

Liudmila Stavinskaia
**MANAGEMENTUL PACIENTELOR CU DEREGLĂRI ALE FUNCȚIEI MENSTRUALE CONDIȚIONATE
DE HEPATITE CRONICE VIRALE**

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF
(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernețchi)

SUMMARY

MANAGEMENT OF MENSTRUAL DISORDERS CAUSED BY THE CRONIC VIRALE HEPATIC LESION

Keywords: menstrual disorders, viral chronic hepatitis, hormonal dysfunctions, didrogesteron, femoston.

In the present study, we considered the results of the menstrual disorders treatment of 80 patients, accidentally selected out of a total of 319 patients suffering from viral chronic hepatitis. The selection of the hormonal preparation was made depending on the menstrual disorders, hormonal profile and results of the genitals ultrasonography. The results of the study after 6 months from the beginning of the treatment showed that the selection of the method for correcting menstrual irregularities depends of the degree of the viral hepatitis activity and length of these abnormalities. Duphaston is the selected preparation for correcting the menstrual function at women with the minimum and moderate hepatitis activity degree, favouring the quick recovery of the menstrual cycle in 82.6% of cases. Femoston is recommended for the recovery of serious hormonal dysfunctions, caused by the acute condition of the B or C chronic hepatitis or B+D mixed hepatitis, moderate or severe forms. The high efficiency of the Femoston therapy was observed in 67.74% of cases [RI=0,51; IC=0,34±0,098; X²=5,02(p<0,05)].

The clinical researches showed the lack of adverse effects of the Femoston and Duphaston therapies over the metabolism of glucides, lipids and hepatic function, which is important for the long-term administration of preparations on the background of a chronic hepatic disease.

РЕЗЮМЕ

**ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ,
ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ**

Ключевые слова: нарушения менструальной функции, вирусные гепатиты, гормональный дисбаланс, дидрогестерон, фемостон.

Представлена методика и результаты ведения 80 пациенток с нарушениями менструальной функции, обусловленными хроническими гепатитами вирусной этиологии, отобранных методом случайной выборки из общего числа (n=319) женщин репродуктивного возраста. При выборе метода коррекции нарушений менструальной функции следует руководствоваться степенью активности вирусного гепатита, характером и длительностью течения этих нарушений, а также показателями гормонального профиля и результатами ультразвукового исследования органов малого таза. Лечение предпочтительно начинать с базисной терапии с использованием гепатопротекторов с целью оптимальной компенсации заболевания. Квалифицированное ведение данной категории больных позволяет нормализовать нарушения МЦ без использования гормональной терапии у 34,61 % пациентов с гепатитом минимальной и умеренной степенями активности. Дюфастон (дидрогестерон) является препаратом выбора для регуляции ритма менструации у женщин с гепатитами минимальной и умеренной степени активности. На фоне его применения было установлено быстрое восстановление полноценного МЦ у 82,06% больных. Оценка результатов гормонального лечения показала эффективность применения препарата Дюфастон в коррекции нарушения МФ у пациенток с сохраненным, но укороченным циклом, олигоменореей, снижая частоту НМЦ на 52% по отношению к традиционной терапии гепатопротекторами. (RR=24,6%; IC=0,52±0,098; X² =15,66(p<0,001), PRE=0,09). Фемостон является эффективным препаратом для коррекции глубоких гормональных нарушений вызванных обострением хронического гепатита В или С тяжелой степени активности или сочетанием гепатита В+Д умеренной или тяжелой форм, проявляющихся гипоменструальным синдромом либо аменореей, с последующими мено-метрорагиями, на фоне гипоэстрогении и гипопрогестеронемии. Позитивное влияние проводимой терапии отмечено у 67,74% больных (RR=0,51; IC=0,34±0,098; X²=5,02(p<0,05). В исследовании не выявлено существенных изменений показателей функции печени на фоне гормонотерапии препаратами Дюфастон и Фемостон. Однако, корректирующую гормональную терапию необходимо проводить на фоне поддерживающей гепатопротективной терапии.

Ciclul menstrual adecvat este unul din indicatorii principali ai stării sănătății femeii. Cauzele tulburărilor ciclului menstrual pot fi diverse, iar mecanismul apariției acestor anomalii poate varia considerabil în funcție de nivelul la care s-a produs dereglarea neurohormonală cea mai importantă. Aceiași factori etiologici, în diverse situații patogenetice, pot provoca fie hemoragii uterine patologice, fie, în alte cazuri, amenoree.

Problema hepatitei virale și a dereglărilor ciclului menstrual ce le condiționează, rămâne actuală, fiind determinată de incidența înaltă și de severitatea tulburărilor fiziopatologice caracteristice acestei asocieri. Hepatita virală constituie o problemă serioasă de sănătate atât pe plan mondial, cât și pe plan național. În lume, afecțiunile hepatice ocupă un loc important printre cauzele incapacității de muncă și ale mortalității. Mai mult, se constată o tendință de creștere a incidenței patologiilor hepatice, în special a hepatitelor virale, care anual afectează circa 1 mln de locuitori ai planetei.

