acesta fiind recomandat pentru utilizare de ghidurile și protocoalele internaționale și cele naționale.

În cadrul studiului realizat a prezentat un interes deosebit cercetarea severității sindromului hepatopriv prin aprecierea nivelului seric al colesterolului, proteinelor generale și principalilor factori de coagulare –

protrombina și fibrinogenul. Datorită faptului că în hepatocite se sintetizează majoritatea factorilor de coagulare a sângelui, determinarea conținutului acestora este esențială pentru studiul funcțiilor hepatice. O scădere a nivelului de protrombină nu doar indică încălcarea funcției de sinteză a ficatului, ci și influențează direct apariția dereglărilor menstruale prin simptomele de hiperpolimenoree și meno-/metroragii, ca manifestări extrahepatice ale hepatitelor virale. Nu a fost constatată o modificare semnificativă a valorilor de protrombină, care este mai caracteristică pentru cirozele hepatice. În același timp, prin analiza factorială a fost depistată scăderea statistic semnificativă ($F=3,850$, $p=0,004$) a nivelurilor protrombinei la paciențele cu HCV B+D ($79,89 \pm 14,10\%$) în comparație cu alte tipuri de HCV, fapt relevat și în sursele bibliografice. Nu au fost modificate semnificativ nici valorile fibrinogenului ($\chi^2=3,278$, $gl=4$, $p=0,012$) comparativ cu grupul de control. Diferența dintre tipurile de HCV, apreciată prin analiza factorială, era statistic nesemnificativă ($F=1,483$, $p=0,207$). În același timp, analiza în funcție de gradul de activitate a HCV a constatat indici mult mai reduși în LB ($83,45 \pm 13,14$ g/l) vs LA ($87,35 \pm 9,94$ g/l), cu diferența valorilor statistic semnificativă ($F=3,66$, $df=7$, $p=0,001$). De aceea, putem concluziona că HCV cu grad mediu sau sever de activitate, mai mult decât tipul etiologic al HCV, poate provoca scăderea nivelurilor de sinteză a fibrinogenului și condiționează apariția sângerărilor uterine anormale la paciențele de vârstă reproductivă ($F=6,567$, $p=0,011$). Studiarea coagulogramei a fost completată cu evaluarea nivelurilor de antitrombină III și cu analiza cantitativă a trombocitelor. În studiul realizat a fost determinată o variație a valorilor între 57,0% și 151,0%, fără diferență statistic semnificativă între tipurile etiologice ale HCV și între loturi ($F=1,429$, $df=7$; $p=0,196$). Astfel, la paciențele din eșantionul studiat nu au fost depistate dereglări coagulopatie grave ereditare sau dobândite, care ar fi putut agrava tulburările menstruale. Analiza cantitativă a trombocitelor a depistat o variabilitate în limitele de 72,80-512,00*109 în eșantionul studiat, fiind în medie de $247,35 \pm 85,29 \cdot 10^9$, dar fără diferență statistic semnificativă între loturi după activitate ($F=1,279$; $df=7$; $p=0,264$). Totuși, analiza multifactorială a evidențiat influența mai puternică a gradului de severitate a hepatitelor asupra scăderii nivelului de trombocite decât influența tipului etiologic al HCV ($F=16,057$; $p<0,001$).

Ficatul este sursa majoră de colesterol endogen circulant care este sintetizat preponderent în sistemul microsomal și în citozoli. Creșterea acestuia se observă în colestază, iar scăderea se observă în caz de toleranță a funcției de sinteză în hepatite. În studiul realizat, valorile colesterolului în eșantionul cercetat a variat în limitele 2,30-8,00 mmol/l, constituind în medie $3,35 \pm 1,06$ mmol/l, cu scădere statistic semnificativă în comparație cu lotul de control ($\chi^2=3,622$, $gl=4$, $p=0,007$) în toate tipurile de HCV, dar fără diferență statistic semnificativă între loturile LA și LB ($F=2,422$, $df=7$, $p=0,02$). Analizând datele obținute prin prisma corelației cu alți indicatori, în special cu nivelurile hormonilor sexuali analizați în actualul studiu, am depistat o corelație pozitivă între acești parametri, ce denotă despre scăderea funcției de sinteză în ficatul afectat la toate paciențele eșantionul studiat și coincide cu datele literaturii de specialitatea [9].

3.3. Rezultatele evaluării impactului HVC asupra manifestărilor dereglărilor menstruale.

Trebuie remarcat faptul că prezentul studiu nu este unul epidemiologic, ci un studiu clinic ce dezvăluie natura și gradul de disfuncție menstruală la paciențele de vârstă reproductivă cu hepatită virală cronică. La inițierea studiului, după trecerea perioadei de acutizare a HCV, dereglări ale ritmului menstrual au fost înregistrate la 51,55% din femeile cu HCV B; la 67,31% din femeile cu hepatită mixtă HCV B+C și la 61,54% din cele cu hepatită B+D. Totuși, în caz de HCV C, ciclul menstrual și-a păstrat regularitatea la majoritatea (61,82%) paciențelor din lotul cercetat. Astfel, putem concluziona despre o influență mai ușoară a virusului HV C, cu diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2=10,76$, $gl=3$, $p=0,13$). Analiza comparativă a loturilor LA și LB a arătat o prevalență semnificativă a dereglărilor ritmului menstrual la bolnavele din LB (53,44%) vs LA (46,56%), în special în caz de HCV B (75,56%) și HCV B+D – 70,83% ($\chi^2=6,921$, $gl=1$, $p=0,009$). Durata maximă a ciclului menstrual mai mult de 35 de zile, dar mai puțin de 60 de zile, a fost

constatată la 73,08% femei cu HCV B+D și la fiecare a doua pacientă cu HCV B – 47,83% (95% ÎÎ 36,67-58,98%), fapt ce denotă dereglări destul de profunde în reglarea ciclului hormonal, condiționate de prezența virusului HV B. În același timp, perioada cea mai scurtă intermenstruală a fost stabilită la 38,18% paciente cu HCV C și la 19,88% cu HCV B (figura 3). Imprevizibil, CM la pacientele cu HCV B+C s-a dovedit a fi în limitele normei la majoritatea pacientelor examinate (61,53%). Diferența dintre grupuri a fost statistic semnificativă ($\chi^2=51,352$, gl-9, $p<0.001$).

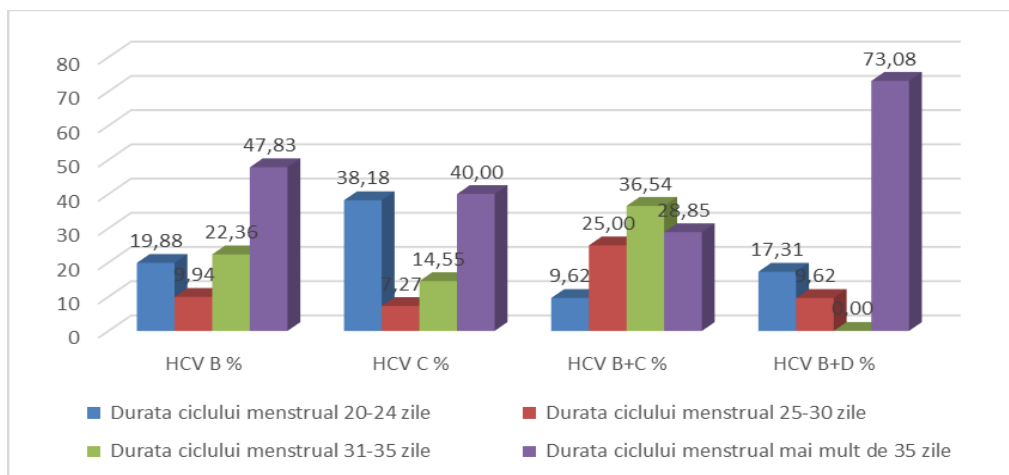


Figura 3. Durata ciclului menstrual în funcție de tipul HCV (n-320), %

Aproape fiecare a 5-a pacientă (21,56%; 95% ÎÎ 11,86-31,27%) din eșantionul studiat a menționat diferite perioade de absență a ciclului menstrual, legată de acutizarea hepatitei cronice. Absență a sângerărilor menstruale pe parcursul a 2-3 luni au menționat 26,09% paciente, timp de 3-5 luni – 37,68%, iar la 25 de femei (36,23%) a fost constatată amenoree secundară. La analiza influenței tipului de HCV se observă clar prevalența semnificativă a dereglărilor profunde în 40,4% cazuri de HCV B+D și în 22,36% cazuri de HCV B ($\chi^2=16,584$, gl-9, $p=0.056$), cu manifestare mai frecventă și prelungită la pacientele din LB – 76,81% ($\chi^2=14,875$; gl-3, $p=0,002$ și, respectiv, $\chi^2=13,196$, gl-3, $p=0,004$).

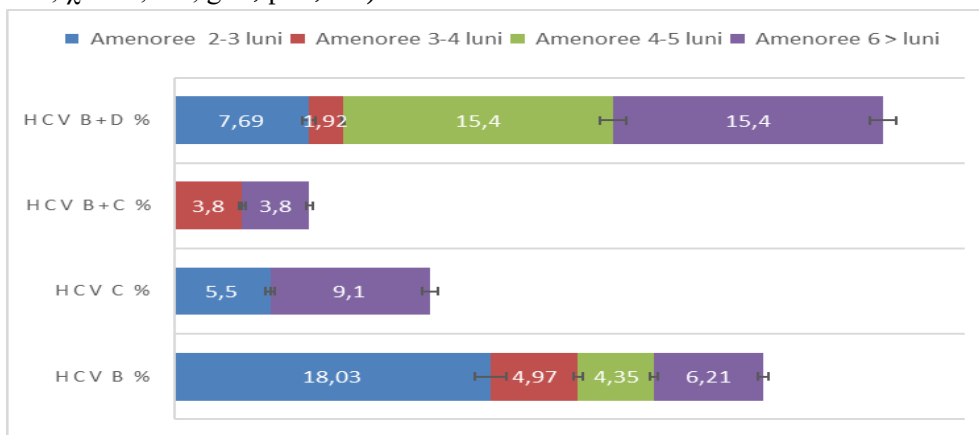


Figura 4. Durata perioadelor de lipsă a sângerărilor menstruale în funcție de tipul HCV la pacientele din eșantionul de studiu (n-320)

Evaluarea influenței gradului de activitate a HCV asupra prelungirii CM a arătat o corelație liniară a duratei perioadei intermenstruale, în funcție de gradul de severitate a procesului inflamator cronic, înre toate tipurile de HCV, cu prevalență semnificativă la pacientele din LB – 75,61% ($\chi^2=11,741$, gl-2, $p=0,003$). În același timp, scurtarea ciclului menstrual la mai puțin de 24 de zile s-a observat preponderent la pacientele din LA – 28,29% ($\chi^2=8,315$, gl-3, $p=0,040$). Menstruații prelungite mai mult de șapte zile au fost înregistrate la

33,13% (95% Î 24,16-42,09%) de femei, iar aproape 10% au avut meno-/metroragii mai mult de nouă zile, care anemizează femeia și scad calitatea vieții acesteia. Prevalența semnificativă a menoragiilor a fost observată la paciențele din LB în 47,47% (95%Î 36,17-58,77%) cazuri și la cele cu hepatite mixte ($\chi^2=39,89$; gl-9, $p<0,001$). Deși la paciențele cu HCV B+C a fost atestată o durată normală a ciclului menstrual, acestea au avut cea mai lungă perioadă de sângerare, care a fost înregistrată la 57,79% (95% Î 40,12-75,46%), cu prevalență semnificativă în LB – 94,44% ($\chi^2=16,138$; gl-2, $p<0,001$). Procesele similare condiționează ponderea înaltă de meno-/metroragii la 46,15% (95 Î 26,21-66,09%) femei cu hepatită combinată HCV B+D, fapt care confirmă totuși dereglările hormonale profunde pe fundal de hepatite mixte în axul hipotalamo-hipofizar-ovarian-hepatic (figura 5)

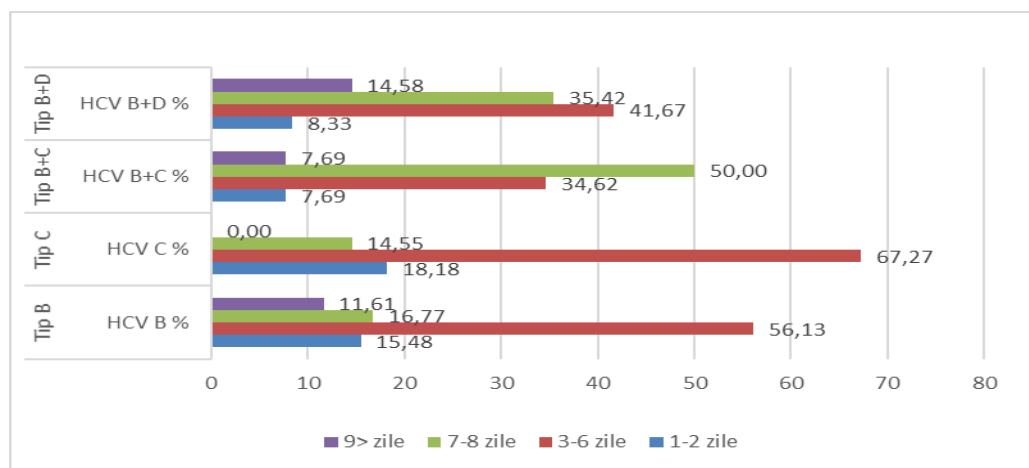


Figura 5. **Durata menstruației în funcție de tipul HCV în eșantionul studiat (n-320), %**

Din contra, la 13,55% (95% Î 3,20- 23,90%) paciente din eșantionul studiat a fost apreciată o durată a sângerărilor de 1-2 zile și se constată oligomenoree, cu prevalență statistic nesemnificativă la femeile cu HCV C (18,18%). Din contra, la 13,55% (95% Î 3,20- 23,90%) paciente din eșantionul studiat a fost apreciată o durată a sângerărilor de 1-2 zile și se constată oligomenoree, cu prevalență statistic nesemnificativă la femeile cu HCV C (18,18%). Astfel, datele literaturii și cele obținute de noi subliniază încă o dată impactul gravității și activității hepatitei cronice asupra profunzimii disfuncției menstruale [7].

