

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:



**FRIPTU Valentin**, doctor habilitat în  
științe medicale, profesor universitar

Autor:



**STAVINSKAIA Liudmila**

Chișinău, 2024

© STAVINSKAIA Liudmila, 2023

## CUPRINS

<b>ADNOTARE (în limbile română , rusă și engleză)</b> .....	4
<b>LISTA ABREVIERILOR</b> .....	7
<b>INTRODUCERE</b> .....	9
<b>1. ASPECTE MODERNE ALE IMPACTULUI HEPATITEI VIRALE CRONICE ASUPRA METABOLISMULUI HORMONILOR SEXUALI ȘI A FUNCȚIEI MENSTRUALE LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ</b> .....	18
1.1. Structura hormonilor steroizi sexuali. Rolul ficatului în metabolismul, transportul și efectele biologice ale hormonilor sexuali .....	18
1.2. Concepte actuale privind hepatita virală cronică cu mecanism de transmitere parenterală .....	27
1.3. Influența patologiei hepatice asupra funcției menstruale la femeile de vârstă reproductivă.. .....	40
1.4. Posibilități de corecție a tulburărilor de ritm menstrual la pacientele cu disfuncție hepatică .....	47
1.5. Concluzii la capitolul 1.....	54
<b>2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE</b> .....	55
2.1. Caracteristica generală a cercetării .....	55
2.2. Metode de cercetare.....	60
2.3. Metode de prelucrare statistică a rezultatelor obținute .....	66
2.4. Concluzii la capitolul 2.....	68
<b>3. EVALUAREA CLINICĂ ȘI DE LABORATOR A PRINCIPALILOR PARAMETRI BIOCHIMICI ȘI CARACTERIZAREA PROFILULUI HORMONAL AL FEMEILOR CU DISFUNCȚII MENSTRUALE, PACIENTE CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ</b> .....	69
3.1. Particularitățile anamnestic-clinice și sociale ale pacientelor incluse în studiu în funcție de tipul etiologic al HCV .....	69
3.2. Particularitățile clinice și ale parametrilor biochimici de bază ai funcției ficatului la pacientele cu dereglări menstruale pe fundal de hepatită virală .....	78
3.3. Rezultatele evaluării impactului hepatitei virale cronice asupra manifestărilor dereglărilor menstruale .....	95
3.4. Studiarea modificărilor profilului hormonal la pacientele cu dereglări menstruale legate de HCV. ....	104
3.5. Concluzii la capitolul 3.....	115
<b>4. CORECȚIA DEREGLĂRILOR FUNCȚIEI MENSTRUALE LA PACIENTELE CU HEPATITE CRONICE VIRALE</b> .....	118
4.1. Analiza rolului terapiei hormonale în restabilirea funcției menstruale .....	118
4.2. Evaluarea profilului hormonal la pacientele din loturile studiate în funcție de tratamentul aplicat .....	127
4.3. Concluzii la capitolul 4.....	135
<b>SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE</b> .....	137
<b>CONCLUZII GENERALE</b> .....	164
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE</b> .....	165
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	166
<b>INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII</b> .....	181
<b>ANEXE</b> .....	188
Declarația privind asumarea răspunderii .....	231
CV-ul autorului .....	232

## ADNOTARE

Stavinskaia Liudmila

### *Corecția dereglărilor menstruale la pacientele 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 menstruale, didrogesteron, 17- $\beta$  estradiol, hepatită cronică virală (HCV), hemoragii patologice, tratament hormonal, disfuncții ciclului menstrual.

**Scopul lucrării.** Cercetarea particularităților dereglărilor ciclului menstrual la femeile de vârstă fertilă cu afecțiunile hepatice cronice de etiologie virală și elaborarea planului de recuperare, orientat spre restabilirea funcției menstruale.

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

**Noutatea și originalitatea științifică.** Studiul realizat a elucidat particularitățile dereglărilor menstruale la pacientele de vârstă reproductivă cu patologie hepatică cronică virală. Au fost cercetate mecanismele patogenetice care conduc la dereglarea funcției menstruale pe fundal de persistență a hepatitelor virale, modificarea profilului hormonilor sub influența patologiei hepatice cronice. A fost studiată corelația dintre 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 pacientele de vârstă fertilă apărute pe fundal 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, evidențiază și actualizează datele ce țin de particularitățile apariției disfuncțiilor ciclului menstrual, relevând manifestarea tulburărilor menstruale în funcție de tipul etiologic și de gradul implicării virusurilor hepatice.

**Valoarea aplicativă.** Datele obținute în studiu vor completa cunoștințele medicilor obstetricieni-ginecologi cu privire la tulburările hormonale prezente la pacientele cu patologie hepatică cronică virală. Algoritmul de management propus va reduce semnificativ frecvența tulburărilor menstruale, va contribui la restabilirea funcției de reproducere, va micșora incidența infertilității și va îmbunătăți calitatea vieții pacientelor 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 у женщин с этими нарушениями.

**Задачи исследования.** Изучение особенностей 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 выделении особенностей 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 дополняют знания акушеров-гинекологов в разделе гормональных нарушений у пациенток с хроническими вирусными заболеваниями печени. Предложенный алгоритм ведения будет способствовать восстановлению репродуктивной функции и 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* в 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- $\beta$  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 chordal 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* IP SUMPh, as well as in the curative activities of PMI Mother and Child Institute and PMI *Gheorghe Paladi* Municipal Clinical Hospital.

## LISTA ABREVIERILOR

AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor de Ficat (American Association for the Study of Liver Diseases)
AcB	acizi biliari
Ag	antigen
ALT	alaninaminotransferază
Anti-HBcor	anticorpi către antigenul HBcor
Anti-HBe	anticorpi către antigenul HBe
Anti-HBs	anticorpi către antigenul HBs
Anti-HCV	anticorpi către virusul hepatic C
Anti-HDV	anticorpi către virusul hepatic D
AST	aspartataminotransferază
AT-III	antitrombină III
AUDC	acid urodeoxicolic
BCDF	boli cornice difuze ale ficatului
CDC	centre pentru controlul și prevenirea bolilor (Centers for Disease Control and Prevention)
CEH	circulație enterohepatică
CH	ciroză hepatică
CHC	carcinom hepatocelular
CM	ciclu menstrual
COC	contraceptive orale combinate
DM	disfuncție menstruală
E <sub>2</sub>	estradiol
EASL	Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului (European Association for the Study of the Liver)
EH	encefalopatie hepatică
Er	eritrocite
FA	fosfatază alcalină
FSH	hormonul foliculostimulant (follicle-stimulating hormone)
GGTP	gama-glutamiltanspeptidază
HAV	virus hepatic A ((hepatitis A virus))
Hb	hemoglobină
HBcorAg	antigenul cor al virusului B
HBeAg	antigenul e al virusului B
HbsAg	antigenul de suprafață al virusului B
HBV	hepatită virală B
HC	hepatită cronică
HCV	hepatită virală C
HCV B	hepatită cronică virală B
HCV C	hepatită cronică virală C
HCV D	hepatită cronică virală D
HDL	lipoproteine de densitate înaltă (high-density lipoproteins)
HDV	hepatită virală D

HP	hepatopatie
Ht	hematocrit
HTP	hipertensiune portală
Ig G	imunoglobuline G
Ig M	imunoglobuline M
IMC	indice de masă corporală
IMSP	instituție medico-sanitară publică
INR	raportul internațional normalizat (international normalized ratio)
LDH	lactat dehidrogenază
LDL	lipoproteine de densitate joasă (low-density lipoprotein
LH	hormon luteinizant
LM	lotul-martor
MPV	volumul mediu al trombocitelor (mean platelet volume)
N	normă
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PCR	reacție de polimerizare în lanț (polymerase chain reaction)
PEH	patologie extrahepatică
PG	progesteron
POL	peroxidare lipidică
PRL	prolactină
PrT	protrombină
RM	Republica Moldova
SCM	spital clinic municipal
SCR	Spitalul Clinic Republican
SHBG	globulină de legare a hormonilor sexuali (sex hormone binding globulin)
SHHO	sistem hipotalamo-hipofizar-ovarian
SNC	sistem nervos central
SOP	sindromul ovarelor polichistice
SSBG	globulină de legare a steroizilor sexuali (sex steroid binding globulin)
SUA	săngerări uterine anormale
T <sub>3</sub>	triiodotironină
T <sub>4</sub>	tiroxină
TFH	teste funcționale hepatice
TG	trigliceride
TGI	tract gastrointestinal
TP	timp protrombinic
TRH	hormon eliberator de tirotrpină (thyrotropin releasing hormone)
TSH	hormon tireostimulator (thyroid stimulating hormone)
USG	ultrasonografie
VHB	virus hepatic B
VHC	virus hepatic C
VHD	virus hepatic D
vs	versus
VSH	viteză de sedimentare a eritrocitelor



## INTRODUCERE

**Actualitatea și importanța problemei abordate.** Menținerea sănătății femeii este una dintre sarcinile prioritare ale ocrotirii sănătății. Ritmul de viață grăbit în societatea modernă tehnogenă, problemele de ecologie și alimentație, perturbarea muncii și a odihnei, precum și particularitățile comportamentului de reproducere al contemporanelor noastre provoacă tulburări în mecanismele de adaptare ale organismului și determină o creștere constantă a numărului de dereglări hormonale ale sistemului de reproducere la femei. Acestea se manifestă, în primul rând, printr-un nivel înalt al morbidității ginecologice în Republica Moldova. Totodată, în ultimii ani un număr tot mai mare de femei se adresează în instituțiile medicale în legătură cu tulburările funcției menstruale. Conform datelor statistice, acest indice constituie 2000 de femei de vârstă reproductivă la 10.000 populație feminină [190, 201]. Funcția menstruală normală este unul dintre indicatorii principali ai stării sănătății femeii. Lipsa menarhei sau stoparea menstruației la femeia tânără, hemoragiile de intensitate diferită pot fi simptome alarmante ale patologiei atât genitale, cât și extragenitale. Frecvența înaltă a tulburărilor menstruale, care reprezintă 60-70% din structura patologiei ginecologice, numărul tot mai mare de tumori hormonodependente ale organelor genitale și ale glandei mamare, asocierea mai frecventă a patologiei ginecologice cu afecțiunile tiroidiene și alte tulburări endocrine, inclusiv hepatice, determină interesul pentru problemele de ginecologie endocrină atât în rândul ginecologilor, cât și în rândul medicilor de alte specialități [26, 200, 203].

Tulburările funcției menstruale pot avea multiple cauze, iar mecanismul apariției lor poate varia în funcție de nivelul la care a fost afectată reglarea neurohormonală. Aceiași factori etiologici, în diferite variante patogenetice și de evoluție a afecțiunii, pot determina în unele cazuri hemoragii, în altele – lipsa menstruației. De aceea, hemoragia și amenoreea pot fi manifestarea externă a aceluiași proces [26, 122, 204, 210]. Incidența amenoreei în populație la femeile de vârstă reproductivă este de 3,3%, iar printre tulburările menstruale constituie 18-25% [190]. Hemoragiile uterine patologice ocupă locul doi în cadrul afecțiunilor aparatului genital feminin și reprezintă o problemă actuală în ginecologie, dacă luăm în considerare varietatea cauzelor ce duc la dereglarea ciclului menstrual [17, 20, 26, 35, 190, 229]. Aceste perturbări sunt destul de frecvente (aproximativ 40%), au un caracter recidivant, cauzează anemie, afectează capacitatea de muncă și capacitatea de reproducere a femeii.

În pofida multitudinii de lucrări dedicate tulburărilor funcției menstruale, multe aspecte ale acestei patologii nu sunt încă elucidate. Există puține lucrări referitoare la conduita și supravegherea pacienților cu dereglări menstruale, cu luarea în considerare a patologiei organice

asociate, în special a modificărilor funcției hepatobiliare [80, 221, 230]. Având în vedere cele expuse, printre pacientele cu dereglări menstruale este destul de mare numărul celor de etiologie mixtă, cauza lor constituind-o procesele extragenitale și perturbarea funcției hepatice.

Relația dintre sistemul de reproducere și sistemul hepatobiliar este cunoscută de mult timp. Pe de o parte, pacienții cu boli de reproducere sunt deseori diagnosticați cu afecțiuni ale ficatului și ale tractului biliar, care condiționează dezvoltarea tulburărilor metabolismului hormonal; pe de altă parte, excesul unor steroizi sexuali în sânge afectează negativ diverse funcții hepatice [116, 204, 219]. Bolile cronice difuze ale ficatului (BCDF), în special hepatitele cronice (HC) și cirozele hepatice (CH), reprezintă o problemă majoră a hepatologiei moderne. Datele epidemiologice indică o creștere constantă a prevalenței patologiei hepatice la nivel mondial. Astfel, în țările Uniunii Europene, aproximativ 29 de milioane de persoane suferă de afecțiuni hepatice cronice [16], iar potrivit Organizației Mondiale a Sănătății – peste 2 miliarde de persoane la nivel mondial. În ultimele două decenii, mortalitatea în stadiile finale ale bolii hepatice cronice, ciroză și carcinomul hepatocelular de asemenea a crescut, ajungând la 50 de milioane de decese pe an. Mortalitatea prin BCDF a constituit în medie în Europa 14,3 cazuri la 100.000 populație, iar CH ocupă locul cinci în structura cauzelor de deces. Incidența BCDF în Europa este de aproximativ 6%. Cele mai frecvente sunt hepatitele cronice de etiologie virală B și C (HBV și HCV). Conform OMS, numărul femeilor de vârstă reproductivă cu hepatită virală B este de aproximativ 50 mil. O altă cauză a BCDF este infecția cu virusul hepatic C (VHC). Se estimează că aproximativ 3% din populația globului (130-210 mil.) este infectată cu virusul hepatitei C [55]. După suportarea hepatitei virale acute C, la 80-90% persoane are loc cronicizarea infecției, se dezvoltă HC cu potențial de progresare până la CH și cancer hepatic [16, 104, 115]. O evoluție mai gravă și un procent mai mare de cronicizare are asocierea virusurilor B și D, dintre care în Europa există 11,6% de purtători ai anti-HBs. Totodată, trebuie să menționăm că toate aceste forme de hepatite reprezintă maladii cu transmisie sexuală și parenterală. Aceste statistici alarmante au stat la baza recunoașterii de către Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Hepatice (American Association for the Study of Liver Diseases) a bolii hepatice cronice drept o problemă globală în 2013 [50, 56].

Republica Moldova este considerată o zonă hiperendemică pentru hepatite. Conform datelor statisticii oficiale a Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, hepatitele cronice de etiologie virală constituie până la 52,2% din totalul de hepatite cronice, proporția lor crescând pe parcursul perioadei 2002-2012. Datele despre răspândirea HC B, C, D se bazează pe informațiile oferite în rapoartele anuale oficiale ale ministerului de resort. Situația reală vizând răspândirea HC și CH în țara noastră nu este cunoscută, deoarece într-un număr mare de cazuri aceste boli au

o evoluție asimptomatică până la momentul decompensării procesului hepatic. Totodată, 9% din populație sunt purtătorii ai HBs, iar printre hepatitele virale cronice hepatita C constituie 30% (1,5-5% din populație) [49, 67, 113, 114]. Astfel, impactul social-economic al afecțiunilor hepatice impune studierea aprofundată a acestora.

Relația funcțională dintre ficat și sistemul de reproducere explică interesul pentru studierea influenței stării ficatului asupra funcționării organelor aparatului reproducător feminin în practica medicului obstetrician-ginecolog. Baza patologică a acestui fapt este existența în organism a unui sistem metabolic funcțional *hipotalamus – hipofiză – ovare – ficat* [105, 108]. Ficatul reprezintă organul central al homeostaziei organismului, în care se află centrul metabolic și energetic pentru metabolismul proteic, lipidic și glucidic [12]. Fiind o glandă mixtă, acesta îndeplinește o varietate de funcții și se află într-o interacțiune constantă cu sistemul endocrin. Nu numai hormonii gastrointestinali implicați în digestie reglează funcția hepatică, ci și hormonii sexuali au o influență puternică asupra acestui organ dimorf sexual prin intermediul receptorilor lor exprimați în ficat, atât în stare de sănătate, cât și în caz de boală [44, 49]. În prezent există date convingătoare care demonstrează rolul activ al ficatului în reglarea metabolismului hormonilor sexuali și în manifestarea clinică a perturbărilor acestui metabolism [87, 204, 211]. Incepând cu studiile lui Zondek, Friedberg și Engel, este cunoscut mecanismul de inactivare a estrogenilor prin interconversie cu ajutorul unor enzime hepatice [125]. Reglarea hormonală a metabolismului steroizilor se realizează la nivel transcripțional sau translațional. Aceasta se reduce la determinarea raportului dintre formele moleculare ale citocromului P450 microzomal. În ultimul deceniu, unii cercetători au determinat că tulburările metabolismului steroizilor sunt asociate cu o activitate crescută a unor sisteme enzimaticice și o activitate scăzută a altor sisteme enzimaticice [83, 211].

Este cunoscut de mult timp mecanismul de metabolizare a hormonilor steroizi în compuși esterici împerecheați (conjugați) cu acizii sulfuric, glucuronic și alți acizi în ficat pentru dizolvare în apă și excreție. Într-o serie de lucrări ale lui Stevenson și Daffon, Payne și Manson de la svârșitul secolului trecut, a fost apreciat rolul ficatului în procesul de conjugare a estrogenilor cu formare de produși solubili [12, 125]. Potrivit lui A. Primak, rolul ficatului în îndeplinirea funcției de reproducere este determinat de: asigurarea biodinamicii și a metabolismului hormonilor steroizi sexuali; producerea proteinelor de transport; sinteza colesterolului și secreția acestuia ca parte a lipoproteinelor și principal precursor inițial al steroizilor sexuali [206]. Astfel, conform opiniei cercetătoarei Z. Kantemirova și colab., sursa de sinteză a principalelor lipide biliare, în special a acizilor biliari și a colesterolului biliar neschimbat, este colesterolul din diferite clase de lipoproteine. Colesterolul din lipoproteinele cu

densitate mare este transformat preponderent în acizi biliari, iar colesterolul din lipoproteinele cu densitate mică este excretat în bilă sub formă neschimbată. Enzima hepatică 7-alfa-hidroxi-laza este considerată cheia sintezei acizilor biliari. În același timp, un rol semnificativ în reglarea activității acestei enzime este atribuit hormonilor sexuali, În plus, activitatea 7-alfa-hidroxi-lazei depinde de cantitatea de colesterol liber neesterificat [208].

Totodată, unii autori consideră că ficatul modifică acțiunea hormonilor sexuali prin metabolismul acestora și prin proteinele de transport (globuline și albumine). Reacțiile metabolice și catabolice care au loc în ficat echilibrează diferitele procese secretorii, în special hormonii sunt activați și interconverțiți aici. Modificările în metabolismul și legarea hormonilor afectează cantitatea de forme active ale acestora în sânge și în țesuturi la nivelul receptorilor [79, 102, 121]. Majoritatea cercetărilor științifice contemporane consacrate problemei discutate au confirmat ipoteza că creșterea reacțiilor metabolice conduce atât la o schimbare a echilibrului dintre formele libere și cele legate ale hormonilor, cu o creștere a concentrației fracțiunii libere a acestora, cât și la suprimarea sintezei proteinelor de transport specifice și la o creștere automată a conținutului formei active libere a hormonilor [6, 11, 82, 134, 154]. Metabolismul estrogenilor suferă însă și un proces de reactivare, în anumite condiții ficatul fiind capabil să realizeze sinteza estradiolului prin rehidrogenare. Reactivarea estradiolului, precum și conversia metabolică a estronei în estriol, are loc numai în prezența progesteronului. Estradiolul se găsește în plasmă sub o formă liberă, care constituie fracția activă a hormonului, și sub o formă legată de o globulină plasmatică SSBG (sex steroid binding globuline) [65]. Această globulină este sintetizată de ficat sub influența hormonilor estrogeni naturali, etinilestradiolului și hormonilor tiroidieni [19, 38, 160]. În patologia hepatică, în funcție de gravitatea și gradul de activitate a hepatitei, unii autori au observat o modificare a nivelului acestei globuline. Acest fapt, precum și metabolizarea deficitară a estrogenilor de către hepatocitele afectate, duce la modificări ale nivelului seric total de E<sub>2</sub> și, în consecință, ale nivelului fracțiunii bioactive a estrogenilor liberi [72, 224]. Astfel, la pacientele cu afectarea funcțiilor hepatice de secreție a globulinei și cu manifestări clinice de sindrom hipomenstrual sau amenoree, pe de o parte, poate apărea fenomenul de hiperestrogenie relativă din cauza scăderii efectului biologic al hormonilor sexuali asupra celulelor-țintă [11, 72]. Pe de altă parte, afecțiunile hepatice, prin deficitul de sinteză hepatică de SSBG și de glicuronoconjugare, determină o rată de secreție normală de estradiol, o creștere a fracției libere de estrogeni bioactivi cu manifestări de hiperestrogenie la femei, care se caracterizează prin dereglări menstruale și procese hiperplastice la nivelul endometrului, cu apariția polimenoreei, a menoreei și metroragiei [206, 216, 230]. Totuși, în ciuda disponibilității unui număr mare de

informații privind rolul de legare a estrogenilor de proteine, atunci când pătrund în țesuturi din fluxul sangvin, nu există practic date privind mecanismele patogenetice ale tulburărilor hormonale la femeile care suferă de hepatită cronică.

În legătură cu rolul menționat al ficatului, unul dintre simptomele insuficienței funcționale a acestuia îl constituie modificările hormonale sub aspect de dereglări de ciclu menstrual, amenoree și hipermenoree, meno- și metroragii. Primele informații izolate despre legătura dintre dereglările funcției menstruale și modificarea funcției hepatice au apărut în studiile lui Fredberg și Engel, Green și Rubin, Cruetz, Long și Simmons [21, 71, 125]. Patologia sistemului de reproducere feminin în hepatita virală este cauzată de leziunile hepatice și extrahepatice. Cele dintâi apar pe fundal de deficiență a sistemului hemostatic și determină apariția complicațiilor hemoragice, pe când cele din urmă reprezintă complicații dishormonale cu diferite manifestări. Cu toate acestea, problemele legate de sănătatea reproductivă a femeilor cu hepatită virală cronică sunt puțin cercetate. Studiile efectuate în ultimul deceniu de cercetătorii autohtoni și străini au fost axate pe analiza parametrilor endocrini separat și a manifestărilor clinice în funcție de etiologia și gravitatea diferitelor afecțiuni ale ficatului la ambele sexe [48, 105, 108]. Totodată, nu a fost evidențiată structura tulburărilor funcției fertile și dependența gradului dereglărilor funcției menstruale de gravitatea evoluției maladiei de bază și a manifestărilor biochimice în caz de hepatite cronice virale. În cursul studierii patogenezei și tabloului clinic al unor tulburări endocrine la nivelul aparatului genital, întotdeauna trebuie să ținem cont de faptul că acestea pot fi dependente nu atât de excesul sau de insuficiența hormonilor secretați, cât de degradarea insuficientă sau metabolizarea hepatică anormală a acestora, precum și de circulația lor neadecvată. Aceste studii trebuie să vizeze atât diagnosticul corect, cât și orientarea metodelor de tratament.

Totuși, în literatura de specialitate sunt foarte puține date despre gradul și intensitatea modificărilor în sistemul hipotalamus – hipofiză – ovare – uter – ficat în caz de patologie hepatică cronică virală în funcție de durata și gravitatea afecțiunii, iar problemele privind tratamentul dereglărilor menstruale nu sunt încă soluționate complet și se bazează pe principiile tradiționale, fără a lua în considerare particularitățile patologiei de bază. Utilizarea preparatelor estrogenice la aceste bolnave, conform datelor lui J. Kulcsar-Gergely și C. Lammert, este nu doar ineficientă, ci și dăunătoare, căci poate agrava starea pacientei [89, 95]. În pofida progresului obținut în studiere patologiei de bază, nu există încă un consens privind managementul dereglărilor cercetate și inofensivitatea tratamentului hormonal aplicat.

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 fundament pentru dezvoltarea unor abordări terapeutice și de reabilitare personalizate, care să vizeze restabilirea funcției menstruale și a capacității de reproducere la femeile afectate de afecțiuni hepatobiliare.

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

Pentru realizarea scopului propus, au fost trasate următoarele **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 lucrării**

- 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.

**Problematika 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 C. 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 pacientele 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 pacientelor cu dereglări ale funcției menstruale și patologie hepatică cronică virală.

### **Implementarea rezultatelor obținute:**

1. Datele și rezultatele obținute în cadrul studiului vor completa cunoștințele medicilor obstetricieni-ginecologi cu privire la tulburările hormonale la pacientele 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, de familie și sunt utilizate în cadrul procesului didactic în Departamentul *Obstetrică și Ginecologie* al IP USMF Nicolae Testemițanu.
2. 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 managementului pacientelor cu dereglări menstruale cu patologie hepatică cronică*”). Certificat de inovator nr. 6127).
3. Aplicarea „*Algoritmul de diagnostic și conduită a pacientelor 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 pacientele cu patologie hepatică cronică virală.

**Aprobarea rezultatelor.** Principiile de bază ale cercetării au fost raportate și discutate în cadrul diferitelor foruri științifice naționale și internaționale:

- Conferința II Republicană *Actualități în gastrohepatologie*, Chișinău, mai 2003;
- Conferința IV de obstetrică, ginecologie și perinatologie cu participare internațională, octombrie 2004;
- Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”, octombrie 2004;
- Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu” consacrată aniversării a 60 de ani ai învățământului superior medical în RM. Chișinău, 14-16 octombrie 2005;
- Congresul IV al Societății Române de Ginecologie Endocrinologică. Sinaia, România, 7-9 mai 2009;
- VIII-th Congress of the European Society of Gynecology. Roma, Italia, 10-13.09.2009;
- Congresul V de Obstetrică și Ginecologie. Chișinău, Moldova, 7-8.10.2010;
- Conferința științifică aniversară a USMF „Nicolae Testemițanu”, consacrată jubileului de 70 de ani. Chișinău, 05.10.2015;



- Conferința științifică „*Patologia ficatului în practica medicului obstetrician-ginecolog*” a Societății Medicilor Obstetricieni-ginecologi din Republica Moldova. Chișinău, 27.03.2015;
- 17th World Congress of Gynecological Endocrinology. Florența. Italia, martie 2016;
- Conferința științifică „*Actualități în reproducere*”, Chișinău, Moldova, 16-17.03. 2016;
- A VI-lea Congres Național cu participare Internațională AMOG. Chișinău, 2018;
- 19th World Congress of Gynecological Endocrinology. Florența, Italia, 2020.
- Seminarul național cu genericul „*Concepția și contracepția în Bolile hepatice*” organizat de Alianța de Boli Hepatice Rare din Moldova în parteneriat cu Societatea de Obstetrică și Ginecologie din RM, Chișinău, 1.03.2024
- Participare cu postere la 14 conferințe și foruri internaționale și europene.

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 de teze, 14 postere, 1 brevet de invenție, 3 certificate de inovator, 2 adeverințe 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, redarea rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice. Lucrarea conține 18 tabele, 2 diagrame, 48 de figuri, indice bibliografic cu 241 de surse și 18 anexe.

**Cuvinte-cheie:** dereglări menstruale, didrogesteron, 17-β estradiol, hepatită cronică virală (HCV), hemoragii patologice, tratament hormonal, disfuncții ciclului menstrual.

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

Problema hepatitei virale și a disfuncției menstruale rămâne relevantă din motivul frecvenței ridicate a acestei combinații și a tulburărilor fiziopatologice inerente [230]. Dereglarea echilibrului hormonilor sexuali în organismul femeii, cauzată de modificări ale funcției endocrine a glandelor sexuale pe fundalul patologiei hepatice, duce la o serie de condiții patologice care stau la baza disfuncției reproductive. Acesta este motivul stringenței problemei și al necesității de a corecta aceste tulburări la femeile de vârstă fertilă.

### **1.1 Structura hormonilor steroizi sexuali. Rolul ficatului în metabolismul, transportul și efectele biologice ale hormonilor sexuali**

Hormonii steroidieni reprezintă una dintre clasele majore de compuși hormonalți la toate speciile de vertebrate și la multe specii de nevertebrate. Ei sunt regulatori ai proceselor fundamentale ale activității vitale ale unui organism pluricelular – creștere coordonată, diferențiere, reproducere, adaptare și comportament [74]. Ficatul are un rol special în sinteza și metabolismul steroizilor sexuali. Pe de o parte, acesta influențează farmacocinetica estrogenilor prin sinteza proteinelor de legare a estrogenilor circulanți și joacă un rol major în biotransformarea estrogenilor, iar pe de altă parte, este un organ-țintă cu transformări metabolice dependente de estrogeni. Potrivit opiniei lui Y. Baruch, ficatul reprezintă cea mai mare glandă endocrină în organismul uman [12]. Atunci când se discută despre farmacocinetica hormonilor sexuali în terapia hormonală, trebuie să se țină cont de caracteristicile modelului fiziologic al estrogenilor și al progesteronului circulant.

**1.1.1. Structura și metabolismul hormonilor steroizi sexuali.** Demersul științific în endocrinologia reproducerii feminine datează din primul deceniu al secolului trecut, când experimental a fost demonstrată funcția endocrină a ovarelor. Bazele conceptelor moderne în domeniul steroizilor sexuali au fost puse de Alien și Doisy în anul 1923, care au arătat că ovarul produce două substanțe diferite: una responsabilă de creșterea și menținerea funcției genitale (estrogenul), iar cealaltă responsabilă de dezvoltarea modificărilor secretorii în endometru și de menținerea sarcinii (progesteronul) [200]. Ulterior, aproape simultan, în mai multe laboratoare au fost identificați trei estrogeni umani majori: estrona, estriolul și estradiolul. Acesta din urmă, cel mai important și biologic activ estrogen, a fost izolat din urina iepelor-mânz doar în 1935. În același timp, în 1934, Butenandt a identificat o substanță cu activitate progesteronică, pentru care a primit Premiul Nobel. Apoi, Slotka a descifrat structura chimică a progesteronului [203].

Hormonii sexuali aparțin clasei de steroizi a căror bază este scheletul C<sub>17</sub>-steran (ciclopentanperhidrofenantren), care are o structură tridimensională. Timp de mulți ani s-a considerat că tot sau cea mai mare parte din colesterolul utilizat pentru steroidogeneză este sintetizat din acetat în celulele producătoare de steroizi. Deși sinteza colesterolului adevărat are loc în aceste celule, lipoproteinele plasmatică (LDL) sintetizate în ficat reprezintă principala sursă de colesterol utilizat pentru steroidogeneză. Conversia directă și etapizată a colesterolului, care este precursorul hormonilor sexuali endogeni, precum și etapele majore în biosinteza, metabolismul și excreția sterozilor sexuali sunt rezumate în figura 1.1.

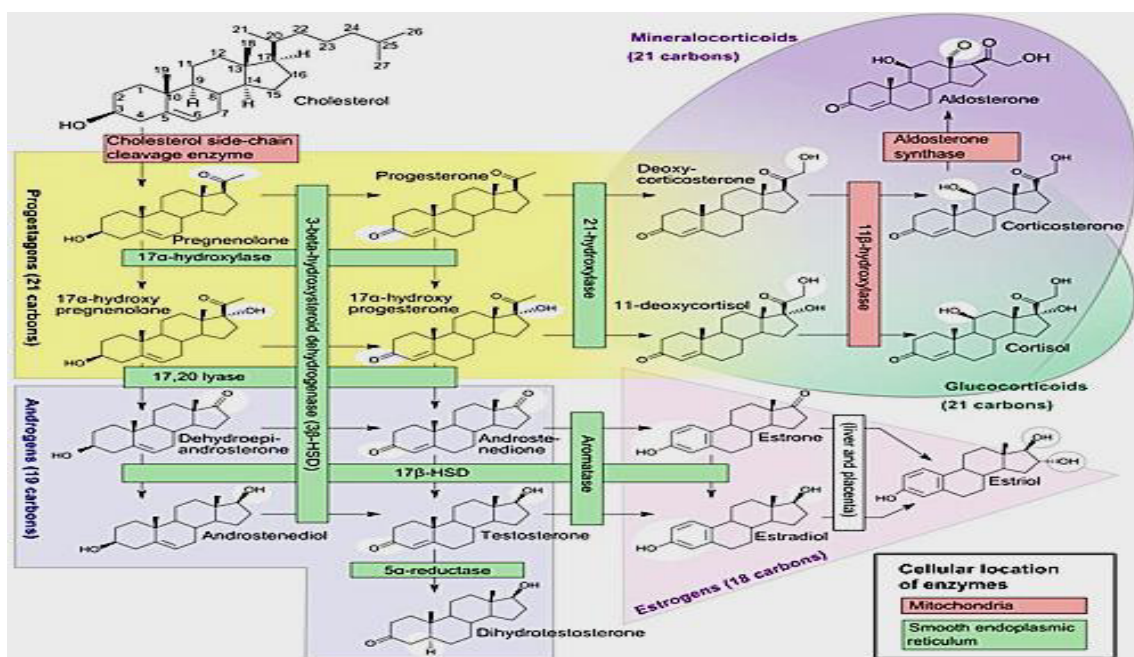


Figura 1.1. Biosinteza, metabolismul și excreția hormonilor sterozilor sexuali (sursa: Häggström M. [72])

În funcție de activitatea lor biologică, sterozii sexuali sunt clasificați în estrogeni, androgeni și progesterativi. Molecula de sterozii sexuali a progesteronului are 21 de atomi de carbon (C<sub>21</sub>). Pe lângă activitatea sa primară ca hormon sexual, progesteronul este un intermediar (prohormon) în biosinteza altor sterozii sexuali la ambele sexe. Progesteronul se metabolizează în androgeni, care au la bază un schelet de steran cu 19 atomi de carbon (C<sub>19</sub>). Androgenii, pe lângă activitatea lor steroidă androgenică, participă ca hormon intermediar la sinteza estrogenilor (C<sub>18</sub>) [72].

Caracteristica distinctivă a estrogenilor, în afară de absența C<sub>19</sub>, se datorează aromatizării inelului A și atașării la acesta a unui hidroxil fenolic acid prin etape de izomerizare și aromatizare. Dintre estrogenii naturali, 17 $\beta$ -estradiolul este cel mai activ. Estrona are o activitate estrogenă directă de 5-15 ori mai mică decât cea a 17 $\beta$ -estradiolului. Conform datelor recente din literatura de specialitate, estrona, păstrând o anumită afinitate pentru receptorii de estrogeni ai

celulelor, în concentrații fiziologice este capabilă să exercite efecte biologice directe neexprimate asupra țesuturilor. Se presupune că estrona are o activitate biologică în organism, deoarece este transformată de un sistem enzimatic special în  $17\beta$ -estradiol [204]. Această situație este analogică procesului de activare a androstendionei atunci când este transformată în testosteron (o serie de steroizi androgeni) și de activare a cortizonului atunci când este transformat în cortizol (o serie de glucocorticoizi). Adăugarea de  $16\alpha$ -hidroxil suplimentar la inelul D al estradiolului pentru a forma structura de estriol reduce activitatea hormonală a steroidului [72].

**1.1.2. *Metabolismul estrogenilor în ficat.*** Nivelul de hormoni sexuali din organism depinde de două procese: rata de sinteză și de secreție a hormonilor în glanda endocrină, pe de o parte, și rata de metabolizare și excreție a hormonilor din organism, pe de altă parte. Hormonii care nu sunt legați de proteinele de transport din sânge au acces la celule și țesuturi. În același timp, în țesuturi au loc în paralel două tipuri de procese importante pentru menținerea homeostazei hormonale: realizarea efectului hormonal și inactivarea metabolică (catabolismul) a hormonilor, care are loc cel mai intens în ficat, intestinul subțire și rinichi. Potrivit lui Kettail, catabolismul hormonal, realizat de sistemele enzimatice ale țesuturilor periferice speciale pentru fiecare grupă de hormoni, pe de o parte, este un mecanism important de reglare a activității hormonale în organism, iar pe de altă parte, procesele catabolice specifice, care afectează direct concentrația hormonului activ în sânge, prin mecanisme de feedback controlează rata de secreție a acestuia de către glandă. În consecință, intensificarea sau slăbirea transformărilor hormonale poate modifica semnificativ concentrația formei sale active în sânge și în țesuturi și poate fi un factor de modulare a ritmului de biosinteză și de secreție a acestuia [211].

Conform opiniei lui H. Karlson, catabolismul hormonal afectează conținutul formei sale active în organism prin modificarea raportului dintre hormonul legat de proteine și cel liber din sânge. Creșterea catabolismului hormonal duce la suprimarea biosintezei proteinelor de transport specifice și totodată duce la o schimbare a echilibrului dinamic stabilit între hormonul liber și cel legat în sânge în favoarea formei biologice active libere a hormonului, mărinde astfel accesul hormonului în țesuturi. Astfel, procesele de transport și de catabolism sunt incluse în sistemul de reglare și autoreglare a funcțiilor endocrine [210].