În prezent, în lume există peste 350 mln. de purtători ai virusului HBV și aproximativ 200 mln de purtători ai HCV. Conform datelor OMS, numărul femeilor de vârstă reproductivă care suferă de hepatită virală B constituie circa 50 mln. De asemenea, 1 % din populația globului este infectată cu virusul hepatitei C [4, 16]. Cronicizarea procesului are loc în 50-80% din cazuri, în majoritatea acestora fiind vorba de hepatita activă sau de ciroza hepatică. O evoluție mai gravă și un procent mai înalt de cronicizare se constată în cazul asocierii virusurilor B și D, 11,6% din populația Europei fiind purtători ai acestor virusuri și 4,7% din populația Rusiei (CSI) ai antigenului HBs. Aceste date vorbesc despre o răspândire relativ înaltă a afecțiunii.

Republica Moldova este considerată o zonă hiperendemică în ceea ce privește hepatitele: 9% din populație sunt purtători ai antigenului HBs, iar hepatita C reprezintă 30% din totalitatea hepatitelor virale cronice (1,5-5 % din populație). Actul social al afecțiunilor hepatice impune necesitatea studierii intense a acestora.

Ficatul reprezintă unul dintre cele mai importante organe, care menține homeostazia organismului, răspunde de reglarea proceselor metabolice în conformitate cu semnalele neuroreflexe și umorale. Au fost publicate date convingătoare care atestă rolul activ al ficatului în menținerea homeostaziei hormonale [2, 12, 18, 19].

Este cunoscut mecanismul de inactivare a estrogenilor prin interconversia cu ajutorul unor enzime hepatice [15, 19]. Ficatul intervine în procesul de conjugare a estrogenilor, cu formarea produșilor solubili [8]. Metabolismul estrogenilor este supus însă, în anumite condiții, și unui proces de reactivare, ficatul fiind capabil, printr-un proces de rehidrogenare, să realizeze sinteza estradiolului. Reactivarea estradiolului precum și conversia metabolică a estronei în estriol pot să aibă loc numai în prezența progesteronului. Estradiolul se găsește în plasmă sub o formă liberă, care constituie

fracțiunea activă a hormonului, și sub o formă legată de o globulină plasmatică- SHBG (*sex steroid binding globuline*)[12,17]. Această globulină este sintetizată în ficat, sub influența hormonilor estrogeni naturali, etinilestradiolului și a hormonilor tiroidieni. Afecțiunile hepatice, prin deficitul de sinteză hepatică de SHBG și de glicuroconjugare, determină, la o rată de secreție normală de estradiol, manifestări de hiperestrogenemie la femei [5, 8, 10, 17]. În legătură cu rolul menționat al ficatului, unul din simptomele insuficienței sale funcționale sunt modificările hormonale, sub aspectul dereglărilor de ciclu menstrual, manifestate prin amenoree și hipermenoree, meno- și metroragii [7,11,14].

În pofida faptului că în prezent există lucrări ce elucidează hepatita virală și schimbările hormonale (T. Libova, Fredberg et Engel, Grun R, Cruetz, Longcope C. et Simmons), influența hepatitei virale asupra ciclului menstrual feminin nu este studiată pe deplin. Rămân puțin cercetate structura acestei patologii și dependența dereglărilor funcției menstruale de severitatea bolii și a manifestărilor sale biochimice. Nesoluționată este problema reglării optime a ciclului menstrual la femeile cu hepatită cronică și aspectul privind termenul de restabilire a funcției reproductive în diverse încercări de terapie a acestei patologii severe [6, 9, 13, 20].

Scopul studiului a fost cercetarea efectului și alcătuirea schemelor optime de tratament al dereglărilor funcției menstruale apărute pe fond de hepatită cronică virală, a influenței terapiei hormonale asupra evoluției maladiei de bază și evaluarea indicatorilor biochimici ai funcției hepatice.

Material și metode. S-a efectuat un studiu prospectiv controlat randomizat. Au fost cercetate rezultatele tratamentului a 80 de paciente, alese aleator din totalul de 319 bolnave cu hepatită cronică virală, internate în decursul a 2 ani în secțiile de hepatologie ale SCR din orașul Chișinău. Pacientele s-au selecționat pe baza unei anchete special elaborate. Criteriile de includere a lor în studiu au fost: vârsta între 18-40 de ani, prezența în anamneză a dereglărilor ciclului menstrual, lipsa patologiei organelor bazinului mic, a patologiei endocrine asociate. Forma etiologică a hepatitei virale s-a identificat cu ajutorul marcherilor serologici. Activitatea hepatitei a fost stabilită 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 AIE (pentru confirmarea metabolismului hormonilor sexuali – estradiol, progesteron și hormoni hipofizari – FSH, LH, Prolactină). 15 femei sănătoase de vârstă reproductivă cu ciclul menstrual regulat și cu fertilitatea păstrată au constituit grupul de control.