Dintre manifestările clinice, necesită o atenție deosebită analiza cantitativă a sângerărilor menstruale în contingentul studiat. Rezultatele cercetării au evidențiat că mai mult de jumătate din paciente – 163 (50,94%; 95 % Î 43,26-58,61%) de femei – suferă de sângerări abundente ori excesive, care scad calitatea vieții acestora și provoacă sindromul de oboaseală cronică, acesta fiind parte a sindromului astenovegetativ pe fundal de HCV persistentă. Analiza comparativă a determinat o prevalență a sindromului hipermenstrual (menoragii și metroragii) la femeile cu hepatite mixte HCV B+C (23,07±23,84%) și HCV B+D (26,92±23,23%), iar menstruații abundente printre femeile cu HCV B, preponderent în lotul LB (figura 6). În același timp, un număr destul de mare de femei, mai des din lotul LA (24,69%; 95% Î 15,18-34,20%), menționează eliminări neînsemnate sau persistente de scurtă durată (până la 1-2 zile), care de asemenea le deranjează, pentru că o parte din ele au probleme legate cu infertilitatea primară sau secundară. Numai printre paciențele cu HCV B+C (85,29%; 95% Î 72,40-98,18%) s-a observat o diferență statistic semnificativă între LA și LB după volumul anormal al eliminărilor menstruale ($\chi^2=15,880$, gl-4, $p=0,003$). Aceste date nu sunt în contradicție cu cele expuse mai sus, deoarece, după cum a fost menționat, în cazul gradului sever de activitate a HCV, la paciente a fost observată dispariția completă a ciclului menstrual. Totuși, putem concluziona că volumul eliminărilor menstruale în cazul ciclului menstrual păstrat în mare parte depinde de tipul etiologic al HCV și mai puțin de activitatea procesului.

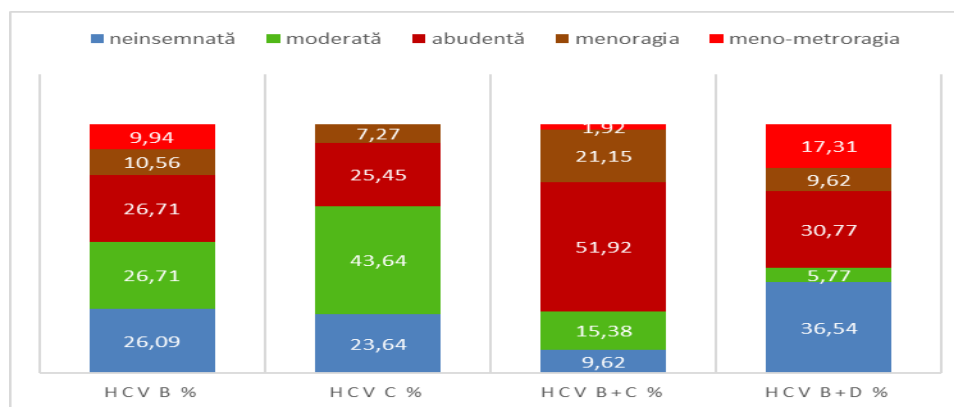


Figura 6. Analiza volumului sângerărilor menstruale în funcție de tipul HCV, %

Prezintă interes rezultatele obținute în cadrul interviuării pacientelor referitor la dinamica dereglărilor ciclului menstrual și la perioada apariției acestora în opinia lor. Apariția dereglărilor menstruale a fost legată de momentul îmbolnăvirii cu hepatită virală doar de 10,94% (95% ÎI 0,60-21,28%) din contingentul general. O treime din paciente (35,31%) au menționat o perioadă de circa șase luni de la momentul depistării hepatitei virale până la manifestarea schimbărilor ciclului menstrual, cele mai multe dintre acestea aveau HCV C (76,36%; 95% ÎI 63,51-89,215). La 24,38% femei s-a constatat o perioadă de la șase până la 12 luni. Iar o treime din bolnave (29,38%; 95% ÎI 20,17-38,58%) au considerat că dereglările ciclului menstrual au apărut peste mai mult de un an după debutul HCV, dintre ele având prevalență semnificativă femeile cu hepatite mixte ($\chi^2=44,789$; gl-15, $p<0,001$). Așadar, putem concluziona că HCV C dereglează mai repede ciclul menstrual sau că aceste modificări de ciclu sunt observate mai ușor de către paciente. În același timp, implicarea virusului hepatitei B provoacă dereglări ce apar mai lent, sunt mai puțin previzibile, dar mai profunde și pe lungă durată, la fel ca și în hepatitele mixte. Durata dereglărilor mai mult de cinci ani a fost constatată preponderent printre pacientele cu HCV B+C (44,23%). Menționăm că la aceste paciente a fost depistat un ciclu menstrual în limite normale după durată (de 3-6 zile), dar cel mai prelungit după perioada sângerărilor. Această regularitate a ciclului a descurajat probabil pacientele să se adreseze la ginecolog, în ciuda sângerărilor abundente, prelungite și scăderii calității vieții. Aceste date nu au confirmare în datele literaturii și au fost obținute din evidențe proprii. Așadar, evaluarea generală a neregularităților constatate ne-a permis să concluzionăm că: a) amenoree de la trei luni și mai mult se depistează mai des la pacientele cu HCV B+D (30,77±22,62%), în comparație cu cele cu HCV C sau HCV B+C; b) sindromul hipomenstrual este caracteristic mai mult pacientelor cu HCV B sau HCV C (37,89±18,52%), în comparație cu HCV B+C; c) sindromul hipermenstrual se întâlnește semnificativ mai des printre pacientele cu HCV B+C – 73,08% (95% ÎI 58,97-87,18%), comparativ cu alte tipuri etiologice de HCV ($\chi^2=39,912$; gl-9, $p<0,001$) (figura 7).

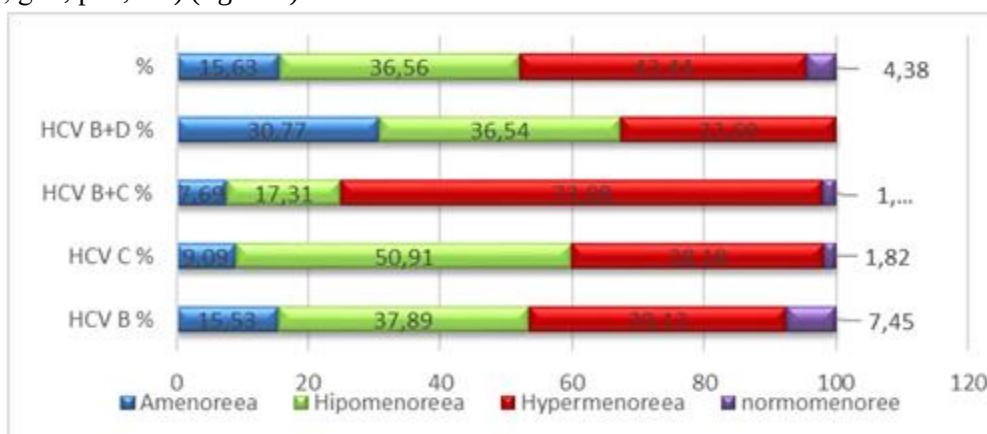


Figura 7. Distribuția dereglărilor menstruale în funcție de HCV în eșantionul studiat, %

Dereglările profunde în axul hipotalamo-hipofizar-ovarian-hepatic provoacă dispariția completă a ciclului menstrual pentru o perioadă lungă, de trei luni sau mai mult, transformându-se în amenoree secundară persistentă, cu consecințe negative pentru sănătatea femeii pe termen lung. Dependența naturii acestor tulburări de tipul etiologic al hepatitei virale, precum și de gradul de activitate a acesteia, s-a manifestat destul de clar. Rezultatele obținute în cadrul studiului uneori au fost confirmate de sursele bibliografice, alteori au fost în contradicție. Modificările din diferitele componente ale sistemului hipotalamo-hipofizar-ovarian, conform majorității autorilor, sunt principalele mecanisme patogenetice ale tulburărilor funcției de reproducere a femeilor în hepatita virală [36, 37]. Informațiile privind secreția de gonadotropine și hormoni steroizi la bolnavele cu hepatită virală sunt însă destul de controversate, iar indicatorii nivelului de hormoni în sistemul hipofiză-ovare, în caz de hepatite virale, sunt uneori luați în considerare fără a evalua starea funcției de reproducere și caracterul tulburărilor menstruale [9, 17, 38].

3.4. Studiarea modificărilor profilului hormonal la pacientele cu dereglări menstruale legate de HCV.

Luând în considerație cele relatate, în eșantionul selectat (160 de paciente) au fost cercetați și analizați hormonii hipofizari – foliculostimulant și luteinizant (FSH și LH), prolactina și hormonii periferici – estradiolul și progesteronul. Totodată, pentru a exclude patologia tiroidiană concomitentă, a fost efectuat screeningul funcției glandei tiroide – TSH și T4 total. Studiarea hormonilor hipofizari a demonstrat lipsa devierilor semnificative de la valorile fiziologic normale în toate tipurile de HCV. Astfel, analiza indicilor de FSH obținuți a arătat cele mai înalte valori la pacientele cu HCV B, fiind atestate în lotul LA ($7,09 \pm 29,03$ UI/l) vs lotul LB ($11,89 \pm 44,123$ UI/l), cu diferență statistic semnificativă ($F=2,57$; $df=7$, $p=0,014$). Nu a fost evidențiată interacțiunea formei și tipului etiologic al hepatitei cu nivelul de FSH ($F=0,216$; $df=3$, $p>0,05$). În același timp, cele mai înalte valori de LH au fost înregistrate la pacientele cu HCV B+D, cu prevalență nesemnificativă în LA – $5,59 \pm 0,795$ UI/l ($F=1,932$; $df=7$, $p=0,064$). O tendință similară cu valori LH mai joase în lotul B au fost observate și în alte tipuri de HCV. A fost confirmată o influență mai puternică a gradului de activitate decât a tipului de HCV asupra nivelurilor de LH ($F=3,776$; $p=0,053$). Cu toate acestea, analizând dependența dereglărilor menstruale de nivelul LH în loturile LA și LB, a fost stabilită o diferență statistic semnificativă între valori: la paciente cu HCV B+D, în caz de sindrom hipomenstrual, valorile LH au fost mai reduse în LB ($3,84 \pm 1,852$ UI/l); o scădere similară a fost observată și la bolnavele cu hipomenoree pe fundal de HCV B+C, în caz de sindrom hipermenstrual la pacientele cu HCV B+C ($5,02 \pm 1,382$ UI/l), la fel ca și în cazul celor cu HCV C – $4,86 \pm 1,686$ UI/l ($F=2,143$; $df=21$, $p=0,003$) și în alte grupuri de comparație. Totuși, există și o interacțiune între caracterul schimbărilor ciclului menstrual și tipul etiologic al HCV în explicarea nivelului de LH confirmat prin ANOVA ($F=3,713$, $p=0,001$). De aceea, în cazurile dereglării metabolismului estrogenilor din cauza patologiei hepatice, se modifică și producerea FSH și LH, care la rândul său acționează asupra sintezei hormonilor în ovare, astfel apare un cerc vicios.