Totuși, cauzele dezechilibrului hormonilor sexuali sunt multiple. În special, nivelul steroizilor sexuali se modifică semnificativ în timpul a două perioade critice de dezvoltare a organismului feminin: în timpul pubertății și atunci când funcțiile sistemului de reproducere scad (în perioada tranziției spre menopauză) [203]. În unele cazuri, modificările survenite în echilibrul hormonilor sexuali sunt asociate cu afectarea funcției sistemului digestiv. Cel mai important mecanism fiziologic care permite organelor digestive să îndeplinească simultan diferite funcții

este mecanismul de reciclare a substanțelor între mediul enteral și cel intern. După datele din literatură, circulația enterohepatică (CEH) este un caz special al acestui mecanism și se referă la circulația acizilor biliari, a bilirubinei, a medicamentelor sau a altor substanțe din ficat în bilă, urmată de intrarea în intestinul subțire, absorbția de către enterocite și transportul înapoi în ficat. Circulația enterohepatică este un concept deosebit de important în toxicologie, deoarece multe xenobiotice lipofile sunt supuse acestui proces, cauzând leziuni hepatice repetate [147]. Schema CEH este rezumată în figura 1.2.

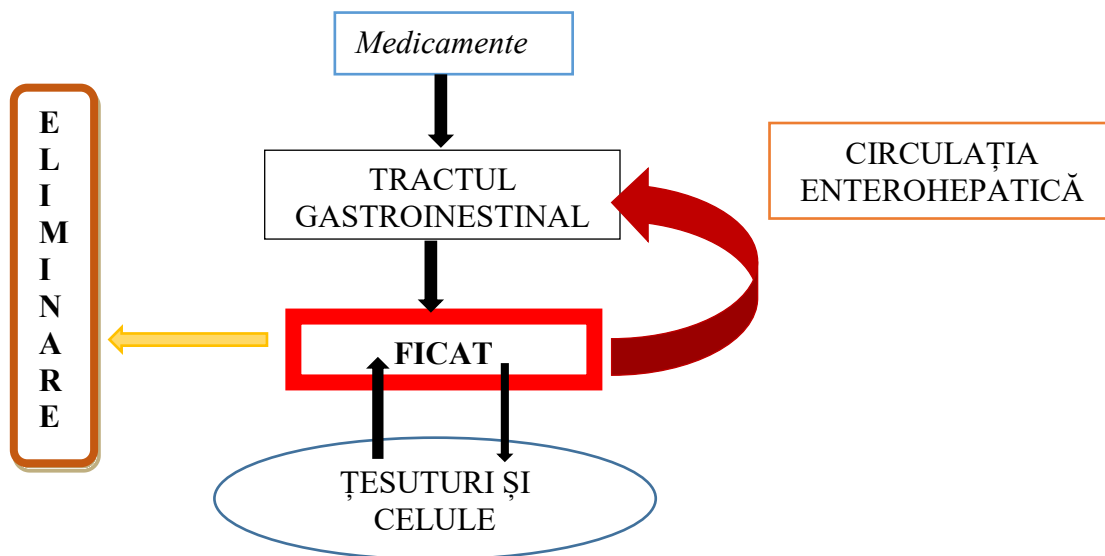


Figura 1.2. Circulația enterohepatică a medicamentelor (sursa: Roberts M. [147])

CEH joacă un rol important în menținerea echilibrului fiziologic al hormonilor steroizi sexuali în organism. Pentru prima dată, în experimentele pe câini efectuate de A. Cantarow și A. Rakoff, s-a demonstrat că după injectarea unor cantități mari de estrogeni la animale de sex feminin hormonii sunt transportați cu fluxul sangvin în ficat, unde sunt metabolizați, se atașează covalent reziduuri de acid glucuronic și sulfuric și sunt excretați cu bila în intestinul subțire [125]. Metaboliții hormonilor sexuali se deplasează ca parte a chimului prin tractul gastrointestinal. Unii dintre metaboliții hormonilor sunt excretați odată cu materiile fecale, iar alții sunt deconjuțați de enzimele microbiene și absorbiți treptat în sânge. Din sânge, hormonii fie intră în ficat, fie sunt excretați prin rinichi [21]. Diferite patologii ale tractului biliar și ale ficatului (hepatită virală, ciroză hepatică, colelitiază), medicamentele orale (antibiotice, coleretice, antiparazitare, antiinflamatoare nesteroidiene, hormoni sintetice) și condițiile nutriționale au un impact semnificativ asupra CEH [147].

Principalele transformări metabolice ale hormonilor steroizi sexuali au loc în ficat. În același timp, importanța CEH nu se limitează doar la inactivarea ireversibilă a hormonilor și la

excreția acestora din organism. În timpul CEH, hormonii sexuali și metaboliții lor pot suferi activare, reactivare și interconversii, ducând la formarea de compuși cu o nouă activitate hormonală care, la rândul lor, pot influența semnificativ nivelurile de hormoni fiziologic activi din sânge [204, 224].

Ficatul este implicat în metabolismul hormonilor, îndeplinind următoarele funcții [90]:

1) secreția de proteine de transport pentru hormoni, de exemplu SSBG, proteina care leagă testosteronul și estrogenii;

2) secreția enzimelor care favorizează hidroliza și inactivarea hormonilor steroizi;

3) inactivarea anumitor hormoni, crescând solubilitatea și excreția acestora cu bila;

4) metabolizarea și transformarea.

Metabolismul estrogenilor în ficat nu duce, de obicei, la inactivarea completă a activității hormonale a compusului bazic și reprezintă reacții parțial reversibile, care contribuie la menținerea unui gradient de concentrație. În general, în ficat estrogenii mai activi sunt transformați în estrogeni cu o activitate hormonală mai redusă și există diferențe semnificative în ceea ce privește activitatea biologică între moleculele de sursă și metaboliți [61]. Astfel, 17 $\beta$ -estradiolul se numără printre estrogenii mai puternici în comparație cu estrona, principalul său metabolit, în timp ce conjugarea acestuia cu sulfatul de estronă duce la formarea de estrogen inactiv. Estrona și sulfatul de estronă sunt atât metaboliți, cât și precursori ai 17 $\beta$ -estradiolului activ, ale căror concentrații ridicate servesc drept rezervă pentru formarea acestuia. Deoarece metaboliții hormonilor steroizi sexuali sunt slab solubili în apă, aceștia sunt transformați în esteri cu acizi sulfurici și glucuronici în ficat înainte de excreție, ceea ce le crește solubilitatea în apă și ridică pragul de reabsorbție în mucoasa intestinală și în tubulii convoluți renali. Conjugății de estriol și estradiol prezenți în bilă se găsesc în principal sub formă de glucuronide și sulfoglucuronide, în timp ce conjugatele de estronă sunt reprezentate în principal de sulfați [125, 204, 224].

Progesteronul este un hormon din a doua fază a ciclului menstrual, al cărui nume însuși explică scopul său principal: ”*pro-gestatio*”, adică pentru gestație/sarcină. Principalele surse de formare a progesteronului sunt ovarele (în faza luteinică – corpul galben) și cortexul suprarenalelor (în faza foliculară – până la 50%), precum și placenta în timpul sarcinii. De asemenea, se știe că estrogenii asigură procesele de proliferare endometrială, iar progesteronul – secreția acestuia în vederea pregătirii pentru implantarea unui ovul fertilizat [23]. Deficiența relativă sau absolută de progesteron determină dezvoltarea proceselor hiperproliferative la nivelul endometrului și al epiteliului vaginal, astfel încât procesele hiperplastice la nivelul endometrului reprezintă al doilea cel mai frecvent grup de indicații pentru utilizarea

progestagenelor [200, 203]. Produsele metabolice ale progesteronului sunt excretate în principal sub formă de glucuronide, dar în bilă se găsesc de asemenea mono- și disulfatați ai metaboliților progesteronului [74, 83, 194]. În timpul sarcinii, când producția de progesteron crește, cantitatea de conjugate sulfat ale metaboliților hormonal din bilă crește [203]. Conjugării, atunci când ajung în intestin cu bila, suferă deconjugare. Metabolizarea intestinală a estrogenilor are ca rezultat formarea unor compuși mai puțin activi din punct de vedere biologic, dar și mai activi decât metaboliții secretați prin bilă [224]. În același timp, ca rezultat al metabolismului progesteronului în ficat și în intestin, se produc compuși fără activitate progestativă semnificativă, care sunt apoi excretați din organism [211]. Reabsorbția metaboliților estrogeni cu activitate hormonală pronunțată poate avea un efect semnificativ asupra conținutului de hormoni fiziologic activi în sânge, iar procesul repetat de CEH al acestor metaboliți produce efectul de acțiune prelungită a estrogenilor asupra organelor țintă, care în unele cazuri poate duce la modificări patologice în aceste organe (în special în ficat) [147, 211]. În acest caz, apar modificări ale metabolismului lipidic, precum și stimularea sintezei unui șir de proteine, cum ar fi:

- proteine de transport hormonal, inclusiv globulina de legare a steroizilor sexuali (SSBG);
- proteine implicate în reglarea hemostazei;
- substraturi ale reninei, fapt ce condiționează un circuit vicios [182].

Capacitatea ficatului de a biotransforma estrogenii depinde de caracteristicile individuale, de factorii hormonal și de medicamentele utilizate, inclusiv hormoni. Perturbarea metabolismului estrogenilor este atestată în diferite boli hepatice [48]. În boala Dubin-Johnson [239], unul dintre simptomele căreia este incapacitatea ficatului de a excreta bilirubina în bilă, există o perturbare simultană a CEH a estrogenilor. Aparent, excreția bilirubinei și a estrogenilor în bilă are loc printr-un singur mecanism [6].

Estrogenii au efecte specifice asupra unei varietăți de celule-țintă care conțin receptori intranucleari specifici pentru aceștia. Acțiunea estrogenilor asupra celulelor-țintă (inclusiv a hepatocitelor) depinde de natura (activitatea inițială inerentă) estrogenilor ce acționează asupra acestor celule și de concentrația obținută în interiorul celulei [140]. Studiile efectuate de I. Koolman și K.-H. Rohm (2000) au determinat o acțiune mult mai complexă a estrogenilor la nivelul receptorilor decât se credea anterior. De fapt, receptorii de estrogeni, în combinație cu diferiți compuși estrogenici, reglează mai multe elemente de răspuns al ADN, ceea ce face posibilă inducerea de către compușii estrogenici a unor efecte diferite în diverse țesuturi estrogeno-dependente prin activarea unor procese specifice [61]. Trecerea estrogenilor prin membrana celulară depinde de o serie de factori, cum ar fi:

- caracteristicile fizico-chimice ale moleculelor (trecerea rapidă a estrogenilor lipofili în cea mai mare parte puternici, trecerea limitată a majorității estrogenilor conjugați solubili în apă),
- permeabilitatea membranei celulare (mai pronunțată în hepatocite decât în celulele-țintă clasice),
- gradientul de concentrație (dependență de conținutul de compuși proteici din plasmă și din interiorul celulei),
- mărimea spațiului de contact și durata contactului dintre estrogen și membrana celulară (importanța legăturii proteice și a microcirculației) [11].

**1.1.3. Rolul globulinelor de legare a steroizilor sexuali (SSBG) în efectele biologice ale estrogenilor.** Hormonii care intră în fluxul sangvin sunt transportați către organe și țesuturi. În același timp, doar o mică parte a hormonului sub formă de soluție apoasă circulă în formă liberă. Partea predominantă se află în sânge sub formă de complexe reversibile cu proteinele de transport ale plasmei și cu elementele de formă. Proteinele de transport cu legare specifică includ proteine precum transcortina, care leagă selectiv corticosteroizii și progestativele; globulina de legare a steroizilor sexuali (SSBG), care formează complexe cu androgeni și estrogeni; globulina de legare a tiroxinei, ce formează complexe cu hormoni tiroidieni, etc. [7]. SSBG, cunoscută și sub numele de globulină de legare a estrogenului-testosteronului (TeBG), globulină de legare a hormonilor sexuali (SHBG) sau proteină de legare a steroizilor (SBP), are cea mai mare afinitate pentru  $5\alpha$ -dihidrotestosteron (DHT), urmat de testosteron și estradiol, legând în mod specific  $17\beta$ -hidroxisteroizi într-un raport 1:1 [149].

SSBG este în mod normal sintetizată de celulele hepatice și are un timp de înjumătățire de șapte zile în sânge. Studiile efectuate de Y. Maruyama, N. Aoki ș.a. (1987) au constatat că, la ambele sexe, concentrațiile de SSBG cresc brusc imediat după naștere și scad treptat până la pubertate, mai rapid la băieți decât la fete. Băieții și fetele au concentrații similare de SSBG (variind între 80 nmol/l și 175 nmol/l) înainte de pubertate [7]. SSBG există predominant într-o formă nelegată, oferind un surplus mare de receptori de legare a steroizilor liberi. Mai mult de 80% din SSBG în stare nelegată se află la femei și peste 40% la bărbați. Un alt purtător al testosteronului și estrogenului, albumina, circulă nelegată până la 99% din totalul acesteia. Afinitatea steroizilor pentru albumină este foarte scăzută (de ordinul a  $10^{-4}$  nmol/L). În consecință, concentrația de SSBG circulant este cea care influențează nivelul bioactiv al estrogenilor [32, 73].

Proteinele care se leagă de steroizi îndeplinesc două funcții: le protejează împotriva deteriorării premature și reglează concentrația hormonilor steroizi legați. Având în vedere că steroizii liberi sunt activi din punct de vedere fiziologic și interacționează ușor cu receptorii



celulelor-țintă, diverse sisteme de reglementare controlează strict cantitatea de fracțiune de hormoni nelegată. Potrivit lui Jennifer A. Kelly, modificările concentrației totale de hormoni produc modificări relativ mici în mărimea fracțiunii libere. Totodată, modificările concentrației de SSBG pot afecta în mod semnificativ cantitatea de steroid disponibilă pentru țesuturi [88].

Prin formarea complexelor cu aceste proteine, hormonii se acumulează în fluxul sangvin și sunt excluși temporar din sfera de acțiune biologică și de transformări metabolice. Biologic activă rămâne doar forma liberă a hormonului, care face ligatura cu receptorii specifici tisulari. Cu toate acestea, în toate cazurile, fondul total de hormoni este reprezentat predominant de forma legată; doar 1% sau mai puțin din hormonul total rămâne în stare proteică nelegată. Este important de remarcat aceste cifre, deoarece există un consens general (Hedge G., Colby H., Goodman R., Shen M.) conform căruia numai hormonul liber este forma biologic activă a hormonului [154]. Trebuie menționat faptul că hormonul legat de proteina purtătoare se află în echilibru dinamic cu fondul de hormon liber, care, la rândul său, se află în echilibru cu hormonul legat de receptorii din organul-țintă [211].

Deoarece hormonul este legat de proteina plasmatică, acesta nu poate interacționa cu receptorul său și, prin urmare, este inactiv. Dimensiunea fracției libere într-o măsură mai mare decât cea a fracției totale de hormoni asigură menținerea unei funcții endocrine normale. Formarea complexelor de hormoni cu proteine plasmaticice specifice reprezintă, conform lui W. Geoffrey, un mecanism de tamponare a schimbărilor de concentrație a hormonilor și de rezervare a acestora în fluxul sangvin [65]. Mărimea fracției libere și, prin urmare, disponibilitatea hormonului pentru receptor sunt reglate prin modificările secreției, metabolismului sau legării de proteine. Concentrația plasmatică a unui hormon va fi în corelație directă cu rata de secreție a acestuia. Mai mulți factori influențează acest echilibru, inclusiv concentrațiile și proprietățile proteinei purtătoare, concentrația totală specifică de steroizi și concentrațiile de steroizi care concurează pentru legarea receptorilor. Alt factor ce afectează concentrația hormonului liber pot fi dificultățile de captare [73]. Conform opiniei lui G. Hammond, valoarea fracției libere va tinde să crească în orice condiție ce reduce rata de metabolizare (degradare) a hormonului [73]. Există condiții fiziologice (sarcină) și fiziopatologice (boli hepatice) [152], în care există modificări ale echilibrului dintre poolul liber și cel legat al anumitor hormoni. Din punctul de vedere al diagnosticului, este important să realizăm că metodele utilizate pentru determinarea acestor hormoni apreciază concentrația lor totală. Atunci când se determină cantitatea de formă activă a unui steroid circulant, este necesar să se dispună și de informații privind starea proteinei purtătoare [181].

Actualmente nu există încă un consens în ceea ce privește rolul SSBG în manifestarea efectelor biologice ale estrogenilor. Conform lui M.J. Song și colab., principala funcție a SSBG este de a limita concentrația de testosteron liber în ser [160]. Testosteronul se leagă de SSBG cu o afinitate mai mare decât estradiolul, astfel încât, atunci când concentrația acestei globuline se schimbă, conținutul de testosteron liber se modifică într-o măsură mai mare decât cel de estradiol liber. O creștere a concentrației de globulină favorizează o majorare a raportului estradiol liber/testosteron. Acest proces se atestă în cazul îmbătrânirii, cirozei hepatice și hipertermiei [46]. Potrivit lui C. Selby, nivelurile de testosteron și estradiol din sânge afectează producția de SSBG; nivelurile ridicate de testosteron determină o scădere a sintezei SSBG, în timp ce nivelurile ridicate de estrogen stimulează producția de SSBG [203]. Nivelul de estradiol total poate fluctua pentru a se asigura că concentrația de estradiol liber este relativ constantă. Nivelurile de globulină de legare a hormonilor sexuali sunt modificate în multe condiții patologice (hepatită acută sau cronică, ciroză, hipotiroidism). Există opinia că o scădere a SSBG pe fundalul oricărei patologii care însoțește un nivel normal sau ușor crescut al estradiolului total duce la o manifestare periferică pronunțată a activității estrogenice: hiperplazie endometrială, menoragie, sângerare patologică, dar în literatura de specialitate nu există dovezi experimentale în acest sens [134]. Prin urmare, terapia acestor tulburări ar trebui să constea în corectarea fenomenelor hiperestrogene la nivel de receptori prin stimularea sintezei de SSBG și suplimentarea cu progesteron.

În cercetările efectuate Jennifer A. Kelly și H. Martikainen au observat că femeile cu hiperprolactinemie au adesea niveluri scăzute de SSBG. Dar hiperprolactinemia deseori se asociază cu hepatitele cronice virale. Hormonul somatotrop și prolactina sunt înrudite din punct de vedere evolutiv, iar nivelurile de SSBG de asemenea sunt scăzute în acromegalie sau la pacienții care primesc hormon de creștere [88, 134]. În controversă, potrivit lui R. Malik, producția acestei globuline crește sub influența estrogenilor (la femei concentrația serică a SSBG este de două ori mai mare decât la bărbați), în anumite boli hepatice și în hipertiroidism. În schimb, sub influența androgenilor și în hipotiroidism, formarea acestei proteine scade [122].

Prezintă interes relația dintre patologia hepatică și hormonii tiroidieni și rolul proteinelor de legare a hormonilor. T3 și T4 acționează de asemenea asupra sintezei globulinei de legare a hormonilor sexuali [82]. În hipotiroidism, nivelul acestei globuline scade, iar în tireotxicoză crește. La pacienții cu hepatită acută de gravitate ușoară sau moderată, pe fundalul creșterii nivelului de T4 total, există un nivel normal de T4 liber, datorită sporirii conținutului de globulină de legare a tiroidei, care se sintetizează printre proteinele din faza acută a reacției. La pacienții mai gravi, cu risc de insuficiență hepatică, funcția tiroidiană este de obicei variabilă, iar

atunci când nivelul de T4 total e redus, aceasta reflectă inhibarea sintezei globulinei de legare a tiroidei de către hepatocite. La acest grup de pacienți, concentrațiile de T3 de asemenea variază foarte mult, dar raportul dintre T3 liberă și T4 liberă se corelează negativ cu severitatea bolii hepatice și poate avea valoare prognostică [122]. În unele studii, mărirea glandei tiroide a fost observată la pacienții cu insuficiență hepatică acută (în special în hepatita virală) și a dispărut după recuperarea funcției hepatice. La pacienții cu hepatită cronică fără afecțiuni hepatice și tiroidiene autoimune concomitente, nivelurile de T4 total, T3 total și globulina de legare a tiroxinei sunt adesea ridicate, în timp ce nivelurile de TSH și T4 liber sunt de obicei în limite normale și, prin urmare, aceștia au eutiroidism clinic [111].

Rezumând cele de mai sus, menționăm că estrogenii care circulă în sânge pătrund în țesuturi dacă nu sunt legați de globuline sau sunt slab legați de albumină. Gradul de legare la proteină variază și depinde de tipul de estrogen:  $17\beta$ -estradiolul are o afinitate mare pentru SSBG, în timp ce capacitatea de legare a estronei este destul de slabă; gradul de legare a estriolului sau a etinil-estradiolului la SSBG este neglijabil. Gestagenii afectează sinteza de SSBG în ficat și astfel pot afecta indirect legarea estrogenilor la proteine. Așadar, statutul estrogenic tisular depinde nu numai de secreția acestui hormon, ci și de nivelul de metabolizare și de livrare către receptori. În consecință, realizarea efectelor hormonilor estrogeni depinde în mare măsură de funcția hepatică.

## **1.2. Concepte actuale privind hepatita virală cronică cu mecanism de transmitere parenterală**

### **1.2.1. Stadiul actual al problemei hepatitelor cronice de etiologie virală în lume**

Bolile cronice difuze ale ficatului (BCDF), în special hepatitele cronice (HC), constituie una dintre problemele majore socioeconomice și clinico-epidemiologice ale hepatologiei moderne în toate țările lumii, inclusiv în Republica Moldova. Datele epidemiologice indică o creștere constantă a prevalenței patologiei hepatice la nivel mondial [185]. Astfel, în țările Uniunii Europene, aproximativ 29 de milioane de persoane suferă de afecțiuni hepatice cronice, iar conform Organizației Mondiale a Sănătății – peste 2 miliarde de persoane la nivel mondial. În ultimele două decenii, mortalitatea în stadiile finale ale bolii hepatice cronice, cirozei și carcinomului hepatocelular a crescut, ajungând la 50 de milioane de decese pe an [189]. În Europa, în fiecare an, aproximativ 70.000 de persoane decedază din cauza BCDF în stadiul de ciroza hepatică (CH), care este stadiul final al hepatitelor cronice virale B, C și D (HCV) [184]. Incidența BCDF în Europa constituie aproximativ 6%. Aceste statistici alarmante au stat la baza recunoașterii de către Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Hepatice (American

Association for the Study of Liver Diseases) a bolii hepatice cronice drept o problemă globală în 2013. BCDF mai frecvent se înregistrează printre populația adultă, aptă de muncă, în special din mediul rural [52].

Hepatitele de etiologie virală sunt patologii infecțioase, provocate de virusuri, cu afectarea predominantă a ficatului. Actualmente în lume există mai mult de 8 virusuri hepatotropi: VHA (virusul hepatic A), VHB (virusul hepatic B), VHC (virusul hepatic C), VHD (virusul hepatic D), VHE (virusul hepatic E), VHF (virusul hepatic F), VHG (virusul hepatic G), TTV, iar „alfabetul hepatitelor” cu timpul se lărgeste. Unele din aceste au mecanism parenteral de transmitere: B, C, D, F, G și TTV (Torque teno virus), dar în ultimii ani a fost observată o tendință de creștere a transmiterii pe cale sexuală a VHB și VHC. O problemă medico-socială reprezintă infecția cu VHB, VHC și VHD, având în vedere persistența lor îndelungată în organism și procentul de cronicizare spre ciroză hepatică. Conform datelor actuale din literatura de specialitate ale diverșilor autori, cronicizarea procesului în hepatita B apare în 5-10% cazuri, în hepatita C – în 30-80%, iar în majoritatea cazurilor este vorba de hepatită activă sau ciroză hepatică; în hepatita D cronicizarea este de 20-50%, iar pentru VHF și G aceasta depinde de evoluția lor [34, 39, 42, 120].

OMS estimează că în 2015 erau peste 257 de milioane de persoane cu infecție cronică cu virusul hepatic B (definită prin prezența antigenului HBs). În acel an, hepatita cronică virală B a condus la aproximativ 887.000 de decese, în mare parte cauzate de ciroză și carcinomul hepatocelular. În 2016, peste 27 de milioane de persoane (10,5% din totalul persoanelor care se estimează că trăiesc cu hepatită B) erau conștiente de infecția lor, însă doar 4,5 milioane (16,7%) dintre persoanele diagnosticate au fost supuse terapiei antivirale [183]. Problema HBV și HCV este stringentă în țările cu venituri mici sau mijlocii, în special în Asia și Africa. Însă, chiar și în zonele cu o prevalență redusă anumite populații înregistrează nivele înalte de infecție cu virusul hepatitei B, cum ar fi persoanele care-și injectează droguri (PID), bărbații homosexuali, persoanele infectate cu HIV, precum și comunitățile indigene [184]. Totodată, circa 20 milioane de persoane au fost identificate cu infecția cronică virală Delta. În același timp, este cunoscut că doar 1/3 dintre persoanele AgHBs pozitive sunt testate la infecția cu VHD. Asocierea virusurilor B și D are o evoluție mai severă, 11,6% din purtătorii de HbsAg aflându-se în Europa [75, 191].

Hepatitele virale cronice (HVC) și ciroza hepatică ocupă un loc de vârf în structura bolilor digestive. În prezent, numeroase lucrări științifice sunt consacrate problemei hepatitelor virale, dar acest subiect rămâne încă actual [39, 49, 110, 188]. Conform datelor OMS, pe parcursul ultimilor 20 de ani, mortalitatea prin ciroză hepatică este în creștere continuă. În țările economic dezvoltate, ciroza hepatică reprezintă una dintre cele șase cauze principale de deces

[182, 187, 185]. În RM, indicele mortalității prin CH este unul dintre cele mai înalte în lume, ocupând locul trei în structura mortalității generale printre populația adultă, după maladiile cardiovasculare și cele oncologice [42, 49, 104, 147]. În pofida perfecționării permanente a metodelor de diagnosticare și tratament al bolilor hepatice cronice, morbiditatea prin aceste maladii în țara noastră rămâne destul de înaltă. Totuși, s-a observat o tendință de reducere a mortalității prin ciroze hepatice în perioada 2002 (86,6 la 100.000 populație) – 2012 (81,6 la 100.000 populație) [104].

Cele mai frecvente sunt hepatitele cronice de etiologie virală B și C (HBV și HCV), ori formele mixte, ceea ce reprezintă o problemă serioasă pentru sănătatea publică din cauza prevalenței înalte, evoluției predominant cronice cu trecerea în ciroză hepatică ori carcinom hepatocelular [16, 67, 120, 147, 167]. Conform unor studii epidemiologice recente realizate de un șir de autori, peste 2 mlrd. din populația mondială au suportat cândva infecția cu virusul hepatitei B, din care 350-400 milioane (5% din populație) sunt în prezent purtători ai virusului, iar în total pe glob, din cauza infecției VHB și a complicațiilor acesteia, decedează mai mult de 1 milion de persoane [56, 58, 187]. Numărul persoanelor infectate anual cu virusul VHB în lume se estimează la 10-30 milioane. Prevalența generală a AgHBs este raportată la cifra de 3,5%; cu toate acestea, variază în funcție de zona geografică. Varierea prevalenței infecției cronice cu VHB în diferite părți ale lumii este legată în mare măsură de diferențele de vârstă la infectare, care este invers legată cu riscul de cronicizare [130, 142]. Conform opiniei renumitului savant autohton C. Spănu, rata progresării de la infecția acută la infecția cronică cu virusul hepatitei B (VHB) este de aproximativ 90% pentru infecția dobândită perinatal, de la 20% până la 50% pentru infecțiile între vârsta de unu și cinci ani și mai mică de 5% pentru infecția dobândită de adult [162]. Infecția virală B poate fi contractată prin mai multe căi de transmitere: perinatală, sexuală sau parenterală. Modul predominant de transmitere a HBV variază în diferite zone geografice [184]. Infecția de la mamă la copil este modul predominant de transmitere în zonele cu prevalență înaltă. Potrivit OMS, numărul femeilor de vârstă reproductivă cu hepatită cronică virală B este de aproximativ 50 de milioane. În comparație, transmiterea orizontală, în special în copilăria timpurie, reprezintă cele mai multe cazuri de infecție cronică cu VHB în zonele de prevalență intermediară [183]. Relațiile sexuale neprotejate și consumul de droguri injectabile la adulți sunt căile principale de răspândire în zonele cu prevalență scăzută. Infecția cronică cu VHB reprezintă cauza principală (60%) a cancerului hepatic primar [1, 16, 123, 131]. A fost demonstrat că gradul de infecțiozitate al VHB este de 100 ori mai înalt comparative cu virusul HIV, dar contaminarea cu virusul B poate fi prevenită prin vaccinarea nou-născuților [31].

Evoluția prelungită a hepatitei B permite prezicerea gravității și stadiului procesului patologic din ficat. Potrivit lui P. Marcellin, în medie, este nevoie de 10 ani pentru ca hepatita B (5-10% din pacienți) să se transforme într-o formă cronică avansată cu activitate hepatică confirmată morfologic [123]. În următorii 10 ani, aproximativ 25% din pacienții cu hepatită cronică B dezvoltă ciroză. După alți 10 ani, aceste cazuri au un risc extrem de înalt de a dezvolta carcinom hepatocelular. Astfel, stările patologice cauzate de virusul hepatitei B pot fi considerate părți ale unui singur proces – de la hepatita acută, trecând prin hepatita cronică și ciroză, până la carcinomul hepatocelular [14, 58].

În anul 1977, savantul M. Rizzetto a descoperit încă un virus hepatotrop Delta (VHD), care este virus-satelit al virusului B. VHD utilizează pentru replicare HBsAg a VHB. Replicarea VHD are loc în principal în nucleolele hepatocitelor și ocazional în citoplasmă, inhibând replicarea VHB [3, 138]. Infecția cu VHD se poate manifesta sub forma hepatitei acute VHB și VHD concomitent (coinfecție) și, de obicei, persistă ca hepatită acută cu transaminaze crescute (alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST)), bilirubina serică și un risc mai mare de hepatită fulminantă, în comparație cu monoinfecția cu VHB [21]. Hepatita acută D apare după o perioadă de incubație de 1-2 luni, iar în faza preicterică există simptome nespecifice, precum oboseală, letargie, greață și vărsături. În cazul coinfecției, infecția simultană cu VHB + HDV apare la persoane care nu au markerii infecției cu VHB înainte de infectare. Markerul de diagnostic crucial pentru coinfecția acută cu VHD este reprezentat de titrurile ridicate de anticorpi anti-HBc-IgM și anti-HBc, care dispar odată cu rezolvarea simptomelor clinice. Anticorpii anti-HDV IgM nu sunt specifici pentru hepatita acută D, iar anticorpii anti-HDV IgG au un titru scăzut și apar de obicei după prezentarea clinică [75]. În diferite regiuni ale lumii au fost descrise mai multe focare de hepatită acută foarte severă cu VHB/VHDB. În ultimii ani, incidența infecției acute cu VHD în Europa a scăzut datorită implementării cu succes a programelor de vaccinare anti-HBV. O serie de studii raportează că, în comparație cu monoinfecția cu VHB, coinfecția VHB/VHDB este de obicei tranzitorie și autolimitată, iar boala devine HDV cronică în aproximativ 10% din cazuri [170]. În caz de cronicizare, este frecventă o evoluție clinică mai severă și se pot observa două vârfuri ale valorilor serice ALT și AST [75]. VHD ar putea afecta și normalizarea ALT la purtătorii cronici de VHB. În comparație cu pacienții cu VHB cronic fără infecție cu VHD, cei cu coinfecție cu VHD au prezentat un risc crescut (de 30 și de 10 ori) de anomalie a ALT după un an și, respectiv, doi ani de tratament. Normalizarea nivelurilor de ALT în timpul tratamentului a fost de asemenea un indicator important pentru rezultatele pe termen lung la acești pacienți.

În prezent, numărul persoanelor infectate cu VHD se estimează la 15 milioane. Totodată, infecția concomitentă VHB și VHD la nivel global se depășește la 5% dintre pacienții, iar în Europa Centrală – la 1-2%. În caz de superinfecție, VHD se cronicizează la 80-90% din persoanele HbsAg pozitive. Intensitatea circulației HVD în lume variază foarte mult în diferite regiuni geografice și nu corespunde exact distribuției pacienților cu infecție cronică cu VHB. Datorită vaccinării obligatorii împotriva VHB, distribuția HDV a scăzut în majoritatea țărilor europene [170, 191].

Infecția VHD are o evoluție mai severă comparativ cu infecția VHB, duce la progresarea rapidă a disfuncției hepatice, crescând de câteva ori riscul de ciroză, de ciroză decompensată, carcinom hepatocelular (HCC) și rata mortalității. Conform datelor publicate, 26% din pacienții cu monoinfecție cronică de hepatită B dezvoltă ciroză hepatică cu dizabilități permanente și o rată mică de supraviețuire, iar 10% dintre ei dezvoltă carcinom hepatocelular [173]. Studiile longitudinale au confirmat faptul că 80% din purtătorii de hepatită cronică D dezvoltă ciroză, procent semnificativ mai mare decât procentul observat la pacienții monoinfectați cu VHB. În medie, infecția cu VHD evoluează spre ciroză în 5 ani și spre HCC în 10 ani. HDV a fost responsabilă pentru aproape jumătate din cazurile de ciroză hepatică și HCC din Turcia [75]. Câteva studii efectuate în Italia, Spania, Grecia și Germania au confirmat că, cu cât evoluția este mai severă în cazul suprainfecției cu HDV, cu atât evoluția este mai rapidă spre disfuncția hepatică. Un studiu efectuat în România pe 166 de pacienți cu ciroză legată de HDV a arătat că 12% din aceștia dezvoltaseră deja HCC [170]. În hepatita cronică, anticorpii împotriva VHD sunt izolați în diferite regiuni la 9-50% din pacienți. Opțiunile pentru controlul viral al VHD în țările europene se concentrează pe modele parțiale de screening, îngrijire, prevenire și tratare a complicațiilor, chiar dacă acestea nu răspund nevoilor și nu îmbunătățesc viața de zi cu zi a pacienților cu hepatită cronică D [52]. Evaluarea prevalenței VHD și a contribuției acesteia la disfuncția hepatică în rândul grupurilor de populație generale și specifice este esențială pentru a ghida screeningul, prevenirea, îngrijirea clinică, elaborarea politicilor, intervențiile eficiente în domeniul sănătății publice și dezvoltarea unor noi terapii.

Odată cu descoperirea virusului hepatitei C (VHC) în 1989, s-a început studiul intensiv al acestei infecții, care este principala cauză a bolii hepatice cronice difuze și a carcinomului hepatocelular [34]. Potrivit datelor epidemiologice, în lume există peste 170 milioane de persoane infectate (aproximativ 3% din populația mondială), iar 3-4 milioane reprezintă cazurile noi înregistrate anual [184]. Incidența infecției simptomatice noi cu virusul hepatitei C a fost estimată la 1-8,7 cazuri la 100.000 persoane anual. În țările din Europa de Vest, aproximativ 5 milioane de oameni suferă de infecție cronică cu VHC. În SUA s-a estimat că aproximativ 3,5

milioane de persoane fac infecție cronică cu virusul hepatitei C. Totodată, anual se înregistrează peste 150.000 cazuri noi [25]. Dacă ne referim la cele mai recente date statistice, atunci incidența hepatitei virale C în unele țări din comunitatea europeană constituie: în Austria – 1,10 la 100 mii populație, Belgia – 0,32 la 100 mii populație, Cipru – 3,39 la 100 mii populație, Danemarca – 4,94 la 100 mii populație, Estonia – 5,0 la 100 mii populație, România – 0,30 la 100 mii populație [184]. Ponderea infecției VHC în totalitatea HC constituie circa 70%, printre ciroze hepatice – circa 40% și 60% ale cauzelor de cancer hepatic primar. În circa 30% cazuri, transplantul de ficat este condiționat de infecția VHC [114].

Virusul hepatitei C (VHC) este un virus comun transmis prin sânge, care infectează aproximativ 180 milioane de oameni în întreaga lume. Prevalența totală globală a VHC este estimată la 2,5% (177,5 milioane de adulți infectați), variind de la 2,9% în Africa până la 1,3% în America, cu un nivel global de rată viremică de 67% (118,9 milioane cazuri pozitive de ARN-VHC), variind de la 64,4% în Asia la 74,8% în Australia [187]. Sunt cunoscute 6 genotipuri de VHC și mai mult de 50 de subtipuri. Conform estimărilor OMS din 2015, cele mai afectate regiuni sunt Regiunea Mediteraneană de Est și Regiunea Europeană, cu o prevalență de 2,3% și, respectiv, 1,5%. Prevalența infecției cu VHC în alte regiuni, conform OMS, variază de la 0,5% la 1,0% [185]. În funcție de țară, infecția cu virusul hepatitei C poate fi concentrată în anumite populații. De exemplu, 23% din noile infecții cu VHC și 33% din mortalitatea prin VHC sunt atribuite consumului de droguri injectabile. Cu toate acestea, persoanele care injectează droguri și cele din închisori adesea nu sunt incluse în rapoartele naționale. În țările în care practicile de control al infecțiilor sunt sau au fost insuficiente, infecția cu VHC este adesea distribuită pe scară largă în populația generală. Există mai multe tulpini (sau genotipuri) ale virusului VHC, iar distribuția lor variază în funcție de regiune. Cu toate acestea, în multe țări distribuția genotipului rămâne necunoscută.