Pacientele selectate au fost divizate în trei subgrupuri în funcție de metoda tratamentului aplicat. Către momentul cercetărilor, toate pacientele au primit o

terapie de bază a hepatitei virale (tratament de detoxicare, imunomodulator, vitaminoterapie). Paciențele din primul subgrup au urmat un tratament tradițional hepatoprotector (Ursofalk), cele din subgrupele 2 și 3 - un tratament hormonal (Duphaston sau Femoston) pe fondul tratamentului hepatoprotector. Alegerea preparatului hormonal s-a efectuat în funcție de dereglările ciclului menstrual și ținând cont de profilul hormonal și rezultatele ultrasonografiei organelor bazinului mic. Analiza comparativă a rezultatelor tratamentului s-a efectuat peste 6 luni de la debutul tratamentului. Drept indici pentru aprecierea eficacității tratamentului au servit succesul clinic al tratamentului, indicii biochimici ai sângelui, probele hepatice, restabilirea ciclului menstrual, temperatura

bazală, concentrația serică de E2 și progesteron.

Rezultatele au fost prelucrate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice Microsoft Excel. Autenticitatea diferențelor parametrilor dintre grupurile și subgrupurile de paciente s-a apreciat pe baza criteriului Pierson (X^2), cu o probabilitate de cel puțin 95% ($p < 0.05$), pe baza riscului relativ (RR) și a intervalului de încredere.

Rezultate și discuții. Dintre formele etiologice depistate în lotul studiat, prevalența maximă a înregistrat-o o hepatita cronică virală B, care a constituit 30%, iar dintre formele evolutive cea mai frecventă a fost forma moderat activă - 38,75%. Distribuția formelor etiologice și evolutive de hepatită cronică este reflectată în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților în funcție de gradul activității și de forma etiologică a hepatitei cronice

Hepatită cronică	Forma minimal activă	Forma moderat activă	Forma sever activă	În total
Tip B	10	5	9	24 (30%)
Tip B+C	8	5	1	14(17,5%)
Tip B+D	5	10	10	25(31,35%)
Tip C	5	11	1	17 (21,25%)
<i>În total</i>	28 (35%)	31(38,75%)	21 (26,25%)	80

Astfel, s-a stabilit preponderența netă a hepatitei virale B (78,85%), cu forma sever activă a hepatitei B și B+D (23,75%).

Vârsta bolnavelor a variat între 18-40 de ani, în medie fiind de 26,0±5 ani. Vârsta la menarhă în primul subgrup a fost cuprinsă între 11-16 ani, constituind în medie 12,9±0,4 ani și fiind asemănătoare cu cea din subgrupurile 1 și 2 (12,6 ±0,3 ani).

Ciclul menstrual s-a menținut regulat numai la 12,5% din femeile cu hepatită virală B, la 11,76 % din femeile cu hepatită C și la 7,14 % din femeile cu forme mixte de hepatită (*tab. 2*). În 80-92% din cazuri, dereglările ciclului menstrual s-au manifestat prin anovulație și au fost mai pronunțate la bolnavele cu hepatită virală C și la cele cu forme mixte de hepatită.

Tabelul 2

Dereglările funcției menstruale la pacientele incluse în studiu în funcție de tipul HV

Tipul de hepatitei	Nr pacientelor	Ciclu menstrual regulat	Dereglările ciclului menstrual		
			Amenoree	Sindrom hipomenstrual	Sindrom hipermenstrual
Tip B	n=24	3(12,5%)	14(58,3%)	7(29,16%)	-
Tip B+C	n=14	1(7,14%)	8(57,14%)	4(28,58%)	1(7,14%)
Tip B+D	n=25	-	23(92%)	-	2(8%)
Tip C	n=17	2(11,76%)	9(52,94%)	6(35,3%)	-
<i>În total</i>	n=80	6(7,5%)	54 (67,5 %)	17 (22,6%)	3(2,4%)

Apreciind starea funcției hepatice în diverse forme de hepatită virală, menționăm schimbări accentuate ale indicilor examinați. Aceasta se referă la majoritatea caracteristicilor cercetate.