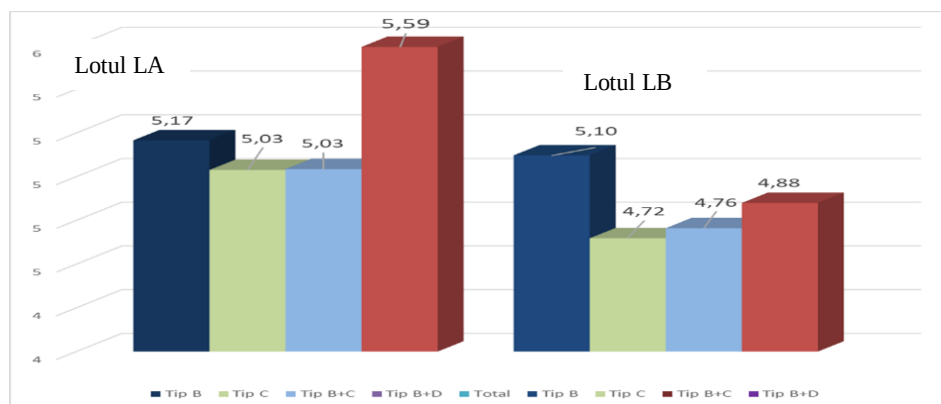


Figura 8. Analiza valorilor LH în loturile LA și LB în funcție de HCV

Sunt bine cunoscute funcția și rolul prolactinei, alt hormon hipofizar, în reglarea neuroendocrină a ciclului ovarian-uterin. În studiul realizat a fost observată creșterea semnificativă a nivelurilor de prolactină la toate pacientele cu HCV, în comparație cu lotul de control ($H=39,084$; $df=4$, $p<0,001$), cele mai înalte înregistrându-se la pacientele cu HCV B+D – $534,13\pm165,35$ mUI/l ($F=11,205$, $df=4$, $p<0,001$). În caz de prezență a amenoreei, au fost depistate valori aberante de prolactină în LB la pacientele cu HCV B, HCV B+C, HCV B+D și, respectiv, în LA în caz de HCV C ($520,20\pm170,56$ mUI/l). Aceste rezultate explică frecvența mai mare a amenoreei și a sindromului hipomenstrual în rândul pacientelor cu hepatite mixte și în caz de HCV C. Analiza multifactorială a arătat o interacțiune între activitatea HCV, tipul etiologic al HCV și nivelul de prolactină ($F=3,122$; $df=3$, $p=0,026$). Însă, prin analiza multifactorială ANOVA a fost stabilită interacțiunea statistic semnificativă dintre tipul HCV, gradul de activitate a nivelurilor prolactinei și caracterul dereglărilor hormonale (figura 9).

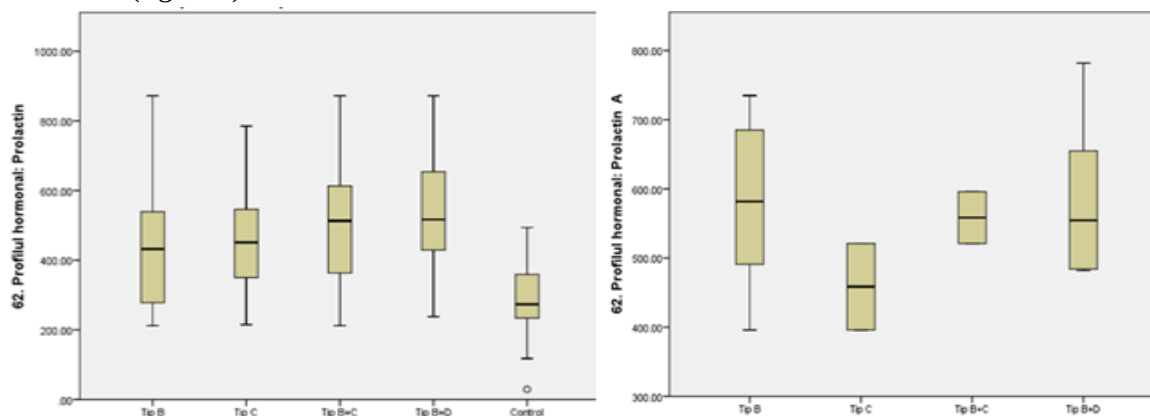


Figura 9. Valorile prolactinei la pacientele cu CM păstrat și în caz de amenoree în funcție de tipul etiologic al HCV

Probabil, valorile diferite ale nivelului de prolactină în diverse situații clinice, constatate în cadrul studiului, depind nu numai de starea ficatului sau tabloul clinic al hepatitei, ci și de o multitudine de alți factori cotidieni, care nu au fost luați în considerare. Unii autori consideră valorile crescute ale prolactinei, în caz de hepatite acute sau cronice, drept perturbare a reacțiilor de compensare-adaptare ale organismului, iar dereglările ciclului menstrual pe fundalul unei evoluții îndelungate a hepatitei cronice ca un eșec al acestor sisteme de adaptare [38].

Prezintă interes deosebit evaluarea hormonilor ovarieni în studiul patogenezei tulburărilor menstruale la pacientele cu HCV. În studiul prezent au fost obținute valori ale estrogenului, în I fază a ciclului menstrual păstrat, statistic semnificativ reduse în comparație cu lotul de control, constituind în medie $156,5\pm128,02$ ng/l, cu scădere a valorilor mai pronunțată la pacientele din LB. La bolnavele cu amenoree a fost constatat un nivel mediu de estradiol încă mai scăzut – $119,91\pm38,32$ ng/l ($H=19,878$, $df=4$, $p=0,001$). Analiza factorială a arătat o corelație între tipul etiologic al HCV și nivelurile de estradiol în CM păstrat, fără influența severității hepatitei ($F=2,539$; $df=3$, $p=0,057$). Totodată, în caz de amenoree a fost stabilită interacțiune statistic semnificativă a nivelului estradiolului cu activitatea HCV ($F=5,726$; $df=1$, $p=0,03$). Deci, putem concluziona că aceste modificări ale nivelului de estradiol în hepatita moderată și cea severă depind în primul rând nu de sinteza ovariană, ci de metabolizarea deficitară a estrogenilor în ficat și de excreția acestora cu bila, ceea ce provoacă, la rândul său, reducerea LH și creșterea prolactinei la această categorie de pacienți, provocând tulburări severe în ciclul menstrual sub formă de amenoree și meno-/metroragie pe fundalul unei anovulații persistente și a unei scăderi critice a nivelului de progesteron.

Studierea nivelului de progesteron din sânge a evidențiat o scădere semnificativă a acestuia la pacientele cercetate. Astfel, am obținut valori de 5-8 ori mai mici decât în grupul de control – în medie $8,14\pm10,98$ nmol/l ($F=45,45$, $df=4$, $p<0,001$). Scădere pronunțată a fost observată în toate grupurile de HCV,

dar cu cele mai reduse valori în combinația B+D și B+C ($F=281,86$, $df=4$, $p<0,001$). În caz de amenoree, concentrația progesteronului a scăzut critic până la $3,34\pm 2,10$ nmol/l. Analiza multifactorială a confirmat o corelație semnificativă între forma, gradul de activitate a HCV și caracterul dereglărilor de CM la nivel de progesteron ($F=2,628$, $p=0,074$). Astfel, datele pe care le-am prezentat denotă că, în hepatita virală cronică, la femeile de vârstă reproductivă există o afectare marcată a funcției ovariene, evidențiată nu numai prin date clinice (sângerări aciclice, meno-/metroragii, diferite perioade de amenoree), ci și prin metode auxiliare de cercetare. Progesteronul și estrogenii se inactivează în ficat. Orice dezechilibru între nivelurile FSH, LH, prolactină, estradiol și progesteron la bolnavele cu HCV dereglează ciclul menstrual.

Totodată, pentru a exclude patologia tiroidiană concomitentă și schimbările secundare în statutul tiroidian în hepatitele cronice, a fost efectuat screeningul funcției glandei tiroide – TSH și T4 total. În studiul realizat, valorile TSH au variat în limitele de $0,54-9,65$ mU/l, cu media de $2,30\pm 1,03$ mU/l, fără diferență semnificativă între loturi și tipuri. Rezultatele obținute coincid cu datele literaturii de specialitate [21]. Valorile T4 au variat în intervale largi – de la $13,13$ până la $172,00$ mmol/l, în medie $94,82\pm 25,40$ mmol/l, cifre ce nu au deviat de la parametrii normali. Totuși, a fost depistată o legătură statistic semnificativă între caracterul dereglărilor menstruale, tipul etiologic al hepatitei și valorile de T4 ($F=2,279$; $df=7$, $p=0,028$). Aceste corelații au fost confirmate prin USG a glandei tiroide, cu semnificație statistică în prezența modificărilor structurale (chisturi) și a dimensiunilor mărite la paciențele cu tipul HCV B+C sau HCV B+D ($\chi^2=6,389$, $gl=1$, $p=0,011$ și, respectiv, $\chi^2=5,140$, $gl=1$, $p=0,023$). Datele obținute au confirmat prezența modificărilor secundare în nivelul hormonilor tiroidieni, pe fundal de dereglare a funcției hepatice, în funcție de tipul și gradul de severitate a procesului, modificări care pot să condiționeze dereglări menstruale.

Astfel, rezultatele studiului prezent atestă dereglări grave ale tuturor funcțiilor hepatice la paciențele cu hepatită virală, precum și o repercusiune directă asupra țesutului ovarian, ceea ce duce la perturbări în biosinteza hormonilor ovarieni și, respectiv, la dereglări ale ciclului menstrual și subliniază necesitatea găsirii unei metode optime de gestionare a acestor categorii de paciențe, a selectării unui tratament individual pentru o perioadă îndelungată, ținând cont de persistența, uneori pe tot parcursul vieții, a hepatitei virale și de evoluția sa variabilă. Este necesar de a regla tulburările ciclului menstrual detectate, a rezolva problemele de reproducere, sexuale și sociale aferente, care au un impact direct asupra calității vieții femeilor.

4. CORECȚIA DEREGLĂRILOR FUNCȚIEI MENSTRUALE LA PACIENTELE CU HEPATITE CRONICE VIRALE

4.1. Analiza rolului terapiei hormonale în restabilirea funcției menstruale

În cadrul studiului a fost realizată o tentativă de a corija dereglările menstruale, asociate cu schimbări hormonale, la paciențele cu funcțiile ficatului afectate. S-a folosit un design de studiu paralel. Loturile s-au deosebit după metoda de tratament a dereglărilor funcției menstruale. Pacientelor din I lot (L_1) de cercetare le-a fost administrat tratamentul complex elaborat (preparate hormonale cu scop de corecție a dereglărilor menstruale plus preparate hepatoprotectoare - cu scop de menținere și protecție a stării hepatocitelor afectate); II lot (L_0) a fost supus tratamentului tradițional cu hepatoprotectori, îndreptat doar spre normalizarea funcțiilor hepatice, și a servit ca lot de comparație (figura 10).

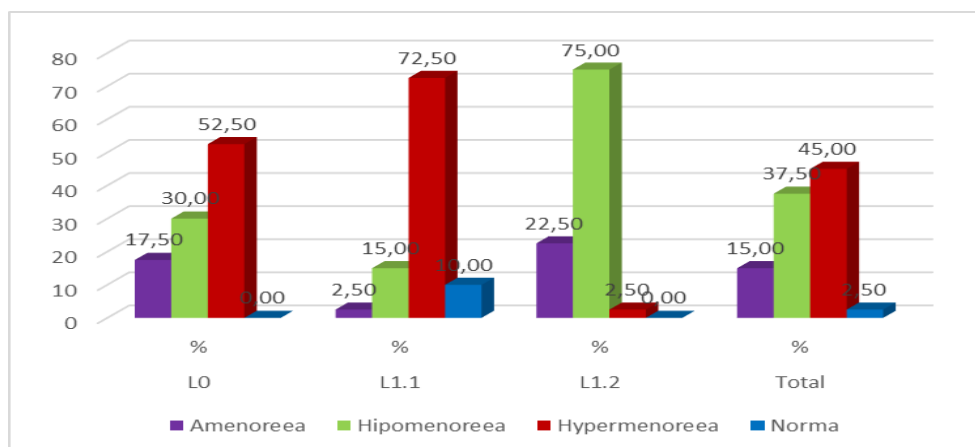


Figura 10. Repartizarea femeilor din loturile de studiu în funcție de prezența dereglărilor CM, %

Aplicarea terapiei tradiționale cu hepatoprotectori în lotul L₀ (n=80) a permis îmbunătățirea completă a funcției hepatice și timp de 3 luni după tratament și am observat o dinamică pozitivă a parametrilor biochimici. Analiza restabilirii dereglărilor CM în acest lot a permis restabilirea regularității CM la 40,0% cu intervalul dintre cicluri în limite fiziologice (24-34 zile) la 27,5%, cu durata menstruației în limitele de 3-7 zile la 53,75 %. Însă, doar 18,75%±19,75 paciente din lotul L₀ au declarat eliminări menstruale în volum normal, satisfăcător după opinia lor. Sindromul hipomenstrual a fost înregistrat la 33,75%, dar amenoree mai mult de 3 luni - la 12,50%±20,50 femei din lotul L₀, semnificativ mai mult în comparație cu lotul L₁ ($\chi^2=90,882$, gl-6, $p<0,001$). Sindrom hipermenstrual a fost notat la 53,75% de femei cu prevalență semnificativă în comparație cu pacientele din lotul L₁ ($\chi^2=90,858$, gl-6, $p<0,001$). Acest tratament nu a permis de restabilit CM normal bifazic la nici una din pacientele lotului studiat. Nu a fost constatată, însă, o dinamică pozitivă a modificărilor tabloului ecografic al organelor bazinului mic. La toate pacientele s-a observat o grosime mică a endometriului conform USG. În ovare s-au evidențiat foliculi atretici, lipsa foliculului dominant. Concentrația gonadotropinelor peste trei luni de tratament hepatoprotector a rămas neschimbată și corespundea nivelului normelor pentru grupul de femei sănătoase (n=25) de vârstă reproductivă cu ciclu menstrual regulat ovulator, care a servit ca lot de control. S-a notat o mărire neveridică a estradiolului în prima fază a ciclului menstrual (la pacientele cu hepatită B nivelul estradiolului ajungea la 89.7±13.1 nmol/l, cu hepatită C - 82.5±9.8 nmol/l și la cele cu hepatite mixte 81.4±6.3 nmol/l), iar nivelul progesteronului a rămas scăzut comparativ cu grupul de control.