Virusul hepatitei C conține ARN monocatenar și conform structurii genomului său aparține flavivirusurilor. O trăsătură distinctivă a virusului hepatitei C este capacitatea de a persista în organism pentru o perioadă lungă de timp, ceea ce determină un nivel ridicat de cronicizare a infecției – până la 90% din cazuri [53]. În Republica Moldova, potrivit lui V. Dumbrava, predomină infecția cu VHC de genotipul 1, adesea asociată cu forme clinice severe și cu un risc mai mare de transformare în carcinom hepatocelular [42, 103]. VHC are efecte directe citopatice și mediate imunologic, fiind o cauză bine cunoscută a multor manifestări extrahepatice [106]. Studiile efectuate de D. Lavanchy au relevat rezistența înaltă a VHC datorită capacității sale de a replica cu un nivel ridicat de mutații, rezultând mai multe variante distincte din punct de vedere imunologic, care permit virusului să scape de supravegherea imunitară [93]. Nivelurile



scăzute de viremie conduc la substimularea răspunsului imunitar. În același timp, VHC are o imunogenitate slabă. Toți acești factori determină un răspuns neintensiv și întârziat al celulelor T, apariția tardivă a anticorpilor și în titruri scăzute. În combinație cu imunogenitatea slabă a VHC, efectul său citopatic direct poate contribui, într-o anumită măsură, la dezvoltarea mai ales a patologiei hepatice cronice [76]. Stadiul acut este diagnosticat la doar 20-30% din pacienți dacă există indicii în anamneză care să permită stabilirea datei unei posibile infectări. Momentul apariției anticorpilor specifici este de obicei întârziat față de momentul creșterii ALT, mai frecvent cu 1-2 luni. Cel mai timpuriu criteriu pentru diagnosticul de hepatită acută virală C este detectarea unor cantități mari de ARN VHC în sânge prin reacția de polimerizare în lanț [53, 74]. Potrivit studiului realizat de Miyakawa și Yoshizawa (2001), ciroza se dezvoltă la 1 din 5-6 pacienți cu infecție cronică cu VHC; în același timp, riscul de carcinom hepatocelular este de aproximativ 1-4% pe an [57].

O evoluție mai gravă a HC virale C se observă la suprainfecția cu virusul hepatic B și/sau cu infecția HIV. Infecțiile acute cu virusul hepatitei C se pot prezenta asimptomatic și aproximativ 80-85% din cei cu infecții acute vor dezvolta boală cronică [119, 139]. Hepatita virală C nu are metode eficiente de profilaxie, prezintă o evoluție mai severă (comparativ cu hepatita B), manifestată printr-o rată mai sporită de dezvoltare a cirozei și a carcinomului hepatocelular (risc de trei ori mai mare de dezvoltare a acestor complicații versus VHB), ceea ce necesită includerea screeningului la carcinom hepatic în monitorizarea pacienților cu infecția HCV [24, 28].

În 60-70% cazuri, bolnavii cu HCV C nu prezintă acuze și nu se adresează medicului. Din această cauză, depistarea timpurie a patologiei hepatice necesită o tactică activă, aceasta se referă în special la pacienții din grupurile de risc. Din 1998 până în 2012, screeningul bazat pe risc a fost o strategie recomandată de screening al hepatitei. Această abordare nu a fost foarte eficientă și mai mult de 50% din persoanele cu infecție cu VHC nu au fost conștienți de statutul lor de infectați cu VHC [34]. Actualmente nu există un vaccin care să protejeze de infectarea cu virusul hepatic C. Infectarea cu virusul hepatic C poate fi evitată doar prin respectarea strictă a normelor și a standardelor epidemiologice și sanitar-igienice.

### **1.2.2 Problema hepatitelor cronice virale în Republica Moldova**

Dintre cele 193 de state ale lumii, RM ocupă locul de frunte după indicele mortalității prin CH, care în anul 2004 a constituit 99,2 cazuri la 100.000 populație. În țara noastră, evidența statistică a bolnavilor cu HV s-a început în 1966 (cu înregistrarea HVB). Dinamica indicilor de morbiditate prin HV este prezentată detaliat în monografiile fundamentale ale savanților autohtoni [3, 8, 42, 162, 198]. Conform datelor statisticii oficiale a Ministerului Sănătății al RM,

hepatitele cronice de etiologie virală constituie până la 52,2% din totalul de hepatite cronice, proporția lor crescând pe parcursul perioadei 2002-2012. Răspândirea HC și CH în RM nu este cunoscută, deoarece într-un număr mare de cazuri aceste boli au o evoluție asimptomatică până în momentul decompensării procesului hepatic [46, 104, 147]. Potrivit studiului efectuat recent de către Iu. Lupașcu, în situația reală vizând pacientul, medicul poate doar să presupună existența hepatopatiei sau a steatozei hepatice [104, 119]. Aceste date, în opinia autorului, arată că majoritatea bolnavilor cu HC nu conștientizează prezența maladiei, nu se adresează la medic și nu primesc asistență medicală adecvată, astfel boala evoluează spre CH, cu apariția ulterioară a complicațiilor și cu un prognostic nefavorabil.

Conform datelor publicate în monografia prof. C. Spânu, anual în RM sunt înregistrate circa 2700 de purtători ai HbsAg primar depistați, aproximativ 7000 de persoane cu HV și CH și circa 200 cazuri de cancer hepatic primar. În urma HC virale și CH, anual decedează peste 3000 de persoane, iar din cauza cancerului hepatic primar – circa 300 de bolnavi.

Prevalența hepatitelor cronice virale în Republica Moldova timp de cinci ani (2005–2009) a crescut de la 328,9 până la 454,5 cazuri la 100 mii populație. În aceeași perioadă, incidența s-a majorat de la 41,9 până la 57,3 cazuri la 100 mii locuitori (figura 1.3).

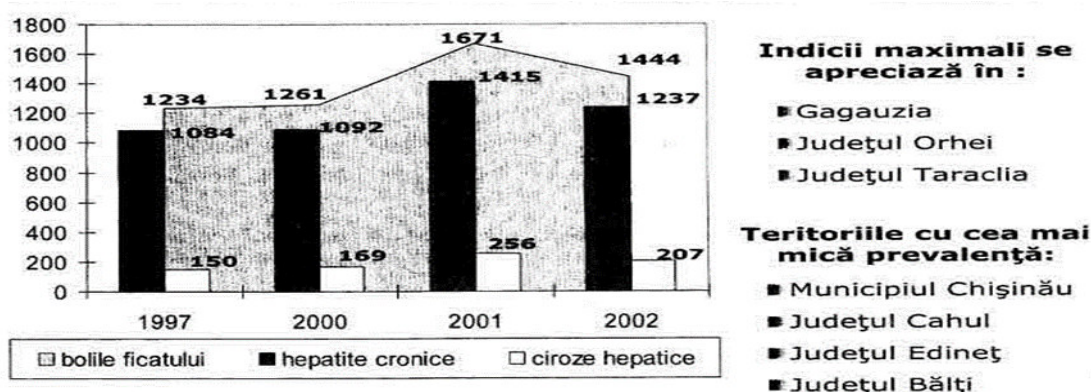


Figura 1.3. Prevalența bolilor ficatului în RM (cazuri/100.000 populație); sursă: V. Dumbrava ș.a. [42]

A crescut prevalența și incidența cirozelor hepatice de etiologie virală B – de la 30,5 și 7,4 (2005) până la 50,1 și 10,8 (2009) la 100 mii populație, respectiv. Cu toate acestea, sub aspect epidemiologic, este îmbucurător faptul profilaxiei specifice a infecției VHB prin vaccinarea nou-născuților începând cu anii 1990, care a dus la scăderea semnificativă a incidenței hepatitei virale B printre copii și adolescenți [147]. După anul 2004, portajul asimptomatic al HbsAg este în scădere. Totuși, indicii ce caracterizează morbiditatea și depistarea formelor cronice de infecții virale (B,C,D) în anii 2002-2012 au fost în creștere.

În RM, înregistrarea HVD s-a început în anul 1991. Savantul autohton C. Spânu și colegii în 2008 au efectuat analiza indicilor epidemiologici ai acestei patologii și au remarcat creșterea incidenței din 1991, cu cea mai mare pondere în grupa persoanelor cu vârsta de 20-29 de ani (46,6%) [162]. Datele statistice menționează creșterea prevalenței HC VHD de la 26,5 până la 43,7 cazuri/100.000 în perioada 2005-2012. Incidența în această perioadă a rămas relativ stabilă –circa 3,7 [172, 174 ].

Datele statisticii oficiale în Republica Moldova demonstrează și ponderea înaltă a infecției cu VHC, înregistrându-se o creștere continuă a HC și CH de etiologie VHC. Prevalența HC VHC în perioada 2005-2009 s-a dublat – de la 106,4 (2005) până la 210,0 (2009); 313,2 (2012); 335,8 (2013); 364,4 (2014) cazuri/100.000. Incidența s-a majorat de la 21,6 (2005) până la 31,1 (2009); 36,04 (2012); 34,0 (2013); 37,2 (2014) cazuri/100000 populație. Totodată, trebuie de menționat că în anul 2011 au fost înregistrate 1394 cazuri de VHC cronică primar depistate, în anul 2012 – 1283, în 2013 – 1210 cazuri.

Astfel, se atestă o tendință ușoară de diminuare a morbidității prin VHC ca urmare a realizării programelor naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D. Prevalența CH VHC în aceeași perioadă de asemenea a crescut de la 21,4 (2005) până la 38,7 (2009); 50,1 (2012); 50,4 (2013); 52,8 (2014) cazuri/100.000 populație, precum și incidența: de la 6,1 (2005) până la 8,1 (2009); 7,1 (2012); 6,3 (2013); 7,4 (2014) cazuri/100.000 populație [120, 147].

Conform datelor unui studiu recent al savanților autohtoni, printre factorii de risc ce influențează substanțial dezvoltarea unui șir de maladii de diferită geneză se remarcă: masa corporală excesivă, nivelul înalt de colesterol, excesul de alcool, fumatul, hipertensiunea arterială etc. Majoritatea autorilor relevă sexul masculin și vârsta mai înaintată ca factori de risc ce condiționează progresarea HCV B spre ciroza hepatică [110, 113]. În structura maladiilor cronice difuze ale ficatului predomină hepatopatiile (51,60%) și hepatitele cronice (26,72%) determinate mai des la persoanele de sex masculin. În același timp, ciroza hepatică și steatoza hepatică (până la 20,47%) au fost înregistrate cu o frecvență mai mare în rândul femeilor [113]. Totodată, frecvența hepatitelor cronice a fost mai mare la persoanele cu vârsta mai mică de 40 de ani – 53,33% față de cei cu vârsta mai mare de 40 de ani – 24,55%. Hepatopatiile au fost constatate mai frecvent la persoanele cu vârsta >40 de ani – 52,55% cazuri [104]. În această categorie de vârstă au fost mai frecvent depistate steatoza hepatică (19,27%) și ciroza hepatică (3,63%), comparativ cu persoanele cu vârsta <40 de ani [113, 119]. De asemenea, a fost stabilită o influență a masei corporale asupra caracterului patologiei hepatice. Astfel, la persoanele cu exces ponderal, mai frecvent s-a depistat steatoza hepatică (38,77%), comparativ cu cele fără obezitate (0,63%). La persoanele cu masă corporală normală sau deficit ponderal, mai des au fost

înregistrate hepatopatii în 65,38% și hepatite cronice în 30,09% cazuri, versus persoanele obeze – 35,14% și, respectiv, 22,83% cazuri [116, 119].

În baza opiniilor specialiștilor renumiți în domeniu expuse mai sus, concluzionăm că ameliorarea indicilor morbidității și mortalității în țara noastră poate fi condiționată de: nivelul înalt al depistării HC și CH, respectarea obligatorie a metodelor de diagnostic în toate etapele de asistență medicală, tratamentul adecvat individual, depistarea și înlăturarea factorilor de risc implicați în progresarea HC spre CH și profilaxia HV prin măsuri medicale și nonmedicale de prevenire a răspândirii maladiilor, vaccinare și un mod de viață sănătos [143].

### **1.2.3. Evaluarea clinică a hepatitelor virale cronice**

Gastroenterologia modernă este preocupată de folosirea unui limbaj comun privind redefinirea periodică a criteriilor de diagnostic și a terminologiei impuse de progresele tehnice de diagnosticare și tratament. Începând cu 1992, grupuri de experți adunați în sesiuni succesive au încercat redefinirea hepatitelor cronice, care s-a finalizat în 1994 prin adoptarea, la Congresul Mondial de Gastroenterologie de la Los Angeles, a unui nou consens privind nomenclatura hepatitelor cronice, bazat pe criterii etiopatogenice, precum și pe scoruri histologice de apreciere a severității acestora. Astfel, în 1994, la congresul de la Los Angeles a fost adoptată o nouă clasificare, bazată pe doi factori fundamentali: etiologic și clinico-morfologic. Ideea elaborării noii clasificări este recunoașterea faptului că HC nu este o boală unică, ci se constituie din sindroame clinice și morfologice de diferită etiologie, manifestate printr-un proces activ necroinflamator la nivelul ficatului, de severitate variabilă. În evoluția sa, HC trece prin mai multe stadii morfologice, reflectând dinamica sa în funcție de prezența și prevalența țesutului fibros în ficat, până la formarea cirozei ca etapă ireversibilă fatală a unui singur proces patologic [1]. Conform opiniei renumitului savant autohton în hepatologie V. Dumbrava, HC se definește ca o boala inflamatorie hepatică difuză, de etiologie polivalentă, cu persistența manifestărilor clinice, de laborator și morfologice pe parcursul a cel puțin șase luni.

Morfologic, HC se caracterizează prin infiltrație histiolimfoplasmocitară în tracturile portale, cu hiperplazia reticuloendoteleocitelor stelate, fibroză periportală. În cadrul HC active au fost determinate două grade de severitate a procesului – forma ușoară și cea severă, cu formarea septurilor fibroase, care se extind în interiorul lobului, cu necroză confluentă [42, 44]. În acest context, hepatitele virale (HV) sunt cele mai nefavorabile din punctul de vedere al prognosticului [8, 42]. Progresarea hepatitelor cronice (HC) și a cirozei hepatice (CH), apariția complicațiilor au loc mai frecvent la persoanele din grupele socialmente vulnerabile, cu nivel scăzut și condiții dificile de trai, cu alimentație neregulată și neechilibrată. O particularitate a evoluției HC este decurgerea adesea asimptomatică, fapt ce condiționează întârzierea diagnosticului și a

tratamentului. Potrivit studiului recent realizat de I. Lupasco și colab., în RM, pe parcursul a 10 ani, aproape 70% din persoanele care suferă de hepatită cronică virală B sunt asimptomatice și numai 30% din pacienți pot prezenta sindroame clinice [103, 106].

Dezvoltarea fibrozei în țesutul hepatic în lipsa unui tratament aplicat la timp condiționează progresarea procesului, cu apariția complicațiilor ce au un impact fatal asupra întregului organism [104]. Simptomele caracteristice unor complicații ale bolii hepatice avansate sau decompensate sunt legate de disfuncția de sinteză și de hipertensiunea portală la trecerea bolii în ciroză hepatică.

Criteriile de diagnostic al HC, ca în orice altă boală, se relevă în timpul examinării și includ date ale studiilor virologice, clinice, de laborator și morfologice [50, 52]. La începutul stabilirii diagnosticului este necesară identificarea sindroamelor astenovegetativ, doloare și dispeptic, icteric, hemoragic, hepatosplenic [8, 43, 44]. Severitatea lor variază în diferite forme de hepatită și depinde de activitatea procesului și de starea funcțională a ficatului [31, 53, 57]. Criteriile de diagnostic al hepatitelor cronice virale includ:

- datele anamnestice de expunere virală;
- manifestări clinice variabile (asimptomatică, sindrom astenic, sindrom dispeptic, sindrom hepatosplenomegalic, icter, sindrom hemoragic, manifestări sistemice extrahepatice și prezența endocrinopatiilor);
- manifestări biochimice (aminotransferaze și fosfataza alcalină crescute, hipoalbuminemie, teste de coagulare, gama GT etc.);
- serologie pozitivă pentru VHB (Ag HBs, Ag Hbe, Ac HBc, ADN virusului B), pentru VHC (Ac VHC, ARN virusului C), pentru virusul D (Ag HBs+ HVD);
- modificări histologice variabile (inflamație portală sau periportală, piecemeal necrosis, hepatocite în sticla mată – ground glass hepatocytes);
- manifestări imagistice (ecografie, eco-Doppler, CT, RMN, scintigrafie, endoscopie etc.);
- studii virusologice (în vederea terapiei antivirale).

Examenul fizic de obicei nu relevă modificări până la dezvoltarea hipertensiunii portale sau a bolii hepatice decompensate. Hepatomegalia de diferite grade este prezentă în circa 30% din cazuri, iar splenomegalia – în 10-15%. Odată cu asocierea infecției virale Delta, simptomatologia patologiei hepatice devine mai evidentă, în special hepatosplenomegalia și semnele de hipersplenism [144, 172]. Semnele sistemice extrahepatice depistate în 25% din cazuri au o mare importanță în diagnostic și confirmă patogenia imună prin boala de bază – hepatita autoimună, prin autoimunitatea declanșată de VHB, VHC, VHGE, toxice, inclusiv medicație antivirală. Conform literaturii de specialitate, aceasta se manifestă prin semne cutanate, osteo-

articulare, renale, musculare, digestive, pleuropulmonare, hematologice, oculare, cardiace și endocrine. Acestea din urmă merită atenția ginecologului și a endocrinologului pentru aprecierea cauzelor acestor dereglări și stabilirea diagnosticului corect. Dereglările endocrine extrahepatice includ sindromul de hiperandrogenie, tiroidită, diabet zaharat, tulburări de creștere ori pubertate întârziată, dismenoree, hipomenoree, ginecomastie [106].

Diagnosticarea ulterioară de laborator și instrumentală relevă stabilirea următoarelor sindroame biochimice în tabloul clinic [39, 50, 51, 57, 143, 144]. Conform opiniei cercetătorului V. Dumbrava, este necesar de stabilit prevalența sindroamelor principale: citolitic, imunoinflamator, a insuficienței hepatocelulare, colestatice, dishormonozei, de șuntare portocavă pentru evaluarea tabloului clinic complet [42, 44].

**Sindromul citolitic** se caracterizează printr-o creștere a concentrației plasmatice de AST, ALT, GLDH (glutamat dehidrogenază), feritină, fier seric etc. Un nivel normal al transaminazelor nu poate garanta absența activității; în aceste cazuri, este necesară o urmărire pe termen lung [34, 39, 58].

*Gradul de activitate a procesului patologic în ficat se evaluează conform expresivității sindromului de citoliză [143, 144]:*

- Activitate minimală: ALT și/sau AST  $\leq 2$  x limita superioară a valorilor normale (LSVN);
- Activitate moderată: ALT și/sau AST de la 2 x LSVN până la 5 x LSVN;
- Activitate maximală: ALT și/sau AST  $\geq 5$  x LSVN.

**Sindromul imunoinflamator:** hipergamaglobulinemie, creșterea indicilor testului cu timol, VSH, proteinei C reactive, hexozei, seromucoidului; modificări ale reacțiilor celulare și umorale (FR, anticorpi împotriva fracțiunilor subcelulare ale hepatocitelor: ADN, lipoproteine hepatice; anticorpi antimitocondriali și antinucleari, anticorpi împotriva musculaturii netede), modificări ale numărului și activității funcționale a limfocitelor T și B și a subpopulațiilor acestora.

**Sindromul hepatopriv** se caracterizează prin: hiperbilirubinemie în detrimentul fracției neconjugate, scădere a albuminei sangvine, scădere a sintezei protrombinei, transferitinei, esterilor de colesterol, proconvertină, proaccelerină, colinesterază, lipoproteine.

**Sindromul de coleastăză** indică afectarea funcției excretoare a ficatului, nivelului fracției conjugate a bilirubinei, fosfatazei alcaline, colesterolului, lipoproteinelor, acizilor biliari, gama glutamiltranspeptidazei (GGTP), fosfolipidelor, scăderea conținutului sau dispariția corpiilor de urobilină în urină, scăderea secreției de bromsulfaleină, a substanțelor radiofarmaceutice. Testele de laborator nu fac de obicei distincție între colestaza intrahepatică și cea extrahepatică, de aceea se folosesc metode suplimentare de investigare, cum ar fi ultrasonografia, hepatobilioscintigrafia

de diagnostic cu radionuclizi, colangiografia, pancreatocolangiografia endoscopică retrogradă, tomografia axială computerizată. În același timp, biopsia hepatică, examinarea histologică a specimenului de biopsie este o metodă importantă de diagnosticare și de control al eficienței tratamentului, de determinare a stadiului procesului prin dezvoltarea fibrozei tisulare și severitatea modificărilor structurale ale ficatului. Aceeași metodă este utilizată pentru diagnosticul diferențiat dintre bolile metabolice congenitale ale ficatului și CH [30, 59].

În diagnosticul hepatitelor virale se utilizează determinarea markerilor virusurilor corespunzătoare, care sunt rezumate în tabelul 1.1.

Tabelul 1.1. Profilul serologic al HV cu diferit agent etiologic (sursă: V. Dumbrava ș.a. [42])

Markeri serologici	Etiologia hepatitei cronice				
	B		B și D	D	C
	Replicare	Integrare			
AgHBs	+	+	+	+	-
AgHBe	+	-	+	-	-
Anti-HBc IgM	+/-	-	+/-	-	-
Anti-HBc sumar	+	+	+	+	-
Anti-HBe sumar	-	+	-	+	-
ADN HBV	+	-	+/-	-	-
Ag HDV	-	-	-	+/-	-
Anti-HDV IgM	-	-	+/-	+/-	-
Anti-HDV sumar	-	-	+	+	-
ARN HDV	-	-	+/-	+	-
ARN VHC	-	-	-	-	+
Anti-VHC	-	-	-	-	+

Conform ultimelor recomandări ale specialiștilor în domeniu și prescripției ghidurilor internaționale EASL și naționale, gradul de activitate a procesului se evaluează conform expresivității sindromului de citoliză, coleastăză, hepatodepresie și imunoinflamator și se repartizează în grupe: cu activitate (formă) ușoară, cu grad moderat de activitate (gravitate medie) și cu grad maxim de activitate a procesului (formă gravă) [42, 51, 52, 143,144, 239]. Aceste grade cu indicatorii respectivi sunt prezentate în tabelul 1.2.

Tabelul 1.2. Gradul activității procesului patologic hepatic (sursă: V. Dumbrava ș.a. [42])

Gradul de activitate	ALT, mcmol/l	AST, mcmol/l	Bilirubina totală, mcmol/l	IgG, g/l	Albumină, %
Ușoară	<1,0	<1,0	<25-35	1,0-1,5	45-41
Medie	<2,1	<1,4	36-85	1,5-2,0	40-35
Gravă	>2,1	>1,4	>85	>2,0	<35

Potrivit recomandărilor ghidurilor AGC (American College of Gastroenterology), clinicienii sunt obligați să evalueze zilnic valorile chimiei hepatice. Cele mai frecvente analize

chimice hepatice recomandate sunt: alanina aminotransferaza serică (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), fosfataza alcalină și bilirubina. Așadar, leziunea hepatocelulară este definită ca o creștere disproporționată a nivelurilor AST și ALT în comparație cu nivelul fosfatazei alcaline. Leziunea colestatică este definită ca o majorare disproporționată a nivelului fosfatazei alcaline în comparație cu nivelurile de AST și ALT. Majoritatea bilirubinei circulă sub formă de bilirubină neconjugată, iar o bilirubină conjugată crescută implică o boală hepatocelulară sau colestază [92]. Mai multe studii au demonstrat că prezența unui nivel ridicat de ALT a fost asociată cu o mortalitate crescută legată de ficat. Un nivel ALT normal și adevărat variază între 29 și 33 UI/l pentru bărbați și între 19 și 25 UI/l pentru femei, iar nivelurile peste aceste cifre trebuie evaluate [52]. Evaluarea leziunii hepatocelulare include testarea pentru hepatitele virale A, B și C. Pentru determinarea unei creșteri a fosfatazei alcaline constatată ca fiind de origine hepatică, trebuie efectuate teste pentru colangita biliară primară și colangita sclerozantă primară. Creșterea bilirubinei totale poate apărea fie în bolile colestatice, fie în cele hepatocelulare. Nivelurile ridicate ale bilirubinei serice totale trebuie fracționate în fracții de bilirubină directă și bilirubină indirectă, iar o bilirubină conjugată serică ridicată implică boală hepatocelulară sau obstrucție biliară în majoritatea cazurilor. O biopsie hepatică poate fi luată în considerare atunci când testele serologice și imagistica nu reușesc să elucideze un diagnostic, pentru a stabili stadiul unei afecțiuni sau când sunt posibile diagnostice multiple [1].

Datele de mai sus demonstrează că utilizarea unor indicatori ce să reflectă în mod adecvat și cuprinzător poate determina prezența dereglării funcției hepatice de sinteză în diferite forme ale HCV. Sintetizând datele expuse, menționăm că în cazul unei anamneze agravate (intervenții chirurgicale, nașteri, donatori, injecții frecvente, piercing, tatuaj, relații sexuale întâmplătoare), la acești pacienți este necesară examinarea transaminazelor, precum și USG organelor cavității abdominale. Această abordare medico-socială complexă poate micșora morbiditatea prin HCV și progresarea lor spre CH, fapt ce ar permite în viitor reducerea indicelui mortalității prin maladii hepatice în populație [104].

### **1.3. Influența patologiei hepatice asupra funcției menstruale la femeile de vârstă reproductivă**

**1.3.1 Concepte privind tulburările menstruale.** 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 amenoree.



Importanța sistemului hipotalamo-hipofizar-ovarian (SHHO) în reglarea funcției de reproducere feminine este bine cunoscută. Sistemul de reproducere este un suprasistem al cărui stare funcțională este determinată de feedbackul subsistemelor sale constitutive. Starea funcțională a sistemului de reproducere se manifestă, în primul rând, prin stabilitatea ciclului menstrual și printr-un grad înalt de fertilitate. Principala formă de funcționare a sistemului reproducător matur este ciclul menstrual ovulator, asigurat hormonal.

Funcția menstruală completă este unul dintre principalii indicatori ai stării de sănătate a unei femei. În ultimii ani, un număr tot mai mare de femei se adresează instituțiilor medicale în legătură cu diverse tulburări ale ciclului menstrual. Analiza terminologiei curente utilizate în literatura medicală și științifică a arătat că se folosește o varietate mare de definiții și criterii ale sângerărilor menstruale anormale. Acești parametri ai ciclului menstrual normal sau dereglat sunt rezumați în tabelul 1.3.

Tabelul 1.3. Limitele parametrilor ciclului menstrual normal și dereglările acestuia [126]

Parametrii clinici	Termenul utilizat	Limitele normale (percentilele 5-95)
Frecvența ciclurilor (zile)	Tulburări de frecvență a ciclului menstrual: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciclu frecvent</li> <li>• normal</li> <li>• rar</li> </ul>	<24 zile 24-38 zile >38 zile
Regularitate, de la ciclu la ciclu (Variațiile în zile timp de 12 luni)	Tulburări de regularitate a ciclului menstrual: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciclu absent</li> <li>• regulat</li> <li>• neregulat</li> </ul>	Lipsa hemoragiei Variații ±2-20 zile Variații >20 zile
Durata hemoragiilor menstruale (zile)	Tulburări de durată: <ul style="list-style-type: none"> <li>• menstruație prelungită</li> <li>• normală</li> <li>• scurtată</li> </ul>	8,0> zile 3-7,0 zile <3 zile
Volumul pierderii de sânge (ml)	Tulburări de flux menstrual: <ul style="list-style-type: none"> <li>• abundent</li> <li>• normal</li> <li>• redus</li> </ul>	>80 ml 5-80 ml <5 ml

FIGO Menstrual Disorders Working Group (un comitet internațional de experți) în 2018 a elaborat un nou ghid de terminologie cu referire la acest domeniu și a propus noi criterii de definire a sângerărilor uterine anormale (SUA) (anexa 2). Sângerările uterine anormale (SUA) au două extreme: de la lipsa menstruațiilor (amenoree) până la hemoragii care pun în pericol viața femeii. Etiologia SUA include formațiuni benigne sau maligne, patologii sistemice, dereglări de coagulare și hormonale. Sângerările uterine de cauză dishormonală erau anterior definite ca „hemoragii uterine disfuncționale”. Ele se pot produce între menarhă și menopauză, pot fi

hemoragii excesive, prelungite sau frecvente de origine uterină în lipsa unei patologii organice și care nu sunt datorate sarcinii sau unei boli pelviene [127].

Sângerările uterine anormale afectează 14-25% din femeile de vârstă reproductivă și pot avea un impact major asupra stării fizice, sociale, emoționale și materiale a femeilor. În structura morbidității în spitalele ginecologice, conform statisticii, acest indicator este de 900 la 10.000 de femei de vârstă reproductivă. În Marea Britanie, peste 800.000 de femei solicită anual ajutor pentru SUA. Împreună cu impactul direct asupra femeii și a familiei sale, se atestă cheltuieli semnificative pentru bugetul familiei și al serviciilor de sănătate [189]. În RM aproximativ o treime din consultațiile efectuate în ambulatoriu sunt pentru SUA, iar acestea reprezintă cea mai frecventă cauză de internare de urgență în spital în rândul adolescentelor. Dintre sângerările uterine anormale, 80% sunt determinate de cauze hormonale, iar celelalte sunt de natură organică [126]. Frecvența SUA este mai mare la extremele vieții reproductive, la pacientele de vârstă reproductivă au o frecvență de 9-14%, la adolescente reprezentând 20% din toate cazurile. SUA pot cauza anemie severă și pot afecta calitatea vieții pacientelor [190].

Încă în anul 1983, G. Leyendecker și L. Wildt, pe baza datelor experimentale, au formulat concluzii despre originea hipotalamică a factorilor ce stau la baza tulburărilor primare și a celor secundare ale ciclului menstrual. Conform schemei propuse de autori, organismul trece prin mai multe etape, în care nivelul secreției de gonadotropine este insuficient inițial pentru ovulație și ulterior pentru formarea unui corp galben complet. La rândul lor, formele secundare ale tulburărilor ciclului menstrual, cum ar fi insuficiența corpului galben, anovulația, oligomenoreea, amenoreea, sunt considerate etape ale unui singur proces patologic. Anovulația și amenoreea pot fi hipoerogenice, hiperestrogenice, hiperandrogenice prin natura activității steroizilor [203].

Potrivit lui S. Yen, eșecul fazei luteinice se caracterizează printr-o scădere a activității steroidiene a corpului galben. Criteriile de diagnostic sunt scurtarea celei de-a doua faze a ciclului, reducerea corpului galben și scăderea concentrațiilor de progesteron și estradiol în ziua 7-8 după ovulație. Anovulația este forma cea mai frecventă și mai complexă a tulburărilor sistemului de reproducere, manifestată prin dereglări ale ciclului menstrual cu tendința de a întârzia următoarea menstruație de la câteva zile la câteva luni. Criteriile de diagnostic sunt termograma rectală monofazică, absența modificărilor în aparatul folicular și nivelurile scăzute de progesteron – mai mici de 15 nmol/l. Amenoreea se manifestă prin absența menstruației mai mult de trei luni, în absența unei sarcini, la femeile cu vârsta cuprinsă între 15 și 45 de ani, cu uter și ovare intacte. Amenoreea este considerată cea mai severă formă de tulburare a sistemului reproducător [26].

### 1.3.2. *Relația dintre tulburările menstruale și patologia hepatică*

Relația dintre sistemul de reproducere și sistemul hepatobiliar este cunoscută de mult timp. Pe de o parte, pacienții cu boli de reproducere sunt deseori diagnosticați cu afecțiuni ale ficatului și ale tractului biliar, care conduc la dezvoltarea tulburărilor metabolismului hormonal; pe de altă parte, excesul unor steroizi sexuali în sânge afectează în mod negativ diverse funcții hepatice [230]. Relația funcțională dintre ficat și sistemul reproducător explică interesul pentru studierea influenței stării ficatului asupra funcționării organelor aparatului de reproducere feminin în practica medicului obstetrician-ginecolog. Baza patologică a acestui fapt este existența în organism a unui sistem metabolic funcțional *hipotalamus – hipofiză – ovare – ficat*. Mecanismul de metabolizare a hormonilor steroizi în ficat în compuși esterici împerecheați (conjugați) cu acizii sulfuric, glucuronic și alți acizi pentru dizolvare în apă și excreție este cunoscut de mult timp [125]. Reglarea hormonală a metabolismului steroizilor se realizează la nivel transcripțional sau translațional. Ea se reduce la organizarea determinării raportului dintre formele moleculare ale citocromului P450 microsomal. Studiile efectuate de W. Ketylye au demonstrat că tulburările metabolismului steroizilor sunt asociate cu o activitate crescută a unor sisteme enzimatică și cu o activitate scăzută a altor sisteme enzimatică [211].

Problema hepatitei virale și a dereglărilor ciclului menstrual este actuală și e determinată de incidența înaltă și severitatea tulburărilor fiziopatologice, caracteristice acestei asocieri. Ficatul este considerat laboratorul corpului uman, deoarece este organul în care se desfășoară numeroase procese metabolice. Fiind o glandă mixtă, acesta are o varietate de activități și se află într-o interacțiune constantă cu sistemul endocrin [83]. Nu numai hormonii gastrointestinali implicați în digestie reglează funcția hepatică, ci și hormonii sexuali au o influență puternică asupra acestui organ dimorf sexual prin intermediul receptorilor lor exprimați în ficat, atât în stare de sănătate, cât și în caz de boală [12].

Ficatul reprezintă un organ unic care menține homeostaza organismului, răspunde de reglarea proceselor metabolice, în conformitate cu semnalele neuroreflectorii și umorale. Rolul ficatului în homeostaza hormonală a fost studiat la animale. Șobolanilor li s-a făcut o rezecție hepatică și s-a studiat profilul hormonal al acestora. Animalele au prezentat o scădere a activității sexuale și a fertilității. S-a constatat că 50% din femelele-șobolani aveau un singur făt în uter, iar 78% din acestea au avortat [125]. Aceste rezultate pot fi dovezi experimentale ale rolului ficatului în reglarea funcției sexuale la femei.

Astăzi există date convingătoare ce confirmă rolul activ al ficatului în menținerea homeostazei hormonale [12, 204]. Potrivit lui A. Primak, rolul ficatului în realizarea funcției de reproducere este determinat de: 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 [224]. Se știe că ficatul joacă un rol major în metabolismul lipidic, deoarece în ficat are loc sinteza colesterolului, a acizilor grași, a substanțelor de natură hormonală de natură lipidică, a lipidelor complexe și a lipoproteinelor, iar hepatita de orice etiologie este întotdeauna însoțită de o încălcare a structurii și a funcțiilor ficatului [27].

Lipoproteinele (LP) sunt complexe de lipide și proteine care fac parte din toate organismele vii și îndeplinesc funcțiile de transport, acumulare și stocare a lipidelor. Compoziția indicatorilor metabolismului lipidic depinde de viteza de formare și de intrare a acestora în sânge, precum și de viteza de eliminare a lor din sânge. LDL transportă colesterolul (CH) în celule, iar HDL transportă trigliceridele (TG) de origine endogenă. Particulele lipoproteice îmbogățite cu TG (chilomicroni și HDL) sunt descompuse rapid în resturi (reziduuri) și sunt eliminate din circulație în câteva minute [6]. Componentele lipidice reprezintă indicatori sensibili ai procesului patologic. O manifestare frapantă a scăderii funcției de sinteză proteică a ficatului la pacienții cu hepatită virală este scăderea bruscă a activității colinesterazei (ChE), gradul de scădere a activității ChE fiind invers proporțional cu severitatea evoluției bolii [235].

Colesterolul și unele fracțiuni lipoproteice sunt substraturi pentru formarea acizilor biliari, a hormonilor sexuali, a corticosteroidelor, iar rolul lor fiziologic este foarte important în reacțiile de adaptare [238]. Există dovezi că hepatita virală la femeile de vârstă reproductivă deseori duce la anovulație, infertilitate, amenoree și alte tulburări menstruale [240]. În același timp, rolul metabolismului lipidic la femeile de vârstă reproductivă cu hepatită virală B sau C, ținând cont de starea ciclului lor menstrual, nu a fost încă clar definit.

Astfel, conform studiilor cercetătoarei Z.R. Kantemirova, sursa de sinteză a principalelor lipide biliare, în special a acizilor biliari și a colesterolului biliar neschimbat, este colesterolul din diferite clase de lipoproteine, iar colesterolul din lipoproteinele cu densitate mare este transformat în principal în acizi biliari, pe când colesterolul din lipoproteinele cu densitate mică este excretat în bilă sub formă neschimbată. Cheia sintezei acizilor biliari este considerată 7-alfa-hidroxilaza. Un rol important în reglarea activității acestei enzime este atribuit hormonilor sexuali, în plus, activitatea 7-alfa-hidroxilazei depinde de cantitatea de colesterol liber neesterificat [208]. Totodată, ficatul modifică acțiunea hormonilor sexuali prin metabolismul acestora și prin proteinele de transport (globuline și albumine). Reacțiile metabolice și catabolice care au loc în ficat echilibrează diferitele procese secretorii, în special hormonii sunt activați și interconverțiți aici. Conform opiniei lui A. Karacentev, modificările în metabolism și legarea

hormonilor afectează cantitatea de forme active ale acestora în sânge și în țesuturi la nivelul receptorilor [203].