Tabelul 3

Caracteristica analizelor de baza ale ficatului la bolnavele cu hepatită virală la începutul studiului

Indici	Lotul de control	Loturi de studiu					
		Hepatita B		Hepatita B+D		Hepatita B+C	Hepatita C
Repartizarea pacienților	n=15	n=15	n=9	n=15	n=10	n=13	n=16
Activitatea hepatitei	Normală	Minimă și medie	Gravă	Minimă și medie	Gravă	Minimă și medie	Minimă și medie

Bilirubină, mmol/l	18,20±0,91	64,4±6,7***	200,0±10,8***	218,0±13,9***	267,1±17,0***	283,5±19,2***	37,8±5,4***
ALAT, mmol/l	0,57±0,05	12,5±0,8	18,8±1,4***	22,9±1,6***	39,2±1,5***	41,5±2,9***	26,4±1,3***
ASAT, mmol/l	0,69±0,14	4,00±0,11***	5,60±0,12***	5,91±0,18***	7,05±0,22***	7,70±0,57***	6,02±0,15***
Proba timol, Un	2,12±0,70	6,80±0,20***	7,60±0,23***	8,90±0,33***	8,00±0,53***	9,71±0,58***	7,6±0,24***
Fosfatază alcalină, Un/l	80,80±14,31	26,50±1,59**	28,70±1,55**	27,81±1,33**	27,59±1,20**	25,96±4,9**	28,74±1,21**
Protrombină	91,25±2,73	72,80±1,36***	74,30±1,32***	70,00±1,01***	72,70±1,08***	72,75±1,02***	73,85±1,04***
Proteina totală, g/l	74,14±3,40	62,40±1,22**	60,00±1,26**	60,00±1,48**	62,92±1,60**	62,59±1,87**	61,6±1,52**
Albumină, g/%	61,76±1,35	40,30±1,82***	40,00±1,90***	42,00±2,22***	40,79±2,20***	40,26±2,41***	41,03±2,21***
Globulină, g/%	38,24±1,35	60,40±1,22***	61,80±1,20***	58,20±1,11***	60,21±2,20***	60,74±2,41***	59,43±1,32***
Glucoză, mmol/l	4,52±0,31	4,20±0,20	4,40±0,40	3,90±0,12	4,10±0,50	4,20±0,35	4,38±0,5
Uree, mmol/l	5,95±1,21	3,50±0,83	3,23±0,96	3,98±0,71	3,61±0,58	3,60±0,76	4,02±0,68
Colesterol, mmol/l	4,78±0,56	2,90±0,33**	2,80±0,32**	2,60±0,21**	3,02±0,25**	2,91±0,30**	3,1±0,22**
LPDJ, Un	503,9±46,7	257,0±23,6***	190,0±15,4***	195,0±25,3***	200,0±28,3***	189,0±32,1***	213,4±26,1***

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ în comparație cu grupul de control

Nivelul bilirubinei la pacientele cu hepatită B a constat a fi mărit de 3 ori, comparativ cu grupul de control, iar la pacientele cu forme mixte de hepatită - mai mult de 10 ori. S-a observat un nivel înalt al transaminazelor, de la 10 până la 40 de ori, mai ales în hepatitele mixte B+D. Era redus considerabil nivelul fosfatazei alcaline (27,81 + 1,3 Un/l), al protrombinei, proteinei generale, albuminei. Se observă creșterea globulinelor. Aceleași schimbări le-am constatat și pentru colesterol (până la 2,60±0,21 mmol/l și LPDJ (195,0 ± 25,3 Un), care avea valori reduse la bolnavele cu toate tipurile de hepatită. Analiza datelor obținute demonstrează dependența dereglărilor constatate de tipul și nivelul hepatitei. Așadar, indicele bilirubinei și aminotransferazelor este maxim în formele mixte de hepatită B+D și B+C. Vom menționa, că formele grave de HV sunt însoțite de creșterea considerabilă a acestor indici în comparație cu grupul de control. Nivelul celorlalți indicatori, depinde preponderent de gravitatea hepatitei și nu de forma ei.

Datele prezentate vorbesc despre dereglarea funcțiilor hepatice de detoxifiere (nivelul bilirubinei), sintetice (micșorarea nivelurilor albuminei și protrom-

binei) și enzimatică (creșterea transaminazelor). De asemenea, sunt importante tulburările grave în sinteza globulinelor și metabolismul lipidelor, care participă neconținut la biosinteza hormonilor steroizi și a progesteronului, precum și la transportarea lor.

La examenul ecografic al uterului la bolnavele incluse în studiu nu s-au depistat abateri semnificative de la valorile normale.