Am evaluat eficacitatea tratamentului la pacientele din sublotul L_{1.1} (n=40). Pacientele din această subgrupă au avut fenomene de hiperestrogenism relativ pe fondul unei hipoprogesteronemii pronunțate, deaceia corecția CM a fost cu progesteron bioidentic Didrogesteron, 20 mg pe zi, timp de 12 zile, din ziua a 15-a până la 26-a zi, cu scopul de formare a fazei luteinice suficiente la pacientele cu ritmul menstrual păstrat dar dereglat după cantitate, durata CM și a menstruației. Analiza eficacității clinice a corecției cu acest remediu farmacologic ne-a permis să constatăm următoarele: la sfârșitul celor trei luni de tratament, la 38 (95,0%, 95% ÎI 88,07-101,93%) de paciente s-a constatat o restabilire a regularității CM, dar cu caracter anovulator la majoritatea femeilor, cu prevalență semnificativă în comparație cu L₀ ($\chi^2=41,001$; gl-2, $p<0,001$). Durata menstruației timp de 3-4 zile au declarat 32,50% paciente, la 65,0% durata menstruației a fost de la 5-7 zile. Tulburări menstruale de tip hipomenoree au rămas doar la 10±2,94% cu forme mixte de hepatită. Sângerarea normală în timpul menstruației, în volum satisfăcător, au avut 55, 01%. Totuși, 37,5% din femeile au prezentat acuze la menstruație abundentă, care le deranja și 10% au fost înregistrate menstruații îndelungate de 8-9 zile. În total, peste 3 luni de tratament hormonal au fost satisfăcute de normalizarea ciclului menstrual după toți parametrii 45,0% femei din lotul L_{1.1}, în comparație cu lotul L₀ ($\chi^2=106,598$, gl-2, $p<0,001$).

Corecția tulburărilor ciclului menstrual în lotul L_{1.2} a fost efectuată cu terapie hormonală bio-identică de substituție ciclică, cu 17 β -estradiol 2 mg 28 de zile + didrogesteron 20 mg suplimentar cu adăugare din a 15-a

zi a tratamentului timp de 14 zile – pentru formarea fazei luteinice satisfăcătoare, pe fundal de hepatoprotectoare (UDCA). În acest sublot 22,5 % de paciente au avut amenoree mai mult de 3 luni și 75% paciente sindrom hipomenstrual. Nivelul bazal de estradiol a fost extrem de scăzut și a constituit în medie $70,3 \pm 6,7$ nmol/l, pe fond de niveluri critice de progesteron $-1,42 \pm 0,84$ nmol/l. Conținutul de gonadotropine nu a fost semnificativ diferit de cel din grupul de control, cu excepția nivelului de prolactină, a cărei valoare a fost de aproape 2 ori mai mare decât cea normală și a fost de $586 \pm 23,86$ ng/ml ($p < 0,05$). Conform surselor literaturii de specialitate hipoestrogenismul în etapa de selecție a foliculilor dominanți duce la scăderea vârfului ovulator al LH și a nivelului de estradiol, la încetinirea dezvoltării foliculilor preovulatori, la supramaturarea intrafoliculară și la degenerarea ovocitelor. Producția redusă de estradiol și, ca consecință, producția insuficientă de progesteron duc la lipsa unei transformări secretorii adecvate a endometriului. În aceste condiții, terapia indicată normalizează relația din sistemul hipotalamus-hipofiză-ovarian și, în consecință, favorizează foliculogeneza completă. Efectul terapiei hormonale combinate aplicat la pacientele din acest lot timp de 3 luni a fost observat la 75% de paciente. Ciclul menstrual regulat a fost detectat la 2/3 dintre paciente, restul au avut sângerări aciclice. Aproape jumătate din femei au declarat restabilirea intervalului dintre cicluri de 25-30 de zile, 37,50% au notat repetarea menstruației peste 30-35 de zile. Datele au fost statistic semnificativ mai îmbunătățite în comparație cu lotul L_0 ($\chi^2 = 92,385$, gl-8, $p < 0,001$). Amenoreea s-a menținut numai la 2 paciente din acest sublot. Durata menstruațiilor timp de 2-3 zile a fost înregistrată la 55,0% paciente, semnificativ mai mult cu lotul L_0 ($\chi^2 = 48,49$, gl-8, $p < 0,001$), sindromul hipermenstrual a fost observat la $17,50\% \pm 28,15$. Totuși, 32,50% au menționat eliminări neînsemnate, uneori de caracter maroniu, ce denotă restabilirea insuficientă a nivelului hormonal (figura 11).

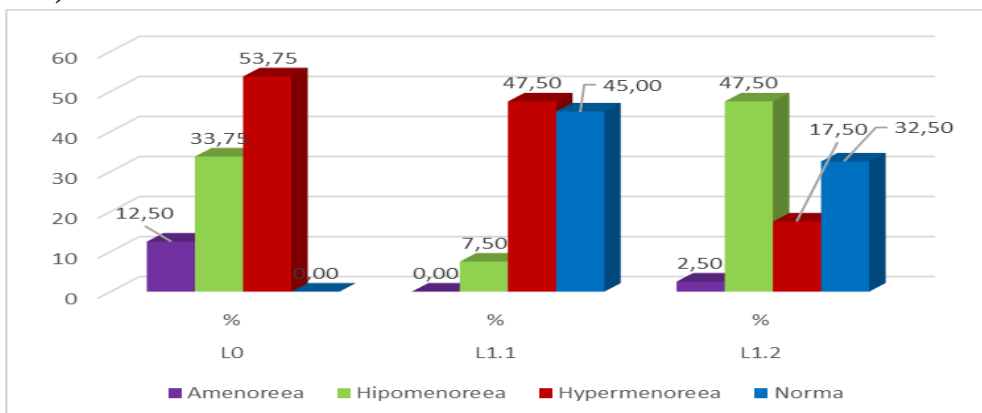


Figura 11. Repartizarea femeilor din loturile de studiu în funcție de prezența dereglărilor CM sub acțiunea tratamentului aplicat, peste 3 luni, %

Evaluarea rezultatelor tratamentului indicat a fost efectuată peste 6 luni în ambele loturi. Așa dar, în lotul L_0 a scăzut frecvența sângerărilor aciclice și s-a observat un ciclu menstrual regulat la 52,50% femei, semnificativ mai puțin cu lotul L_1 ($\chi^2 = 43,467$; gl-2, $p < 0,001$). Totuși, în lotul L_0 a fost înregistrat CM cu interval de 35-40 de zile la 21,25%, ce denotă restabilirea funcțiilor hepatice și normalizare relațiilor reciproce în axul hipofizar-ovarian-hepatic. În total, cicluri în limitele fiziologice de 24-35 zile au fost înregistrate la $32,5 \pm 18,0\%$ paciente din lotul L_0 vs $98,75 \pm 2,45\%$ paciente din lotul L_1 ($\chi^2 = 93,389$, gl-8, $p < 0,001$). La analiza aproximativă cantitativă a volumului sângerărilor menstruale ca moderate au apreciat 41,25 % femei din lotul L_0 comparativ cu 97,5% din lotul $L_{1.1}$ și 95% din lotul $L_{1.2}$ ($\chi^2 = 56,675$; gl-8, $p < 0,001$). Eliminări menstruale neînsemnate au menționat 11,25% femei din lotul L_0 , vs doar o singură pacientă din lotul $L_{1.2}$. Menstruații abundente au prezentat în continuare 47,5% paciente din lotul L_0 . Dintre ele au constatat menoragii 11 paciente și 2 - metroragii recidivante, ce în total a constituit $16,25\% \pm 20,05$, cu semnificație statistică comparativ cu lotul L_1 ($\chi^2 = 107,192$; gl-14, $p < 0,001$). În total 45% paciente din lotul L_0 a apreciat efectul ca pozitiv versus 97,5% din lotul L_1 ($\chi^2 = 53,82$, gl-2, $p < 0,001$) (figura 12).

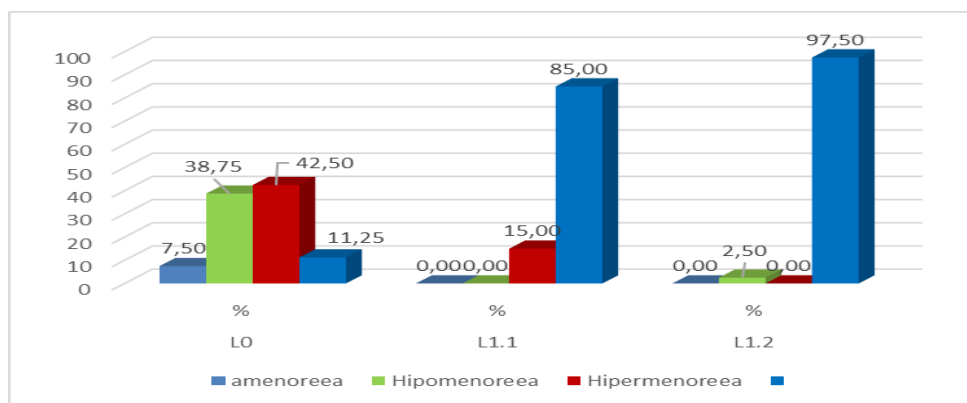


Figura 12. Repartizarea femeilor din loturile de studiu în funcție de prezența dereglărilor CM pe fon de tratament aplicat peste 6 luni, %

Rezultatele obținute sugerează faptul că, în timpul perioadei indicate, există o îmbunătățire treptată a funcției hepatice cu normalizarea funcției ovariene pe fondalul terapiei cu hepatoprotectori. Un management adecvat permite normalizarea ciclului menstrual și reglarea statutului hormonal fără utilizarea terapiei hormonale la $45\% \pm 16,25$ dintre pacientele de vârstă reproductivă cu hepatită virală cronică de diferite tipuri etiologice cu grade minime sau moderate de activitate a procesului. În același timp, unele caracteristici funcționale sunt încă departe de normalitate. Acest lucru impune necesitatea continuării terapiei de bază și efectuarea măsurilor de reabilitare cu terapie hormonală ciclică corectivă pentru o perioadă mai lungă de timp. Alegerea metodei de corecție a dereglărilor menstruale depinde de gradul de activitate a hepatitei, de natura tulburărilor menstruale și de durata acestora pe fondalul bolii de bază.

4.2. Evaluarea profilului hormonal la pacientele din loturile studiate în funcție de tratamentul aplicat

Datele obținute în studiul clinic au fost comparate cu cele obținute la determinarea conținutului seric de hormoni, toți hormonii din I fază a studiului fiind evaluați în dinamică peste trei luni și șase luni după tratament. Rezultatele investigațiilor au fost comparate între loturi, fiind apreciată concordanța cu rezultatele USG a uterului și ovarelor. Evaluarea progesteronului la finalizarea studiului a evidențiat creșterea nesemnificativă, până la media de $14,99 \pm 10,04$ nmol/l în lotul L_0 . La femeile din $L_{1.1}$, indicii au crescut până la $18,92 \pm 6,25$ nmol/l (95% ÎI 16,92-20,92 nmol/l), și până la $21,01 \pm 12,79$ nmol/l (95% ÎI 16,91-25,10), ajungând indici maximali de 68,20 nmol/l în $L_{1.2}$, cu diferență statistic nesemnificativă între subploturi – $p=0,969$. Prin teste neparametrice a fost confirmată dinamica creșterii progesteronului în loturile studiate, fapt care a avut și confirmare clinică ($F=16,5$, $p<0,001$). De asemenea, tratamentul cu hepatoprotectori a permis normalizarea nivelurilor de estradiol în primele 3 luni până la valorii medii de $161,25 \pm 83,35$ ng/l în lotul L_0 vs de $196,00 \pm 76,30$ ng/l în lotul $L_{1.1}$ și $184,76 \pm 74,31$ ng/l la pacientele lotului $L_{1.2}$. cu diferență statistic semnificativă dintre loturile L_0 și L_1 ($F=2,487$, $p=0,062$). După 6 luni de tratament aplicat au fost obținute valori reprezentative în lotul L_1 , în care mediana a constituit: în lotul $L_{1.1}$ – $228,69 \pm 61,17$ ng/l și, respectiv – $221,39 \pm 55,94$ ng/l, în lotul $L_{1.2}$ și au ajuns până la mediana valorilor din lotul de control. Pe lângă hormonii ovarieni au fost studiate și modificările hormonilor gonadotropi, mai ales că efectul feed-back a fost utilizat în aplicarea terapiei hormonale. Pe parcursul tratamentului timp de 6 luni nu au fost depistată o deviație statistic semnificativă în modificarea valorilor de FSH între perioadele de timp ($F=2,008$, $p=0,145$). Nu există interacțiunea între modificarea valorilor FSH și tratamentul aplicat ($F=1,229$, $p=0,296$). În același timp, au fost observate modificări semnificative ale valorilor LH. După 6 luni de tratament, indicii în lotul L_1 au prezentat o dinamică semnificativă de creștere, constituind în medie $7,91 \pm 2,46$ UI/l în lotul $L_{1.1}$ și $8,06 \pm 2,42$ UI/l în lotul $L_{1.2}$. Aceste modificări ale nivelurilor de LH se datorează, probabil, creșterii nivelului de estradiol, care, la rândul său, determină selecția foliculului dominant și ovulația ($F=95,074$, $p<0,001$). Modificări mult mai evidente au fost observate în nivelul Prolactinei pe parcursul tratamentului indicat în toate loturile de studiu. Așadar, peste 6 luni de tratament au fost înregistrate niveluri ale prolactinei aproape de intervale fiziologice

preponderent la femeile din lotul cu tratament hormonal, constituind $385,69 \pm 124,85$ mUI/ml la pacientele din lotul $L_{1.1}$ și, respectiv, $362,43 \pm 126,67$ mUI/ml în lotul $L_{1.2}$. Indicii obținuți în lotul L_0 după tratamentul cu hepatoprotectori au avut o tendință similară de normalizare apropiate de valori fiziologice, fiind în medie $412,80 \pm 81,32$ mUI/ml.