Este cunoscut mecanismul de inactivare a estrogenilor prin interconversia cu ajutorul unor enzime hepatice [73]. Ficatul intervine în procesul de conjugare a estrogenilor, cu formarea produșilor solubili [35]. Metabolismul estrogenilor suferă în anumite condiții, însă și în procesul de reactivare, ficatul fiind capabil, printr-un proces de rehidrogenare, să realizeze sinteza estradiolului. Reactivarea estradiolului, precum și conversia metabolică a estronei în estriol, are loc numai în prezența progesteronului. Creșterea reacțiilor metabolice conduce atât la o schimbare a echilibrului dintre formele libere și cele legate ale hormonilor – spre o creștere a concentrației fracțiunii libere a acestora, cât și la suprimarea sintezei proteinelor de transport specifice și la o majorare automată a conținutului formei active libere a hormonilor [19]. Afecțiunile hepatice, prin deficitul sintezei hepatice de SSBG și de glicuronoconjugare determină, la o rată de secreție normală de estradiol, manifestări de hiperestrogenie la femei [240]. În legătură cu rolul menționat al ficatului, unul dintre simptomele insuficienței funcționale a acestuia îl constituie modificările hormonale sub aspectul dereglărilor de ciclu menstrual, amenoree și hipermenoree, meno- și metroragii [230]. Este posibil ca principalele cauze ale tulburărilor menstruale în hepatită să fie insuficiența ovariană, inclusiv funcția ovariană producătoare de steroizi, și disfuncția hepatică [207, 225, 247]. În același timp, în prezența unei dependențe multifactoriale, este dificil de determinat coincidența directă a acestor fenomene. Studiile clinice și datele din literatura de specialitate cu privire la această problemă nu sunt suficiente.

În ciuda faptului că în prezent există lucrări dedicate hepatitelor virale și modificării profilului hormonal, problema influenței HV asupra funcției menstruale a femeilor nu a fost încă studiată suficient [13, 105, 216, 240]. În ultimii ani, în literatura mondială de specialitate au apărut doar câteva lucrări dedicate acestei probleme. În special, potrivit observațiilor lui M. Jonas, 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) [71].

Conform lui E. Villa, 76,4% din femei au statutul de reproducere dereglat pe fundal de hepatită virală C severă, asociată cu fibroză [180]. Conform raportului lui Z. Jabiry-Zieniewicz, la pacientele cu hepatită cronică activă cu tranziție spre ciroză hepatică, care au fost supuse transplantului de ficat, au existat dereglări menstruale semnificative din cauza nivelurilor semnificativ ridicate de estrogeni în plasmă [80]. În același timp, în studiile lui A. Karagiannis,

femeile de vârstă reproductivă cu hepatită virală B moderată sau severă au prezentat tulburări menstruale însoțite de absența unei creșteri preovulatorii a estradiolului [87].

În cazul hepatitei virale, tulburările menstruale cum ar fi amenoreea, oligomenoreea și meno-/metroragia sunt însoțite de suprimarea funcției ovariene, care se manifestă cel mai frecvent prin cicluri menstruale anovulatoare. Potrivit lui A. Kurmanova, în forma severă a hepatitei virale aceste tulburări se observă în mai mult de 97% cazuri, în forma moderat severă – în 77,9%, iar în evoluția ușoară a hepatitei virale – în 69% cazuri [91].

În studiile cercetătoarei T. Libova s-a demonstrat că la femeile cu hepatită virală B, C, B+C, chiar și în cazul unui grad ușor al bolii, în 85% din cazuri au apărut disfuncții menstruale, manifestate prin sângerări intermenstruale în 70% din cazuri, amenoree în 25%, iar restul de 5% au avut oligomenoree [216]. Deși incidența disfuncției menstruale după hepatita virală continuă să fie înaltă, aceste aspecte sunt încă puțin cunoscute.

În diagnosticul insuficienței hormonale ovariene, punctul-cheie este determinarea nivelului de gonadotropine din sânge. Cu toate acestea, potrivit majorității cercetătorilor, la o proporție semnificativă de paciente cu hepatită și tulburări menstruale, conținutul de gonadotropine nu îl depășește pe cel din grupul de control [108, 115, 116, 234]. Potrivit lui V. Kaminski, insuficiența ovariană normogonadotropă este cea mai frecventă cauză a tulburărilor menstruale. Această formă de disfuncție ovariană, caracterizată prin conținutul neschimbat al gonadotropinelor în sânge la determinarea repetată a acestora, se poate datora unor cauze diverse, printre care putem menționa hiperprolactinemia, obezitatea, deficitul ponderal, sindromul ovarelor polichistice, hiperandrogenismul suprarenal, hipotiroidismul [84]. Modificări normogonadotrope ale funcției ovariene sunt observate și la femeile de vârstă reproductivă cu hepatită virală parenterală, ceea ce trebuie să alerteze medicul asupra diagnosticului de patologie hepatică.

Un număr de femei cu diverse patologii hepatice au fost observate la Centrul de Obstetrică, Ginecologie și Tehnologie Medicală Avansată din Quebec. La toate au fost diagnosticate tulburări menstruale și reproductive, manifestate prin amenoree și insuficiența fazei luteinice cu niveluri normale de gonadotropine [190]. În acest caz, potrivit lui M. Watt, insuficiența fazei luteinice se poate datora insuficienței ovariene primare, capacității reduse a ovarelor de a răspunde la stimularea gonadotropă, ca urmare a unei producții deficitare de lipoproteine cu densitate scăzută de către ficatul afectat, ceea ce duce la o utilizare redusă a colesterolului de către corpul galben și la o secreție redusă de estradiol și progesteron. În ultimii ani a fost sugerată ideea că luteoliza crescută poate juca un rol major în apariția insuficienței fazei luteinice [182].

Nu este surprinzător faptul că, în ultimii ani, medicii de diferite specialități, inclusiv obstetricienii și ginecologii, întâlnesc din ce în ce mai des în practica lor zilnică pacienți cu markeri hepatici funcționali de laborator modificați sau cu boli hepatice deja diagnosticate. Determinarea cauzelor bolii, managementul și tratamentul acestor pacienți este, bineînțeles, prerogativa gastroenterologilor și hepatologilor. Cu toate acestea, obstetricienii și ginecologii sunt cei care trebuie să decidă asupra prescrierii terapiei medicamentoase pentru bolile ginecologice, lucru adesea dificil din cauza lipsei de informații cu privire la siguranța și acceptabilitatea unui astfel de tratament pentru femeile cu risc de patologie hepatobiliară sau cu afecțiuni hepatice.

#### **1.4. Posibilități de corecție a tulburărilor de ritm menstrual la pacientele cu disfuncție hepatică**

Din nefericire, ratele de morbiditate și mortalitate cauzate de bolile hepatice, în ciuda succeselor obținute în prevenirea și terapia multora dintre ele, prezintă o tendință persistentă de creștere. Potrivit lui E. Kunz, mecanismele patogenetice generale ale bolilor hepatice se caracterizează prin leziuni celulare, reacție inflamatorie, citoliză și formarea fibrozei [90]. Acest scenariu clinic este caracteristic atât leziunilor hepatice acute, cât și celor cronice. Afectarea acută poate apărea în parenchimul organului din cauza efectului citotoxic sau citolitic asupra hepatocitelor, în elementele sistemului biliar (leziuni colestatice) sau are un caracter combinat. Trebuie remarcat faptul că, indiferent de etiologie, leziunile hepatice sunt cauzate de anumite modele, dintre care cele mai tipice sunt: degenerarea grasă a hepatocitelor, moartea acestora, colestaza, infiltrarea celulelor inflamatorii, fibroza, ciroza [239]. Cunoașterea mecanismelor leziunilor hepatice determină abordarea tratamentului, al cărui scop final este restabilirea funcției hepatocitelor. Tratamentul complex modern al bolilor hepatice implică terapia etiotropă, care prevede eliminarea factorului cauzal, precum și terapia patogenetică, simptomatică și preventivă. În același timp, în ciuda polietiologiei bolilor hepatice acute și cronice, similitudinea semnificativă a principalelor verigi ale patogenezei lor permite utilizarea în practică a unor mijloace similare în scopul terapiei patogenetice [14]. Un regim blând și o alimentație echilibrată nu duc întotdeauna la restabilirea stării funcționale normale a ficatului. Prin urmare, prescrierea medicamentelor care vizează stabilizarea membranelor celulare și restabilirea pasajului biliar este justificată din punct de vedere patogenetic [4, 9, 18, 30]. Unul dintre medicamentele cele mai utilizate pentru tratamentul bolilor hepatice îl constituie hepatoprotectoarele, a căror direcție principală de acțiune este de a influența mecanismele patogenetice ale leziunilor hepatice, încetinind astfel procesul patologic [31, 199, 212]. Cu toate acestea, în prezent alegerea

hepatoprotectoarelor este atât de largă, încât pentru medicii-practicieni este adesea dificil să ia o decizie motivată în favoarea alegerii unuia sau altuia dintre medicamente, a căror prescriere ar fi optimă într-o anumită situație clinică [214]. Unul dintre aceste medicamente este acidul ursodeoxicolic (UDCA) – acid biliar terțiar hidrofil, netoxic. Sub acțiunea medicamentului, circulația enterohepatică a acizilor biliari hidrofobi scade, este prevenit efectul toxic al acestora asupra membranelor hepatocitelor și epitelului canalelor biliare. Toate mecanismele de acțiune ale UDCA sunt complicate și nu sunt încă înțelese pe deplin. Efectele citoprotectoare și coleretice datorate deplasării rezervei de acizi biliari hidrofobi toxici par a fi cele mai clare. În studii recente s-a stabilit că efectul citoprotector asupra celulelor epitelului biliar se realizează prin prevenirea eliberării citocromului C din mitocondrii, care, la rândul său, blochează activarea caspazelor și apoptoza colangiocitelor. În plus, UDCA are un efect imunomodulator, reducând expresia moleculelor de clasele HLA I și II pe celulele epiteliale biliare și micșorând producția de citokine proinflamatorii (interleukinele 1, 2, 6, interferon). UDCA reduce saturația bilei cu colesterol prin inhibarea absorbției acestuia în intestin, suprimarea sintezei acestuia în ficat și reducerea secreției în bilă; crește solubilitatea colesterolului în bilă prin formarea de cristale lichide cu acesta; reduce indicele litogenic al bilei, crescând conținutul de acizi biliari [112].

O componentă crucială a colestazei este citoliza hepatocitelor, care provoacă apoptoză – moarte celulară programată cu participarea mecanismului de autodistrugere intracelulară. Potrivit studiilor lui C. Rodrigues ș.a., substanțele toxice, inclusiv acizii biliari hidrofobi, pot duce la apoptoză însoțită de leziuni tisulare grave, cu dezvoltarea în cele din urmă a cirozei hepatice. Toate aceste procese sunt inhibitate de UDCA [92].

Totuși, toate aceste realizări nu au schimbat situația actuală cu perturbări menstruale după hepatita virală sau pe fundalul hepatitei cronice persistente, care afectează calitatea vieții pacientelor și împiedică realizarea funcției lor fertile. Problema corecției optime a acestor tulburări la femeile de vârstă reproductivă și a momentului de recuperare a funcției generative cu diferite abordări ale terapiei acestei patologii grave rămâne la ordinea zilei [26]. În același timp, trebuie remarcat faptul că leziunile hepatice induse de medicamente reprezintă modificări morfologice și funcționale ale țesutului hepatic, cauzate de consumul de medicamente sau de dozajul necorespunzător al acestora [47]. Leziunile apar, de regulă, la persoanele cu hipersensibilitate la aceste medicamente, care se datorează caracteristicilor genetice individuale ale unei persoane. În dezvoltarea acestor leziuni sunt implicate mecanisme complexe de transformări biochimice și reacții tisulare [94]. Puține medicamente au efecte toxice directe asupra hepatocitelor. Mai des este vorba de efectul hepatotoxic al diferiților metaboliți ai medicamentelor, care apar în cursul biotransformării acestora sub influența sistemelor enzimatic



ale organismului. Potrivit cercetărilor lui Y. Tsuchya, prima fază a metabolismului medicamentelor în ficat constă în oxidarea lor prin interacțiunea cu enzimele sistemului citocrom P450, care este localizat în rețeaua endoplasmatică netedă a hepatocitelor. Acest sistem este format dintr-un număr de izoenzime al căror raport prezintă diferențe individuale [160]. Diferitele forme de izoenzime interacționează cu substratul într-un mod particular, astfel încât răspunsul la administrarea medicamentului poate varia considerabil de la o persoană la alta. După opinia lui M. Leise, afectarea colestatică a ficatului este una dintre cele mai frecvente manifestări ale expunerii la medicamente [98].

Majoritatea estrogenilor și gestagenilor se caracterizează printr-un clearance hepatic înalt, adică atunci când sunt administrați pe cale orală, aceștia suferă un metabolism activ în ficat și abia apoi intră în circulația sangvină pentru a-și realiza activitatea biologică [209]. La femeile mai în vârstă, are loc o scădere a clearance-ului hepatic, iar pentru a reduce hepatotoxicitatea hormonilor, se impune fie utilizarea unor preparate în doze mici, fie utilizarea căilor de administrare parenterală (topică sau transdermică). Estradiolul ori alți estrogeni sintetici (de exemplu, etinilestradiolul din contraceptivele orale) afectează excreția acizilor biliari, exacerbează alterarea formării bilirubinei directe la pacienții cu sindromul Dubin-Johnson și determină o creștere a activității fosfatazei alcaline serice [141]. Este deosebit de important să reamintim că, în cazul administrării contraceptivelor orale combinate (COC), sunt posibile următoarele leziuni hepatice: steatoză hepatică (macro-, microveziculară); coleastăză tubulară (în principal efectul estrogenilor: scade fluxul biliar, fluiditatea membranelor sinusoidale; crește permeabilitatea peretelui tubular; scade contractilitatea microfilamentelor pericanalelor; crește litogeneza bilei și apare colelitiția); pelioză (dilatarea sinusoidelor); tromboza venelor porte și hepatice (predispoziție genetică spre tromboză, hiperhomocisteinemie, activitatea factorului VIII, activitatea antitrombinei) și reacții neoplazice (adenom modular focal, carcinom hepatocelular) [161]. Conform opiniei lui A. Karacentev, utilizarea contraceptivelor orale la pacientele cu activitate funcțională compromisă a ficatului trebuie folosită cu mare prudență. Acestui grup de femei trebuie să li se prescrie alte metode de tratament (contracepție) sau utilizarea preparatelor pe cale transdermică ori vaginală, limitând astfel absorbția și metabolizarea ulterioară a acestora în sistemul hepatobiliar [209].

Studiile recente au arătat că, la pacienții cu afecțiuni hepatice colestatice, UDCA acționează prin stimularea diferitelor proteine de transport coleretic. Efectul imunomodulator al UDCA este asigurat de activarea independentă de ligand a receptorilor glucocorticoizi (T. Ikegami, Y. Matsuzaki). Efectul clinic sigur și de lungă durată al preparatului original de UDCA (Ursolfalk) asigură o complianță înaltă a pacientului și, în consecință, reduce nivelul posibilelor

efecte secundare la administrarea medicamentelor ce conțin hormoni, în special a contraceptivelor orale și progestativelor. Capacitatea de a interacționa cu receptorii de estrogeni poate, la rândul său, să ducă la interacțiuni între UDHC și contraceptive. Rezultatele unui studiu realizat de Baisini et al. au arătat că administrarea concomitentă de UDCA și contraceptive nu afectează farmacocinetica etinilestradiolului. Atât concentrația plasmatică a acestei substanțe (AUC), cât și concentrația maximă a acesteia (Cmax) nu au fost diferite la pacientele care au primit UDCA și la cele cu placebo. Astfel, putem exclude inducerea citocromului P450 în timpul administrării UDCA și, în consecință, creșterea intensității metabolismului etinilestradiolului. Așadar, potrivit lui S.Sitkina, UDCA poate fi prescris simultan cu contraceptivele.

Deși majoritatea efectelor farmacologice ale estrogenilor și progesteronului depind, în anumite limite, de concentrațiile plasmatice ale acestora, este adesea imposibil să se definească cu precizie și să se evalueze în mod universal „nivelul terapeutic eficient” al acestora. În acest context, trebuie de menționat că doza de hormoni ce ar trebui să asigure o prevenire sau un tratament eficient al consecințelor dezechilibrului hormonal al estrogenilor poate fi diferită în funcție de gravitatea tulburărilor funcționale ale ficatului afectat de virus. Este necesar să se aleagă regimuri optime de terapie hormonală corectivă ținând cont de modificările sistemice pe fundalul hepatitei virale, în ciuda faptului că toate femeile au o scădere a funcției ovariene. Scopul terapiei hormonale ar trebui să fie determinarea celor mai adecvate doze, tip și cale de administrare, care să asigure un rezultat clinic optim cu efecte secundare minime. Contraceptivele orale combinate tradiționale, progestativele de sinteză sau androgenii (testosteron sau derivați de 19-nortestosteron), utilizați în prezent pentru a corecta disfuncția menstruală, au efecte secundare sub forma unor acțiuni nedorite asupra funcției hepatice, a profilului lipidic și a tulburărilor de coagulare a sângelui.

Ținând cont de diversitatea disfuncțiilor menstruale, o corecție hormonală adecvată, bazată pe principiile terapiei de substituție hormonală, ar face posibilă tratarea tulburărilor existente [17, 20]. În insuficiența fazei luteinice, în formele hiperestrogene de anovulație cronică sau amenoree, trebuie administrate progestative pure (bio-identice) în faza a doua condiționată a ciclului menstrual sau terapia combinată (cu componente bio-naturale), conform schemei de 26-28 de zile general acceptate. În afecțiunile hipoestrogenice, se recomandă terapie hormonală ciclică în regim de două sau trei faze. Având în vedere că în ficat sunt metabolizați hormonii steroizi, se recomandă utilizarea preparatelor ce conțin estrogeni în doze mici și de origine naturală, deoarece structura chimică și efectele biologice ale acestora sunt identice cu cele ale estrogenilor endogeni: estradiol (E2), estronă (E1) și estriol (E3).

Efectul estrogenilor sintetici asupra ficatului este de 4-18 ori mai mare decât cel al estrogenilor naturali. Anume estrogenii naturali sunt cei care trebuie recomandați pentru terapia hormonală corectivă, spre deosebire de componenta clasică a contracepției orale, etinilestradiolul, din cauza efectelor adverse ale acestuia asupra hepatocitelor. Prezența grupei etinil în poziția  $17\beta$  îi modifică metabolismul spre formarea lentă de metaboliți inactivi, iar în timpul administrării orale se observă concentrații hepatice ridicate de etinilestradiol. Mai mult, procesul său de biotransformare produce metaboliți foarte reactivi, care pot inactiva unele enzime hepatice și se pot lega ireversibil de proteinele microzomale, agravând și mai mult evoluția hepatitei virale [24]. Deși estrogenii conjugați au mult mai puține efecte nedorite asupra ficatului decât estrogenii de sinteză, aceste efecte sunt totuși de 2-3 ori mai mari decât cele ale estrogenilor naturali, care au o toleranță mai bună atunci când sunt metabolizați în ficat [24, 60]. Cu toate acestea, în literatura de specialitate (M.Ş. Sadikov, U.A. Avezova) există informații despre acceptabilitatea contraceptivelor orale combinate care conțin doze mici de etinilestradiol în hepatitele cronice virale B și C, durata hepatitei de 3,5-6,0 ani și absența semnelor de activitate a acesteia. Indicii biochimici ai funcției hepatice și ai sistemului de coagulare a sângelui au fost studiați la toate femeile înainte de administrarea medicamentului și în dinamică. După 3-5 cure de tratament, datele ecografice hepatice au indicat absența unor modificări pronunțate ale sistemului hepatobiliar, iar studiile biochimice au arătat o funcție hepatică stabilă și o stare compensată a sistemului de coagulare a sângelui pe fundalul stabilizării ritmului ciclului menstrual cu pierderi moderate de sânge la toate pacientele [49].

Preparatul cu  $17\beta$ -estradiol este un analog al estrogenului uman produs de ovare, sintetizat din plante și nu conține aditivi de origine animală. Principalii metaboliți ai  $17\beta$ -estradiolului sunt estrona și sulfatul de estronă (70%), formate sub influența  $17\beta$ -dehidrogenazei, care sunt parțial transformate din nou în  $17\beta$ -estradiol [16, 24]. Astfel, există un echilibru reversibil care este controlat de concentrația și, respectiv, de efectul progestagenilor.

Deoarece progestagenii previn dezvoltarea proceselor hiperplastice în endometru și, în plus, au un efect semnificativ asupra metabolismului estrogenului, aceștia ar trebui să fie incluși în terapia hormonală corectivă în mod ciclic sau continuu. Este extrem de importantă alegerea tipului, dozei și duratei de administrare a progestagenului, a naturii combinației de estrogeni cu progestageni, ținând cont de gradul de activitate a hepatitei și de natura tulburărilor menstruale. Se cunosc două grupe principale de progestageni: 1) progesteron și compuși asemănători progesteronului (didrogesteron – duphaston, derivați de pregnan; derivați de norpregnan); 2) derivați ai 19-nortestosteronului (noretisteron, levonorgestrel, gestoden, dienogest) [55].

Derivații de progesteron au o acțiune predominant periferică (tisulară), spre deosebire de derivații 19-nortestosteroidi, care au efecte antigonadotrope și metabolice pronunțate. Proprietatea generală de bază a progestagenilor este capacitatea acestora de a induce transformarea secretorie a endometrului care proliferază sub influența estrogenilor. În plus față de acest efect, progestagenii pot avea și alte efecte: estrogenice, antiestrogenice, antiandrogenice, androgenice, antigonadotrope, glucocorticoid-like și ACTH-like [55, 58]. Abordările diferențiate ale utilizării progestagenilor sunt determinate de: interacțiunea cu receptorii specifici ai progesteronului – PR A și PR B; interacțiunea cu receptorii nespecifici ai androgenilor, estrogenilor, cortizolului, aldosteronului; influența asupra enzimelor implicate în metabolismul steroizilor – sulfatază, 3 $\beta$ -hidroxisteroiddehidrogenază, 17 $\beta$ -hidroxisteroiddehidrogenază, 5 $\beta$ -reductază, catalază, aromatază, sulfotransferază.

Pe baza datelor studiului histologic al endometrului și a determinării markerilor biochimici ai activității secretorii, în ultimul deceniu au fost determinate dozele optime de progestageni în compoziția hormonoterapiei pentru o protecție reală a endometrului. Studiile randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo PEPI (Postmenopausal Estrogen/ Progestin Intervention) au arătat că adăugarea de progesteron micronizat (200 mg/zi) la estrogenii conjugați (0, 625 mg/zi) nu reduce efectul favorabil al estrogenilor asupra HDL, reduce ușor TA, nu afectează metabolismul glucidic și sistemul hemostatic, nu crește greutatea corporală și protejează în mod sigur endometrul de dezvoltarea proceselor hiperplastice [29, 58]. Alt progestagen bio-identific, activ pe cale orală - Didrogesteronul (duphaston) este similar în structura moleculară și în acțiunea farmacologică cu progesteronul endogen. Spre deosebire de majoritatea progestagenilor sintetici derivați din 19- norsteroidi, didrogesteronul nu posedă activitate estrogenică, androgenică, anabolică și alte activități nedorite și are un efect antiestrogenic slab. Fiind foarte asemănător din punct de vedere chimic cu progesteronul natural, datorită prezenței unei singure duble legături suplimentare, are o capacitate mai pronunțată de a se lega de receptorii de progesteron și are un efect progestagen mai pronunțat, fără a afecta receptorii de androgeni și estrogeni [52]. Avantajele structurii didrogesteronului sunt biodisponibilitatea mai mare a medicamentului după administrarea orală și absența metaboliților cu activitate estrogenică și androgenică.

Progesteronii orali sunt prescriși pentru corectarea tulburărilor menstruale folosind un regim ciclic sau continuu. Un efect pozitiv în tratamentul menoragiei și metroragiei se obține atunci când se utilizează un regim ciclic de progestative timp de 10-15 zile în timpul celei de-a doua faze a ciclului. Medicamentul se prescrie în doză de 10-20 mg pe zi de la 16 la 25 sau de la 11 la 25 de zile ale ciclului. Progestagenii au un efect opus celui al estrogenilor, ale căror efecte

totale asupra endometrului sunt exagerate. În mod obișnuit, sunt utilizate următoarele regimuri: 300 mg de progesteron pe cale orală sau vaginală pe zi, sau 20 mg de didrogesteron pe zi [16, 52]. În plus, poate fi utilizată schema propusă de R. Druckmann pentru a controla hiperplazia endometrială: se sugerează începerea tratamentului cu progestageni din ziua 5 până în ziua 25 a ciclului, cu adăugarea de estradiol la sfârșitul ciclului. Atunci când se efectuează o terapie hormonală ciclică, se recomandă să se acorde prioritate preparatelor ce conțin în compoziția lor componente estrogenice și progestagenice apropiate de cele naturale. În special acest fapt trebuie luat în considerare la fetele de vârstă reproductivă timpurie (15-20 de ani) și la femeile mai în vârstă (după 40 de ani). Preparat combinat, potrivit pentru terapia de substituție hormonală ciclică - Femoston este unul, care constă în 17b-estradiol (un estrogen identic cu estradiolul natural) și didrogesteron. Semnificația biologică a acestei combinații constă în faptul că didrogesteronul, neavând afinitate pentru receptorii androgeni, estrogeni și mineralocorticoizi, nu reduce efectele biologice tisulare ale 17b-estradiolului și nu are niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra cineticii și concentrației de echilibru a 17b-estradiolului și a metaboliților săi. Progesteronul și didrogesteronul nu au niciun efect asupra sintezei de SSBG, spre deosebire de levonorgestrel, care îi scade conținutul. Acest lucru poate fi important pentru creșterea activității steroizilor, deoarece, odată cu scăderea globulinei de legare, există mai mulți estrogeni în formă liberă, iar aceștia își manifestă activitatea și efectul biologic. Semnificația clinică a acestor factori biochimici nu a fost încă pe deplin clarificată. Didrogesteronul în doză de 10-20 mg/zi în fiecare 12-14 zile din lună contracarează efectul stimulator estrogenilor conjugați asupra endometrului (1,25 sau 0,625 mg) și asigură transformarea secretorie, prevenind apariția hiperplaziei endometriale atipice [51, 52, 218]. Terapia hormonală individuală selectată cu atenție face posibilă corectarea tulburărilor menstruale existente și stabilizarea sistemului de reproducere, ceea ce reprezintă o măsură preventivă pentru dezvoltarea în viitor a unor stări patologice hormonodependente [249].

Se știe că abordarea diferențiată a utilizării medicamentelor în practica clinică (adică determinarea dozei și a modului optim de administrare a medicamentelor pentru fiecare caz în parte) determină obținerea efectului maxim în tratament, cu efecte sistemice nedorite minime ale medicamentelor asupra organismului. Tocmai mecanismele de mai sus ale acțiunii locale și sistemice a diferitelor progestative explică dificultățile întâlnite în ginecologie în procesele hiperproliferative, precum și problemele cu care se confruntă medicii de familie, de boli infecțioase sau terapeuții în tratamentul pacienților cu boli extragenitale care iau medicamente hormonale prescrise de un ginecolog.

Multe aspecte rămân încă neexplorate. Datele prezentate ne permit să identificăm câteva direcții promițătoare pentru cercetări ulterioare în acest domeniu. Până în prezent, nu a fost evaluat efectul terapiei combinate, incluzând corecția hormonală a tulburărilor menstruale existente și hepatoprotectoarele, asupra timpului de recuperare a funcției ovariene și a stării funcționale a ficatului, ceea ce ne îndeamnă să continuăm cercetările în această direcție.

### **1.5. Concluzii la capitolul 1.**

1. Ficatul joacă un rol crucial în menținerea homeostaziei organismului și în reglarea proceselor metabolice, inclusiv a hormonilor sexuali. Mecanismele prin care ficatul influențează funcția hormonală includ inactivarea estrogenilor, sinteza globulinei de legare a hormonilor sexuali și metabolismul estrogenilor.

2. Prevalența hepatitelor virale, în special B și C, este ridicată la nivel global, inclusiv în Republica Moldova, care este considerată o zonă hiperendemică pentru hepatite. Hepatita virală poate afecta sistemul hipotalamo-hipofizo-gonadal, ducând la tulburări de reproducere la femeile de vârstă reproductivă. Studiile indică o asociere între hepatita virală și diverse dereglări menstruale, inclusiv amenoree, oligomenoree și sângerări anormale.

3. Afecțiunile hepatice pot influența metabolismul hormonilor steroizi sexuali, producerea de proteine de transport și sinteza colesterolului, afectând astfel funcția reproductivă. Insuficiența funcțională a ficatului poate duce la modificări hormonale, manifestate prin dereglări de ciclu menstrual, amenoree și hipermenoree. Există o interconectare complexă între funcția hepatică, nivelul hormonal și tulburările menstruale, ceea ce face dificilă determinarea directă a cauzelor și efectelor.

4. Datele clinice și literatura de specialitate indică o lipsă de consens privind managementul și tratamentul hormonal în cazul pacientelor cu hepatite virale și dereglări menstruale. Este necesară o abordare mai amplă și sistematică în cercetarea impactului hepatitei virale asupra funcției menstruale și reproductivă, inclusiv corelarea cu severitatea bolii și dezvoltarea unor programe de reabilitare personalizate.

5. Cu toate că s-au realizat progrese în identificarea modificărilor hormonale la femeile cu hepatită cronică, există încă multe aspecte neelucidate și controversate în domeniu. Relația complexă dintre hepatita virală cronică, sistemul hormonal și tulburările menstruale la femeile de vârstă reproductivă reprezintă un domeniu de cercetare important și necesită abordări interdisciplinare pentru a înțelege mai bine mecanismele implicate și pentru a dezvolta strategii de gestionare și tratament eficiente.

## 2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1. Caracteristica generală a cercetării

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 pacientelor 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)

Cercetarea actuală a permis determinarea mecanismelor patogenetice de apariție și frecvența tulburărilor menstruale la femeile de vârstă reproductivă care suferă de hepatită cronică de etiologie virală; corelația dintre forma și gradul acestor manifestări de activitate și tipul etiologic de hepatită virală la pacientele incluse în studiu; dependența severității acestor manifestări de gradul de afectare a funcției hepatice, precum și alegerea schemelor optime de corectare a dereglărilor menstruale apărute pe fundalul hepatitei cronice.

Prezenta cercetare a cuprins anii 2003-2018 și a fost realizată în trei etape:

- Etapa I. **Pregătirea cercetării și elaborarea Protocolului de cercetare**
    1. Formularea întrebării de cercetare
    2. Analiza literaturii științifice de specialitate la tema studiului
    3. Stabilirea scopului și a obiectivelor cercetării.
    4. Determinarea volumului și a perioadei de studiu.
    5. Elabrarea instrumentelor de colectare a materialului primar.
  - Etapa a II-a. **Derularea cercetării Evaluarea parametrilor clinico-paraclinici ai femeilor cercetate**
    1. Completarea chestionarelor
    2. Extragerea informației din fișele medicale ale respondentelor incluse în cercetare
    3. Evaluarea parametrilor clinico-paraclinici ai femeilor cercetate
    4. Analiza statistică și interpretare rezultatelor obținute
  - Etapa a III-a. **Diseminarea rezultatelor cercetării**
    1. Sumarizarea rezultatelor cercetării
    2. Prezentarea rezultatelor cercetării în forma scrisă și orală
- În vederea atingerii obiectivelor stabilite, au fost realizate două studii:

## 1. Studiu observațional, descriptiv, selectiv.

Obiect de studiu au fost femeile de vârstă reproductivă internate în secțiile sus-numite ori cu autoadresare pentru consultul ginecologic în secțiile consultative CP IMSP. Pacientele au fost selecționate pe baza unui chestionar special elaborat. Ținând cont de numeroșii factori care afectează regularitatea ciclului menstrual și cauzează afectarea acestuia, am făcut o selecție atentă a pacientelor pentru studiu.

**Criterii de includere în cercetare** au fost:

1. vârsta cuprinsă între 18 și 40 de ani,
2. prezența în anamneză a dereglărilor ciclului menstrual, apărute pe fundal de persistență a hepatitei cronice.
3. acordul despre participarea în studiu

**Criteriile de excludere** au fost:

1. dereglări de ciclu apărute până la apariția patologiei ficatului pe fundal de tulburări hipotalamo-hipofizare (micro- sau macroadenom hipofizar),
2. chisturi ovariene persistente, teratoame ovariene, endometrioză ovariană,
3. SOP, sindrom de hiperandrogenie de etiologie ovariană și suprarenală,
4. patologia organelor bazinului mic,
5. patologie endocrină primară (inclusiv tumori organice ale glandei tiroide), anomalii genetice, dereglări metabolice,
6. lipsa Acordului despre participarea în studiu

Acest diagnostic diferențiat a fost dificil, costisitor și a durat mult timp, dar a fost necesar pentru claritatea și calitatea studiului. În caz de suprapunere a mai multor factori etiologici care au influențat tulburările ciclului menstrual, pacienta a fost exclusă din cercetare.

Lotul de studiu a fost selectat în așa fel încât rezultatele obținute să fie sigure din punct de vedere statistic pentru întreaga populație.

Pentru a proiecta un eșantion reprezentativ, a fost folosită formula lui Mills [163]:

$$n = 9NV^2 / ND^2 + 9V^2, \quad (1)$$

unde:  $n$  - volumul eșantionului reprezentativ;  $N$  - volumul colectivității generale;  $D$  - eroarea relativă egală cu 0,05 (semnificația rezultatelor pentru intervalul de încredere de 95%);  $V$  - dispersia relativă egală cu 0,3.



Luând în calcul numărul de femei de vârstă fertilă în Republica Moldova (239.485) și rata dereglărilor menstruale (900 la 10.000), am determinat că volumul colectivității generale pentru studiu pe republică constituie 21.554. Așadar, volumul eșantionului reprezentativ trebuia să includă nu mai puțin de 319 femei cu dereglări menstruale [153]:

$$n = 9 \cdot 21554 \cdot 0,3^2 / (21554 \cdot 0,05^2) + 9 \cdot 0,3^2 = 319 \text{ femei.}$$

Reeșind din structura incidenței prin diferite tipuri de hepatită virală B, C și D în populație din numărul total de cazuri depistate (n=245) în RM pentru anul 2002 (începutul studiului – 2003), eșantionul reprezentativ a fost stratificat proporțional [164] (Tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. Stratificarea eșantionului reprezentativ în funcție de tipurile etiologice ale hepatitelor (abs.,%)

Tip etiologic de hepatită	Incidența prin hepatită virală		Repartizarea lotului de studiu
	Abs.	%	
Hepatita B	147	60	191
Hepatita C	59	24	77
Hepatita D	39	16	51
Total	245	100	319

Studiul a fost realizat în baza unui chestionar aplicat la tot eșantionul statistic general (n=320). Chestionarul a inclus compartimente ce conțineau 64 de întrebări (Anexa 1): date generale despre pacientă, anamneza somatică, anamneza obstetrical-ginecologică, datele examenelor clinico-paraclinice, semnele și simptomele subiective, caracterul dereglărilor ciclului menstrual, debutul acestor dereglări în funcție de debutul maladiei de bază, caracterul schimbărilor ciclului menstrual în dinamică, indicii biochimici ai probelor hepatice, rezultatele examenului clinic și celui ginecologic, rezultatele investigațiilor instrumentale (USG ficatului, USG organelor bazinului mic, USG glandei tiroide, scintigrafia ficatului), datele despre markerii virali, utilizate pentru confirmarea tipului hepatitei. În această etapă au fost studiați selectiv indicii biochimici la femeile de vârstă reproductivă cu hepatite cronice de etiologie virală. Rezultatele investigațiilor au fost comparate cu normele standard de laborator pentru grupul de femei sănătoase 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.

Designul cercetării este prezentat în figura 2.1

**Criteriile de excludere:**

- tulburări hipotalamo-hipofizare (micro-/macroadenom hipofizar),
- chisturi ovariene persistente,
- teratom sau endometrioză ovariană,
- sindromul ovarelor polichistice,
- sindrom de hiperandrogenie,
- patologia organelor bazinului mic,
- patologie endocrină primară (inclusiv tumori organice ale glandei tiroide),
- anomalii genetice, dereglări metabolice

**Criteriile de includere:**

- vârsta între 18 și 40 de ani,
- prezența în anamneză a dereglărilor ciclului menstrual, apărute pe fundal de persistența a hepatitei cronice

**Studiu observațional, descriptiv, selectiv, n=320**

1. Analiza completă a anamnezei somatice și obstetrical-ginecologice;
2. Caracterul dereglărilor menstruale, debutul acestor dereglări în funcție de debutul maladiei de bază, caracterul schimbărilor ciclului menstrual în dinamică;
3. Evaluarea indicilor biochimici ai probelor hepatice;

**Studiu analitic, experimental, clinic controlat n=160**

1. Investigațiile profilului hormonal;
2. Determinarea eficacității tratamentului selectat.

**L<sub>0</sub> – Lotul de comparație  
HP  
n<sub>0</sub>-80**

**L<sub>1</sub> – Lotul experimental  
HP+TG  
n<sub>1</sub>-80**

**Hepatoprotectoare  
(UDCA-1g)**

**L1.1 n-40  
HP+TG1  
(didrogesteron 20 mg+UDHA 1 g)**

**L1.2 n-40  
HP+ TG2  
(17β estradiol 2 mg +  
didrogesteron 20 mg  
+UDCA 1 g)**

**Investigații peste 3 și peste 6 luni de tratament:**

1. Investigații ale probelor hepatice;
2. Investigații hormonale în ciclul următor după amânarea tratamentului hormonal.
3. Evaluarea rezultatelor obținute

Figura 2.1. Designul cercetării

## 2. Studiu analitic, experimental, clinic controlat.

Lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment "StatCalc- Sample Size and Power" în baza următoarelor parametri: intervalul de încredere pentru 95.0% de semnificație a rezultatelor, puterea statistică – de 80.0%, diferența de rezultate obținute în dependența de tipul hepatitei virale în mediu este de 15.0%, raport dintre loturile – 1:1, ajustarea către rata de non-răspuns, estimată de 10.0%. Rezultat: mărimea lotului ajustat este 80 de respondente. Studiul a fost efectuat pe un număr de 160 de paciente cu dereglări ale funcției menstruale în asociere cu patologie hepatică, care au fost divizate prin metoda de pereche oarbă în două loturi a câte 80 de paciente: lotul de cercetare  $L_1$  și lotul de comparație  $L_0$  [164]. Pentru cercetare au fost create două subploturi cu tratament experimental al dereglărilor funcției menstruale: subplotul de cercetare  $SL_{1,1}$  ( $n_1=40$ ) și subplotul de cercetare  $SL_{1,2}$  ( $n_2=40$ ). Terapia hormonală în lotul de cercetare  $L_1$  a fost selectată în funcție de dereglările menstruale, profilul hormonal și rezultatele ecografiei genitale. Pe aceste date a fost bazată metoda de randomizarea pacientelor în subploturile respective. S-a folosit un design de studiu paralel.