În cadrul examenului ultrasonografic s-a constatat o diminuare a M-eco, apreciată la a 13-a zi a ciclului menstrual până la 4,0±0,9 mm la pacientele cu hepatită B, până la 3,0±1,1 mm la cele cu hepatită C și 3,2±0,8 mm la cele cu forme mixte ale hepatitelor. În grupul de control grosimea endometrului în această perioadă a fost de 10,0±0,9 mm. Examenul ecografic al ovarelor a descoperit existența unei multitudini de foliculi mici, cu diametrul de 3-4 mm, lipsa foliculului dominant și a corpului galben la majoritatea bolnavelor cu hepatită virală. Datele cercetărilor ultrasonografice ale organelor bazinului mic au fost comparate cu nivelul gonadotropinelor și al hormonilor ovarieni. Rezultatele cercetărilor hormonale sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 4

Rezultatele examenului ultrasonografic al uterului la femeile cu HV, până la tratament

Indice	Loturile Lotul de control	Loturile de studiu					
		Hepatitis B		Hepatitis B+D		Hepatitis B+C	Hepatitis C
Activitate	Normală	Minimă și medie	Gravă	Minimă și medie	Gravă	Minimă și medie	Minimă și medie
	n=15	n=15	n=15	n=9	n=15	n=10	n=13
Lungime, mm	72±12,0	76±12,0	74±11,0	70±12,0	72±12,0	72±13,0	71±12,0
Lățime, mm	23±10,0	21±10,0	22±10,0	23±13,0	22±10,0	22±10,0	23±12,0
Grosime, mm	35±21,0	33±15,0	35±11,0	34±10,0	33±10,0	34±10,0	33±11,0
Ecostructura	omogenă	omogenă	omogenă	omogenă	omogenă	omogenă	omogenă
Ecogenitatea	neschimbată	neschimbată	neschimbata	neschimbata	neschimbata	neschimbata	neschimbata
M-eco, mm	10,0±0,9	4,0±0,9 ***	4,2±0,5 ***	3,0±1,1 ***	3,2±1,1 ***	3,2±0,8 ***	3,0±0,8 ***

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ în comparație cu grupul de control

Tabelul 5

Corelația valorilor hormonilor hipofizari în funcție de tipul hepatitei

Hormonii	Valori normale N=15	Tip B	Tip B+C	Tip B+D	Tip C
		N=24	N=14	N=25	N=17
FSH, mME/ml	6,5± 0,33	6,7 ± 0,28	6,62 ± 0,3	6,8±0,26	6,44± 0,29
LH, mME/ml	2,68 ±0,16	2,7 ± 0,07	2,7± 0,08	2,84±0,07	2,49± 0,03
PRL, ng/ml	428,7± 70,4	499,8 ±39,4*	505,3±46,3*	586±23,86*	449,8± 21,9*

* $p < 0,05$ în comparație cu grupul de control

Până la tratament, în toate tipurile de hepatită, nu s-au evidențiat divergențe statistice veridice, comparativ cu grupul de control, în ceea ce privește nivelurile plasmatice ale FSH și LH. În majoritatea cazurilor s-au înregistrat însă niveluri înalte de prolactină.

Analiza detaliată a profilului hormonal al pacienților examinate reflectă un spectru larg de variații

individuale ale conținutului de estradiol (de la 70,3 la 670 nmol/l) și de progesteron (de la 1,42 la 5,5 nmol/l). Hipoestrogenemia predomină la bolnavele cu HBV forma gravă și la cele cu forme etiologice mixte. Concentrația de progesteron a variat de la 1,42 la 7,42 nmol/l la 67,5% (54) din paciente, ceea ce indică o hipoprogesteronemie esențială (tab. 6).

Tabelul 6

Concentrația plasmatică de estradiol și progesteron (până la tratament)

Parametri	Faza ciclului	Valori normale	Nr de cazuri	Valoare minimă	Nr de cazuri	Valoare maximă
Estradiol, nmol/l	Foliculară	0,17±0,01	17 (24,28%)	0,21±0,026***	9 (12,85%)	0,46±0,03**
	Luteinică	0,51±0,007	28 (40%)	0,58±0,06**	12 (17,14%)	0,67±0,005***
Progesteron nmol/l	Foliculară	1,59±0,3	13 (18,57%)	1,12±0,2*	4 (10%)	1,49±0,3*
	Luteinică	29,6±5,8	32 (45,71%)	18,7±3,6*	9 (22,5%)	23,4±3,2*

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ în comparație cu grupul de control.

Rezultatele studiului prezent atestă dereglări grave ale tuturor funcțiilor hepatice la pacientele cu hepatită virală și repercusiunea directă a lor asupra țesutului ovarian, ceea ce duce la perturbări în biosinteza hormonilor ovarieni și, respectiv, la dereglări ale ciclului menstrual.

Administrarea tratamentului tradițional hepatoprotector în lotul I (N-26) a permis ameliorarea la maxim

a funcției hepatice deja după șase luni de tratament, urmărindu-se o dinamică satisfăcătoare a indicatorilor biochimici (tab. 7).