Cercetările clinice au arătat lipsa efectelor nedorite ale hormonilor bio-identici asupra metabolismului glucidelor, lipidelor și asupra funcției hepatice, ceea ce este important în cazul administrării îndelungate a preparatelor pe fondul unei patologii hepatice cronice. Pe durata tratamentului hormonal nu s-au observat schimbări esențiale ale parametrilor funcției hepatice. Nivelul transaminazelor a avut tendința de a se mări la debutul tratamentului, dar au revenit la valorile inițiale după administrarea hepatoprotecătoarelor timp de 3 luni. În decursul tratamentului s-a evidențiat tendința de micșorare a nivelului fosfatazei alcaline, iar concentrația de bilirubină a rămas nemodificată, ceea ce coincide cu datele literaturii. Analiza individuală a pacientelor care nu au avut niciun efect în urma terapiei hormonale corective a evidențiat progresia bolii de bază, replicarea virală, creșterea transaminazelor, ceea ce sugerează necesitatea unei terapii antivirale specifice pentru a compensa boala de bază.

Astfel, rezultatele studiului complex, realizat pe un amplu material clinic, cu utilizarea metodelor contemporane de diagnostic demonstrează că dereglările menstruale înregistrate și prezentate în cadrul studiului au o gamă largă de manifestări clinice prin la tulburări de ritm, de durată a intervalului intermenstrual, de durată a perioadei menstruale în sine și de volumul de sângerări menstruale. Aceste dereglări variază de la sindromul hipomenstrual, care include oligomenoree, hipomenoree și opsomenoree, până la sindromul hipermenstrual, clinic caracterizat prin polimenoree, meno- și metroragii de diferită intensitate. Dereglările profunde în axa hipotalamo-hipofizară-ovariană-hepatică provoacă dispariția completă a ciclului menstrual pentru o perioadă lungă de timp, transformându-se în amenoree secundară persistentă, cu consecințe negative pentru sănătatea femeii pe termen lung.

Pentru reechilibrarea tulburărilor de ciclu menstrual, asociate cu funcțiile afectate ale ficatului precum și pentru restabilirea nivelului hormonal fiziologic caracteristic pentru ciclul fertil a fost implementată metoda actualizată de tratament bioidentic de substituție hormonală. Avantajele metodei propuse constau în faptul că utilizarea remediilor medicamentoase cu structură moleculară identică cu cea a hormonilor proprii în cadrul unui tratament de optimizare hormonală este sigur și inofensiv pentru ficatul afectat, și în același timp ajută la refacerea echilibrului natural al hormonilor în organism.

Propunerea metodei de tratament completează cunoștințele medicilor ginecologi, oferă o abordare inovatoare și sigură pentru tratarea tulburărilor menstruale în cazul bolilor hepatice cronice, poate contribui la optimizarea calității vieții și a sănătății reproductive a femeilor tinere. Valoarea practică a studiului constă în elaborarea algoritmului de diagnostic și management al dereglărilor menstruale asociate cu patologie hepatică cronică, ce deschide noi oportunități pentru optimizarea conduitei clinice (anexa).

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii generale:

1. Rezultatele cercetării efectuate demonstrează prezența dereglărilor profunde ale funcției menstruale la 2/3 din pacientele cu HCV (60,31%), care progresează paralel cu persistența procesului de afectare a țesutului ficatului și depind mai mult de gradul de activitate a procesului inflamator viral cu prevalența în formele mixte de HCV: 65,38% în caz de HCV B+C și 73,08% în HCV B+D ($\chi^2=6,921$, gl-1, $p=0,009$).
2. Evaluarea generală a dereglărilor menstruale în funcție de tipul virusului HCV ne-a permis să concluzionăm că: - amenoreea se depistează mai des la pacientele cu HCV B+D (30,77%); - sindromul hipomenstrual este mai caracteristic pentru pacientele cu HCV B (37,89%) și pacientele cu HCV C (50,91%); - sindromul hipermenstrual se întâlnește semnificativ mai des printre pacientele cu HCV B+C – 73,08% ($\chi^2=39,912$; gl-9, $p<0,001$).
3. Evaluarea nivelului hormonilor ovarieni la pacientele cu HCV a evidențiat valori statistic semnificativ reduse ale estradiolului – $156,5\pm128,02$ ng/l (H-19,878, df-4, $p=0,001$) și scăderea semnificativă de 5-8 ori față de grupul de control a progesteronului, constituind în medie $8,14\pm10,98$ nmol/l (F-45,45, df-4, $p<0,001$), cu cele mai reduse valori în combinația hepatitelor B+D și B+C. A fost confirmată o corelație semnificativă între forma, gradul de activitate a HCV și caracterul dereglărilor de ciclu menstrual la nivel de progesteron (F-2,628, $p=0,074$).
4. Evaluarea hormonilor hipofizari a stabilit creșterea semnificativă a valorilor de prolactină la toate pacientele cu HCV (H-39,084; df-4, $p<0,00$), cu corelație statistic semnificativă între tipul HCV, gradul de activitate și nivelurile prolactinei (F-3,396; df-3, $p=0,018$). A fost constatată o scădere statistic semnificativă a LH, cu confirmarea corelației prin caracterul dereglărilor menstruale și tipul etiologic al HCV (F-3,713, $p=0,001$). Nu a fost evidențiată interacțiunea formei și tipului etiologic al HCV cu nivelul de FSH (F-0,216; df-3, $p>0,05$).
5. Evaluarea rezultatelor tratamentului hormonal timp de 6 luni a demonstrat eficiența Didrogesteronului în reducerea frecvenței tulburărilor menstruale la pacintele cu hiperestrogenie relativă pe fon de HCV cu 97,5% în comparație cu terapia cu hepatoprotectoare (χ^2 -31,36, df-1, $p<0,001$, RR=0,49 (95% ÎÎ 0,38-0,62); RR reduction-50,91%, ARR-0,5; NNT-2,01). Combinația Estradiol cu Didrogesteron în regim ciclic s-a dovedit a fi eficientă pentru corecția tulburărilor hormonale profunde (hipoestrogenie-hipoprogesteronemie) cauzate de exacerbarea HCV cu grad sever de activitate sau a combinației de hepatită B+D, B+C de forme moderat-severe, cu efect pozitiv la 97,75 % dintre paciente (χ^2 -31,36, df-1, $p<0,001$; RR=0,49 (95% ÎÎ 0,38-0,62); RR reduction-50,91%, ARR-0,51; NNT-2,0). Terapia cu hepatoprotectoare s-a dovedit a fi eficientă la doar 45% femei (95% ÎÎ 28,75-61,25).
6. Problema științifică importantă soluționată în lucrare vizează elucidarea interrelațiilor strânse între tulburările ciclului menstrual și modificările profilului hormonal în funcție de gradul de severitate a afecțiunilor hepatice cronice virale, precum și evidențierea particularităților de diagnostic și de management al patologiei cercetate. Estimarea complexă a permis elaborarea algoritmului de diagnostic și management a dereglărilor menstruale asociate cu patologie hepatică cronică, ce deschide noi oportunități pentru optimizarea conduitei clinice.

Recomandări practice:

1. Femeile cu hepatită virală cronică reprezintă un grup de risc pentru apariția tulburărilor menstruale și de reproducere și necesită o monitorizare specială de către medicul de familie, medicul- ginecolog ori hepatolog. Pentru managementul optimal se recomandă aplicarea *Algoritmului de diagnostic și conduită a pacientelor cu dereglări ale funcției menstruale asociate cu patologia hepatică cronică virală* ce permite reducerea considerabilă a frecvenței dereglărilor funcției menstruale (anexa).

2. Severitatea tulburărilor funcției hepatice în HCV determină severitatea tulburărilor menstruale. Prin urmare, formele severe de hepatită HCV B, dar mai ales HCV C și formele mixte HCV B+C HCV B+D, precum și profunzimea tulburărilor celor mai importante funcții hepatice sunt nefavorabile din punctul de vedere al

prognosticului și reabilitării modificărilor patologice ale sistemului reproductiv. Pentru evaluarea funcției ficatului la paciențele cu dereglări menstruale pe fundal de HCV este necesar de evaluat nivelurile ALT, AST, bilirubina, GGTP, FA, colesterolul, protrombina și fibrinogenul.

3.Toate femeile de vârstă reproductivă care suferă de hepatită virală cronică trebuie să fie evaluate pentru starea funcției ovariene și uterine; profilul hormonal trebuie examinat în zilele 5-7 și 19-23 ale ciclului existent sau, în cazul tulburărilor profunde ale funcției menstruale și amenoreei, de două ori cu un interval de două săptămâni. În timpul tratamentului hepatitei virale, se va analiza caracterul modificărilor funcției menstruale.

4.Paciențele care prezintă tulburări ale ciclului menstrual sub formă de sindrom hipomenstrual în profilul hormonal al cărora există fenomene de hiperestrogenism relativ pe fundalul unei hipoprogesteronemii pronunțate, corecția CM trebuie efectuată cu bio-progestine (didrogesteron- 10 mg de 2 ori pe zi) din a 15-a până în a 26-a zi a ciclului pentru păstrarea ritmului menstruației și reducerea efectelor negative ale hiperestrogeniei asupra endometrului.

5.Corecția ciclului menstrual la paciențele cu amenoree de diferită durată trebuie efectuată cu 17 β -estradiol 2 mg 28 de zile + didrogesteron 20 mg suplimentar cu adăugare din a 15-a zi a tratamentului timp de 14 zile – pentru formarea fazei luteinice satisfăcătoare, pe fundal de hepatoprotectoare (UDCA). În aceste condiții, indicarea unei terapii hormonale ciclice cu estradiol bio-identice (din prima zi a ciclului condiționat) cu adăugarea bio-progestinului în faza a 2-a, normalizează corelațiile din sistemul hipotalamus – hipofiză - ovare și, ca urmare, favorizează foliculogeneza completă. Continuarea terapiei bazale cu terapie corectivă hormonală ciclică ar trebui să fie utilizată pe o perioadă lungă (până la 6-9 luni).

BIBLIOGRAFIE

1. BARUCH, Y. The liver: A large endocrine gland. In: *J. Hepatol.* 2000; 32: 505–507. Disponibil: doi: 10.1016/S0168-8278(00)80403-1. DOI - PubMed
2. BLACHIER, M., LELEU, H., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. In: *J. Hepatol.* 2013; 58(3): 593–608.
3. BOFILL, R., DIAS, S., JORDAN, V., et al. Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. In: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; 5(5): CD013180. Disponibil: doi: 10.1002/14651858
4. BOUREBABA, N., NGO, T., ŚMIESZEK, A., BOUREBABA, L., MARYCZ, K. Sex hormone binding globulin as a potential drug candidate for liver-related metabolic disorders treatment. In: *Biomed Pharmacother.* 2022; 153: 113261. PMID: 35738176. Disponibil: doi: 10.1016/j.biopha.2022.113261
5. CARP, H. Progestogens in luteal support. In: *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2020; 42(2): 143-148. PMID: 32432564. Disponibil: doi: 10.1515/hmbci-2019-0067.
6. CERNEȚCHII, O., SÂRBU, Z., TABUICA, U., et alt. *Ginecologie Endocrinologică*. Chișinău. F.E.-P Tipografia Centrală, 2022. 506 p. ISBN 978-5-88554-112-1.
7. DELIGEOROGLOU, E., CREATSAS, G. Menstrual disorders. In: *Endocr. Dev.* 2012; 22: 160-170. PMID: 22846527. Disponibil: doi: 10.1159/000331697.
8. DUMBRAVA, V., LUPAȘCO, I., BERLIBA, E. *Bazele hepatologiei*. Vol. I. Chișinău: Tipografia Sirius, 2010. 400 p. ISBN 978-9975-9896-5-7.
9. DUMBRAVA, V., LUPAȘCO, I., VENGHER, I., BEREZOVSCAIA, E. *Ficatul și hormonii: de la mecanismele esențiale până la manifestările clinice și extrahepatice*. Chișinău: Editura CEP “Medicina”, 2016. 203 p.
10. GRIESINGER, G., TOURNAYE, H., MACKLON, N., et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. In: *Reprod. Biomed Online.* 2019; 38(2): 249-259. PMID: 30595525. Disponibil: doi: 10.1016/j.rbmo.2018.11.017
11. KAMINSKII, V., SUMENCO, V., COLOMIICENCO, V., et al. Hormonal homeostasis in women with infertility and functional disorders of hepatobiliary system. In: *Reproductive Endocrinology.* 2016: 8-11. Disponibil: DOI:10.18370/2309-4117.2016.31.8-11.
12. KAPP, N. WHO provider brief on hormonal contraception and liver disease. In: *Contraception.* 2009; 80(4): 325–326.
13. KARAGIANNIS A., HARSONLIS F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. In: *European J of Endocrinology*, 2005, 152(4), p. 501-513.