Pacientelor din lotul de cercetare le-a fost administrat tratament complex elaborat - preparate hormonale cu scop de corecție a dereglărilor menstruale plus preparate hepatoprotectoare cu scop de menținere și protecție a stării hepatocitelor afectate. Schema de prescriere a corecției hormonale pentru pacientele din subgrupurile 1 și 2 ale lotului I este prezentată în figura 2.2. Pacientelor din lotul de comparație  $L_0$  ( $n_0=80$ ) – le-a fost administrat tratament convențional cu hepatoprotector (UDCA 1 g).

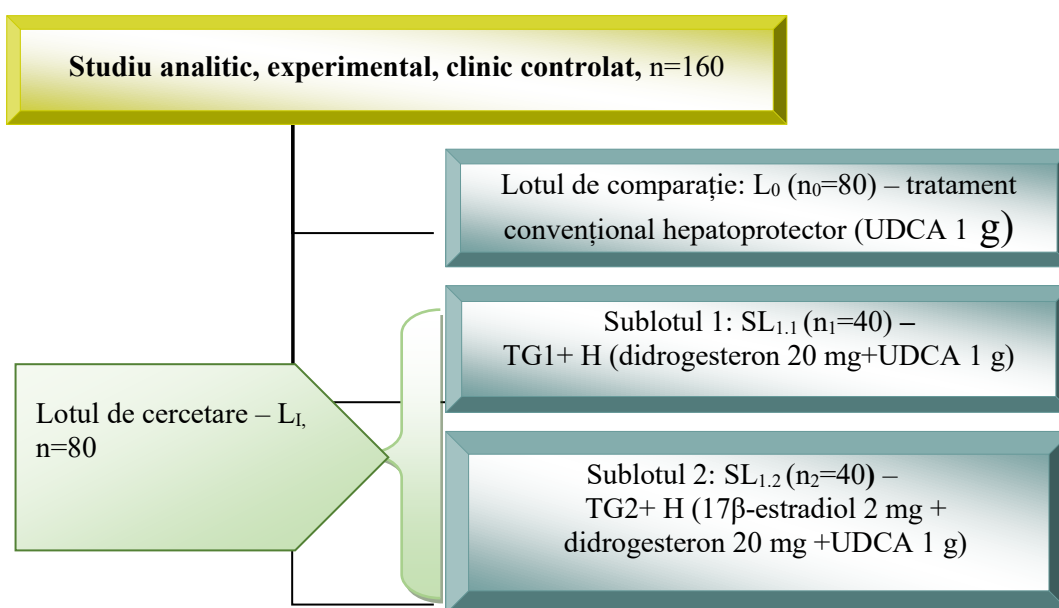


Figura 2.2. Designul studiului paralel în funcție de tratamentul aplicat

Dintre limitările cercetării putem menționa faptul că, în timpul studiului, nu am putut să excludem cazurile de asociere a altor factori endocrini sau generali (de exemplu, starea de stres psihoemoțional), nemanifestate și/sau nediagnosticate. Totodată, subliniem că pacientele pot avea carență de vitamină D, K sau de alte micronutrienți (acid folic, fier, iod ș.a.), ceea ce ar putea influența rezultatele hormonale.

## 2.2. Metode de cercetare

În vederea realizării scopului și a obiectivelor propuse, au fost utilizate o serie de metode de investigație:

**Intervievarea și examenul clinic.** Colectarea anamnezei și examinarea clinică generală a pacientelor incluse în studiu au fost efectuate în conformitate cu chestionarul elaborat, în care au fost reflectate datele privind vârsta, statutul social, stilul de viață, acuzele pacientelor și istoricul bolii principale: forma etologică a hepatitei, durata procesului, gradul de activitate a hepatitei; date privind timpul și gradul de disfuncție menstruală pe fundalul bolii principale.

Prin interviu au fost stabilite antecedentele fiziologice (vârsta menarhei, debutul vieții sexuale), antecedentele obstetricale și ginecologice (numărul de sarcini, nașteri, avorturi medicale sau spontane, intervenții chirurgicale), antecedentele patologice. Funcția menstruală a fost evaluată după următoarele criterii: date anamnestic, acuze, caracterul ciclului menstrual (durata, intervalul, abundența, debutul și evoluția dismenoreei), dereglările de ciclu existente (hipermenoree, hipomenoree, polimenoree, oligomenoree, opsomenoree, amenoree, metroragie etc.).

Examinarea generală obiectivă a inclus determinarea stării generale, a tipului constituțional, a pilozității și a distribuției țesutului adipos subcutanat, culoarea pielii și a mucoaselor vizibile, semne de manifestări clinice cutanate (stelute vasculare). Diagnosticul bolii de bază, gravitatea și activitatea hepatitei au fost stabilite împreună cu medicul-hepatolog pe baza acuzelor, tabloului clinic, indicilor biochimici, datelor ultrasonografiei și scintigrafiei hepatice. Pentru analiză au fost utilizate fișele medicale de internare și de ambulatoriu ale pacientelor incluse în studiu.

Starea ginecologică locală a inclus examenul ginecologic în valve și bimanual, în timpul căruia s-a determinat gradul de dezvoltare a organelor genitale externe și interne, starea vaginului, a colului uterin, a corpului uterin (dimensiune, consistență, mobilitate, sensibilitate) și a anexelor (starea trompelor uterine și dimensiunea ovarelor).

**Examenul de laborator** a inclus hemoleucograma completă cu aprecierea markerilor hematologici de inflamație, analiza biochimică a sângelui, coagulograma, precum și aprecierea statutului hormonal de bază și în dinamică.

Majoritatea parametrilor biochimici ce caracterizează starea funcțională a ficatului și prevalența următoarelor sindroame biochimice de afectare hepatică în tabloul clinic – *sindrom de citoliză, mezenchimal-inflamator, insuficiență hepatocelulară, colestază* – au fost studiate în dinamică la toate pacientele înainte de tratament, pe fundalul tratamentului și după terminarea acestuia. Unele teste de laborator (glucoză, uree, teste de coagulare) au fost realizat în conformitate cu indicațiile și cu scopul de diagnostic diferențiat. Studiile au fost efectuate cu ajutorul unui echipament analitic modern, conform unor metode general acceptate. Astfel, pentru aprecierea nivelului seric al markerilor biochimici, de la toate pacientele au fost prelevate câte 10 ml de sânge venos, care ulterior a fost centrifugat. Serul obținut a servit ca material de cercetare pentru determinarea parametrilor vizați în studiul dat. Investigațiile paraclinice și cele de laborator au fost efectuate în laboratoarele IMSP SCR, IMSP SCM *Gheorghe Paladi* și în laboratoare private acreditate și certificate.

Pentru aprecierea severității *sindromului citolitic*, a fost testat nivelul seric al ALT, AST. La evaluarea gradului de activitate a hepatitei se acordă o importanță deosebită conținutului de aspartat aminotransferază plasmatică (AST) și de alanină aminotransferază (ALT), care este caracteristică sindromului citolitic. O creștere a concentrației serice de mai puțin de cinci ori decât limita superioară a normei este considerată un *grad minimal* de activitate, de la 5 până la 10 ori – *grad mediu-moderat*, mai mult de 10 ori – *grad sever* de activitate. Un nivel normal al transaminazelor nu poate garanta absența activității, în aceste cazuri fiind necesară o urmărire pe termen lung.

Severitatea *sindromului colestatic* a fost apreciată în conformitate cu nivelul seric al bilirubinei totale și celei directe (conjugate), fosfatazei alcaline și GGTP. În colestază (afectarea funcției excretoare a ficatului), crește nivelul fracției conjugate a bilirubinei, fosfatazei alcaline, colesterolului, lipoproteinelor, acizilor biliari, gama-glutamyltranspeptidazei (GGTP), fosfolipidelor, scade conținutul sau dispar corpii urobilinici din urină. Fosfataza alcalină (FA) este un indicator sensibil al colestazei, al obstrucției căilor biliare (crește mai repede decât bilirubina serică) și al infiltrației hepatice; specificitatea este scăzută din cauza distribuției largi în alte țesuturi; nivelul FA în lucrare a fost determinat prin metoda cinetică. GGTP este foarte sensibil în afectarea hepatobiliară (în special de alcool) și se corelează cu activitatea fosfatului alcalin seric. Bilirubina serică permite să se judece despre funcțiile de absorbție, metabolică (conjugare) și excretoare ale ficatului. Frația conjugată (directă) a fost distinsă de fracția

neconjugată prin examen biochimic conform metodei standard Iendraschek-Kleggorn-Grof. Analiza biochimică a sângelui a fost efectuată cu ajutorul aparatului Abbott Architect c8000 [214].

*Sindromul de insuficiență hepatocelulară* se evaluează după hiperbilirubinemie în detrimentul fracției neconjugate, scăderea proteinelor sangvine, a protrombinei, esterilor de colesterol, colinesterazei și lipoproteinelor. Colesterolul a fost studiat prin metoda enzimatică.

Pentru a evalua starea sistemului hemostatic la pacientele cu meno-/metroragie, hipermenoree și a aprecia *sindromul hepatopriv*, la toate pacientele a fost efectuată coagulograma, care a inclus determinarea nivelului de protrombină, de fibrinogen și AT-III (la pacientele cu scăderea veridică de protrombină și fibrinogen), realizată cu ajutorul aparatului Helena C-2. În general, toți factorii de coagulare a sângelui, cu excepția factorului VIII, sunt sintetizați în ficat, iar deficitul acestora apare rapid în necroza hepatică extinsă (hepatită, toxicoză, ciroză). Factorul II sau protrombina este o glicoproteină care se găsește în plasma normală și constituie, împreună cu fibrinogenul, factorul de bază al coagulării. Din protrombină, sub acțiunea protrombinazei, rezultă trombina, factor-cheie al coagulării. Cantitatea de protrombină consumată în această reacție este direct proporțională cu cantitatea de trombină generată. Protrombina este produsă în ficat, iar vitamina K are un rol important în sinteza acesteia.

Fibrinogenul (factorul I al coagulării) este o glicoproteină sintetizată în ficat la o rată de 1,7-5 g/zi. Fibrinogenul constituie substratul de acțiune atât pentru trombină, ultima enzimă din cascada coagulării, cât și pentru plasmină, enzimă a sistemului fibrinolitic. În plus, fibrinogenul aparține grupului proteinelor de fază acută (valori crescute apar după 24-48 de ore de la producerea evenimentului). Scăderea sintezei de fibrinogen se produce în afecțiunile hepatice severe, însoțite de scăderea parenchimului hepatic (ciroză hepatică, intoxicație puternică hepatotoxică), la nivele crescute ale antitrombinei III. Creșterea sintezei de fibrinogen evidențiază boala hepatică, ciroza, tratamentul cu estrogeni, coagulare intravasculară compensată, hipertensiune, diabet, obezitate. Ambii indicatori se apreciază după metoda coagulometrică (Clauss).

Antitrombina III (At-III) este o glicoproteină sintetizată în principal în celulele hepatice și în endoteliul vascular. At III este un inhibitor potent al reacțiilor din cascada coagulării, are acțiune numai la nivelul trombinei, de fapt acest anticoagulant natural inhibă într-o oarecare măsură toate enzimele coagulării. Principalele enzime inhibate sunt: factorii Xa, IXa și trombina (factorul IIa); de asemenea, antitrombina exercită acțiuni inhibitorii asupra factorilor XIIa, XIa și a complexului factorul VIIa și factorul tisular. Creșterea activității antitrombinei se asociază cu:

hepatită acută; transplant renal; inflamații (VSH crescut); hiperglobulinemie, deficit de vitamină K, utilizarea anticoagulantelor indirecte. Deficitul dobândit de AT-III este asociat cu boli hepatice severe (ciroză, insuficiență hepatică), din cauza cărora nivelul de formare a acesteia este redus, sau cu dezvoltarea altor boli (coagulopatii, microangiopatii cu tromboză, prezența neoplasmelor maligne).

Severitatea *sindromului inflamator* a fost apreciată prin testarea markerilor hematologici de inflamație. Pe lângă probele hepatice principale, la toate pacientele au fost analizate proteinele totale și albumina. Scăderea conținutului seric de albumină reflectă o diminuare a sintezei acesteia în ficat sau o pierdere excesivă cu urina sau cu masele fecale; la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice, gradul de hipoalbuminemie corespunde gravității disfuncției. Hiperglobulinemia policlonală moderat marcată este frecventă în bolile hepatice cronice; o hiperglobulinemie semnificativă este caracteristică formei autoimune a hepatitei cronice active. Colesterolul a fost studiat prin metoda enzimatică [22, 92, 197].

Forma etiologică a hepatitei virale a fost confirmată prin determinarea markerilor serologici și, dacă a fost necesar, prin diagnosticul PCR [10].

**Metode de evaluare a profilului hormonal.** Pentru a studia modificările profilului hormonal și a identifica mecanismele disfuncției menstruale la un eșantion de paciente cu diagnostic confirmat de anamneză de hepatită cronică B, C și D (B+D) și forma mixtă B+C, precum și pentru a fundamenta algoritmul elaborat de corecție patogenetică a acestor afecțiuni, am studiat selectiv indicatorii profilului hormonal. Studiile hormonale au fost efectuate la început în Laboratorul de Biochimie Clinică și Experimentală al Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* sub conducerea șefului de laborator, conferențiar al Departamentului *Biochimie*, doctor în biochimie, regretabilul V.I. Horneț. La distanță, investigațiile au fost efectuate în laboratoare private acreditate la nivel național. La toate femeile, nivelurile de FSH, LH, prolactină, progesteron și estradiol au fost determinate prin metoda imunoenzimatică, folosind ELISA REAGENTS (Linear Chemicals, S.L.; Spania). Hormonii au fost determinați de două ori, în funcție de faza ciclului menstrual în care se afla pacienta. Prolactina, hormonii foliculostimulatori și luteinizanți au fost determinați în ziua 3-5 a ciclului menstrual, nivelurile de estradiol au fost determinate în faza foliculară timpurie (ziua 5-7 a ciclului menstrual) și cele de progesteron în faza luteinică (ziua 19-23 a ciclului menstrual). În cazul tulburărilor menstruale profunde și al amenoreei, profilul hormonal a fost determinat o dată. În același timp, pentru a exclude patologia tiroidiană concomitentă, a fost efectuat și screeningul funcției glandei tiroide – TSH și T<sub>4</sub> total. Grupul de control pentru intervale de

referința a inclus 25 de femei sănătoase de vârstă reproductivă, cu ciclul menstrual regulat și fertilitate păstrată.

**Examenul instrumental.** Testele de laborator, de regulă, nu permit să se facă distincția între colestaza intrahepatică și cea extrahepatică, de aceea se folosesc metode suplimentare de investigare, cum ar fi USG și scintigrafia hepatobiliară cu radionuclizi [175]. Printre metodele suplimentare de diagnostic și pentru excluderea patologiei endocrine și ginecologice concomitente de genă organică, a fost utilizată ecografia organelor pelviene și a glandei tiroide. Pentru a aprecia starea organelor genitale și a foliculogenezei, toate pacientele au fost supuse unei examinări cu ultrasunete efectuată cu un transductor transabdominal (frecvență de 3,5 MHz) și un transductor vaginal (frecvență de 5,0 MHz) pe un dispozitiv Aloka 50088B. Examinarea ecografică a avut loc la începutul studiului și în dinamică, pe durata tratamentului. În cazul unui ciclu păstrat în faza I – la a 6-7 zi de ciclu și în orice zi în caz de ciclu menstrual alterat sau de amenoree. Corpul uterin a fost măsurat în scanări longitudinale și transversale. La măsurarea lungimii uterului, centrul perpendicularei de la vârful unghiului dintre corp și colul uterin până la peretele posterior al uterului a fost luat ca punct de referință distal. Grosimea endometrului a fost determinată prin distanța de la mediana M-echo până la granița cu miometrul. Biometria ovariană a fost efectuată în trei planuri reciproc perpendiculare.

**Metodă de utilizare a terapiei de substituție hormonală.** În cadrul studiului 2, pentru a stabili un algoritm de metodă optimă de corecție a tulburărilor funcției menstruale identificate pe fundal de persistență a HCV, dar și pentru a evalua eficacitatea metodei de tratament elaborată, pacientele din lotul de cercetare selectiv (n=160), au fost divizate prin metoda oarbă în două loturi a câte 80 de paciente. Loturile se vor deosebi după metoda de tratament al dereglărilor funcției menstruale. În momentul examinării, toate pacientele au primit o terapie de bază complexă a hepatitei virale (detoxifiantă, tonică, vitaminoterapie, imunomodulatoare). Pacientelor din lotul I ( $L_1$ ) de cercetare li s-a administrat tratamentul elaborat (preparate hormonale bio-identice cu scop de corecție a dereglărilor menstruale plus preparate hepatoprotectoare cu scop de menținere și protecție a stării hepatocitelor afectate); lotul II ( $L_0$ ) a fost supus tratamentului tradițional cu hepatoprotectoare, îndreptat numai spre normaizarea funcțiilor hepatice, și a constituit lotul de control.

Pacientele din lotul de cercetare  $L_1$  au fost divizate în două subloturi de către conducătorul științific în funcție de dereglările menstruale, profilul hormonal și rezultatele ecografiei genitale. S-a folosit un design de studiu paralel (figura 2.2). Alegerea preparatului hormonal în lotul  $L_1$  a fost determinată de manifestările clinice ale disfuncției menstruale.



Pacientelor din subplotul L<sub>1.1</sub> (40 de paciente) li s-a indicat didrogesteron (Duphaston®) câte 10 mg de două ori pe zi din ziua a 15-a până în a 26-a zi a ciclului menstrual păstrat. În acest subplot pacientele prezentau următoarele dereglări ale ciclului menstrual: *oligomenoree* (scăderea frecvenței menstruațiilor și creșterea consecutivă a lungimii ciclului menstrual peste 35 de zile, nu este întotdeauna constantă); *opsomenoree* (flux menstrual întârziat și în cantitate mica); *hipomenoree* (flux menstrual redus, iar sângerarea durează mai puțin de două zile) cu insuficiență accentuată a fazei luteinice, ori *polimenoree* (creșterea frecvenței menstruațiilor, cu scăderea duratei ciclurilor sub 21 de zile).

Pacientele din subplotul L<sub>1.2</sub> (40 de paciente) au primit terapie hormonală: 17β-estradiol - 2 mg (28 zile) cu didrogesteron 20 mg din a 15-a zi de tratament timp de 14 zile în regim ciclic (preparatul combinat Femoston® 2/10, cu adăugarea a 10 mg suplimentare de didrogesteron din a 15-a până în a 26-a zi a ciclului – pentru formarea fazei luteinice satisfăcătoare. În acest subplot s-a atestat *amenoree* (absența sângerării menstruale mai mult de 90 de zile) de diversă durată, *spaniomenoree* (spațiere a ciclurilor la 6-8 săptămâni), nivelul seric bazal al estradiolului veridic scăzut. Totodată, la majoritatea absolută a pacientelor din acest grup s-a evidențiat o scădere semnificativă a progesteronului. Terapia hormonală a fost indicată conform schemei elaborate, pe fundalul terapiei cu hepatoprotectoare (UDCA), cu scop de menținere și protecție a stării hepatocitelor afectate și diminuare a efectelor negative ale tratamentului hormonal asupra activității maladiei de bază (HCV).

Analiza comparativă a rezultatelor tratamentului a fost efectuată peste trei și peste șase luni de la debutul tratamentului în ambele loturi. Trebuie de menționat că pentru validitatea studiului și obținerea unor date veridice, profilul hormonal a fost investigat la a 5-7 zi a ciclului menstrual următor după finalizarea tratamentului hormonal. Principalii indicatori utilizați pentru a evalua eficacitatea tratamentului elaborat aplicat în ambele loturi (L<sub>0</sub> și L<sub>1</sub>) au fost: succesul clinic al tratamentului, cu restabilirea ciclului menstrual bifazic sau regulat; lipsa schimbărilor esențiale ale parametrilor biochimici ai funcției hepatice; concentrația serică de estradiol (E<sub>2</sub>) și progesteron (PG) în serul sangvin în limite aproape fiziologice; apariția foliculului dominant și corespunderea grosimii endometrului fazei ciclului menstrual după datele USG; satisfacția pacientelor.

Rezultatele obținute în urma studiului complex ne-au permis să formulăm concluzii cu privire la: particularitățile de diagnostic al dereglărilor menstruale apărute pe fundal de persistență a HCV, frecvența tulburărilor menstruale la femeile fertile cu HCV, aprecierea severității simptomelor, corelația formei și gradului acestor manifestări cu activitatea și tipul

etiologic de hepatită virală la pacientele incluse în studiu, precum și dependența severității acestor manifestări de gradul de afectare a funcției hepatice.

### **2.3. Metoda de prelucrare statistică a rezultatelor obținute**

Rezultatele au fost prelucrate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice Microsoft Excel. Autenticitatea diferențelor parametrilor dintre grupurile și subgrupurile de paciente a fost apreciată pe baza criteriului Pearson –  $\chi^2$ , chi pătrat (determină influența factorilor de risc asupra apariției fenomenului), cu o probabilitate de cel puțin 95% ( $p < 0,05$ ). Veridicitatea studiului a fost apreciată prin calcularea riscului relativ (RR) și a intervalului de încredere (proporția cu rezultatele din L1 cu tratamentul nou recomandat cu rezultatele din L0 cu tratament tradițional) [152, 157].

În scopul prelucrării statistice a materialului, au fost elaborate fișe speciale, în care erau codificate datele anamnezei, rezultatele examenului clinic, ale explorărilor paraclinice și ale examenului hormonal în dinamică. Prin înregistrarea datelor cu privire la paciente, a fost creată o bază de date din care s-au extras informațiile legate de aspectele studiului actual. Prelucrarea statistică a materialului primar a fost efectuată pe PC (Excel), utilizând programele statistice pentru științele sociale IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 21, MedCalc, conform metodei general acceptate Microsoft Excel, cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestora. Rezultatele obținute au fost interpretate cu ajutorul datelor statisticii biomedicale descriptive [152, 153, 157].

Prelucrarea statistică a datelor obținute prin aplicarea operațiilor statistice specifice a inclus:

- sistematizarea materialului, centralizare și grupare statistică după parametri și niveluri, obținerea indicatorilor primari și a seriilor de date statistice;
- calcularea frecvențelor absolute (numere) și/sau relative (procente) pentru variabilele nominale sau categoriale;
- calcularea valorilor medii și a deviației standard (DS) a mediei pentru variabilele continue;
- calcularea medianei (Me), rezultatele fiind prezentate sub forma  $M \pm s$ , unde  $M$  este media parametrului studiat,  $s$  este abaterea standard.
- diferența valorilor medii dintre grupuri, utilizând testul „t” pentru eșantioane independente (în cazul variabilelor cu scală de interval și cu distribuție normală a valorilor) sau testele statisticii neparametrice (pentru variabile cu scală ordinară sau cu scală de interval și cu distribuție anormală a valorilor).

- Diferențele au fost considerate statistic semnificative la  $p < 0,05$  (probabilitate nu mai mică de 95%).
- Pentru compararea variabilelor categoricale a fost aplicat testul  $\chi^2$  și intervalul de încredere (95% Î).
- Pentru a evalua egalitatea varianțelor pentru toate variabilele cantitative calculate pentru două sau mai multe grupuri s-a aplicat testul de statistică inferențială de omogenitate a varianțelor după Levene. Dacă valoarea  $p$  ca rezultat al testului lui Levene este mai mic decât un anumit nivel de semnificație ( $p < 0,05$ ), se ajunge la concluzia că există o diferență între variațiile din populație eșantionului studiat.
- A fost aplicată analiza varianței ANOVA pentru a determina influența pe care o au variabilele independente asupra variabilei dependente într-un studiu de regresie. Testul permite o comparație a mai mult de două grupuri în același timp pentru a obține informații despre relația dintre variabilele dependente și cele independente între eșantioane și în cadrul eșantioanelor. Dacă nu există o varianță adevărată între grupuri, raportul  $F$  al ANOVA ar trebui să fie aproape de 1.
- A fost aplicat testul neparametric Kruskal-Wallis ( $H$ ), utilizând SPSS Statistics, pentru a determina dacă există diferențe semnificative între două sau mai multe grupuri de variabile independente pe o variabilă dependentă continuă sau ordinală. Este considerată alternativă neparametrică la ANOVA pentru compararea mai mult de două grupuri independente. Dacă distribuțiile au o formă diferită, testul se utilizează pentru a compara rangurile medii, sau, dacă distribuțiile au aceeași formă, pentru a compara medianele variabilei dependente pentru diferitele grupuri ale variabilei independente.
- Fiabilitatea studiului a fost evaluată prin calcularea riscului relativ (RR) – proporția dintre rezultatele obținute în grupurile cu metode noi de tratament și rezultatele din grupul de control cu tratament tradițional al patologiei de bază.
- Prezentarea datelor statistice a fost realizată prin procedee tabelare și grafice.

Rezultatele obținute în urma studiului complex ne-au permis să formulăm concluzii cu privire la particularitățile de diagnostic al dereglărilor menstruale apărute pe fundal de persistență a HCV, la frecvența tulburărilor menstruale la femeile fertile cu HCV, la aprecierea severității simptomelor, corelația dintre forma și gradul acestor manifestări de activitatea și tipul etiologic de hepatită virală la pacientele incluse în studiu, precum și la dependența severității acestor manifestări de gradul de afectare a funcției hepatice.

## 2.4. Concluzii la capitol 2

1. Studiul științific a urmat o metodologie etapizată, incluzând: argumentarea actualității problemei și stabilirea scopului și obiectivelor de cercetare, elaborarea protocolului de cercetare, completarea chestionarelor, evaluarea parametrilor clinico-paraclinici, analiza statistică și interpretarea rezultatelor, formularea concluziilor și recomandărilor practice, și diseminarea rezultatelor cercetării.
2. În perioada 2003-2018, a fost efectuat un studiu observațional-descriptiv pentru a investiga asocierea dintre dereglările menstruale și hepatita cronică persistentă, concentrându-se pe forma ordinară sau mixtă a bolii. Cercetarea a vizat corelația între tulburările menstruale și tipul etiologic de hepatită virală la femeile incluse în studiu, evaluând și severitatea acestor manifestări în funcție de gradul de afectare a funcției hepatice.
3. Populația studiată a inclus 320 de femei cu vârste între 18 și 45 de ani, reprezentative pentru populația generală din Republica Moldova. Eșantionarea a fost calculată conform formulei lui Mills, iar grupul a fost divizat în funcție de tipurile etiologice ale hepatitelor virale B, C și D, asigurându-se astfel reprezentativitatea în raport cu incidența acestor tipuri de hepatită în populație.
4. Studiul a implicat mai multe etape, incluzând analiza indicilor biochimici, identificarea formei etiologice a hepatitei virale, evaluarea activității hepatice și o analiză hormonală detaliată pentru confirmarea metabolismului hormonal și a factorilor endocrini. Cercetarea a inclus și o evaluare a dereglărilor menstruale în funcție de particularitățile bolii de bază.
5. A fost dezvoltată o metodă de corecție a dereglărilor hormonale la pacientele cu funcții hepatice afectate, iar tratamentul a fost administrat pe un eșantion de 160 de paciente în cadrul unui studiu analitic, experimental, clinic controlat, divizat în două loturi. Eficacitatea tratamentului a fost evaluată la 3 și 6 luni de la începutul terapiei.
6. Rezultatele au fost prelucrate computerizat, utilizând programe statistice, iar autenticitatea diferențelor dintre grupuri și subgrupuri a fost evaluată folosind criteriul Pearson -  $\chi^2$ , cu o probabilitate de cel puțin 95%. Veridicitatea studiului a fost evaluată prin calcularea riscului relativ și a intervalului de încredere.

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

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

În scopul realizării obiectivelor stabilite, a fost realizat un studiu prospectiv în cadrul căruia au fost cercetate cazurile de dereglări menstruale asociate cu hepatită cronică persistentă, forma ordinară sau mixtă. 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. Criteriile de includere au fost: vârsta fertilă (18-45 de ani), antecedentele de hepatită virală cronică și tulburările menstruale, absența patologiei organice a organelor pelviene la examenul ginecologic, absența patologiei endocrine concomitente. Durata medie a bolii de bază la momentul studiului a fost de  $4,7 \pm 1,05$  ani.

Pe baza proporției dintre ratele de incidență a diferitelor tipuri de hepatită virală B, C și D în forma ordinară sau mixtă, în populația Republicii Moldova, la începutul studiului, eșantionul reprezentativ a fost divizat în subloturi în funcție de prezența HCV după tipul etiologic și activitatea procesului de bază. Pacientele au fost repartizate conform figurii 3.1.

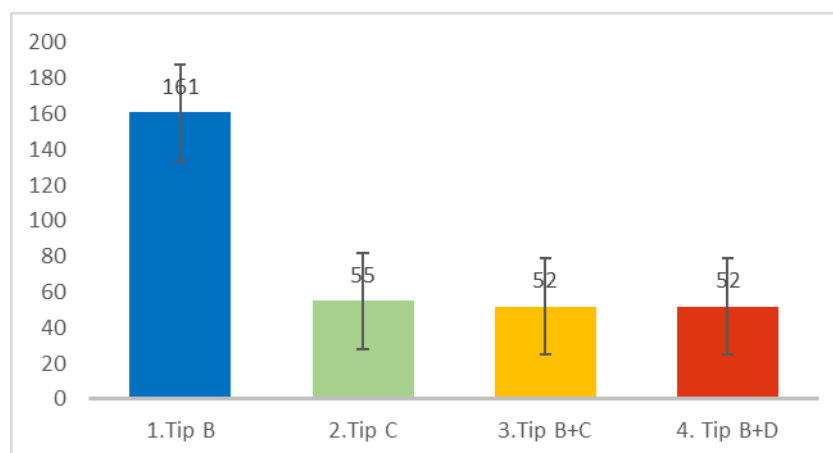


Figura 3.1. Distribuția pacientelor incluse în studiu în funcție de tipul etiologic al HCV (n=320)

Luând în considerare existența hepatitelor mixte B+C și B+D și ponderea acțiunii virusului B și C în apariția dereglărilor ciclului menstrual, aceste paciente au fost luate în studiu respectând proporția generală după prevalența în populație conform formulei sus-menționate. 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% Î 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% Î 6,22-26,28%), HCV C a constituit 17,19% (95% Î 7,22-27,16%) din eșantionul total. Însă, analiza datelor în funcție de repartizarea pacienților 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 (Î 95% 39,56-55,44). Forma moderat activă a fost depistată la 29,38% sau 94 de paciente (95% Î 20,17-38,58%). Totodată, forma sever activă a fost constatată la 23,13% paciente (95% Î 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,  $p<0,001$ ). Datele sunt prezentate în figura 3.2.

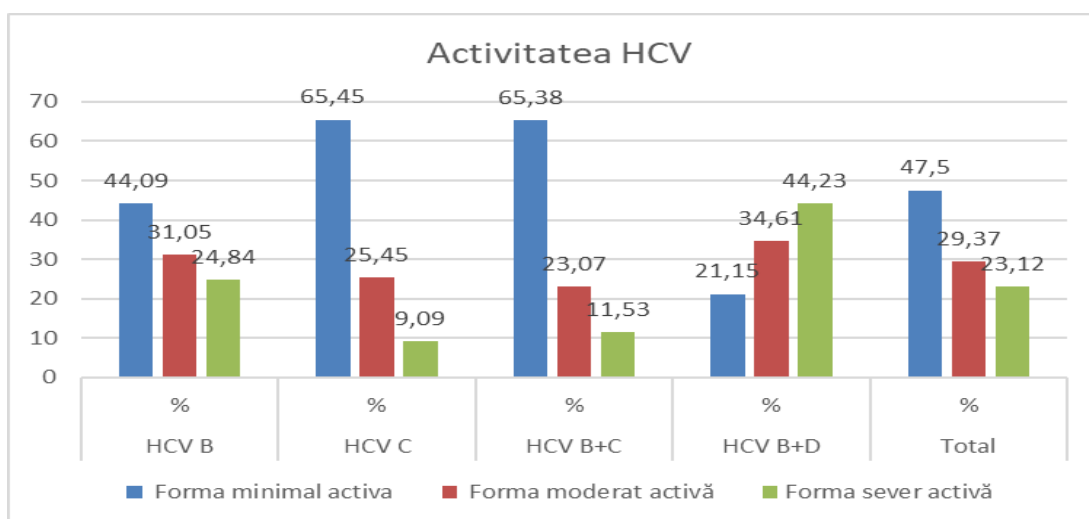


Figura 3.2. Repartizarea pacienților în funcție de tipul etiologic și activitatea HCV (n=320, %)

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. În funcție de vârstă, paciențele au fost clasificate după cum urmează: de la 18 la 20 de ani – 4,06% (95% Î  $\pm 10,73$  la 13 de femei), 20-25 de ani – 14,38% (95% Î 4,24-24,51% la 46 persoane), 26-30 de ani – 15% (95% Î 4,90-25,10% la 48 de femei), 31-35 de ani – 20,63% paciente (66 de persoane cu 95% Î 10,86-30,39%), 36-40 de ani – 18,75% (60 de femei cu 95% Î 8,87-28,63%), iar grupa de 41-45 de ani a constituit 27,19% (95% Î 16,18-35,07%; 93 femei). Datele prezentate în figura 3.3 demonstrează că majoritatea pacienților cu disfuncție menstruală au fost femei de vârstă mijlocie (între 30 și 40 de ani) și vârstă reproductivă tardivă (36-45 de ani), ceea ce pare a fi asociat cu factori de risc înalt de infectare cu hepatită pe parcursul vieții și în anamneză, probabilitate crescută de hepatită virală după diferite accidente de reproducere și

extragenitale, durata bolii pe parcursul vieții, prezența formelor combinate de hepatită și progresarea acesteia odată cu vârsta ( $\chi^2=33,61$ ; gl-18, p=0,014).

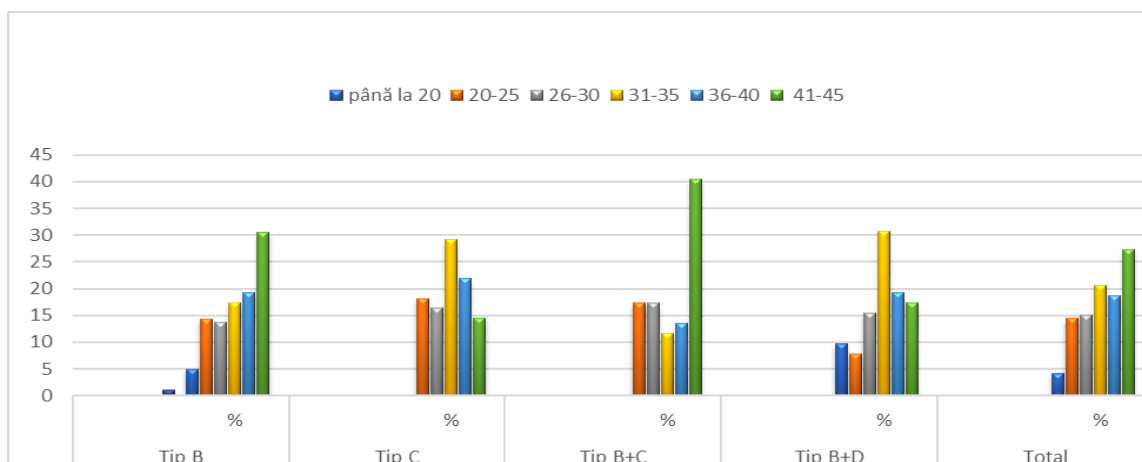


Figura 3.3. Distribuția pacienților din studiu în funcție de vârstă (n=320), ani, %

După analiza comparativă a datelor în funcție de repartizarea pacienților conform vârstei și tipului etiologic de HCV în loturile studiate, putem menționa că nu a fost depistată o diferență statistică între grupe, ceea ce confirmă că loturile de studiu nu se deosebeau statistic semnificativ în funcție de vârsta medie ( $p < 0,05$ ). Totuși, analizând prevalența HCV în grupele de vârstă respective, am constatat că în studiu statistic semnificativ au prevalat pacientele cu tipul HCV B+C forma moderat sau sever activă în rândul femeilor cu vârsta de 40-45 de ani – 72,2% ( $\chi^2=45,22$ ; gl-15,  $p < 0,001$ ), iar în rândul pacienților de 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,  $p < 0,001$ ). Aceste rezultate prezintă interes din punctul de vedere al riscului apariției HCV în aceste categorii de vârstă și condiționează caracterul și timpul apariției dereglărilor menstruale la pacientele respective (figura 3.4).