După șase luni de la debutul tratamentului, frecvența hemoragiilor aciclice s-a redus, remarcându-se un ciclu menstrual regulat la 32% din bolnave. Nu a fost constatată însă o dinamică pozitivă a modificărilor ecografice ale organelor bazinului mic. La toate

pacientele s-a observat o grosime mică a endometru- lui. În ovare s-au evidențiat foliculi atretici, absența foliculului dominant. Concentrația gonadotropine- lor la trei luni de tratament hepatoprotector, a rămas neschimbată și corespundea nivelului atestat în gru- pul de control. S-a înregistrat o majorare neveridică a estradiolului în prima fază a ciclului menstrual (la

pacientele cu hepatită B nivelul estradiolului atingea $89,7 \pm 13,1$ nmol/l, la cele cu hepatită C - $82,5 \pm 9,8$ nmol/l și la cele cu hepatite mixte $81,4 \pm 6,3$ nmol/l), iar nivelul progesteronului a rămas scăzut comparativ cu grupul de control ($5,55 \pm 2,20$ nmol/l la hepatita C; $5,86 \pm 1,86$ nmol/l la hepatita B+C).

Tabelul 7

Indicatorii de baza ai funcției ficatului după 6 luni de la începutul tratamentului hepatoprotector în lotul I (N-26)

Indici	Lot de control	Tip B	Tip C	Tip B+C,B+D
	n=15	n=8	n=6	n=12
Bilirubină mcmol/l	18,20+0,91	17,80+1,25	24,60+0,50***	28,47+0,28***
ALAT, mmol/l	0,57+0,05	0,50+0,04	4,56+0,15***	6,54+0,08***
ASAT, mmol/l	0,69+0,14	0,57+0,07	1,64±0,06***	3,58+0,07***
Pr. Timol, Un	2,12+0,70	1,37+0,24	1,95+0,40	2,22+0,24
Fosfataza alcal, Un/l	80,80+14,31	55,27+3,58	45,90±2,33*	37,40+5,01**
Protrombină, %	91,25+2,73	90,50+0,21	96,50+0,91	96,00+0,99
Prot. gener, g/l	74,14+3,40	60,80+1,66**	61,50±1,50**	60,70+1,43**
Albumine, g/%	61,76+1,35	54,50+0,51***	46,20+0,76***	42,00+0,35***
Globuline, g/%	38,24+0,93	48,40+0,93***	52,50+0,90***	56,80+0,48***
Colesterol, mmol/l	4,78+0,56	3,70±0,11	2,46+0,17**	2,21+0,23***

*p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001 în comparație cu grupul de control

În lotul II (N-23), corecția dereglărilor menstruale s-a efectuat cu preparatul Duphaston (didrogesteron), câte 10 mg de 2 ori pe zi din ziua a 14-a până în ziua a 28-a a ciclului menstrual. La pacientele din acest lot se notau următoarele dereglări ale ciclului menstrual: oligomenoree cu opsomenoree la 12 paciente (52,17%), hipomenoree cu insuficiența accentuată a fazei luteinice la 39,13% (9) bolnave, proiomenoree la 8,7% bolnave. Analiza clinică a eficacității tratamentului cu Duphaston a evidențiat următoarele: spre sfârșitul a șase luni de tratament, la 11 paciente (47,82%) s-a remarcat restabilirea regularității CM, deși anovulator la 8 bolnave (34,78%), valorile temperaturii bazale și nivelul seric mărit al progesteronului reflectau un ciclu menstrual bis-fazic. Oligomenoreea a persistat la doar 4 paciente cu forme mixte grave ale hepatitei.

În lotul III, corecția dereglărilor CM s-a efectuat conform schemei elaborate, utilizând preparatul combinat Femoston, cu adăugarea din ziua a 14-a până în ziua a 28-a a ciclului a 10 mg de Duphaston, pe fond de tratament hepatoprotector (Ursolfalk). În acest subgrup, la 28 de bolnave (90,3%) s-a atestat amenoree de durată diversă, la 3 paciente s-a descoperit sindromul hipomenstrual. Nivelul seric bazal al estradiolului la 90% din bolnavele grupului prezentat a fost veridic scăzut, constituind în medie $70,3 \pm 6,7$ nmol/l. În ceea ce privește nivelul progesteronului, s-a evidențiat o scădere importantă a acestuia până la $1,42 \pm 0,84$ nmol/l. Nivelul gonadotropinelor nu se deosebea veridic de nivelul lor în grupul de control, cu excepția

prolactinei, al cărei conținut depășea aproximativ de 2 ori valorile normale și constituia $586 \pm 23,86$ ng/ml ($p < 0,05$).

Efectul pozitiv după tratamentul hormonal combinat Femoston+Duphaston al pacientelor din lotul III, timp de 6 luni, a fost înregistrat la 67,74% din bolnave. CM regulat a fost constatat la 2/3 din paciente, la celelalte s-au înregistrat hemoragii aciclice (fig. 1).