- 14.KULCSAR-GERGELY, J., KULCSAR, A. Different mechanisms in the hepatic actions of estrogens. In: *Exp. Pathol.* 1988; 34: 119–123. Disponibil: doi: 10.1016/S0232-1513(88)80043-4 - DOI - PubMed
- 15.KURMANOVA, A., KURMANOVA, G., LOKSHIN, V. Reproductive dysfunctions in viral hepatitis. In: *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(supl.2): 37-40. PMID: 27759450. Disponibil: doi: 10.1080/09513590.2016.1232780
- 16.LEBDUSKA, E., BESHEAR, D., SPATARO, B. Abnormal Uterine Bleeding. In: *Med. Clin. North Am.* 2023; 107(2): 235-246. PMID: 36759094. Disponibil: doi: 10.1016/j.mcna.2022.10.014
- 17.LUPASCO, I. Bolile cronice difuze ale ficatului și hormonii sexuali. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2011; 31(3): 240-244.
- 18.LUPASCO, I. Ursofalk în tratamentul complex antiviral al hepatitelor virale C. In: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Ediția V 2. 2004: 341-346.
- 19.LUPASCO, I. *Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului*. Chișinău: T. Ericon. 2014. 328 p.
- 20.MAHBOOBIFARD, F., POURGHOLAMI, M., JORJANI, M., et al. Estrogen as a key regulator of energy homeostasis and metabolic health. In: *Biomed. Pharmacother.* 2022; 156: 113808. PMID: 36252357. Disponibil: doi: 10.1016/j.biopha.2022.113808
- 21.MALIK R., HODGSON H. The relationship between the thyroid gland and the liver. In: *Quart. J. Med.*, 2002; nr. 95(9), p. 559-569
- 22.PINTEA, V. *Hepatitele virale acute și cronice (etiologie, epidemiologie, patogenie, tabloul clinic, diagnostic, tratament și profilaxie)*. Chișinău, 2014. 260 p.
- 23.SORIA-JASSO, L., CARIÑO-CORTÉS, R., MUÑOZ-PÉREZ, V., et al. Beneficial and Deleterious Effects of Female Sex Hormones, Oral Contraceptives, and Phytoestrogens by Immunomodulation on the Liver. In: *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(19): 4694. PMID: 31546715;. Disponibil: doi: 10.3390/ijms20194694
- 24.SPINEI, L. *Metode de cercetare și de analiză a stării de sănătate*. Chișinău: Tipografia centrală. 2012. 512 p. ISBN 978-9975-53-163-4.
- 25.ȚURCANU, A. Hepatopatia cronică virală delta: de la hepatită cronică la carcinom hepatocelular. Monografie. Chișinău: Tipografia Centrală, 2018. 232 p. ISBN 978-9975- 144-72-8.
- 26.VANNUCCINI, S., JAIN, V., CRITCHLEY, H., PETRAGLIA, F. From menarche to menopause, heavy menstrual bleeding is the underrated compass in reproductive health. In: *Fertil. Steril.* 2022; 118(4): 625-636. PMID: 36075746. Disponibil: doi: 10.1016/j.fertnstert. 2022.07.021
- 27.WHO. Global hepatitis report, 2017. Disponibil: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en>
- 28.ДУБОССАРСКАЯ, Ю. Патология гепатобилиарной системы в практике гинеколога. В: *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2010; 3(30): 12-19.
- 29.КАНТЕМИРОВА, З., и др. Стероидные гормоны, миома матки и нарушения функции печени: патогенез и перспективы лечения. В: *Лечащий врач*. 2003; 10: 18-20.
- 30.КАРАЧЕНЦЕВ, А. Гепатобилиарная система как мишень нежелательных эффектов лекарственных эстрогенов и гестагенов. В: *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2004; 6: 20-25.
- 31.КЕТТАЙЛ, В., АРКИ, Р. *Патофизиология эндокринной системы*. М.-СПб.: Бином-Невский Диалект, 2001. 336 с. ISBN: 5-7989-0210-2.
- 32.КУЧЕРЯВЫЙ, Ю., МОРОЗОВ, С. *Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения*. Учеб. руководство для врачей. М.: Форте Принт, 2012.
- 33.ЛИБОВА, Т. Менструальная функция женщин, больных гемоконтактным вирусным гепатитом на фоне его этиотропного лечения. В: *Педиатрия на рубеже веков. Проблемы, пути развития*. СПб, 2000. 175 с.
- 34.МЕДВЕДЬ, В., ИСЛАМОВА, А. Нарушения состояния печени в гинекологической практике: клиническое значение и коррекция, В: *Гинекология, Акушерство, Репродуктология*. 2015; 1(17): 21. Доступно: <https://health-ua.com/article/32259-narusheniya-sostoyaniya-pecheni-v-ginekologicheskoy-praktike-klinicheskoe-z>
- 35.ПРИМАК, А. Метаболизм эстрогенов у женщин (общие представления и клиническая практика), В: *Эстетическая медицина*, 2006, 5(2), 208-214.
- 36.ТАТАРЧУК, Т., СОЛЬСКИЙ, Я. *Эндокринная гинекология*. Киев, 2003. 300 с. ISBN 966-7272-48-6.
- 37.ТАТАРЧУК, Т., ШЕВЧУК, Т. Функциональные заболевания печени в практике гинеколога. В: *Здоровье женщины*. 2006; 3(27): 250-260.
- 38.ШОЛОХОВ, Л., ДИДЕНКО, Е., ФЕДОРОВ, Б. и др. Ассоциативность нарушений менструального цикла и гормональной регуляции у женщин репродуктивного возраста с парентеральными хроническими вирусными гепатитами. В: *Acta Biomedica Scientifica*. 2011; 5: 121-123.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

Lucrări științifice

1. Monografii de specialitate

1.1. monografii de specialitate colective

- 1.1.1. CERNEȚCHI, O., SÂRBU, Z., TABUICA, U., STAVINSKAIA, L. et al., *Ginecologie endocrinologică*, sub redacție profesorului universitar, dr. hab. șt. med. Olga Cernețchi. Chișinău: „Tipografia Centrală”, 2022. 506 p. ISBN 978-5-88554-112-1.

2. Articole în reviste științifice

2.1. în reviste din străinătate recunoscute

- 2.1.1. CEMORTAN, M., STAVINSKAIA, L., SAGAIAC, I., CERNEȚCHI, O. Early onset of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case report. In: *The Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases (JGLD)*. Cluj: Medical University Press. 2022, nr. 1(31), pp. 145-146. ISSN 1841-8724. DOI 10.15403/JGLD-4178 (IF 2.25). <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/4178>

2.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

- Categoria B

- 2.2.1. STAVINSKAIA, L., FRIPTU, V., DUMBRAVA, V. Modificările profilului hormonal la femeile cu afecțiuni hepatice cronice virale. În: *Buletin de Perinatologie*. 2003, nr. 3, pp. 41-44. ISSN 1810-5289.
- 2.2.2. STAVINSKAIA, L. Aspecte contemporane ale tratamentului hormonal al dereglărilor ciclului menstrual la pacientele cu hepatită virală. În: *Buletin de Perinatologie*. 2007, nr. 2, pp. 31-35. ISSN 1810-5289.
- 2.2.3. STAVINSKAIA, L. Management pacientelor cu dereglările funcției menstruale condiționate de hepatite cronice virale. În: *Buletin de Perinatologie*. 2015, nr. 3(67), pp. 59-67. ISSN 1810-5289. https://www.mama-copilul.md/images/buletin-perinatologic/BP_2015/3_2015.pdf
- 2.2.4. TABUICA, U., STAVINSKAIA, L. Stările de hiperandrogenie în practica ginecologică: principii de diagnostic și tratament. În: *Buletin de Perinatologie*. 2015, nr. 4(68), pp. 72-79. ISSN 1810-5289. https://www.mama-copilul.md/images/buletin-perinatologic/BP_2015/4_2015.pdf
- 2.2.5. SÂRBU, Z., OSTROFEȚ, C., AGOP, S., SAGAIAC, I., STAVINSKAIA, L. Disfuncțiile menstruale la pacientele tinere cu sindrom metabolic. În: *Buletin de Perinatologie*, 2018, nr. 3(79), pp. 45-50. ISSN 1810-5289. [https://www.mama-copilul.md/images/buletin-perinatologic/BP_2018/3_2018\(9\).pdf](https://www.mama-copilul.md/images/buletin-perinatologic/BP_2018/3_2018(9).pdf)

- Categoria C

- 2.2.6. STAVINSKAIA, L. Noi viziuni asupra tratamentului contemporan al dereglărilor funcției menstruale la pacientele cu hepatite virale. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău: „Tipografia Academiei de Științe a Moldovei”, 2007, nr. 2(11), pp. 205-213. ISSN 1857-0011. <https://doi.org/10.52692/1857-0011>

3. Articole în culegeri științifice:

3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

- 3.1.1. СТАВИНСКАЯ, Л., ФРИПТУ, В. Дисфункция менструального цикла на фоне хронического вирусного гепатита и способы ее коррекции. В: *Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и Дитя»*. Москва, Россия, 2009, сс. 196-197. ISBN 978-5-94943-044-6
- 3.1.2. СТАВИНСКАЯ, Л., Изменения функции щитовидной железы при хронической патологии печени. В: *«Проблемы репродукции». Материалы VII международный конгресс по репродуктивной медицине*. Москва, Россия, 2013, pp. 348-350. ISSN 1025-7217 https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_rzs13.pdf

3.2. în lucrările conferințelor științifice naționale

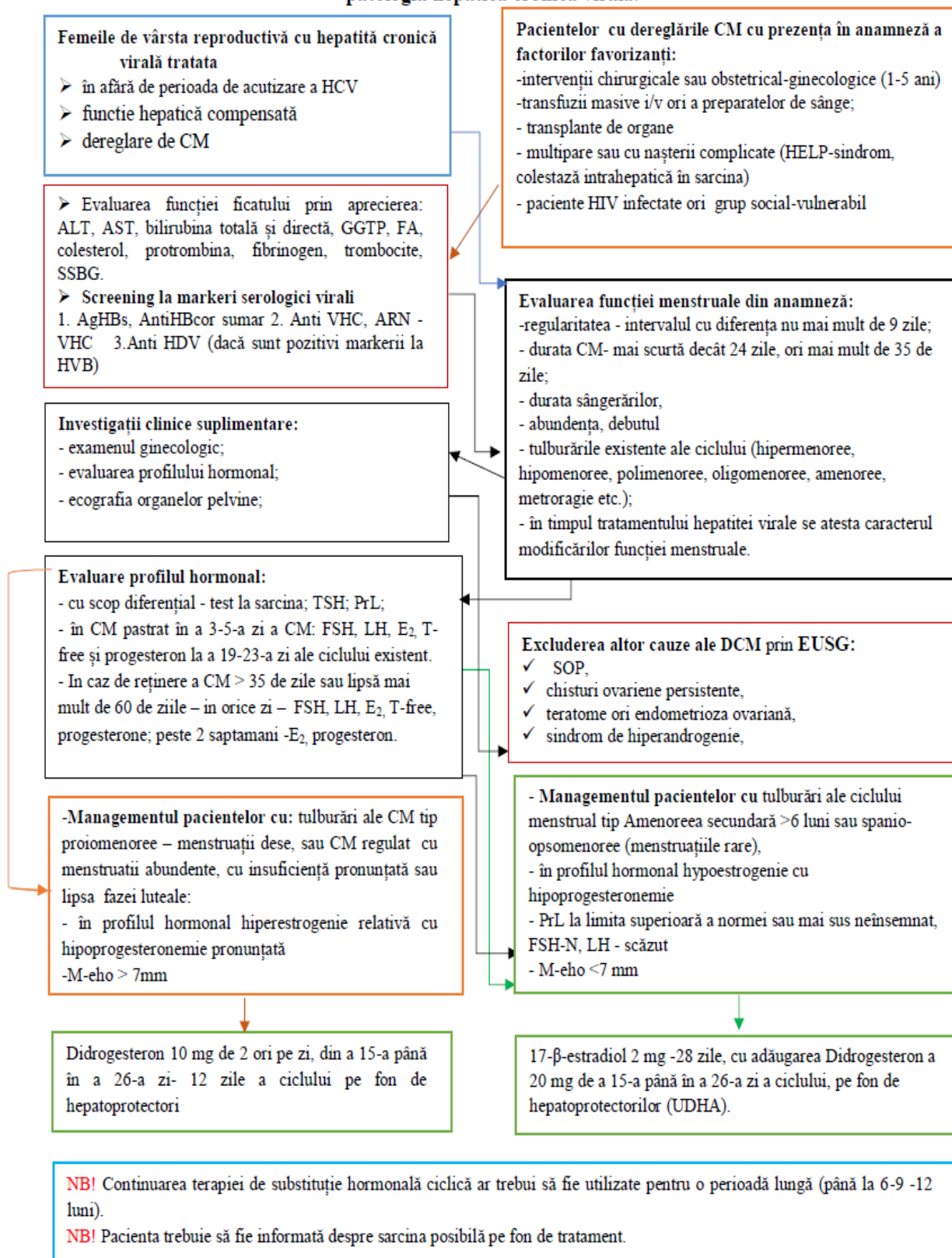
- 3.2.1. STAVINSKAIA, L. FRIPTU, V., DUMBRAVA, V. Unele aspecte de patogeneză dereglărilor funcției menstruale la femeile cu afecțiuni hepatice cronice virale. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2003, vol. III, ediția IY, pp. 418-422.