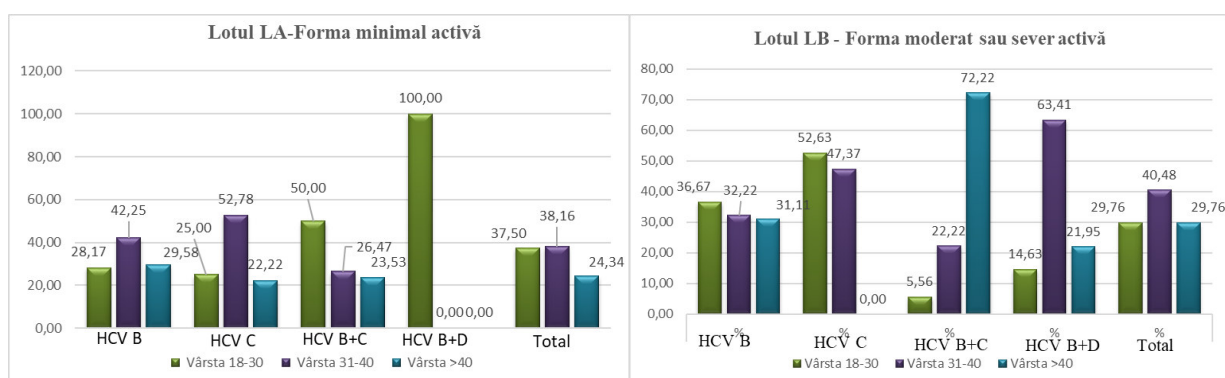


Figura 3.4. Repartizarea pacienților în funcție de vârstă și tipul etiologic de HCV în sublotul LA (n=152) și în sublotul LB (n=168), %

Studiind statutul matrimonial, în toate loturile am constatat o rată sporită a femeilor cu căsătorie înregistrată, comparativ cu rata pacientelor celibatate (figura 3.5). Deci, ponderea pacientelor căsătorite prevalează și constituie, în eșantionul general, aproape 75% (95% ÎÎ 69,52-80,48%, 240 de paciente), iar rata pacientelor necăsătorite a constituit 25% (95% ÎÎ 15,51-34,49%). Nu a fost depistată o diferență statistic semnificativă între loturile studiate ( $\chi^2=1,2$ ; gl-3, p=0,69). Acest fapt demonstrează că probabilitatea apariției dereglărilor menstruale la pacientele infectate cu VH și persistența patologiei hepatice sunt mai înalte la femeile cu prezența în anamneză a momentelor de reproducere (nașteri, avorturi, intervenții chirurgicale pe parcursul anilor), care măresc riscul de apariție a HCV.

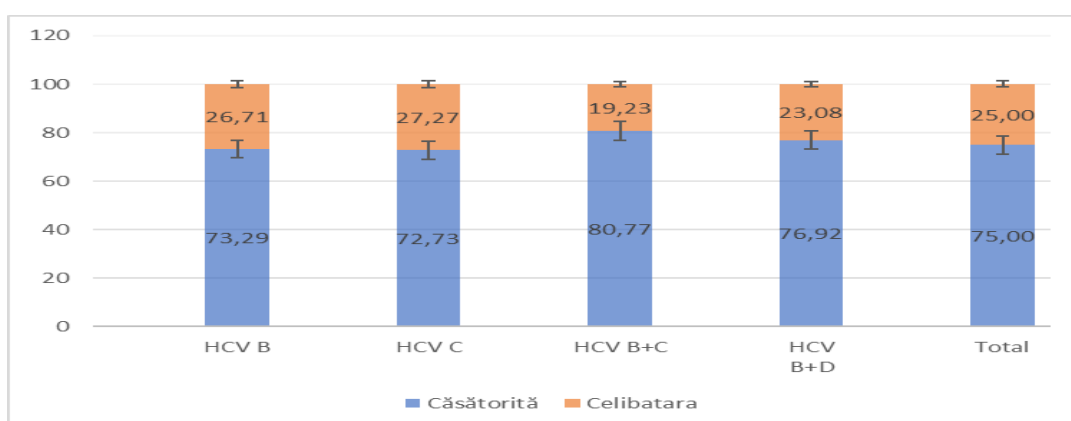


Figura 3.5. Distribuția pacientelor din studiu în funcție de statutul matrimonial

Analizând structura pacientelor conform statutului social, am determinat că în lotul studiat au predominat persoanele neîncadrate în câmpul muncii (casnice sau șomere) – 127 de femei (39,69%, 95% ÎÎ 31,18-48,20%). Diferență statistic semnificativă a fost depistată în grupul femeilor cu HCV B+D, în comparație cu grupul celor cu HCV B ( $\chi^2=29,879$ ; gl-15, p=0,012), majoritatea din ele fiind din localități rurale; 15,31% (95% ÎÎ 5,23-25,40%, 49 persoane) erau studente, 22,19% (95% ÎÎ 12,52-31,85%, 71 de persoane) erau lucrători intelectuali și 32 de femei (10±10,39%) prezentau dizabilitate de grupa III după boala principală.

Studiul sediului de reședință a constatat că 216 (67,5% ÎÎ 95% 61,25-73,75%) dintre pacientele examinate locuiesc în mediul rural al RM și doar 104 (32,5%, 95% ÎÎ 23,50-41,50) sunt din mediul urban (figura 3.6). Așadar, constatăm un procent mai mare de morbiditate prin hepatita virală parenterală la femeile care locuiesc în mediul rural, în comparație cu cele din mediul urban, dar acesta poate fi rezultatul eșantionului aleatoriu ( $\chi^2=1,428$ ; gl-3, p=0,699).

În timpul studiului au fost analizate datele anamnestice, inclusiv caracteristicile fiziologice ginecologice și obstetricale (menarchă, ciclul menstrual înainte de hepatita virală, număr de sarcini, nașteri, avorturi), precum și bolile concomitente.



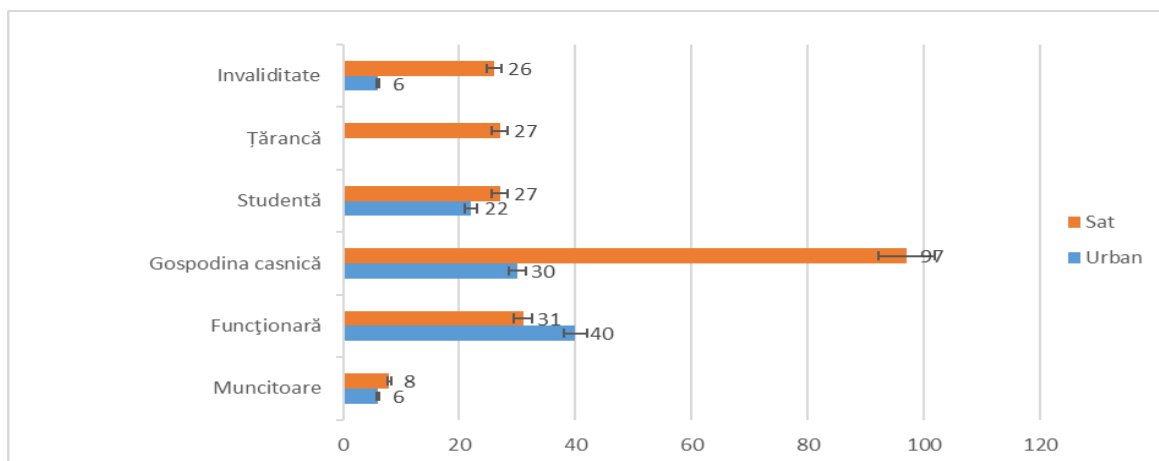


Figura 3.6. Caracteristica pacienților incluse în studiu în funcție de locul de reședință și domeniul de ocupație (n=320), %

Analizând datele privind formarea și particularitățile funcției menstruale (figura 3.7), 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% ÎÎ 61,60-74,03; 217 paciente). Menarhă precoce (înainte de 13 ani) a fost observată la 77 de paciente, ceea ce reprezintă 24,06% (95% ÎÎ 14,51-33,61), iar menarhă târzie (după 16 ani) a fost atestată la 26 de paciente (8,12±10,50 %). Datele prezentate nu sunt statistic semnificative și indică absența oricărei relații între vârsta menarhei și tulburările menstruale după asocierea HCV ( $\chi^2=7,589$ ; gl-6, p=0,270).

Debutul prematur al vieții sexuale (înainte de vârsta de 18 ani) a fost raportat de 165 de subiecți sau 51,56% (95% ÎÎ 42,25-57,75) din numărul total de cazuri; încă 43,13% femei au avut debutul sexual la vârsta de la 18-22 de ani și doar 11 (3,43%) paciente au raportat lipsa relațiilor sexuale. Aceasta denotă posibilitatea influenței debutului timpuriu al vieții sexuale asupra transmiterii VH pe cale sexuală cu o veridicitate statistică înaltă ( $\chi^2=38,509$ ; gl-12, p<0,001).

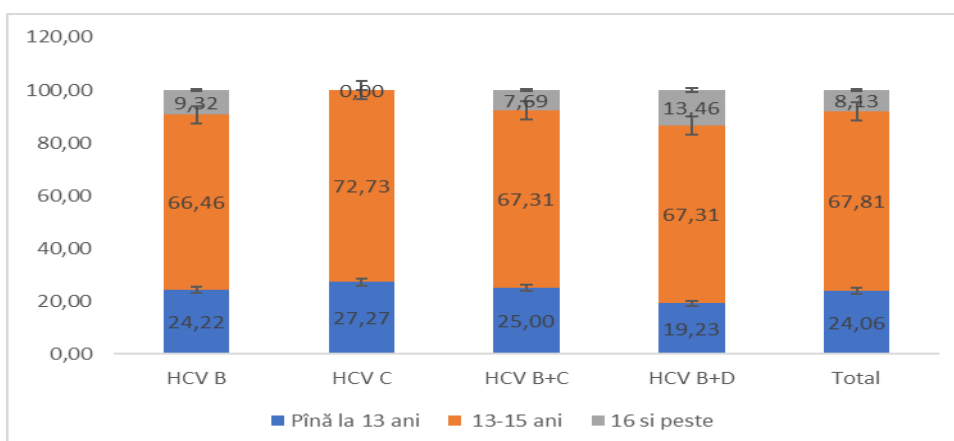


Figura 3.7. Distribuția pacienților incluse în studiu în funcție de stabilirea menarhei (n=320), %

Înainte de manifestarea bolii principale, majoritatea pacientelor (295 sau 92,47±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±0,66% (5 femei), iar un ciclu menstrual scurtat (mai puțin de 24 de zile) a fost constatat la o singură pacientă (0,3±0,23%). Menstruație neregulată de la stabilirea funcției menstruale a fost atestată la un număr mic de paciente (18 sau 5,64±2,12%). Sângerări menstruale cu o durată mai mare de șapte zile au fost constatate la 24 (7,52±1,4%) de paciente. Scurgeri menstruale abundente (hipermenoree), cu o durată medie a ciclului menstrual, au fost atestate la 18 (5,64±1,8%) paciente. În timp ce algodismenoreea primară de la stabilirea ciclului menstrual a fost depistată la 18,81% (95% ÎI 8,92-28,70; n=60) de paciente, cu pondere în grupul celor cu HCV forma minimal activă în 14,57% cazuri, pe când pacientele cu HCV cu activitate minimală ori gravă au alcătuit 22,62%, cu diferență statistic nesemnificativă ( $\chi^2=4,48$ ; gl-2, p=0,106).

Tabelul 3.1. Stabilirea și caracteristicile funcției menstruale (înainte de hepatita virală) la pacientele incluse în studiu (n=320)

Indicatori		Nr. paciente	%	ÎI 95%
Menarchă	până la 13 ani	77	24,06	9,55
	la 13-15 ani	217	67,81	6,22
	peste 16 ani	26	8,12	10,50
Durata menstruației	normală (3-6 zile)	287	89,69	3,52
	oligomenoree (până la 3 zile)	8	2,76	11,35
	polimenoree (mai mult de 7 zile)	24	7,50	10,54
Intensitatea menstruației	normală	290	90,63	3,35
	hipomenoree	5	1,56	10,87
	hipermenoree	24	8,86	11,37
Durata ciclului menstrual până la HCV	mai puțin de 24 de zile	1	0,31	10,94
	24-30 de zile	271	84,69	4,29
	31-35 de zile	24	7,50	10,54
	mai mult de 35 de zile	5	1,56	10,87
	ciclu neregulat	18	5,63	10,64

Astfel, rezultatele obținute arată că majoritatea pacientelor incluse în studiu aveau un ciclu menstrual normal ca durată, ritm și intensitate înainte de a se îmbolnăvi de hepatită virală cronică.

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) cu HCV B, 43,64% (24 femei) cu HCV C, 55,77% (29 paciente) cu HCV B+C și 50,0% (26 persoane) cu HCV B+D. Datele despre anamneza de reproducere sunt reflectate în anexa 2. La analiza funcției fertile s-a constatat că rata nașterilor în eșantionul studiat a

constituit în medie  $1,49 \pm 0,078$ , dintre care 62 de paciente (19,38%,  $\hat{I} 95\%$  9,54-29,21) au fost primipare, în timp ce aproximativ jumătate din numărul total de femei, și anume 166 (51,88%,  $\hat{I} 95\%$  44,27-59,48), au avut 2-3 nașteri în antecedente, numai 3,44% au fost multipare, iar 81 de femei din cele studiate (25,31%,  $\hat{I} 95\%$  15,84-34,78) nu au fost gravide. Printre pacientele nulipare, 38,46% (95%  $\hat{I} \pm 21,32\%$ ) erau din lotul HCV B+C, comparativ cu lotul persoanelor cu HCV B 19,25% (95%  $\hat{I} \pm 13,88\%$ ). Respectiv, primiparele din lotul femeilor cu HCV B – 22,36% (95%  $\hat{I} \pm 13,61\%$ ) – au avut o rată mai mare de o singură naștere, comparativ cu cele cu HCV C – 5,77%, incidența a fost statistic semnificativă ( $\chi^2=19,558$ ; gl-9,  $p=0,021$ ).

Analizând datele anamnestice, am constatat o proporție semnificativă de paciente de vârstă reproductivă medie sau matură (142), care au avut 1-2 (36,25%, 95%  $\hat{I}$  27,50-45,00) sau mai mult de 2 (8,12 %) sarcini întrerupte artificial. Douăzeci și una (6,58 $\pm$ 1,2%) femei de vârstă reproductivă timpurie nu au avut niciun istoric de sarcină. Însă, 25,62% paciente au menționat că au avut în anamneză avorturi spontane, din care aproape 2% au avut pierderi recurente ale sarcinii, atestându-se o diferență statistic semnificativă în loturile HCV B+C și HCV B, în comparație cu HCV B ( $\chi^2=20,259$ ; gl-6,  $p=0,002$ ), iar 26 (8,13%) au avut istoric de naștere prematură. Totuși, este dificil de concluzionat că acest indice are legătură directă cu HCV, datele obținute au indicat o preponderență la pacientele cu activitate gravă și persistență îndelungată a HCV. Merită atenție faptul că 56 (17,5%,  $\hat{I} 95\%$  7,59-27,52) paciente au avut infertilitate secundară, pe care ele o leagă de momentul îmbolnăvirii cu HCV și cu apariția dereglărilor ciclului menstrual.

Evaluarea anamnezei ginecologice (salpingooforite, fibromiom uterin, chisturi ovariene, BIP, sarcinii ectopice, patologia colului uterin, maladii ale glandei mamare) a determinat cu o certitudine mai mare chisturi 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 186 femei sau 58,12% (95%  $\hat{I}$  51,03-65,21), inclusiv a mastopatiei difuze la 146 paciente sau 78,49%, (95%  $\hat{I}$  71,83-85,16) și a galactoreei la 16,13% (95%  $\hat{I} \pm 13,16$ ). Analiza comparativă a tipurilor HCV a arătat prevalarea statistic semnificativă a cazurilor de mastopatie difuză printre pacientele cu HCV B (82,61%), iar de galactoree – la cele cu HCV B+D (41,67%) și HCV C (30%),  $\chi^2=42,122$ ; gl-6,  $p<0,001$ . Dismenoree secundară au menționat 17,24% ( $\hat{I} 95\% \pm 9,98$ ) din totalul pacientelor, cu diferență nesemnificativă statistic între loturi.

Rezultatele de mai sus arată că, la majoritatea pacientelor cu HCV, funcția de reproducere nu a fost afectată până la manifestarea bolii de bază (tabelul 3.2). În același timp, anamneza a relevat că la unele dintre paciente apariția hepatitei virale s-a asociat cu orice manipulare medicală, inclusiv avorturi și travaliu complicat, operații suportate (sarcina ectopică ori operația cezariană),

vizite la dentist și perfuzii intravenoase, inclusiv transfuzii postoperatorii de sânge. Astfel, conform datelor din literatură și celor obținute în studiul nostru, putem concluziona că impactul HCV asupra funcției fertile a fost destul de evident, această maladie afectând sistemul reproducător primar pe fundal de persistență îndelungată a HCV, dacă aceasta a avut loc în vârsta reproductivă timpurie până la 30 de ani și s-a asociat cu afectări secundare ale funcției de reproducere (avorturi spontane, avorturi recurente, nașterii premature, infertilitate secundară) dacă HCV a survenit în vârsta reproductivă medie sau tardivă.

Tabelul 3.2 Caracteristicile funcției de reproducere la pacientele cu hepatită virală cronică (n=320)

Indicatori		Nr.	%	Î 95%±
Nașteri	Lipsă	81	25,31	9,47
	1	62	19,38	9,84
	2-3	166	51,88	7,60
	≥4	11	3,44	10,77
Nașteri la termen	Lipsă	93	29,06	9,23
	1	58	18,13	9,91
	2-3	159	49,69	7,77
	≥4	10	3,13	10,78
Nașteri premature	Lipsă	294	91,88	3,12
	1	26	8,13	10,50
Avorturi medicale	Nu au fost	178	55,63	7,30
	1 - 2	116	36,25	8,75
	3-5 a/m	21	6,56	10,59
	> 6 a/m	5	1,56	10,87
Avorturi spontane	Nu au fost	238	74,38	5,55
	1 - 2 a/s	76	23,75	9,57
	3 - 5 a/s	6	1,88	10,85
Infertilitate	Primară	21	6,58%	10,61
	Secundară	56	17,5%	9,96

Un alt aspect important în studiul realizat a fost evaluarea anamnezei extragenitale la paciente. Astfel, am determinat un procent înalt de patologie extragenitală, preponderent al bolilor tractului gastrointestinal și sistemului hepatobiliar – la 87,19% (95% Î 83,27-91,11%, n=79) paciente (tabelul 3.3). Gastrită ori gastroduodenită cronică a fost diagnosticată la 94 (33,69%) de paciente (95% Î 24,14-43,25%), în timp ce 3,12% din femei aveau antecedente de ulcer gastric. În același timp, boala vezicii biliare, uneori asociată cu pancreatită cronică, a fost depistată la mai mult de jumătate din pacientele studiate – 37,19% (95% Î 28,50-45,87 %, 119 femei), inclusiv boala calculilor biliari diagnosticată la 17,5% (95% Î 7,55-27,45%, 56 paciente). Conform rezultatelor analizei comorbidității în funcție de tipul etiologic al HCV, gastrita și gastroduodenita cronică, precum și colecistopancreatita cronică, mai des au fost depistate la pacientele cu HCV B ( $\chi^2=44,77$ ; gl-12, p<0,001). Totodată, litiaza biliară a fost preponderent atestată la pacientele cu

HCV B (65,45%) și HCV C (65,38%), cu diferență statistic nesemnificativă dintre grupuri. Astfel, conform datelor din literatură și celor obținute în cadrul studiului, această patologie a fost asociată cu sindromul colestatic pe fundal de HCV de gravitate medie sau severă [31, 39].

Tabelul 3.3. Patologia gastrointestinală la pacientele cu hepatită cronică incluse în studiu (n=320)

Boli asociate	Nr. pacientelor	%	Î 95%±
Gastrită cronică	89	31,90	9,68
Boală ulceroasă	94	33,69	9,56
Colecistită cronică	10	3,58	11,52
Boala calculilor biliari	30	10,75	11,09
Colecistopancreatită cronică	56	20,07	10,49

Trebuie de menționat că, în timpul examenului instrumental, la unele bolnave au fost depistate schimbări difuze în parenchimul ficatului, cu prevalența fibrozei, fiind similară cirozei hepatice forma compensatorie – 12,81% cazuri (95% Î 2,58-23,04%). Analiza comparativă a loturilor cu diferite tipuri etiologice de HCV a constatat cu o diferență statistic veridică ( $\chi^2=34,782$ ; gl-6,  $p<0,001$ ) predominanța hepatitelor HCV B+D – 32,7% (95% Î 10,39-54,99), cu risc înalt de progresare spre ciroză hepatică. Manifestări extrahepatice (meno-/metroragii, amenoree, mastopatii, tulburări digestive, steluțe vasculare, splenomegalie, poliartrite) au fost constatate în eșantionul studiat la 42,19% din femei (95% Î 33,86-50,52%). S-a observat prevalența statistic semnificativă a menoragiilor în grupul cu HCV B+C (51,35%), în comparație cu HCV B+D (27,41%), precum și a tulburărilor hemodinamice prin HCV C (27,78%), în comparație cu HCV B ( $\chi^2=81,97$ ; gl-24,  $p<0,001$ ). În același timp, splenomegalia ca manifestare a hipertensiunii portale a fost observată la 16 (5%) paciente cu HCV cu forma severă.

La pacientele din eșantionul studiat, destul de frecvent a fost diagnosticată patologia cardiovasculară – 14,38% (95% Î 4,24-24,51%, 46 cazuri), mai ales hipertensiunea arterială la pacientele de vârstă reproductivă tardivă și supraponderale, cu prevalență statistic semnificativă în grupul cu HCV B+D – 26,92% cazuri, în comparație cu HCV C – 5,45%, fără diferență statistică cu alte forme de hepatită ( $\chi^2=12,27$ ; gl-3,  $p=0,007$ ). Patologie renală (în principal pielonefrită cronică) au raportat 47 de femei (14,69%; 95% Î 4,57-24,81%). Diabet zaharat secundar, apărut pe fundal de HCV, a fost constatat la 20 (6,25%) de femei (95% Î ±10,61%). Totodată, menționăm și patologia secundară a glandei tiroide la 11,25% din femei, diagnosticată pe fundal de persistență îndelungată a HCV, fapt ce confirmă datele literaturii și care poate să fie un factor stimulator în apariția dereglărilor ciclului menstrual și a patologiei glandelor mamare la pacientele studiate [63]. Pentru veridicitatea studiului, pacientele cu patologie tiroidiană sau suprarenală primar detectată au fost excluse din grupul de studiu.

Tabelul 3.4. Patologia comorbidă, asociată cu HCV la pacientele incluse în studiu (n=320)

Boli asociate	Nr. pacientelor	%	Î 95%±
Splenomegalie	16	5	10,68
Patologie cardiovasculară	46	14,38	10,14
Diabet zaharat secundar	20	6,25	10,61
Patologie secundară a glandei tiroide	36	11,25	10,32
Patologie renală	47	14,69	10,12
Patologie SNC	45	14,06	10,16
Patologia glandei mamare	186	58,12%	7,09

În structura patologiei extragenitale, afecțiunile SNC au fost înregistrate la 14,06% paciente (95% Î 3,91-24,22), cu prevalență statistic semnificativă înaltă la cele cu HCV B+C – 42,31% (Î 95% 21,66-62,96), în comparație cu alte tipuri de HCV ( $\chi^2=42,43$ ; gl-3,  $p<0,001$ ). Este de menționat un număr de paciente (aproximativ 11%) care au avut un istoric de intervenție chirurgicală (sarcină ectopică, chistectomie, apendicită cu peritonită), după care au remarcat debutul hepatitei virale. În special, 49 (15,31%) paciente (95% Î 5,23-25,40%) au avut operații extragenitale pe parcursul vieții, cu prevalență statistic semnificativă în grupul cu HCV B (21,12%) și cel cu HCV B+C (21,08%), în comparație cu HCV B+D ( $\chi^2=20,199$ ; gl-3,  $p<0,001$ ).

Printre intervențiile ginecologice suportate (tubectomii, chistectomii, adnexectomii, inclusiv operații cezariene), care au fost menționate în 26,25% cazuri (Î 95%  $\pm 1,09$ , n=84), o prevalență statistic semnificativă a fost depistată în cazul operațiilor cezariene la pacientele cu HCV B+D (17,31%) și o rată mai mare de chistectomii la cele cu HCV C (14,55%), în comparație cu HCV B ( $\chi^2=72,4$ ; gl-12,  $p<0,001$ ). Este complicat să concluzionăm că datele elucidate pot califica aceste intervenții chirurgicale drept un factor de risc, dar, conform literaturii de specialitate, se cunoaște că hepatitele măresc riscul complicațiilor obstetricale și pot cauza dereglări hormonale, care duc la formarea chisturilor ovariene [35, 123]. Este de menționat că în actualul studiu nu au fost depistate cazuri de abuz de alcool, droguri sau viciul fumatului la femeile luate în cercetare.

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

În cercetarea efectuată a prezentat un interes deosebit studiul particularităților procesului inflamator cronic în ficat sub influența diferitelor tipuri și combinații de virusuri ale hepatitei. Fiind pentru țesutul hepatic, virusul hepatitei determină o tulburare profundă a tuturor funcțiilor ficatului. Scopul studiului a constat în analiza parametrilor sindroamelor biochimice hepatice care ar putea provoca schimbări în profilul hormonal, dereglând relațiile reciproce din sistemul

metabolic funcțional *hipotalamus – hipofiză – ovare – ficat*, dar și glanda tiroidă. Am încercat să aflăm relațiile funcționale dintre ficatul afectat și sistemul reproducător, precum și conexiunile dependente și independente dintre acestea. Analiza a fost efectuată la toate pacientele din eșantionul studiat, evaluând și comparând parametrii între grupuri, deosebite după tipul etiologic al hepatitei și după severitatea procesului cronic (tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Repartizarea pacienților incluse în studiu în funcție de tipul etiologic și de gradul de activitate a procesului HCV

Tipul etiologic	HCV B		HCV C		HCV B+C		HCV B+D		Total		Î 95%±
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Activitatea HCV											Total
Activitate minimală	71	44,1	36	65,45	34	65,38	11	21,15	152	47,5	39,56-55,44
Activitate medie	50	31,6	14	25,45	12	23,08	18	34,62	94	29,38	20,17-38,58
Activitate severă	40	24,84	5	9,09	6	11,54	23	44,23	74	23,13	13,52-32,73
Total	161		55		52		52		320		

Astfel, s-a evidențiat clar omogenitatea grupelor hepatitelor HCV B, HCV C și HCV B+C între pacienții cu activitate minimală și cu activitate medie, fără diferență statistic semnificativă. Totuși, a fost statistic semnificativă prevalența în eșantionul studiat pacienților cu HCV B+D (44,23±13,2%) cu grad ridicat de activitate a procesului, în comparație cu alte forme de HCV ( $\chi^2=34,782$ ; gl-6,  $p<0,001$ ). Analiza comparativă a grupelor de vârstă și a activității procesului a evidențiat prevalența statistic semnificativă a persoanelor cu vârsta medie reproductivă (31-40 de ani) dintre pacientele cu HCV B+D forma medie sau severă, în comparație cu grupul cu gravitate minimală ( $\chi^2=2,814$ ; gl-5,  $p<0,001$ ). O situație similară a fost constatată în combinația HCV B+C, cu valori statistic semnificative la pacientele cu vârsta sub 36 de ani, în comparație cu persoane mai tinere – 72,2% ( $\chi^2= 14,935$ ; gl-4,  $p=0,005$ ). Astfel, conform datelor din literatură și celor obținute în studiul nostru, procesul sever cu dereglări profunde ale funcției hepatice, care afectează și statutul de reproducere și scade calitatea vieții pacientelor, se întâlnește mai frecvent printre persoanele de vârstă reproductivă târzie și în cazul formelor combinate sau mixte ale hepatitelor. În schimb, cu o prevalență statistic semnificativă, printre persoanele cu disfuncții menstruale pe fundal de HCV au dominat cele preponderent tinere (de 25-30 de ani) și de vârstă reproductivă mijlocie (31-40 de ani) în toate tipurile de HCV, cu excepția HCV B+D: la 70,5% ±10,61 cu HCV B; 77,8% ±13,58 cu HCV C și 76,5%

$\pm 14,25$  printre femeile cu HCV B+C ( $\chi^2=13,285$ ; gl-6,  $p=0,039$ ). În același timp, s-a observat că gradul sever de activitate a hepatitei cronice nu a fost caracteristic pentru virusul C și a fost evidențiat doar la paciențele cu vârsta până la 40 de ani din numărul total de bolnave studiate ( $\chi^2=7,12$ ; gl-4,  $p=0,013$ ). Așadar, conform datelor obținute în cadrul studiului, printre paciențele cu HCV predomină femeile din grupa reproductivă tânără (18-30 de ani) și din cea mijlocie (31-40 de ani), cu activitate minimală a procesului inflamator cronic și fără schimbării majore în funcția ficatului, dar cu prezența dereglărilor în ciclul menstrual. Aceasta grupă de vârstă cu grad înalt de fertilitate trebuie să fie contingentul-țintă pentru medicii obstetricieni-ginecologi în vederea restabilirii funcției menstruale și celei de reproducere.

În faza inițială de examinare, ținând cont de diferența dintre parametrii clinici și cei de laborator, paciențele din populația statistică generală au fost repartizate în funcție de forma și gradul de activitate a hepatitei cronice pentru omogenitatea probei statistice și explicarea datelor. În acest mod, paciențele se repartizează în grupe omogene și similare, în funcție de intervalul de vârstă, tipul etiologic și forma hepatitei: lotul LA și lotul LB, conform figurii 3.8.

Lotul LA a inclus 152 de persoane cu grad minimal de activitate a HCV ( $47,5\% \pm 7,94$ ;  $95\% \text{ ÎI } 39,56-55,44$ ), iar lotul LB a fost constituit din femei cu grad moderat ori sever de activitate a procesului – în total în eșantionul studiat au fost 168 de cazuri ( $52,5\% \pm 7,55$ ;  $95\% \text{ ÎI } 44,95-60,05$ ), cu o diferență statistic nesemnificativă între loturi ( $\chi^2=2,765$ , gl-3,  $p=0,429$ ).

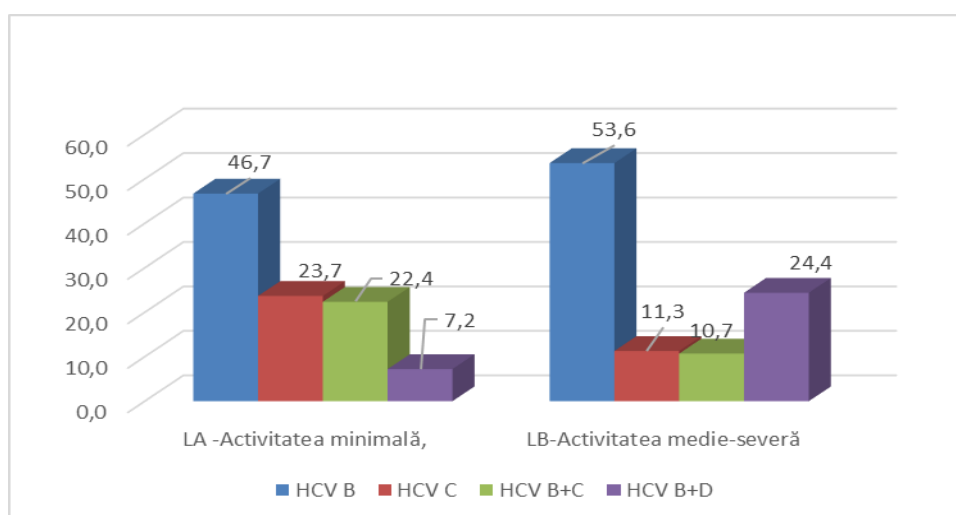


Figura 3.8. Repartizarea pacienților în funcție de gradul de activitate și tipul etiologic al HCV în subloturile LA (n=152, %) și LB (n=168, %)

În cadrul studiului, paciențele au fost supuse unui examen complex, de laborator, clinic-instrumental (inclusiv ecografia și scintigrafia ficatului), orientat spre evidențierea modificărilor din sistemul hepatobiliar și organele sistemului reproducător (ovarele și uterul), precum și a modificărilor organice și funcționale din glanda tiroidă. Diagnosticul de hepatită a fost verificat



pe baza markerilor imunologici ai VH. Examenul ginecologic a fost efectuat în primul rând pentru excluderea patologiei vizibile în structura organelor de reproducere ale bazinului mic.

Analiza caracteristicilor constituționale a determinat prevalența constituției astenice la 145 (45,31%±8,1) de paciente din eșantionul total, aceasta fiind observată mai frecvent în lotul pacienților cu HCV B (51,55%; 95% Î 40,80-62,30) și în lotul celor cu HCV C (58,15%; 95% Î 41,09-75,27), în comparație cu alte tipuri de HCV. În același timp, constituție normostenică a fost constatăată la 112 (35%, cu 95% Î 26,17-43,83) paciente din populația statistică generală, semnificativ statistic mai frecvent la pacientele cu HCV B+D (61,54%), în comparație cu HCV B și HCV C (26,09% și, respectiv, 29,09%). Aceste diferențe au fost statistic semnificative ( $\chi^2=31,91$ ; gl-6,  $p<0,001$ ). Dimpotrivă, tipul constituțional hiperstenic a fost identificat mult mai rar în loturile de studiu, fiind atestat la doar 19,69%±9,82 (63 paciente), cu prevalență statistic ne semnificativă în lotul cu HCV B+C (28,85%; Î 95% 5,92-51,77). Persoane cu obezitate nu au fost înregistrate, dar  $IMC >30$   $cg/m^2$  a fost unul dintre criteriile de excludere din studiu. Acest model de distribuție în eșantionul analizat pare să fie legat de predominanța grupurilor de femei mai tinere în cazul hepatitelor B și C, după cum s-a discutat mai sus, precum și de durata de persistență a hepatitei cronice în funcție de vârstă în cazul combinațiilor de hepatite B+D și B+C.

Examenul general a permis depistarea manifestărilor extrahepatice (tulburări digestive, steluțe vasculare, mastopatii difuze, splenomegalie, tulburări hemodinamice și dereglări ale funcției menstruale) la pacientele din toate loturile divizate în funcție de tipul etiologic și forma hepatitei, care au fost constatate la 135 (42,19%±8,33) de femei. Astfel, prezența mastopatiei difuze a fost constatăată numai la femeile cu activitate minimală a HCV (lotul LA), cu o pondere de 13,16% din toate pacientele studiate, în comparație statistic semnificativă cu lotul LB ( $\chi^2=72,051$ ; gl-21,  $p<0,001$ ). Analizând datele după tipul etiologic al hepatitei, s-a observat prezența procesului dishormonal în glandele mamare la 16,9% paciente cu HCV B; la 14,71% din lotul HCV B+C și la 27,3% din lotul HCV B+D, cu valori statistic semnificative,  $\chi^2=16,512$ ; gl-4,  $p=0,002$  (figura 3.9).

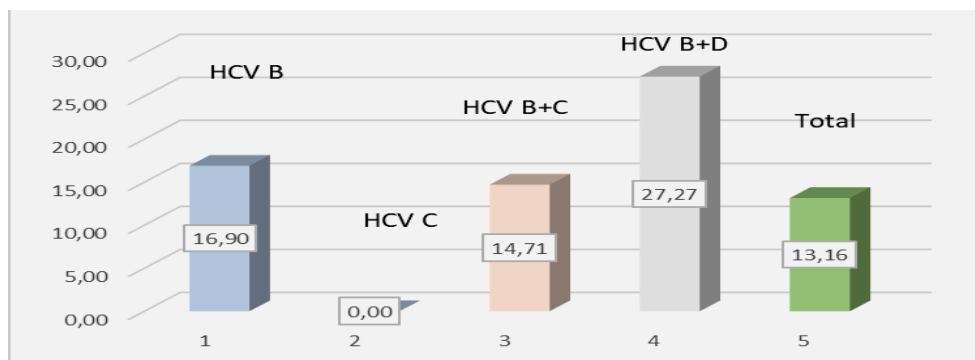


Figura 3.9. Frecvența depistării mastopatiei în lotul LA (forma minimal activă, n=152, %)

Conform datelor din literatura de specialitate, mastopatia difuză se dezvoltă pe fundal de hiperestrogenie absolută sau relativă și de lipsă sau diminuare a progesteronului circulant la nivelul receptorilor țesutului mamar [26, 200]. Datele obținute în cadrul studiului clinic confirmă apariția dereglărilor hormonale 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 [105, 115]. 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-hipofizaro-ovarian sunt mai profunde, inclusiv dereglări în excreția hormonilor hipofizari, care la rândul lor afectează sinteza steroizilor ovarieni, există o hipoestrogenemie și o hipoprogesteronemie absolută, ceea ce diminuează efectul lor stimulativ asupra receptorilor tisulari ai glandei mamare și explică absența manifestărilor clinice corespunzătoare la paciente. Această ipoteză va fi confirmată în continuare prin cercetarea și analiza profilului hormonal al pacientelor cu diferite grade de afectare a ficatului în cadrul studiului efectuat.