S-a evidențiat dinamica satisfăcătoare a modificărilor ecografice ale organelor bazinului mic. Era prezintă o tendință de îngroșare a endometruului în faza foliculară tardivă. S-a constatat creșterea concentra-

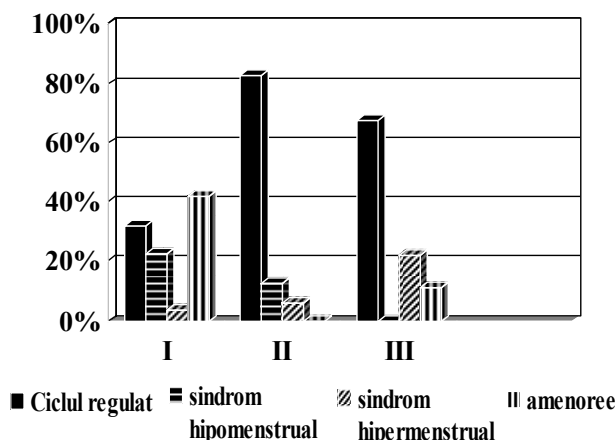


Fig. 1 Caracteristica funcției menstruale în funcție de tratamentul aplicat, pe loturi

ției de estradiol, dar fără atingerea valorilor normale ($M=120,2\pm 5,9$ nmol/l). Nivelul progesteronului a prezentat, de asemenea, o tendință de creștere, atingând în medie $8,8\pm 2,9$ nmol/l.

Pe fond de tratament hormonal combinat Femoston+Duphaston nu s-au observat schimbări esențiale ale parametrilor funcției hepatice. Nivelul transaminazelor a avut tendință de a se mări la debutul trata-

mentului, dar a revenit la valorile inițiale după administrarea hepatoprotectoarelor 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 din literatura de specialitate. Valorile indicatorilor de bază ai funcției ficatului pe fond de terapie hormonală în loturile II și III sunt prezentate în tabelul 9.

Tabelul 8

Rezultatele comparative ale eficacității tratamentului pe loturi

<i>Criteriile de apreciere a eficacității</i>	<i>LOTUL I</i>	<i>LOTUL II</i>	<i>LOTUL III</i>
Parametrii funcției hepatice	+++	++	++
Ciclul menstrual regulat	32%	47,8%	67,7%
Dereglări ale ciclului menstrual	68%	52,2%	32,3%
M-eco al endometrului la a 13-a zi a ciclului	8-9 mm	11-13 mm	12-14 mm
Ciclul menstrual ovulator	-	+ (34,8%)	+ (37,7%)

Tabelul 9

Indicatorii de bază ai funcției hepatice după 6 luni de la începutul administrării terapiei combinate în loturile II și III

<i>Indicele</i>	<i>Lotul de control n=15</i>	<i>Loturile de studiu</i>		
		<i>Lotul I n=26</i>	<i>Lotul II n=23</i>	<i>Lotul III n=31</i>
Fosfataza alcal, Un/l	80,80±14,31	85,38±6,94**	89,43±5,06*	90,00±5,81**
Protrombină, %	91,25±2,73	90,76±1,19**	90,01±1,99**	90,32±2,02*
Prot. generală, g/l	74,14±3,40	76,55±1,80**	72,86±1,62**	66,28±1,43**
Albumină, g%	61,76±1,35	61,49±1,67***	60,04±1,55***	61,16±0,94***
Globuline, g/%	38,24±1,35	38,31±0,67***	32,99±0,99***	38,84±0,94***
Glucoză, mmol/l	4,52±0,31	4,53±0,11*	4,55±0,12*	4,70±0,20**
Uree, mmol/l	5,95±2,21	5,73±0,35*	5,99±0,33**	5,37±0,43**
Colesterol, mmol/l	4,78±0,56	4,74±0,23	4,51±0,23	4,54±0,38
LPDJ, Un	503,96±46,72	516,6±29,2*	526,7±25,7*	546,5±32,2*

$p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$ în comparație cu lotul de control

Cercetările clinice au demonstrat lipsa efectelor nedorite ale Femostonului și Duphastonului asupra metabolismului glucidelor, lipidelor și a funcției hepatice, ceea ce este important în cazul administrării îndelungate a preparatelor pe fondul unei patologii hepatice cronice. Rezultatele obținute demonstrează o îmbunătățire treptată a funcției hepatice, în paralel cu normalizarea funcției ovariene. În același timp, o serie din parametrii funcționali rămân departe de valorile normale. Acest fapt impune necesitatea continuării tratamentului de bază și realizarea tratamentului hormonal ciclic de reabilitare pentru o perioadă de timp mai îndelungată.