- 3.2.2. **STAVINSKAIA, L., FRIPTU, V.** Dereglările funcției menstruale la femeile de vârstă reproductivă cu afecțiuni hepatice cronice virale. În: *Materiale conferinței II Republicană "Actualități în gastrohepatologie"*. Chișinău, 2003, pp. 283-287.
 - 3.2.3. **STAVINSKAIA, L.** Особенности коррекции нарушения менструальной функции у женщин с хроническими вирусными гепатитами. În: *Anale științifice USMF „Nicolae Testemițanu”, proclamate de 60 ani de învățământ superior medical în RM*. Chișinău, 2005, Vol. Y, ediția YI, pp. 67-78.
 - 3.2.4. **STAVINSKAIA, L.** Femoston și Diufaston în corecția dereglărilor funcției menstruale la femeile cu hepatită virală cronică. În: *Anale științifice: Zile Universității USMF „Nicolae Testemițanu”, consacrate anului Nicolae Testemițanu cu prilejul aniversării a 80 ani de la naștere*. Chișinău, 2007, vol. 5, ediția YIII, pp. 32-37.
 - 3.2.5. **STAVINSKAIA, L.** Aspecte clinice dereglărilor funcției menstruale la pacientele cu hepatite cronice virale și metode de recuperare. În: *Materialele Congresului al V-lea de Obstetrică și Ginecologie*. Chișinău, 2010, pp. 244-250. ISBN 978-9975-9805-8-6
- 4. Teze în culegeri științifice**
- 4.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare).**
- 4.1.1. **STAVINSKAIA, L., FRIPTU, V.** The treatment of abnormal uterine bleeding at woman with chronic viral hepatitis. În: *Materialele al IY Congres al Societății Române de Ginecologie Endocrinologică cu participare internațională 7-9 mai 2009*. Sinaia, Romania, 2009, p. 187.
 - 4.1.2. **STAVINSKAIA, L.** The correction of menstrual abnormalities in patients suffering from chronic viral hepatitis. In: *Abstracts on the 8th Congress of the European Society of Gynecology 10-13 septembre 2009*. Roma, Italia, 2009, p. 238, **(E-book)**.
 - 4.1.3. **STAVINSKAIA, L.** Aspects of pathogenesis of the dysfunctional uterine bleeding in women with chronic viral hepatic lesion, In: *Abstracts on the 8th Congress of the European Society of Gynecology 10-13 septembre 2009*. Roma, Italia, 2009, p. 241, **(E-book)**.
 - 4.1.4. **СТАВИНСКАЯ, Л.** Изменения гормонального фона у женщин репродуктивного возраста с хроническим вирусным гепатитом в анамнезе. В: *Материалы IV Международного конгресса по репродуктивной медицине*. Москва, Россия, 2010, с.210. ISBN 978-5-94943-071-2.
 - 4.1.5. **СТАВИНСКАЯ, Л., ТАБУЙКА, У., ФРИПТУ, В.** Патогенетические аспекты патологии печени в гинекологической практике. В: *Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*, Москва, Россия, 2012, сс. 360-361. ISBN 978-5-94943-071-2.
 - 4.1.6. **STAVINSKAYA, L.** Application of hormonal contraceptive preparations for patients with liver pathology. In: *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. Book of abstracts of First Global Conference on Contraception, Reproductive and Sexual health*. Copenhagen, Denmark, 2013, vol. 8(1), p. 130. ISSN 1362-5187, **(IF 1.808)**. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13625187.2013.793038>
 - 4.1.7. **STAVINSKAYA, L., TABUICA, U.** The role of chronic liver disease in disorders of the thyroid gland. In: *Book of Abstracts 10th Congress of the European Society of Gynecology 18-21 September 2013*. **Brussels, Belgium, 2013, p. 1179, (E-book)**. <http://www.seq2013.com/pdf/%5Bdigital%5Dseq2013-finalprog.pdf>
 - 4.1.8. **STAVINSKAYA L.** Experience of hormone therapy in the treatment of menstrual dysfunction associated with liver disease. In: *Book of Abstracts 10th Congress of the European Society of Gynecology 18-21 September 2013*. **Brussels, Belgium, 2013, p. 1272, (E-book)**. <http://www.seq2013.com/pdf/%5Bdigital%5Dseq2013-finalprog.pdf>
 - 4.1.9. **STAVINSKAIA, L., FRIPTU, V., DUMBRAVA, V., TABUICA, U.** Hormonal gynecological disorders associated with viral hepatitis. In: *Abstracts from the ISGE World Congress*. Firenze, Italia, 2016, vol. 32(1), p. 97. ISSN: 0951-3590. <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.3109/09513590.2016.1150635?src=getfr>
 - 4.1.10. **STAVINSKAYA, L., Tabuica, U.** Hormone replacement therapy used for correction of menstrual dysfunction associated with liver pathology. In: *Maturitas*. 2017, vol. 100, p.175 ISSN: 0378-5122, **(IF 4,9)** <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.03.193>
 - 4.1.11. **TABUICA, U., STAVINSKAYA, L.** Thyroid disorders associated with chronic liver disease. In: *Maturitas*. 2017, vol. 100, p.160 ISSN: 0378-5122 **(IF 4,9)** <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.03.148>

- 4.1.12. **STAVINSKAYA, L., TABUICA, U., DUMBRAVA, V.** The prevalence of thyroid dysfunction in female patients with chronic hepatic disease. In: *Abstracts book of 12 Congress of The European Society Gynecology*. Barselona, Spain, 2017, p. 6475. <http://www.esg2017.com/wp-content/app/abs/links/text.php?b=1&id=6475>
- 4.1.13. **STAVINSKAIA, L., TABUICA, U.** Experience of hormone therapy in the treatment of menstrual dysfunction associated with chronic viral liver disease. In: *Abstracts book of 13 Congress of the European Society Gynecology*. Vienna, Austria, 2019, <https://esg2019.esgynecology.org/program/>.
- 4.1.14. **STAVINSKAIA, L., TABUICA, U., SAGAIDAC, I.** Aspects of hormonal disorders by pathological uterine bleeding among women of reproductive age with chronic viral hepatic lesion. In: *Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism. Book of abstracts of Gynecological Endocrinology the 19th World Congress*. Firențe, Italia, 2020. vol. 1(1), p. 551. ISSN 2710-2297
<https://gremjournal.com/wp-content/uploads/2020/11/Abstract-Book-GREM.pdf>
- 4.1.15. **STAVINSKAIA, L., SÂRBU, Z., SAGAIDAC, I., TABUICA, U.** Menstrual disorders at young women with metabolic syndrome. In: *Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism. Book of abstracts of Gynecological Endocrinology the 19th World Congress*. Firențe, Italia, 2020, vol. 1(1), p. 406. ISSN 2710-2297
<https://gremjournal.com/wp-content/uploads/2020/11/Abstract-Book-GREM.pdf>
- 4.2. în lucrările conferințelor științifice naționale**
- 4.2.1. **STAVINSKAIA, L., FRIPTU, V.** Studiarea nivelului hormonilor sexuali la femeile de vârstă reproductivă cu hepatite cronice de etiologie virală. In: *Buletin de perinatologie. Materialele Congresului IY al Medicilor Obstetricieni-ginecologi, neonatologi și pediatri din RM*. Chișinău, 2004, nr. 2-3, p. 135. ISSN 1810-5289.
- 4.2.2. **STAVINSKAIA, L.** Utilizarea terapiei hormonale de substituție pentru corecția disfuncțiilor menstruale la pacientele cu patologie hepatică. În: *Buletin de perinatologie. Culegeri de rezumate la al VI-lea Congres Național cu participare Internațională AMOG*. Chișinău, 2018, nr. 3(79), p. 32. ISSN 1810-5289.
- 4.2.3. **STAVINSKAYA, L.** Hormone replacement therapy used for correction of menstrual dysfunction associated with liver pathology. În: *Buletin de perinatologie. Culegeri de rezumate la Al VI-lea Congres Național cu participare Internațională AMOG*. Chișinău, 2018, nr. 3(79), pp. 7-8. ISSN 1810-5289.
- 5. Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții**
- 5.1.1. **STAVINSKAIA, L., FRIPTU, V.** Metodă de tratament a dereglărilor ciclului menstrual asociate cu hepatite virale cronice. Brevet de invenție, N2733 G2 2005.04.30, BOPI nr. 4/2005.
- 5.1.2. **STAVINSKAIA, L., FRIPTU, V., SARBU, Z., TABUICA, U.** Corecția dereglărilor funcției menstruale la paciente cu hepatite cronice virale în Republica Moldova. Adeverința privind înscrierea obiectelor dreptului de autor și ale drepturilor conexe. Seria OȘ nr. 7769 din 05.01.2024 (Eliberat de Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală).
- 5.1.3. **STAVINSKAIA, L., FRIPTU, V., SARBU, Z., TABUICA, U.** Evaluarea principalilor parametri biochimici și caracterizarea profilului hormonal al femeilor cu disfuncții menstruale, paciente cu hepatită cronică virală în republica moldova. Adeverința privind înscrierea obiectelor dreptului de autor și ale drepturilor conexe. Seria OȘ nr. 7777 din 12.02.2024 (Eliberat de Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală).
- 5.1.4. **STAVINSKAIA, L., FRIPTU, V., SARBU, Z., TABUICA, U.** Metoda de optimizare managementului pacientelor cu dereglări menstruale cu patologie hepatică cronică. Certificat de inovator nr. 6127 din 08.09.2023 (eliberat de IP USMF Nicolae Testemițanu).
- 5.1.5. **STAVINSKAIA, L., FRIPTU, V., SARBU, Z., TABUICA, U.** Algoritmul de diagnostic și conduită a pacientelor cu dereglări ale funcției menstruale asociate cu patologia hepatică cronică virală. Certificat de inovator nr. 6152 din 08.09.2023 (eliberat de IP USMF Nicolae Testemițanu).
- 5.1.6. **STAVINSKAIA, L., FRIPTU, V., SARBU, Z., TABUICA, U.** Algoritmul de diagnostic și conduită a pacientelor cu dereglări ale funcției menstruale asociate cu patologia hepatică cronică virală. Certificat de inovator nr. 531 din 16.11.2023 (eliberat de IMSP Institutul Mamei și Copilului).