A prezentat interes și evaluarea prezenței steluțelor vasculare pe pielea pacientelor ca semn de acțiune hiperestrogenică, acestea depistându-se în 7,81% cazuri în eșantionul total, 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 constatat în 9,87% cazuri, cu o prevalență semnificativă la pacientele cu HCV B+C (26,47%;  $\chi^2=72,051$ ; gl-21,  $p<0,001$ ), respectiv 5,95% în lotul LB (activitate medie sau severă). Pe baza datelor obținute putem presupune modificări mai profunde în metabolismul estrogenilor în grupul cu hepatite mixte HCV B+C, fapt cauzat probabil de influența agresivă combinată a celor două virusuri. Este necesar de remarcat faptul că acest fenomen nu apare în grupul de hepatită B și 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. Dimpotrivă, tulburări digestive au fost indentificate mai des la pacientele cu HCV B+D (15,38%), în comparație cu HCV B (2,48%) în lotul LB, cu valoare statistic semnificativă,  $\chi^2=97,554$ ; gl-21,  $p<0,001$  (figura 3.10). Examinarea clinică generală, efectuată împreună cu medicul-hepatolog, a evidențiat la pacientele incluse în studiu un grad variabil de modificări ale dimensiunii lobilor ficatului, modificări ale consistenței și elasticității acestuia, durere la palpare și prezența unor boli concomitente ale sistemului hepatobiliar. Modificările structurale ale ficatului ca manifestare a procesului inflamator cronic au fost confirmate în datele studiilor ecografice și scintigrafice, ceea ce a permis stabilirea unui diagnostic corect, ținând cont de activitatea și gradul de modificări fibrotice ale țesutului hepatic, precum și printr-un diagnostic diferențiat și

excluderea din studiu a pacientelor cu ciroză avansată. La 5% (16 cazuri) din pacientele din lotul LB a fost depistată splenomegalia și mărirea venei porte ca semne de hipertenzie portală incipientă.

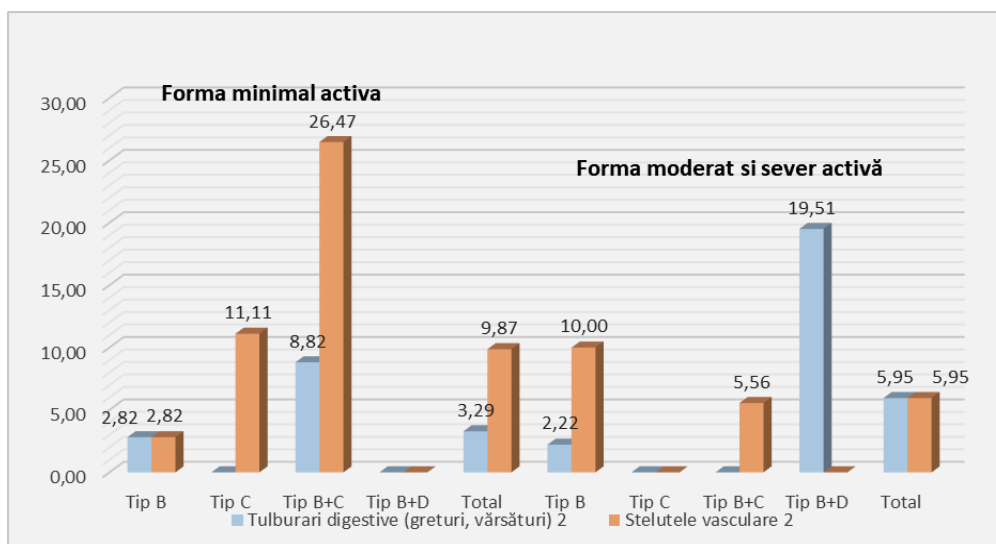


Figura 3.10. Frecvența depistării manifestărilor extrahepatice în loturile LA și LB cu HCV (n=320, %)

Un alt aspect important în studiul realizat a fost evaluarea stării funcției hepatice în raport cu tipul etiologic și gradul de activitate a HCV. Examenul de laborator la femeile cu HCV este metoda crucială pentru diagnosticul acestei patologii. Un examen clinico-paraclinic complex permite elucidarea particularităților de evoluție și identificarea gradului de implicare a patologiei hepatice în apariția dereglărilor menstruale și a disfuncțiilor hormonale, ceea ce facilitează 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 (citolic, al insuficienței hepatocelulare, colestatic, dishormonal) pentru evaluarea tabloului clinic complet [42, 44].

În literatura de specialitate, valorile de referință ale testelor funcționale hepatice variază pe larg în funcție de vârstă, sex și metodele de laborator utilizate. Având în vedere acest fapt, am folosit valorile de referință ale TFH pentru femeile de vârstă fertilă, iar pentru evaluarea statistică am utilizat detele analizelor biochimice, hematologice și hormonale a 25 de femei sănătoase de vârstă respectivă, cu ciclul menstrual bifazic și neschimbat. Dintre testele enzimologice, cea mai mare valoare practică o are determinarea nivelului de aminotransferaze, legate de enzimele

indicatoare. Activitatea aminotransferazelor a caracterizat gradul de afectare a hepatocitelor și a fost unul dintre cei mai siguri indicatori ai citolizei, care apare în leziunile hepatice virale și caracterizează gradul de severitate a procesului inflamator cronic. Așadar, acest indice a stat la baza stabilirii diagnosticului corect, repartizării pacientelor pe loturi de studiu, totodată a fost unul dintre indicatorii principali care a reflectat starea ficatului afectat pe fundal de tratament hormonal aplicat. Această evaluare a fost un alt punct de reper în studiul efectuat.

La inițierea actualei cercetări este necesar de remarcat modificările pronunțate și variabilitatea de la mediană a parametrilor studiați. Aceasta se referă la aproape toate caracteristicile evaluate. Astfel, analizând valorile ALT în eșantionul de cercetare general, în funcție de tipul etiologic de HCV, am observat că în toate loturile studiate indicii au variat în limitele 10–934 Un/l, valoarea medie constituind  $68,07 \pm 97,63$  Un/l (Me 112,8: 95% ÎI 57,73-78,4), cu deviere între loturi statistic ne semnificativă, dar cu prevalarea de aproape trei ori în comparație cu indicele de control cu valoarea medie de  $21,96 \pm 9,32$  Un/l (Me 81,0: 95% ÎI 18,12-25,81%),  $\chi^2=2,72$ ; gl-4, p=0,029. Datele respective sunt prezentate în tabelul 3.6.

Tabelul 3.6. Nivelul ALT la femeile incluse în studiu în funcție de tipul de HCV

Biochimia sângelui:		N	Valoarea medie	Abaterea standard	Eroarea standard	95% Intervalului de încredere	
						Limita inferioară	Limita superioară
ALAT -la inițierea studiului, un/l	Tip B	161	74,23	87,52	6,90	60,61	87,86
	Tip C	55	76,74	135,19	18,23	40,19	113,29
	Tip B+C	52	62,78	127,35	17,66	27,33	98,24
	Tip B+D	52	67,23	58,18	8,07	51,03	83,43
	Control	25	21,97	9,32	1,86	18,12	25,82

Totodată, am analizat nivelurile de ALT în loturile LA și LB în funcție de activitatea HCV. În lotul LA, valoarea medie a constituit  $55,7 \pm 86,82$  Un/l (Me 37,3: 26; 56) versus LB cu valoare medie de  $86,11 \pm 109,66$  Un/l (Me 45,85: 31; 83), cu prevalență semnificativă a valorilor în caz de HCV B+C –  $105,80 \pm 210,15$  Un/l (Me 43,15: 30; 96) și HCV B+D –  $71,09 \pm 63,64$  (Me 51,90: 33; 96),  $\chi^2=39.123$ , gl-4, p<0,001. La analiza ANOVA factorială de regresie s-a depistat dependența indicilor ALT mai mult de activitatea HCV decât de tipul etiologic al VH, fapt ce coincide cu datele literaturii (F-3,440, df-7, p<0,001), (figura 3.11).

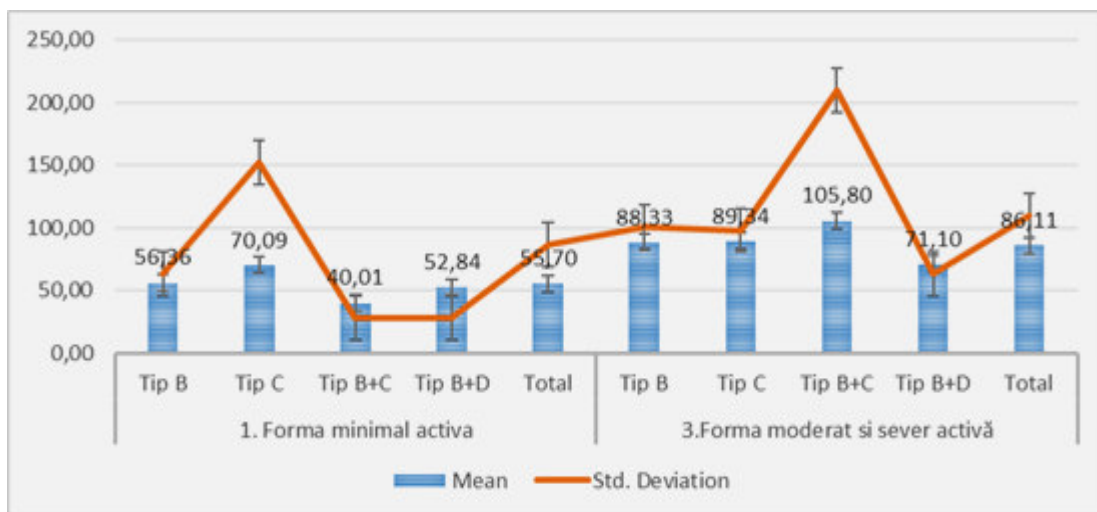


Figura 3.11. Devierea valorilor ALT în loturile LA și LB în funcție de tipul etiologic de HCV

La analiza valorilor AST în eșantionul studiat s-a constatat că aceasta a variat în limitele de 11-323 Un/l și a constituit în medie  $45,16 \pm 47,96$  Un/l (Me 29,6: 21; 46), prevalând de aproximativ două ori statistic semnificativ față de media din lotul de control –  $20,58 \pm 6,67$  Un/l (Me 19,00: 16; 24),  $\chi^2=3,762$ ; gl-4,  $p<0,005$ . În același timp, analiza comparativă a tipurilor de HCV nu a depistat o diferență statistic semnificativă, grupurile fiind comparabile (tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Nivelul AST la femeile incluse în studiu în funcție de tipul de HCV

Biochimia sangelui:		N	Valoarea medie	Abaterea standard	Eroarea standard	95% Intervalului de încredere	
						Limita inferioară	Limita superioară
ASAT - la inițierea studiului, un/l	Tip B	161	48,92	50,92	4,01	40,99	56,84
	Tip C	55	51,09	60,67	8,18	34,69	67,49
	Tip B+C	52	39,21	44,46	6,17	26,83	51,59
	Tip B+D	52	45,05	32,76	4,54	35,93	54,17
	Control	25	20,58	6,67	1,33	17,82	23,33

Analiza sindromului de citoliză în loturile LA (activitate minimală) și LB (activitate medie/severă) a apreciat deviația indicilor AST în limitele 11-323 Un/l, cu media de  $36,86 \pm 34,05$  Un/l (Me 29,20: 20;42) în LA, fără deviație semnificativă după tipul de HCV. În lotul LB s-a depistat creșterea indicilor peste valorile de referință, cu media de  $56,33 \pm 58,35$  Un/l (Me 34,95: 23;63), ajungând valorile maxime de 323 Un/l. Totodată, în acest lot se atestă o creștere a valorilor medii de AST la pacientele cu HCV C ( $67,6 \pm 72,05$ ), în comparație cu alte tipuri etiologice (influența VH C se confirmă,  $F=2,335$ ;  $p=0,055$ ), datele fiind relevate în figură

3.12. Analiza factorială ANOVA a arătat o influență mai puternică la nivelurile indicilor de AST (F-5,177; df-7, p<0,001), gradului de activitate a HCV, decât tipul VH. Această afirmație a fost confirmată prin testul Kruskal-Wallis și presupune că în managementul pacienților cu dereglări menstruale trebuie să acordăm o atenție mai mare formei hepatitei, și nu atât tipului etiologic.

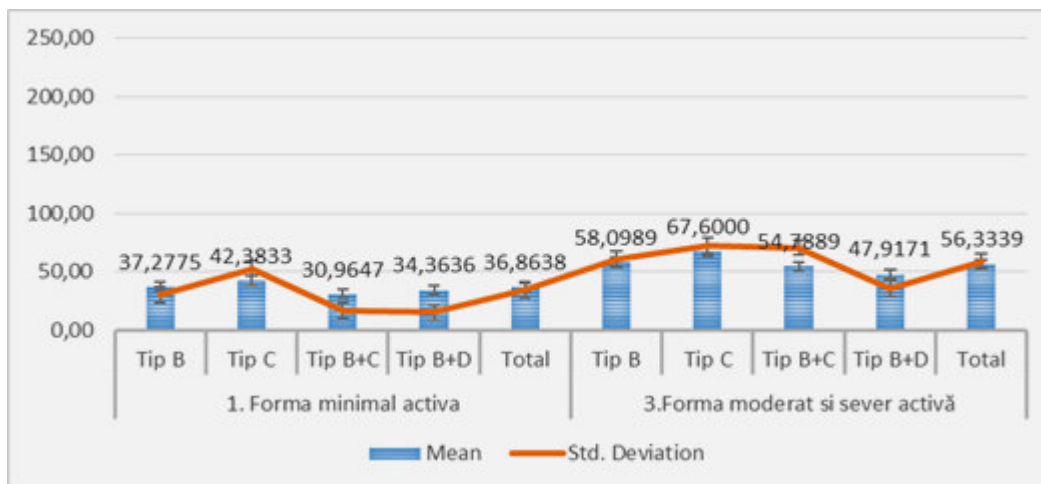


Figura 3.12. Devierea valorilor AST în loturile LA și LB în funcție de tipul etiologic de HCV

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. Valorile bilirubinei totale au fost semnificativ crescute practic la toate pacientele din eșantionul studiat, cu valoarea medie de  $27,52 \pm 21,11$  mcmol/l (Me 20,20: 16,40; 28,65), și deviau în limitele de 4,60-110,40 mcmol/l (95% ÎÎ: 24,04-48,46%). În lotul de control, valorile bilirubinei totale au constituit în medie  $10,04 \pm 3,82$  mcmol/l (Me 9,6: 8,43; 12,30), variind între 2,6 și 19,0 mcmol/l (95% ÎÎ: 8,46-11,61%). Trebuie să menționăm că la analiza comparativă după tipul de HCV a fost depistată prevalența statistic semnificativă în toate tipurile, în comparație cu lotul 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 HCV B –  $32,23 \pm 21,92$  mcmol/l, HCV B+C –  $30,85 \pm 31,28$  mcmol/l, HCV B+D –  $34,38 \pm 28,44$  mcmol/l, în comparație cu nivelul mediu în grupurile respective din lotul LA: HCV B –  $24,93 \pm 18,56$ ; HCV B+C –  $16,70 \pm 6,98$ ; HCV B+D –  $23,73 \pm 15,08$  (F-7,026; df-7; p<0,001). Analiza factorială ANOVA a arătat 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). Datele privind valorile bilirubinei totale și celei directe sunt prezentate în figura 3.13.

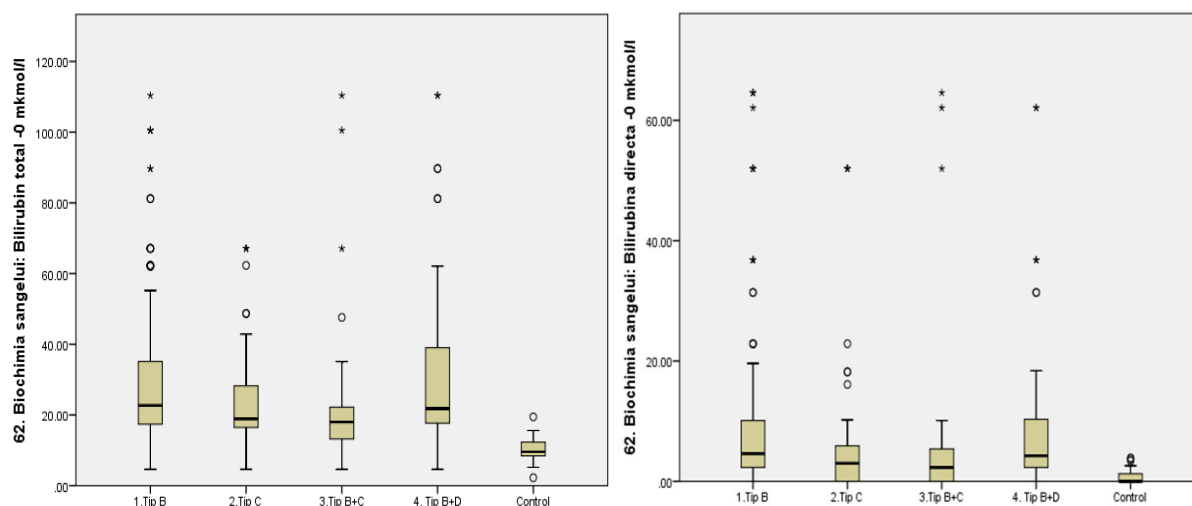


Figura 3.13. Devierea valorilor bilirubinei totale și celei directe în funcție de tipul etiologic al HCV în eșantionul studiat, în comparație cu grupul de control

O tendință similară s-a evidențiat și în indicele bilirubinei directe la analiza comparativă a tipurilor de HCV și a gradelor de activitate. Astfel, valoarea bilirubinei directe (conjugate) a variat într-un interval mare – de la 0,00 la 64,60 mcmol/l, media în LA fiind de  $5,443 \pm 9,343$  mcmol/l (Me 3,10: 1,30; 5,60), în comparație cu LB –  $11,30 \pm 16,16$  mcmol/l (Me 4,85: 2,04; 13,80), cu semnificație statistică ( $F=6,887$ ,  $df=7$ ,  $p<0,001$ ). Analiza multifactorială ANOVA a arătat lipsa diferenței statistice semnificative în nivelurile de bilirubină directă între tipurile etiologice de HCV în fiecare lot. Totuși, s-a constatat că tipul VH și gradul de activitate sunt independente unul de la altul în influența acestor indici, cu acțiune mai puternică a gradului de leziune a țesutului hepatic ( $F=11,253$ ,  $p<0,001$ ). Datele sunt relevate în tabelul 3.8.

Tabelul 3.8. Indicii bilirubinei directe în loturile LA și LB

Activitatea HCV		Valoarea medie	Abaterea standard	N
Lotul LA - Forma minimal activă	Tip B	7,140	11,535	71
	Tip C	4,540	9,179	36
	Tip B+C	2,801	2,804	34
	Tip B+D	5,609	4,321	11
	Total	5,443	9,343	152
Lotul LB - Forma moderat sau sever activă	Tip B	11,601	15,139	90
	Tip C	10,595	15,660	19
	Tip B+C	11,967	22,187	18
	Tip B+D	10,687	16,105	41
	Total	11,303	16,157	168
Total	Tip B	9,633	13,807	161
	Tip C	6,632	12,033	55
	Tip B+C	5,973	13,732	52
	Tip B+D	9,613	14,543	52
	Total	8,519	13,659	320

Un alt indicator biochimic analizat în actualul studiu a fost fosfataza alcalină (FA), valorile căreia, împreună cu GGTP, caracterizează prezența sindromului colestatic. Astfel, nivelul mediu al FA în eșantionul studiat a fost peste valorile de referință – 130,54±81,86 U/l (Me 115,0: 84,65; 147,65) vs 96,69±47,61 U/l (Me 81,00: 68,00; 123,00), statistic semnificativ înalt în comparație cu lotul de control (F-2,371, gl-4, p=0,052), date prezentate în figura 3.14.

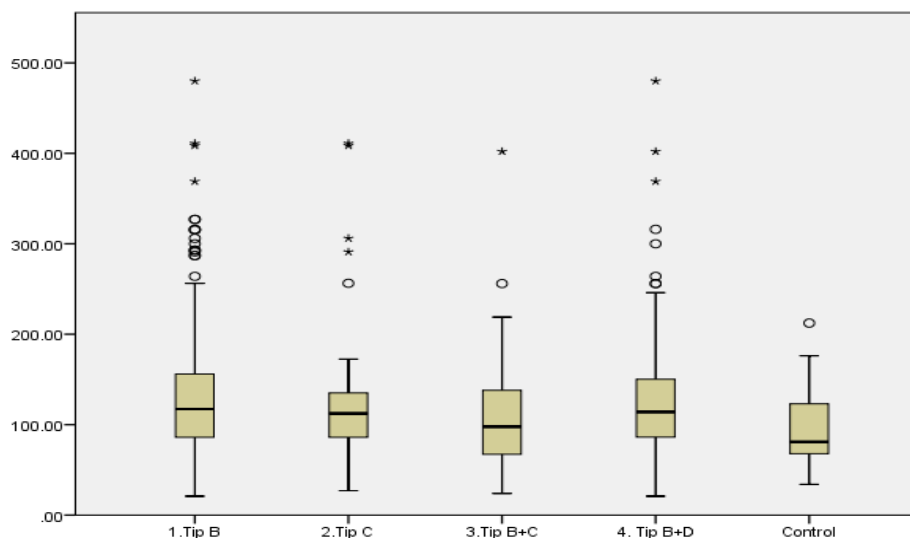


Figura 3.14. Indicele fosfatazei alcaline în funcție de tipul etiologic al HCV

Analizând datele din loturi după gradul de activitate, am observat că nivelele FA au variat pe larg în ambele loturi de studiu (LA 24,00-402,1 U/l vs LB 21,00-480,0 U/l), în LA constituind în medie 116,54±63,73U/l (Me 99,0: 82,50: 128,10), iar în LB 143,20±93,75 U/l (Me 118,35: 86,65; 164,00). Valorile sunt statistic semnificativ crescute în LB în comparație cu LA (F-3,011, gl-7, p=0,004). Prin analiza factorială ANOVA s-a depistat influența mai puternică a gradului de activitate a HCV decât influența tipului etiologic de HCV la creșterea nivelurilor FA (F-3,874, p=0,050). În același timp, diferența dintre grupurile deosebite după tipul etiologic al HCV în fiecare lot de comparație nu a arătat valori statistic semnificative, fapt ce confirmă afirmația precedentă (F-2,196, gl-4, p=0,069).

Valorile GGTP apreciate în actualul studiu, fiind o componentă a sindromului citolitic, au prezentat următoarele cifre medii: 36,97±30,78 U/l (Me 27,00:17,00; 43,70), variind în intervalul de 5,83-193,40 U/l la pacientele eșantionului studiat. În comparație cu valoarea medie din lotul de control de 17,18±6,31 U/l (Me 17,0: 13,40;20,0), cu variație în limitele 7,1-37,0 U/l, se evidențiază creșterea statistic semnificativă de 2-5 ori ( $\chi^2$ -9,484; gl-4, p<0,001). Este de menționat că un nivel crescut de GGTP au prezentat pacientele din grupul cu HCV B+D cu niveluri de GGTP semnificativ înalte – 47,36±42,44 U/l (Me 37,00: 18,00; 63,80), în comparație cu loturile HCV C și HCV B+C (32,23±22,04U/l; Me 23,0:17,0; 41,0 și, respectiv,



29,00±18,76U/l; Me 23,50:15,10;38,0). Aceste valori denotă că GGTP pare a fi un criteriu mai temeinic în aprecierea sindromului colestatic decât FA ( $F=5,616$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ), (figura 3.15).

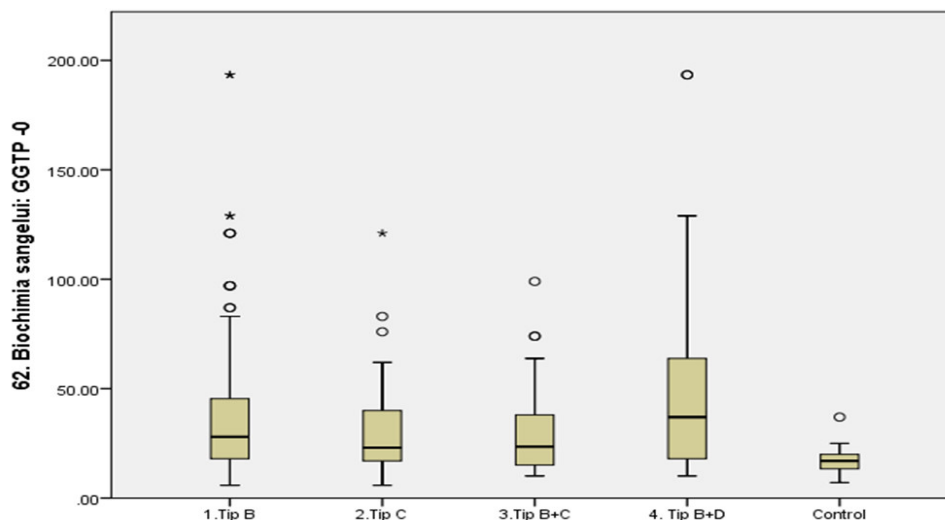


Figura 3.15. Indicii GGTP în eşantionul de cercetare în funcție de tipul etiologic al HCV

Analiza comparativă a loturilor LA și LB după activitatea procesului, care reflectă gradul afectării funcțiilor hepatice, a arătat prevalența statistic veridică a indicilor în LB – 43,56±37,91 (Me 29,00:18,00; 62,00), cu valori maxime până la 193,40 U/l, versus LA – 29,69±17,62 (Me 23,50:17,00;39,00), cu deviere maximă până la 87,00 U/l ( $\chi^2=7,693$ ,  $gl=7$ ,  $p<0,001$ ). Este de remarcă faptul că indicii în LA cu formă ușoară a HCV nu au fost semnificativ mai înalți decât rezultatele la femeile sănătoase. Totodată, se evidențiază clar valori crescute de câteva ori peste limita normală în LB, preponderent la pacientele cu HCV B+D (51,43±46,17) și HCV B (43,84±37,51), în comparație cu alte forme etiologice de HCV. Analiza multifactorială ANOVA a confirmat statistic acțiunea mai puternică asupra valorilor GGTP a 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 pe fundal de tratament hormonal aplicat pentru corecția dereglărilor hormonale depistate. Astfel, GGTP este cel mai sensibil marker al colestazei, concluzie ce coincide cu datele literaturii de specialitate [139].

În cadrul studiului realizat a prezentat un interes deosebit studierea 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 o dereglare a 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. Astfel, valorile protrombinei după Quick (valori de referință: 70-130%) au variat în limitele de 50,0-102,0% în lotul de cercetare, comparativ cu lotul de control – 66,0-105,9%. În medie, nivelul indicelui studiat a fost de  $85,30 \pm 11,87\%$  (Me 88,00: 80,00; 96,00) vs  $88,51 \pm 9,90\%$  (Me 89,00: 83,00; 94,90). Diferența a fost statistic nesemnificativă ( $\chi^2=1,771$ , gl-4,  $p=0,1340$ ). În același timp, prin analiza factorială ANOVA a fost depistată scăderea statistic semnificativă ( $F=3,850$ ,  $p=0,004$ ) a nivelurilor indicilor protrombinei la pacientele cu HCV B+D –  $79,89 \pm 14,10\%$  (Me:82,00: 71,00; 90,00), în comparație cu alte tipuri de HCV (HCV B  $86,25 \pm 11,46\%$ , HCV C  $86,60 \pm 9,70\%$ , HCV B+C  $86,41 \pm 11,65\%$ ), (figura 3.16). Studiind dependența nivelurilor protrombinei de gradul de activitate a HCV, au fost determinați următorii indici: LA –  $87,35 \pm 9,94\%$  (Me 88,00: 82,00;96,00) vs LB –  $83,45 \pm 13,14\%$  (84,00: 74,00; 94,00), cu scăderea mai semnificativă a indicilor la pacientele cu HCV B+D ( $F=3,660$ ,  $df=7$ ,  $p=0,001$ ).

Un alt indicator analizat în studiu, pentru aprecierea funcției de sinteză a ficatului și a influenței asupra sindromului hipermenstrual, a fost fibrinogenul (indice de referință: 3,7–6,2 g/l), valorile cărui au variat în limitele 2,0–6,10 g/l în lotul femeilor cu HCV, comparativ cu 2,08-4,30 g/l în lotul de control, cu diferență statistic nesemnificativă ( $\chi^2=3,278$ , gl-4,  $p=0,012$ ). Valoarea medie a fibrinogenului a constituit  $3,50 \pm 0,71$ g/l (Me 3,60:3,10; 3,90) în lotul de cercetare și  $3,2 \pm 0,43$  g/l (Me 3,18: 3,02;3,44) în cel de control. Diferența dintre tipurile de HCV, apreciată prin analiza factorială ANOVA, de asemenea a fost statistic nesemnificativă –  $F=1,483$ ,  $p=0,207$  (figura 3.16).

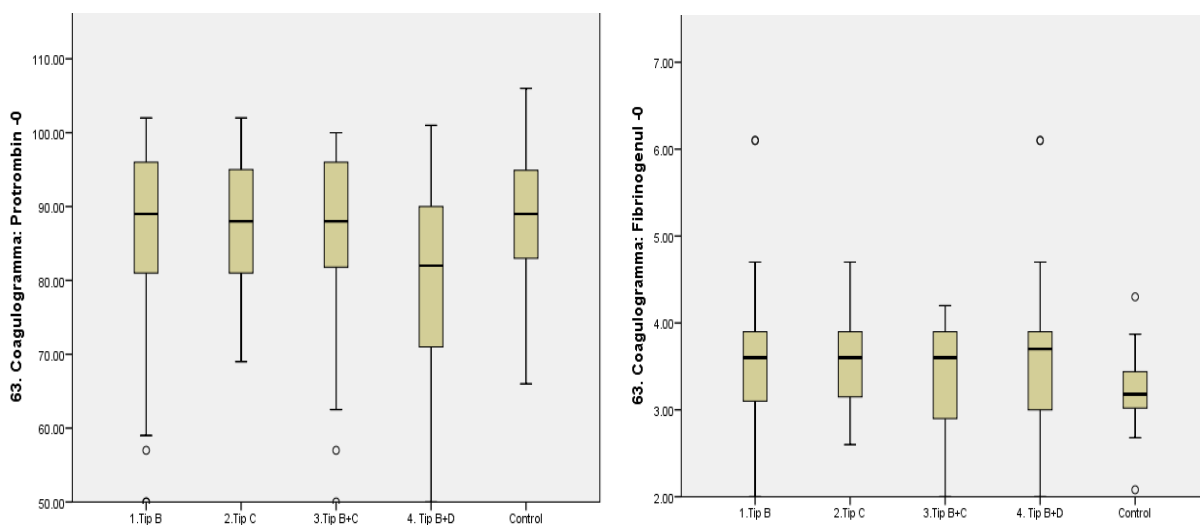


Figura 3.16. Deviațiile protrombinei și ale fibrinogenului în eșantionul de cercetare în funcție de tipul etiologic al HCV

În același timp, studierea indicilor în loturile de comparație în funcție de gradul de activitate a HCV a apreciat valori mult mai reduse în LB –  $83,45 \pm 13,14$  g/l vs LA –  $87,35 \pm 9,94$  g/l, cu diferența valorilor statistic semnificativă ( $F=3,66$ ,  $df=7$ ,  $p=0,001$ ). Fibrinogenul (factorul I), fiind o proteină sintetizată de ficat, în caz de insuficiență gravă a funcțiilor organului, scade semnificativ, de exemplu în caz de ciroză hepatică. Totodată, fibrinogenul aparține grupei proteinelor de fază acută a procesului inflamator, poate crește în caz de acutizare a procesului. De aceea, putem concluziona că HCV cu activitate medie sau severă poate influența mai mult decât tipul etiologic al HCV nivelurile scăzute de sinteză a fibrinogenului și condiționează apariția sângerărilor uterine anormale la paciente de vârstă reproductivă ( $F=6,567$ ,  $p=0,011$ ).

Studierea coagulogramei a fost completată cu evaluarea nivelurilor de antitrombină III și cu analiza cantitativă a trombocitelor (figura 3.17). Antitrombina, fiind un inhibitor potent al reacțiilor din cascada coagulării și o mare parte fiind sintetizată în ficat, scade semnificativ în caz de ciroză hepatică, deficit congenital ori în sindromul CID în diferite stări patologice grave. Creșterea activității antitrombinei se asociază cu inflamații, hepatite și hiperglobulinemie, fapt care poate să agraveze dereglările coagulopatie apărute pe fundal de hepatită. În studiul realizat a fost apreciată o variație a valorilor în limitele de 57,0–151,0% (valori de referință: 80-120%), în medie  $93,55 \pm 16,67\%$  (Me 94,00: 82,00; 101,00), fără diferență statistic semnificativă între grupuri după tipul etiologic de HCV și loturile LA ( $95,79 \pm 15,04\%$ ) și LB ( $91,92 \pm 17,65\%$ ), ( $F=1,429$ ,  $df=7$ ;  $p=0,196$ ). Astfel, putem concluziona că la pacientele din eșantionul studiat nu au fost depistate dereglări de coagulare grave ereditare ori dobândite, care ar fi putut agrava tulburările menstruale.

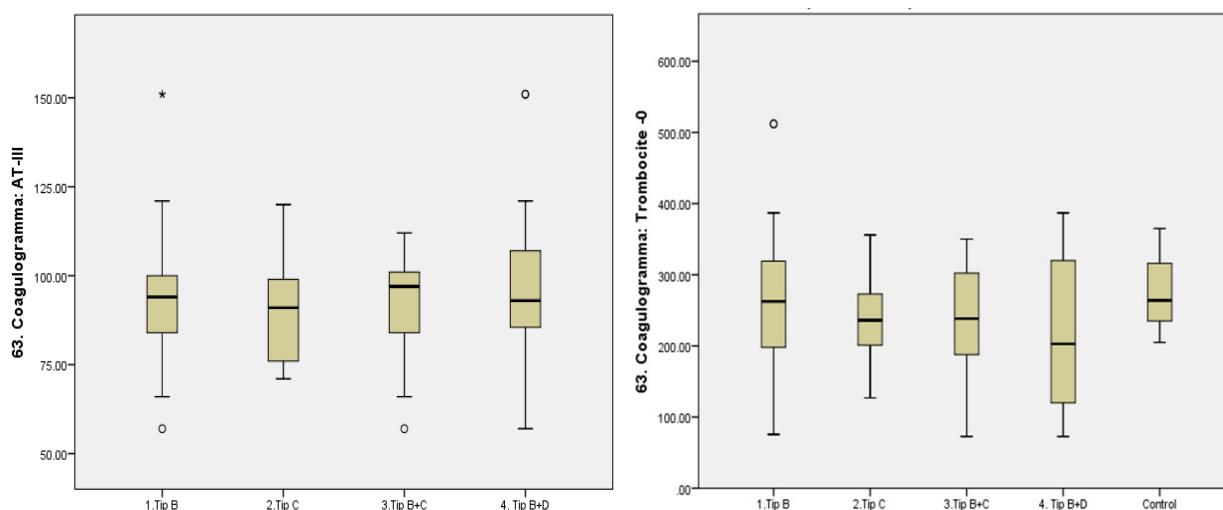


Figura 3.17. Nivelurile AT-III și al trombocitelor în eșantionul de cercetare în funcție de tipul etiologic al HCV

Analiza cantitativă a trombocitelor a depistat o variabilitate în limitele de  $72,80-512,00 \cdot 10^9$  în eșantionul studiat, constituind în medie  $247,35 \pm 85,29 \cdot 10^9$  (Me 252,00: 197,00; 312,00). Analiza indicilor în loturile LA ( $273,81 \pm 79,77 \cdot 10^9$ ) vs LB ( $223,68 \pm 83,50 \cdot 10^9$ ) nu a depistat o diferență statistic semnificativă (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 principală de colesterol endogen circulant și reprezintă, după SNC, organul cel mai bogat în colesterol, care este sintetizat preponderent în sistemul microzomal și în citozoli. Creșterea 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 au variat în limitele de 2,30-8,00 mmol/l, fiind în medie de  $3,35 \pm 1,06$  mmol/l (Me 2,90: 2,76; 3,65), cu scădere statistic semnificativă în comparație cu lotul de control – în medie  $4,77 \pm 0,78$  mmol/l (Me 4,70: 4,24; 5,10), cu o variație de 3,68-6,77 mmol/l ( $\chi^2=3,622$ , gl-4, p=0,007). Analiza comparativă a indicilor medii din loturile LA ( $3,3406 \pm 1,02008$  mmol/l) și LB ( $3,3635 \pm 1,08952$  mmol/l) nu a depistat o diferență statistic semnificativă (F-2,422, df-7, p=0,020). Totuși, testul parametric a confirmat valorile statistic semnificativ reduse în toate tipurile de HCV, în comparație cu lotul de control (F 46.82, df-4, p<0,00). Datele sunt prezentate în figura 3.18.