După analiza individuală a pacientelor la care tratamentul hormonal ciclic a fost fără efect, s-au evidențiat progresia bolii de bază, replicarea virusului, creșterea transaminazelor, ceea ce indică necesitatea

tratamentului specific antiviral pentru compensarea afecțiunii de bază.

Concluzii

1. Alegerea metodei de corecție a dereglărilor funcției menstruale depinde de gradul activității hepatice virale și de durata acestor dereglări.

2. Pentru compensarea optimală a bolii, tratamentul ar trebui să deuteze cu administrarea remediilor hepatoprotectoare de bază. Conduita adecvată permite redresarea dereglărilor funcției menstruale fără utilizarea tratamentului hormonal la 34,61% din pacientele cu hepatită cu activitate minimă sau moderată.

3. Duphastonul reprezintă preparatul de elecție pentru reglarea funcției menstruale la pacientele cu hepatită cu grad minim și moderat de activitate, favorizând restabilirea rapidă a ciclului menstrual în

82,6% cazuri, în lipsa acțiunii negative asupra transaminazelor hepatice și a metabolismului lipidic.

3. Femostonul este un remediu indicat pentru redresarea dereglărilor hormonale grave provocate de acutizarea hepatitei cronice B sau C sau de hepatita mixtă B+D forma moderată sau gravă. Eficacitatea înaltă a terapiei cu Femoston a fost observată la 67,74% de bolnave [RR=0,51; IC=0,34±0,098; X²=5,02(p<0,05)].

5. Evoluția hepatitei a rămas stabilă, nefiind evidențiate schimbări ale parametrilor funcției hepatice pe fondul tratamentului hormonal ciclic cu Duphaston și Femoston.

Bibliografie

1. Bulijescu L, *Bolile ficatului*, vol 1, 1981, Ed. Medicală, București, pp.121-129.

2. Carr BR, *Disorders of the ovary and reproductive tract*. In Williams' Textbook of Endocrinology 8-th ed I.D. Wilson DW Foster Philadelphia, 1992, pp. 733-798.

3. Copeland L.D., *Textbook of Gynecology* W.B.Sanders, Philadelphia, 1993.

4. EASL *International Congress Conference on Hepatitis C. Consensus Statement*// J. Hepatol, 1999, vol. 31 (Suppl.1), pp.3-8.

5. Granger R., *Changes in unbound sex steroids and SGBG capacity during oral and vaginal progesterone administration* AM J.Obste.Gynecol, 144:578, 1982.

6. Grun R., *Growth hormone in females with liver cirrhosis*. Z Gastroenterol, 1989 Jun; 27 (6):331-4.

7. Jabiry-Zieniewicz Z, Wiczynska-Zajac A, Cyganek A, Marianowski L., *Menstrual abnormalities in women with biliary cirrhosis treated with liver transplantation*. Ginekol Pol., 2001, Dec;72(12A):1513-7.

8. Jonson PI, *Sex hormones and the liver*. Clin.Sci., 1984; 66:39.

9. Krawczuk G., *Level of estradiol and progesterone in blood serum during the menstrual cycle in woman with acute hepatitis B*. Endokrynol Pol., 1991;42(3):429-35.

10. Longcope C, Pratt JH, Schneider S, Fineberg E., *Estrogen and androgen dynamics in liver disease*. J Endocrinol Invest, 1990, dec, 7(6):629-34.

11. Murata J.M., *Abnormal genital bleeding and secondary amenorrhea; Common gynecological problems*// J.Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs., 1990., vol 29, N1, pp.26-36.

12. Murialdo G, Menardo G, De Palma D, Falchero M, De Maria A, Calvini P, Perata A, Filippi U, Marengo G., *Binding of sexual steroids to the serum carrier proteins in acute viral hepatitis*. Ann Ital Med Int., 1987, Oct-Dec;2(4):287-93.

13. Niculescu I., *Disfuncțiile menstruale în suferințele hepatice*// Obsterica și ginecologia, XLIX (2001), 141-146.

14. Pope R., *Amenorrhea in women with chronic liver disease*. Gut. 1991; 32:202.

15. Rădulescu C., *Ginecologie*, vol 1, 1989, Ed. Medicală, București.

16. Roudot-Thoraval F., *La femme et le virus de l'hépatite C*. Hepato-Gastro., 2001, N8, pp. 195-199.

17. Selby C., *Sex hormone binding globulin: origin, function and clinical significance*. Ann Clin Biochem, 1990;27:532-41. (7).

18. Speroff L., Glass R.H., Kase N.G., *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5th ed., Williams & Wilkins, 1994.

19. Milcu Șt.-M., *Ficatul și hormoni*, 1976, Ed. Medicală, București.

20. Либова Т.А., *Менструальная функция женщин, больных гемоконтактным вирусным гепатитом на фоне его этиотропного лечения* // Педиатрия на рубеже веков. Проблемы, пути развития. СПб, 2000, 175.