- **PARTICIPĂRI CU COMUNICĂRI LA FORURI ȘTIINȚIFICE**
- ✓ **internaționale;**
- 1. **STAVINSKAIA, L.,** FRIPTU, V. *The treatment of abnormal uterine bleeding at women with chronic virale hepatitis.* Al IV-lea Congres al Societății române de ginecologie endocrinologică, România, Sinaia, 7-9 mai 2009.
- ✓ **naționale:**
- 2. **STAVINSKAIA, L.,** FRIPTU, V. Studierea nivelului hormonilor sexual la femeile de vârstă reproductivă cu hepatitele cronice de etiologie virală. IY Conferință pe Obstetrică, ginecologie și perinatologie cu participarea internațională, octombrie 2004.
- 3. **STAVINSKAIA, L.** Particularitățile corecției dereglărilor funcției menstruale la femeile cu hepatite cronice virale, Conferința științifică Anuală a USMF, octombrie 2004
- 4. **STAVINSKAIA, L.** Особенности коррекции нарушении менструальной функции у женщин с хроническими вирусными гепатитами. Conferința științifică Anuală a USMF, proclamată de 60 ani de învățământ superior medical în RM, 14-16 octombrie 2005 Chișinău
- 5. **STAVINSKAIA, L.** Aspecte clinice dereglărilor funcției menstruale la paciențele cu hepatite cronice virale și metode de recuperare. Congresul al V-lea de Obstetrică și Ginecologie. Moldova, Chisinau, 7-8 octombrie 2010.
- 6. **STAVINSKAIA, L.** Particularitățile corecției dereglărilor menstruale la paciențele cu patologie hepatică cronică de etiologie virală. *Conferința științifică aniversară, consacrată jubileului de 70 de ani USMF.* Chisinau, 05.10.2015.
- 7. **STAVINSKAIA, L.** Disbalanța hormonală și patologia ficatului. *Conferința științifică cu genericul „Patologia ficatului în practica medicului obstetrician-ginecolog”.* 27.03.2015.
- 8. **STAVINSKAIA, L.** Infertilitatea feminină și patologia inflamatorie a organelor genitale. *Conferința științifică cu genericul «Actualități în reproducere»* 16-17 martie 2016. Ordinul MS RM N104-d din 02.03.2016
- **PARTICIPĂRI CU POSTERE LA FORURI ȘTIINȚIFICE**
- ✓ **internaționale:**
- 9. **STAVINSKAIA, L.** The correction of menstrual abnormalities in patients suffering from chronic viral hepatitis. VIII-th Congress of the European Society of Gynecology. Italy Rome, 10-13 septembrie 2009.
- 10. **STAVINSKAIA, L.** Aspects of pathogenesis of the dysfunctional uterine bleeding in women with chronic viral hepatic lesion. VIII-th Congress of the European Society of Gynecology. Italy Rome, 10-13 septembrie 2009.
- 11. **STAVINSKAYA, L.** Application of hormonal contraceptive preparations for patients with liver pathology. First global conference on contraception, reproductive and sexual health (22 -25 May 2013, Copenhagen, Denmark, May 2013, P067.
- 12. **STAVINSKAIA, L.,** FRIPTU, V., DUMBRAVA, V., TABUICA, U. Hormonal gynaecological disorders associated with viral hepatitis. 17th World Congress of Gynecological Endocrinology. Firenta, Itali. Mart 2-5 2016. Poster P 30.
- 13. **STAVINSKAYA, L.,** TABUICA, U., DUMBRAVA, V. The prevalence of thyroid dysfunction in female patients with chronic hepatic disease. In: Abstracts book of 12 Congress of The European Society Gynecology. Barselona, Spain, 2017, P. 6475.
- 14. **STAVINSKAIA, L.,** TABUICA, U., SAGAIDAC, I. Aspects of hormonal disorders by pathological uterine bleeding among women of reproductive age with chronic viral hepatic lesion. In: Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism. Book of abstracts of Gynecological Endocrinology the 19th World Congress. Firențe, Italia, 2020, P.247
- ✓ **naționale:**
- 15. **STAVINSKAIA, L.** The correction of menstrual disorders in patients with chronic viral hepatitis, Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală 2010, Moldova, Chisinau, 13-15 Octombrie 2010
- 16. **STAVINSKAIA, L.** The aspects of pathogenesis of the uterine bleeding in women with chronic viral lesion of the liver, Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală 2010, Moldova, Chisinau, 13-15 Octombrie 2010
- 17. **STAVINSKAIA, L.** Contraverse în tratamentul disfuncțiilor ovariene la paciențe cu patologia hepatică, Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală 15-17 octombrie 2013

Anexa . Algoritm de conduită a pacientelor cu dereglări ale funcției menstruale asociate cu patologia hepatică cronică virală.



ADNOTARE

Stavinskaia Liudmila

Corecția dereglărilor menstruale la paciențele cu patologie hepatică cronică virală

Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2024

Structura tezei. Lucrarea este expusă pe 165 de pagini de text dactilografiat de bază; constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări; indice bibliografic cu 241 de surse; include 49 de figuri, 17 tabele și 18 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 38 de lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: dereglări ale funcției menstruale, didrogesteron, 17 β -estradiol, hepatită cronică virală, hemoragiile patologice, tratament hormonal, disfuncții ciclului menstrual

Scopul lucrării. Studiarea interrelațiilor dintre dereglările ciclului menstrual și afecțiunile hepatice cronice de etiologia virală la femeile de vârstă fertilă și elaborarea programului de recuperare, orientat spre restabilirea funcției menstruale și reproductive la femeile cu manifestarea acestor dereglări.

Obiectivele cercetării. Studiarea particularităților dereglărilor ciclului menstrual la paciențele de vârstă reproductivă cu afecțiuni hepatice cronice virale. Evidențierea tipurilor și gradului implicării virusurilor hepatice în apariția și manifestarea dereglărilor funcției menstruale. Analiza corelațiilor dintre modificările profilului hormonal și a indicatorilor sindroamelor hepatice de bază de laborator la acest eșantion paciențelor. Analiza eficienței tratamentului aplicat bolnavelor examinate, administrat cu luarea în calcul a devierilor hormonale și clinice, aparute pe fon de afectarea funcției hepatice. Elaborarea unui algoritm de conduită a paciențelor cu dereglări ale funcției menstruale și patologie hepatică cronică virală.

Noutatea și originalitatea științifică. Studiul realizat a elucidat particularitățile dereglărilor menstruale la paciențele de vârstă reproductivă cu patologie hepatică cronică virală. Au fost cercetate mecanismele patogenetice, care contribuie la turbulența funcției menstruale pe fon de persistența a hepatitelor virale, modificării profilul hormonilor sub influența patologiei hepatice cronice. A fost studiată corelația între apariția dereglărilor funcției menstruale și gravitatea afectării funcțiilor hepatice prin sindroame biochimice hepatice și a fost elucidată dependența dintre caracterul dereglărilor și forma etiologică a hepatitei cronice.

Problema științifică importantă soluționată. Au fost elucidate particularitățile dereglărilor funcției menstruale la paciențele de vârstă fertilă apărute pe fon de diferite tipuri de hepatite cronice de etiologie virală, fiind evidențiate particularitățile de diagnostic al patologiei cercetate, ceea ce oferă noi oportunități pentru optimizarea managementului clinic la acest grup de femei.

Semnificația teoretică. Lucrarea, prin rezultatele obținute, scoate în evidență și actualizează datele ce țin de particularitățile apariției disfuncțiilor ciclului menstrual și a evidențiat manifestarea tulburărilor menstruale în dependență de tipul etiologic și gradul implicării virusurilor hepatice.

Valoarea aplicativă. Datele studiului permite de a completa cunoștințele medicilor obstetricieni-ginecologi din punct de vedere al tulburărilor hormonale la paciențele cu patologie hepatică cronică virală. Algoritmul de management propus va reduce semnificativ frecvența tulburărilor menstruale, va contribui la restabilirea funcției de reproducere, va reduce incidența infertilității și va îmbunătăți calitatea vieții la paciențele cu boli hepatice virale cronice.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în procesul didactic la disciplina *Obstetrică și ginecologie* în IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* din Republica Moldova, precum și în activitatea curativă curentă a IMSP Institutul Mamei și Copilului și a IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi*.

АННОТАЦИЯ

Ставинская Людмила

Коррекция нарушений менструального цикла у пациенток с хронической патологией печени вирусной этиологии

Диссертация кандидата медицинских наук. Кишинэу, 2024.

Структура диссертации. Работа представлена на 165 страницах основного текста, состоит из введения, 4 глав, общих выводов, рекомендаций и библиографии из 241 источника, 49 рисунков, 17 таблиц и 18 приложений. По теме диссертации опубликовано 38 научных работ.

Ключевые слова: нарушения менструальной функции, дидрогестерон, 17-β -эстрадиол, хронический вирусный гепатит, аномальные маточные кровотечения, гормональная терапия.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь нарушений менструального цикла и хронических заболеваний печени вирусной этиологии у женщин репродуктивного возраста и разработать план реабилитации, направленный на восстановление менструальной функции.

Задачи исследования: Изучить особенности нарушений менструального цикла у пациенток репродуктивного возраста с хроническими вирусными заболеваниями печени. Анализ корреляций между изменениями гормонального профиля и показателями биохимических синдромов печени у пациенток репродуктивного возраста с нарушениями менструальной функции. Анализ эффективности проводимого лечения обследованных пациенток, назначаемого с учетом гормональных и клинических отклонений, возникающих на фоне нарушения функции печени.

Научная новизна и оригинальность. В ходе исследования выяснены особенности нарушений менструальной функции у пациенток репродуктивного возраста с хроническими гепатитами. Изучены патогенетические механизмы, способствующие нарушению менструальной функции на основе персистенции хронического вирусного гепатита, определены изменения профиля гормонов гипофиза и яичников под влиянием хронической патологии печени. Изучена корреляция между возникновением нарушений менструальной функции и тяжестью основных биохимических синдромов, выяснена зависимость между характером нарушений и этиологической формой гепатита.

Решенная научная проблема заключается в установлении особенностей нарушений менструального цикла у пациенток репродуктивного возраста, возникающих на фоне различных форм хронического вирусного гепатита, и выделены особенности диагностики исследуемой патологии, что предоставляет новые возможности для оптимизации клинического ведения данной группы женщин.

Теоретическая значимость. В работе с помощью полученных результатов освещены и актуализированы данные, касающиеся особенностей возникновения дисфункций менструального цикла, установлены проявления нарушений менструального цикла в зависимости от этиологического типа и степени поражения печени вирусной инфекцией.

Практическая значимость. Данные исследования позволяют дополнить знания акушеров-гинекологов в разделе гормональных нарушений у пациенток с хроническими вирусными заболеваниями печени. Предложенный алгоритм ведения позволит снизить частоту нарушений менструальной функции и повысить качество жизни у пациенток с хроническими вирусными заболеваниями печени.

Внедрение научных результатов. Результаты исследования были внедрены в учебный процесс дисциплины *Акушерство и гинекология* ГМФУ им. Николае Тестемицану РМ, а также в лечебную деятельность ПМСУ Институт Матери и Ребенка и ПМСУ Муниципальная клиническая больница им. Георге Палади.

ANNOTATION

Stavinskaia Liudmila

Correction of menstrual disorders in patients with chronic viral liver disease

PhD thesis in Medical Sciences. Chisinau, 2024

Thesis structure: The thesis is laid out on 165 pages of basic typed text, consisting of an introduction, 4 chapters, general conclusions, recommendations, and a bibliographic index of 241 references, 49 figures, 17 tables, and 18 annexes. The results obtained are published in 38 scientific articles.

Keywords: menstrual function disorders, didrogesteron, 17- β estradiol, chronic viral hepatitis, pathological bleeding, hormonal treatment, menstrual cycle dysfunction.

Purpose of the thesis: To evaluate the interrelationships between menstrual cycle disorders and chronic liver diseases of viral etiology in women of childbearing age and to develop a rehabilitation program aimed at restoring menstrual and reproductive function in women with these disorders.

Objectives of the study: To determine the peculiarities of menstrual cycle disorders in reproductive-age patients with chronic viral liver disease. To highlight the types and degree of involvement of liver viruses in the occurrence and manifestation of menstrual function disorders. Analysis of correlations between changes in hormonal profile and indices of biochemical liver syndromes in reproductive-age patients with menstrual function disorders. Analysis of the effectiveness of the treatment applied to the patients examined, administered with consideration of hormonal and clinical deviations occurring on the basis of liver function impairment. Development of a management algorithm for patients with menstrual function disorders and chronic viral liver disease.

Scientific novelty and originality. The study elucidated the peculiarities of menstrual function disorders in patients of reproductive age with chronic viral liver disease. The pathogenetic mechanisms that contribute to the turbulence of menstrual function on the basis of the persistence of viral etiology hepatitis and the change in the profile of pituitary and ovarian hormones under the influence of chronic liver pathology were investigated. The correlation between the occurrence of menstrual function disorders and pregnancy and liver function impairment by liver biochemical syndromes was studied, and the dependence between the character of the disorders and the etiological form of chronic hepatitis was elucidated.

The important scientific problem solved. The peculiarities of menstrual function disorders in patients of reproductive age with different types of chronic viral hepatitis were elucidated, and the diagnostic peculiarities of the investigated pathology were highlighted, which provides new opportunities for optimizing clinical management in this group of women.

Theoretical significance. The work, through the results obtained, highlights and updates the data related to the peculiarities of the occurrence of menstrual cycle dysfunctions and highlights the manifestation of menstrual disorders depending on the etiological type and degree of involvement of liver viruses.

Applicative value. The data of the study allow for the completion of the knowledge of obstetricians and gynecologists in terms of hormonal disorders in patients with chronic viral liver disease. The application of the management algorithm will considerably reduce the frequency of menstrual function disorders, favor the restoration of reproductive function, and decrease the frequency of complications during pregnancy and childbirth in patients with chronic viral liver disease.

Implementation of scientific results. The study results were implemented in the teaching process of the Department of Obstetrics and Gynecology of *Nicolae Testemitanu* PI SUMPh, as well as in the curative activities of PMI Mother and Child Institute and PMI *Gheorghe Paladi* Municipal Clinical Hospital.

STAVINSKAIA LIUDMILA

**CORECȚIA DEREGLĂRILOR MENSTRUALE LA
PACIENTELE CU PATOLOGIE HEPATICĂ CRONICĂ VIRALĂ**

321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 18.03.2024
Hârtie ofset. Tipar digital.
Coli de tipar.: 2,0

Formatul hârtiei: 60x84 1/16
Tiraj 60 ex.
Comanda nr. 353

Tipografia „Sibis-Grafica SRL”
m.Chișinău, bd. C.Negruzzi 2/6 of.2
Tel.: 022-27-48-19