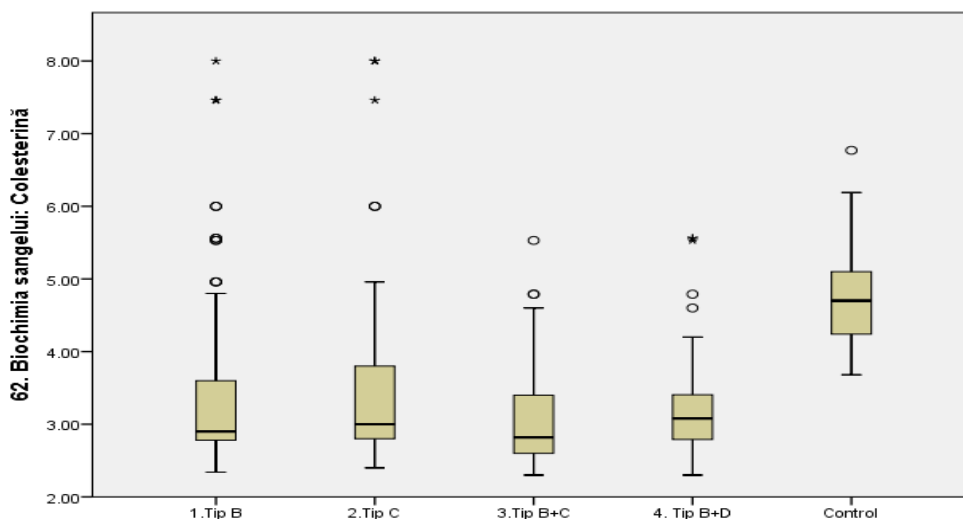


Figura 3.18. Deviațiile colesterolului în eșantionul de cercetare în funcție de tipul etiologic de HCV

Analizând datele obținute prin prisma corelației cu alți indicatori, în special cu nivelurile hormonilor sexuali cercetați în actualul studiu, am depistat o corelație pozitivă între acești parametri. Se știe că toți hormonii steroizi se formează pe baza colesterolului: glucocorticoizi, mineralocorticoizi, hormonii sexuali (estrogeni, androgeni și progesteron); vitamina D3, lipide plasmatic. Doar 3% din colesterol este consumat pentru toți hormonii steroizi [8, 83]. Leziunile

severe ale parenchimului duc la scăderea conținutului de colesterol. Reducerea semnificativă a colesterolului condiționează respectiv insuficiența sintezei ovariene a hormonilor sexuali și dereglări în metabolizarea lor în ficatul afectat.

Concentrația totală a proteinelor serice depinde de sinteza și dezintegrarea albuminelor și a globulinelor, care are loc în celulele reticuloendoteliale ale ficatului. Pentru maladiile hepatice cu insuficiența funcției de sinteză este caracteristică hipoproteinemia, dar aceasta poate fi legată de carența proteică în alimentație ori de pierderea proteinelor în diferite situații patologice grave. Indicele de proteine totale serice a variat în eșantionul general în limitele de 56,0-94,6 g/l, în medie constituind  $71,21 \pm 7,63$  g/l (Me 70,25: 66,11; 74,35), fără diferență statistic semnificativă între grupuri după tipul etiologic al HCV (F-0,965, df-7, p=0,457), cu diferență nesemnificativă în comparație cu grupul de control (figura 3.19). Trebuie de remarcat că pacientele din eșantionul studiat se aflau în faza de remisiune incompletă după patologia de bază și după cura de tratament hepatologic general.

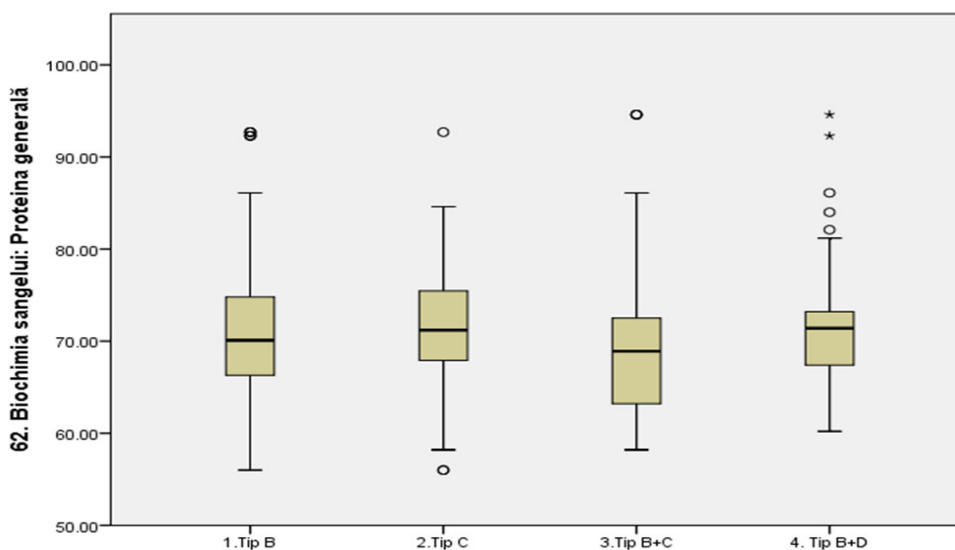


Figura 3.19. Indicele de proteină totală serică în funcție de tipul etiologic al HCV

Analiza comparativă a loturilor după gradul de activitate a HCV nu a relevat o diferență statistic semnificativă (F-3.896, df -3, p=0,273): în LA –  $71,96 \pm 7,88$  g/l (Me 70,80: 67,30; 76,10), în LB –  $70,52 \pm 7,34$  g/l (Me 69,80: 65,60; 73,35). Totuși, s-a atestat o scădere mai intensă a valorilor la pacientele cu HCV B+C forma medie/severă –  $67,85 \pm 5,69$  g/l (Me 68,35: 62,10; 71,30), probabil cauzată de influența mai puternică a infecțiilor mixte.

Prezintă interes evaluarea indicilor de glucoză și a ureei, atât în scop de diagnosticare a dereglărilor funcției metabolice și de detoxifiere a ficatului, cât și în scop de diagnostic diferențiat pentru respectarea criteriilor de excludere din eșantionul general. Ureea este un produs final al metabolismului proteic. Ficatul metabolizează aminoacizii din proteinele digerate.

În acest proces se produce amoniac toxic, pe care ficatul îl transformă în uree. Nivelurile serice ale ureei depind de raportul dintre procesele de sinteză a ureei și cele de eliminare a acesteia. În insuficiența hepatică, producția de uree scade. Astfel, în studiul realizat, valorile ureei au variat în limitele de 1,40-10,77 mmol/l, constituind în medie  $5,06 \pm 1,86$  mmol/l (Me 4,95:3,80;6,45), și au fost statistic semnificativ scăzute ( $\chi^2=3,705$ , gl-4,  $p=0,006$ ) față de indicele din lotul de control, care a avut nivele de 2,00-6,25 mmol/l, în medie  $4,24 \pm 0,87$  mmol/l (Me 4,23: 3,80;4,80). Prin analiza factorială ANOVA nu a fost determinată o diferență statistic semnificativă nici între loturile LA ( $4,80 \pm 1,38$  mmol/l; Me 4,80:3,80;5,40) și LB ( $4,88 \pm 1,70$  mmol/l; Me 4,70:3,60; 5,97 (F-1,693, df 4,  $p=0,151$ ), nici între tipurile etiologice de HCV (F 6.070, gl-4;  $p=0,194$ ). Datele obținute demonstrează scăderea funcției de sinteză în ficatul afectat la toate pacientele eșantionului studiat și coincid cu datele din literatura de specialitate [42].

Nivelurile de glucoză, evidențiate la pacientele luate în studiu ( $4,28 \pm 0,73$ ; Me 4,10: 3,70; 4,70), nu au avut o valoare statistic semnificativă în grupurile cu diferite tipuri etiologice de HCV ( $\chi^2=1,359$ , gl-4,  $p=0,248$ ). Respectiv, nu a fost apreciată o diferență semnificativă statistic între loturi după gradul de activitate a procesului: LA  $4,25 \pm 0,73$  mmol/l (Me 4,10:3,70; 4,70) vs LB  $4,30 \pm 0,74$  mmol/l (Me 4,20: 3,60; 4,70). În același timp, aceste valori erau statistic semnificativ reduse față de nivelurile medii constatate la pacientele din lotul de control:  $4,86 \pm 0,64$  mmol/l (Me 5,00:4,60; 5,30), F-19.825, df-4,  $p=0,00$ . Datele sunt relevate în figura 3.20.

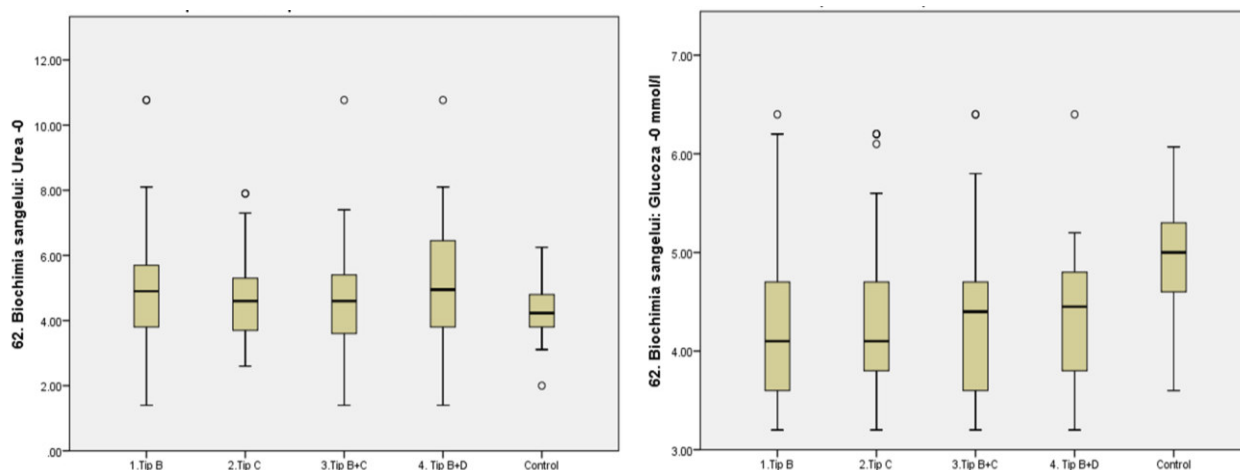


Figura 3.20. Repartizarea indicilor de uree și glucoză în eșantionul de cercetare în funcție de tipul etiologic al HCV și comparativ cu lotul de control

Analiza datelor obținute a evidențiat dependența acestor tulburări de tipul etiologic de hepatită și de gravitatea acesteia. Astfel, valoarea bilirubinei, aminotransferazelor este cea mai mare în combinația de hepatită HVC B+C, iar formele severe sunt însoțite de creșterea acestor indicatori, de multe ori depășind nivelul grupului de control. Nivelul fosfatazei alcaline, al

protrombinei, al proteinelor totale în sânge și colesterolul într-o măsură mai mare depinde de gravitatea bolii, mai degrabă decât de tipul de hepatită. Metodele biochimice sunt importante și, uneori, principale pentru investigațiile cu valoare diagnostică în multe boli hepatice.

Datele prezentate indică o încălcare a funcției de detoxifiere (evidențiată de creșterea nivelului de bilirubină), de sinteză (scăderea nivelului de protrombină) și a funcției enzimice a ficatului (creșterea nivelului de aminotransferaze). De asemenea, este necesar să se remarce modificări profunde ale funcției ficatului de secreție a colesterolului și a glucozei, care este direct implicată în biosinteza hormonilor steroizi și a progesteronului.

### 3.3. Rezultatele evaluării impactului hepatitei virale cronice asupra manifestărilor dereglărilor menstruale

Prezentul studiu nu este un studiu epidemiologic, ci un studiu clinic ce dezvăluie natura și gradul de disfuncție menstruală la pacientele de vârstă reproductivă cu hepatită virală cronică. Este de menționat că gradul diferit de activitate a procesului infecțios, durata evoluției hepatitei cronice, tipul etiologic sau combinația de virusuri hepatice determină diversitatea și variabilitatea acestor manifestări în ceea ce privește gravitatea și severitatea simptomelor.

În faza inițială de examinare, bolnavele din populația statistică generală au fost repartizate în funcție de forma și gradul de activitate a hepatitei cronice. Datele sunt prezentate în figura 3.21.

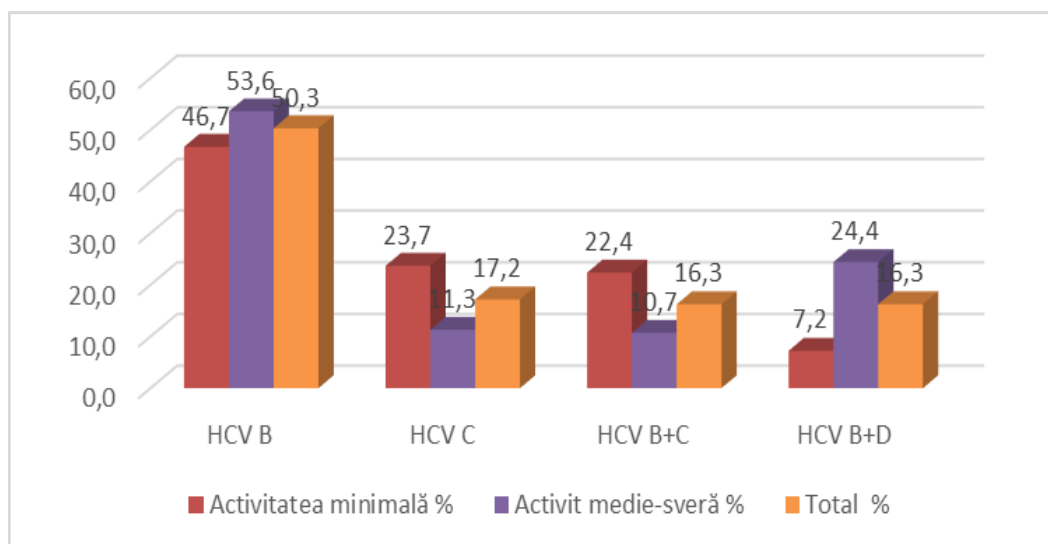


Figura 3.21. Repartizarea pacientelor luate în studiu în funcție de tipul etiologic al HCV și de gradul de activitate a procesului infecțios (%)

Astfel, se evidențiază clar prevalența virusului hepatitei B și a formelor mixte ( $83,07 \pm 1,21\%$ ) din numărul total de paciente studiate, cu cea mai severă evoluție și grad înalt de activitate a procesului în hepatita B și în combinația HVB+D ( $24,4 \pm 1,49\%$ ).

La inițierea studiului, după trecerea perioadei de acutizare a HCV, după cum se poate observa în figura 3.21, dereglări ale ritmului menstrual au fost înregistrate la 51,55 % din femeile cu HCV B (95% ÎÎ 40,80-62,30%); la 67,31% (95% ÎÎ 45,49-78,15%) din femeile cu hepatită mixtă HCV B+C și la 61,54% (95% ÎÎ 44,68-78,39%) cu o combinație de hepatite B+D. Totuși, în caz de HCV C, ciclul menstrual și-a păstrat regularitatea la majoritatea pacienților din lotul cercetat – 61,82% (95% ÎÎ 45,49-78,15%). 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). Dereglări ale ritmului menstrual pe fundal de persistență a HCV au fost observate la majoritatea pacienților studiate – 53,44% (95% ÎÎ 45,96-60,91%), cu prevalență maximă în combinația hepatitelor. Analiza comparativă a loturilor LA și LB (conform gradului de activitate a HCV) a arătat o prevalență semnificativă a dereglărilor menstruale la paciențele din LB – 53,44% (n=171, 95% ÎÎ 45,96-60,91) vs cele din LA – 46,56% (95% ÎÎ 38,55-54,57%). În special, o influență mai puternică statistic semnificativă a gradului de activitate a procesului asupra prezenței ciclului neregulat a fost observată în caz de HCV B – 75,56% (95% ÎÎ 65,34-85,77%) și HCV B+D – 70,83% (n=119; 95% ÎÎ 62,67-79,00%),  $\chi^2=6,921$ , gl-1, p=0,009.

O parte din paciențele cercetate se aflau în perioada de lipsă a ciclului menstrual (CM) cu diferită durată de la momentul acutizării hepatitei virale. Dintre ele, absența a sângerărilor menstruale pe parcursul a 2-3 luni au menționat 26,09% paciențe (95% ÎÎ 5,80-46,37%), timp de 3-5 luni – 37,68% (95% ÎÎ 19,05-56,31%), iar la 25 de femei (36,23%; 95% ÎÎ 17,39-55,07%) a fost constatată amenoree secundară (figura 3.23).

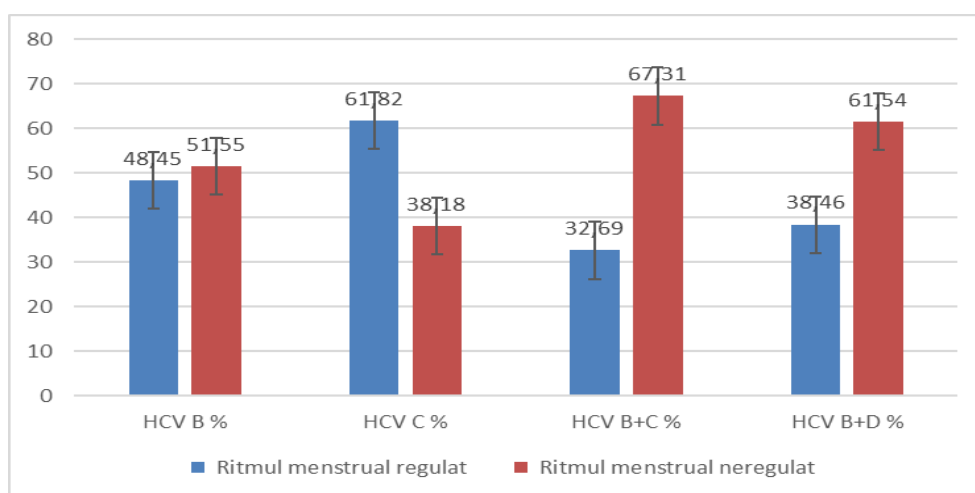


Figura 3.22. Ritmul menstrual la paciențele incluse în studiu în funcție de tipul HCV

Aproape fiecare a 5-a pacientă (69 femei; 21,56%; 95% ÎÎ 11,86-31,27%) din eșantionul studiat a menționat diferite perioade de absență a ciclului menstrual, legată cu acutizarea hepatitei cronice. Dacă analizăm influența tipului etiologic al hepatitei asupra dispariției ciclului



menstrual, se observă clar prevalența semnificativă a dereglărilor majore în caz de HCV B+D la 21 de paciente (40,4%, 95% ÎÎ 19,40-61,37%) și la 22,36% (95% ÎÎ 8,75-35,97%, n=36) cu HCV B, în comparație cu alte tipuri de HCV ( $\chi^2=16,584$ , gl-9, p=0.056). Evaluarea dependenței apariției amenoreei cu diferită durată de gradul de activitate a hepatitei a stabilit manifestarea fenomenului mai frecvent și mai intens la pacientele din LB (forma moderată sau severă) – 76,81% (95% ÎÎ 65,45-88,17%) vs cele din LA – 23,19% (95% ÎÎ 2,51-43,87%). Diferență statistic semnificativă a fost depistată preponderent printre pacientele lotului LB în caz de HCV B – 86,11% (95% ÎÎ 73,94-98,28 %) și la cele cu HCV B+D – 85,71% (95% ÎÎ 69,54-101,88%), în comparație cu LA în aceste subgrupuri și cu alte tipuri de HCV ( $\chi^2=13,196$ , gl-3, p=0,004 și, respectiv,  $\chi^2=14,875$ ; gl-3, p=0,002).

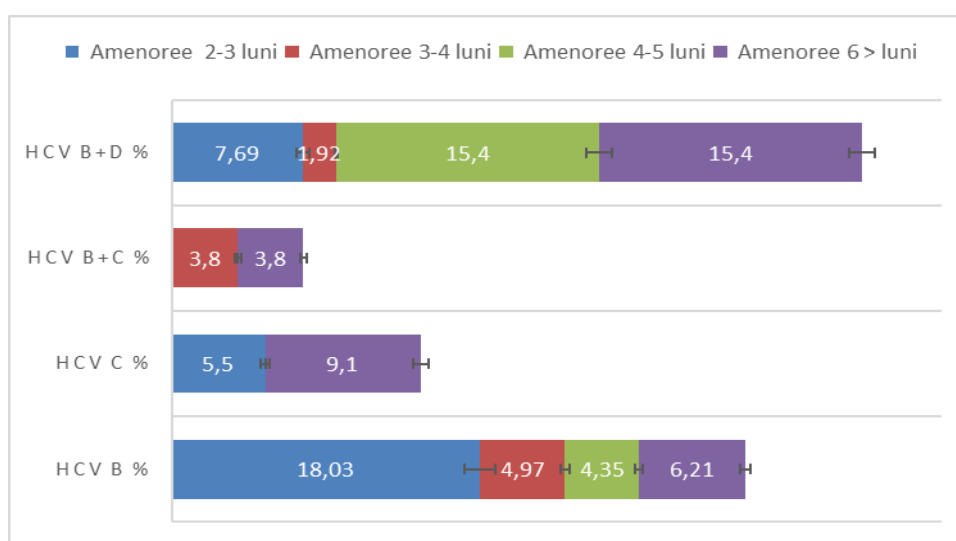


Figura 3.23. Durata perioadelor de lipsă a sângerărilor menstruale în funcție de tipul HCV la pacientele din eșantionul de studiu (n=320)

La pacientele cu ciclu menstrual păstrat au fost observate diferite durate ale perioadelor ciclului menstrual (figura 3.24). Astfel, o durată maximă a ciclului menstrual – mai mult de 35 zile, dar mai puțin de 60 zile – a fost constatată la 73,08% (n=36; 95% ÎÎ 58,97-87,18%) femei cu HCV B+D. Această tendință se păstrează și la fiecare a doua pacientă cu HCV B – 77 (47,83%; 95% ÎÎ 36,67-58,98%) femei, ceea ce denotă dereglări majore în ciclul hormonal, condiționate de prezența virusului HV B. În același timp, perioada cea mai scurtă intermenstruală a fost stabilită la 38,18% (n=21; 95% ÎÎ 17,40-58,96%) paciente cu HCV C și la 19,88% (n=32; 95% ÎÎ 6,05-33,70%) cu HCV B. Durata ciclului la bolnavele cu hepatită B+C s-a dovedit a fi imprevizibilă, fiind în limetele normale (de la 25 până la 35 de zile) la majoritatea celor examinate – 61,53% (n=32, 95% ÎÎ 44,67-78,39%). Diferența dintre grupuri a fost statistic semnificativă ( $\chi^2=51,352$ , gl-9, p<0,001).

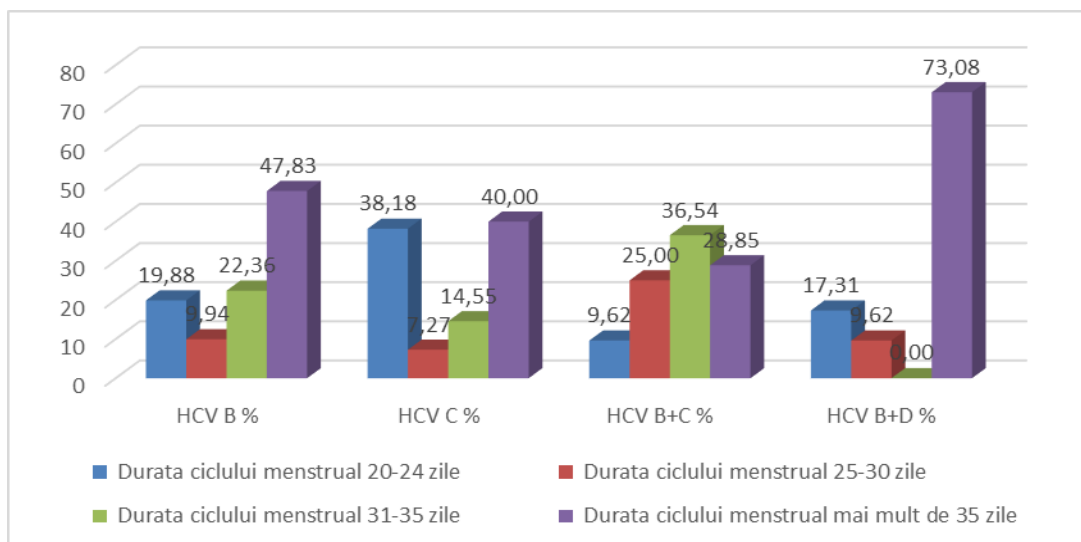


Figura 3.24. Durata ciclului menstrual în funcție de tipul HCV (n-320), %

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, cu prevalența semnificativă a prelungirii intervalului intermenstrual la pacientele din LB – 75,61% (95% ÎÎ 60,49-90,73%). Această situație a fost observată în toate tipurile de HCV, cu prevalență semnificativă a valorilor evaluate în LB, în comparație cu cele din LA ( $\chi^2=11,741$ , gl-2,  $p= 0,003$ ). În același timp, analiza comparativă a loturilor LA și LB a arătat că scurtarea ciclului menstrual la mai puțin de 24 de zile se observă preponderent la pacientele din lotul LA – 28,29% (95% ÎÎ 14,83-41,75%) vs LB 14,29% (95% ÎÎ 0,29-28,29%),  $\chi^2=8,315$ , gl-3,  $p=0,040$ .

Paralel, în cadrul studiului, la aceste grupuri de paciente a fost efectuată analiza duratei menstruațiilor. În total, la 13,55% (95% ÎÎ 3,20- 23,90%) paciente din eșantionul studiat a fost apreciată o durată a sângerărilor de 1-2 zile și se constată ca oligomenoree. Din contra, menstruații prelungite mai mult de șapte zile au fost înregistrate la 106 (33,13%) din totalul pacientelor (95% ÎÎ -24,16-42,09%), inclusiv circa 10% cu sângerări mai mult de nouă zile, care sunt de fapt meno-/metroragii și reprezintă afecțiuni urgente și amenințătoare de viață pentru femei. Deși pacientele cu HCV B+C au prezentat o durată normală a ciclului menstrual, acestea au avut cea mai lungă perioadă de sângerare, care a fost înregistrată la 57,79% ( 95% ÎÎ 40,12-75,46%) femei, fapt ce confirmă totuși dereglările hormonale profunde pe fundal de hepatite mixte în axul hipotalamus – hipofiză – ovări – ficat. Procesele similare condiționează durata prelungită a menstruațiilor, cu trecere de la menoragii la meno-/metroragii la 46,15% (95 ÎÎ 26,21-66,09%) femei cu hepatită combinată HCV B+D. Diferența a fost statistic semnificativă, în comparație cu pacientele cu HCV B și HCV C ( $\chi^2=39,89$ ; gl-9,  $p<0,001$ ). Oligomenoreea a

fost depistată cu o prevalență statistic ne semnificativă printre femeile cu HCV C, constituind 18,18%. Perioada sângerărilor, care a fost apreciată ca normală (timp de 3-6 zile), cu prevalență statistic semnificativă, a fost înregistrată la majoritatea pacienților cu HCV C – 67,27% (95% ÎÎ 52,15-82,39%), în comparație cu celelalte tipuri etiologice de HCV ( $\chi^2=30,167$ ; gl-6,  $p<0.001$ ). Datele obținute sunt reflectate în figura 3.25.

Studiul comparativ al pacienților cu diferite grade de activitate a procesului în loturile LA și LB a depistat prevalența oligomenoreei ( $20,39\pm 14,18\%$ ; 95% ÎÎ) și normomenoreei ( $59,21\pm 10,15\%$ ; 95% ÎÎ) printre pacientele cu activitate minimală în LA, statistic semnificativ la pacientele cu HCV B ( $\chi^2=24,165$ ; gl-3,  $p<0.001$ ). Prevalența menstruațiilor îndelungate a fost constatată la pacientele din lotul LB – 47,47% (95% ÎÎ 36,17-58,77%), cu diferența valorilor statistic semnificativă în grupul bolnavelor cu HCV B+C din LB – 94,44% (95% ÎÎ 83,56-105,33%),  $\chi^2=16,138$ ; gl-2,  $p<0,001$ . Aceste date subliniază încă o dată impactul gravității și activității hepatitei cronice asupra profunzimii disfuncției menstruale.

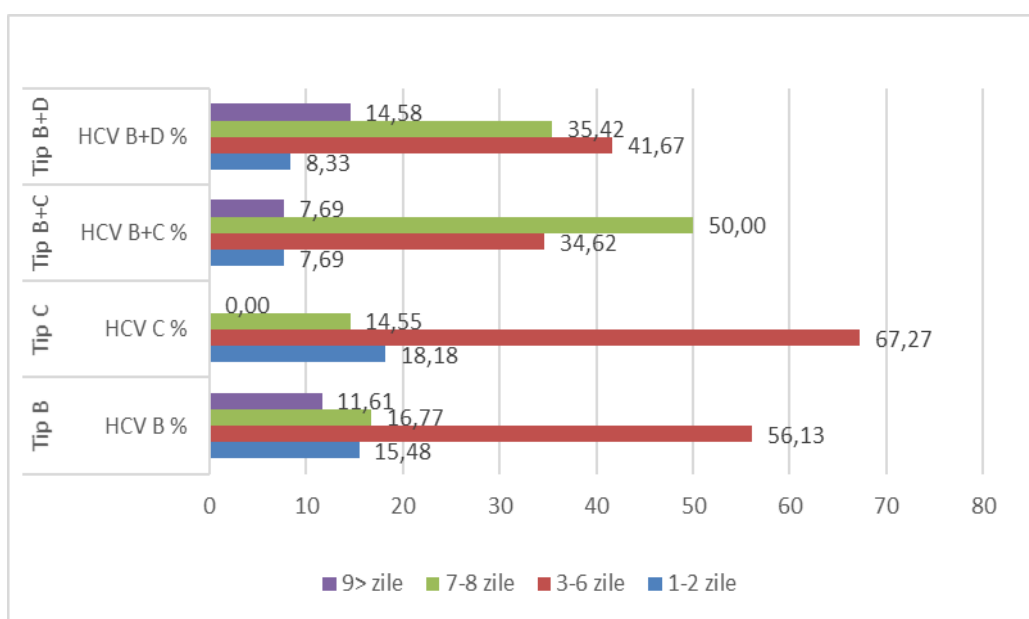


Figura 3.25. Durata menstruației în funcție de tipul HCV în eșantionul studiat (n-320), %

Durata hemoragiei uterine, volumul sângelui pierdut și gradul anemizării femeii sunt modificări obiective importante ale nivelului de afectare a funcției menstruale și a capacităților adaptive ale organismului pacientei pe fundal de persistență a HCV. Printre manifestările clinice, se cere o atenție deosebită acordată analizei cantitative a volumului sângerărilor menstruale în contingentul studiat. Rezultatele studiului au evidențiat că mai mult de jumătate din paciente – 163 femei (50,94%; 95 % ÎÎ 43,26-58,61%) – suferă de sângerări abundente ori excesive, care scad calitatea vieții și provoacă sindrom de oboaseală cronică, care face parte de sindromul

astenovegetativ pe fundal de HCV persistent, cu diferit grad de activitate a procesului inflamator. Dintre aceste femei, 19,69% (95% ÎÎ 9,87-29,52%) au sindrom hemoragic. În același timp, un număr destul de mare de femei (24,69%; 95% ÎÎ 15,18-34,20%) menționează eliminări neînsemnate sau persistente în scurt timp (până la 1-2 zile), care de asemenea le deranjează, pentru că o parte din ele au probleme legate cu infertilitatea primară sau secundară. Analiza comparativă a rezultatelor obținute în grupurile de paciente a conturat existența prevalenței statistic semnificative a sindromului hipermenstrual (menoragii și meno-/metroragii) la femeile cu hepatite mixte HCV B+C (23,07±23,84%) și HCV B+D (26,92±23,23%). Însă, trebuie de menționat că fiecare a doua pacientă cu HCV B (47,20%; 95% ÎÎ 35,98-58,43%) a avut eliminări sangvinolente anormal abundente. Dimpotrivă, s-au observat valori semnificativ normale în comparație cu alte grupuri în rândul pacientelor cu HCV C – 43,64% (95% ÎÎ 23,79-63,48%),  $\chi^2=56,335$ ; gl-15,  $p<0.001$  (figura 3.26).

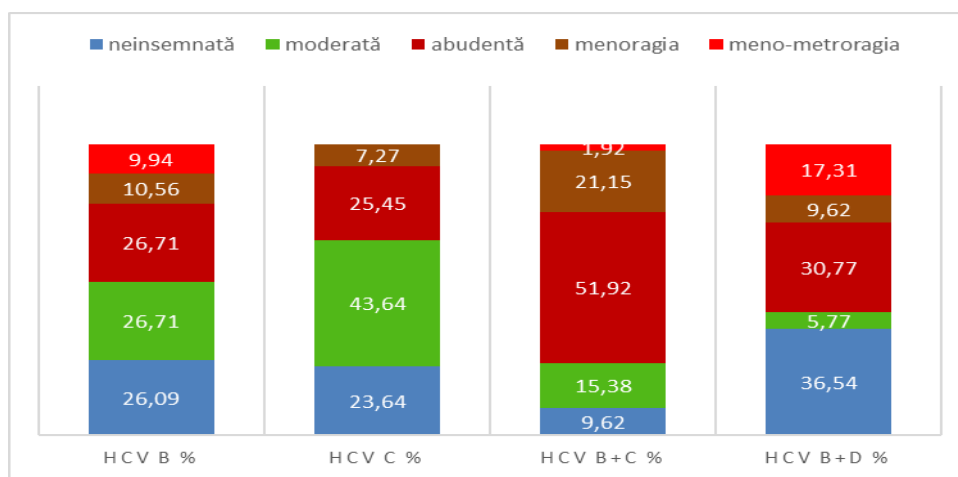


Figura 3.26. Analiza volumului sângerărilor menstruale în funcție de tipul HCV, %

Rezultatele evaluării volumului eliminărilor menstruale în funcție de activitatea hepatitei au depistat date cu diferență statistic semnificativă între loturile LA și LB. Astfel, pacientele din LA cu HCV B (36,62±18,52%) au menționat prezența eliminărilor menstruale neînsemnate sau normale de două ori mai frecvent, în comparație cu pacientele din LB (17,78± 18,73%),  $\chi^2=14,982$ ; gl-4,  $p=0,005$ . Analiza comparativă pentru alte tipuri de hepatită din această categorie în loturile LA și LB nu a arătat nicio diferență semnificativă statistic. Cu toate acestea, pacientele cu sângerări uterine abundente sau anormale în timpul sau în afara ciclului au avut o probabilitate egală de a fi înregistrate în ambele loturi, fără diferență statistică – 44,08% (95% ÎÎ 32,19-55,97%). Numai printre pacientele cu HCV B+C (85,29%; 95% ÎÎ 72,40-98,18%) s-a observat o diferență statistic semnificativă între lotul LA și lotul 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 caz de grad sever de activitate a HCV, la paciente a fost observată dispariția completă a ciclului menstrual. Totuși, putem concluziona că volumul eliminărilor menstruale în cazul CM păstrat în mare parte depinde de tipul etiologic al HCV și mai puțin de activitatea procesului infecțios.

Pentru a evalua gradul de acțiune a HCV asupra caracterului schimbărilor CM și tulburărilor hormonale posibile, am analizat retrospectiv funcția menstruală de la menarhă până în momentul îmbolnăvirii și confirmării diagnosticului de HCV. Aceste date sunt expuse în subcapitolul 3.1. Astfel, rezultatele obținute arată că majoritatea pacientelor incluse în studiu au avut un ciclu menstrual normal ca durată, ritm și intensitate înainte de îmbolnăvirea de hepatită virală cronică. Prezintă interes rezultatele obținute în cadrul intervievării pacientelor referitor la dinamica dereglărilor ciclului menstrual și la perioada apariției acestora, după opinia pacientelor. Uneori, femeile au menționat prezența tulburărilor menstruale, schimbărilor caracterului ciclului menstrual, prezența problemelor în fertilitate cu mult mai înainte de stabilirea diagnosticului de HCV, ceea ce denotă persistența virusului hepatitei cu mulți ani înainte de confirmare. Doar 10,94% (95% ÎI 0,60-21,28%) din contingentul general au legat apariția dereglărilor menstruale de momentul îmbolnăvirii cu hepatită virală. De la o lună până la șase luni de la momentul depistării hepatitei virale până la manifestarea schimbărilor ciclului menstrual au avut 113 paciente (35,31%; 95% ÎI 26,50-44,12), cele mai multe dintre acestea cu HCV C – 76,36% (95% ÎI 63,51-89,215). O perioadă de la șase până la 12 luni a fost evidențiată la 24,38% femei (n=78; 95% ÎI 14,85-33,90%). O treime din paciente (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 acestea, pacientele cu HCV B au constituit 33,54%±12,59%, cu HCV B+C – 26,92±23,24%, cu HCV B+D – 32,69±22,30%. Valorile se diferențiază între grupuri statistic semnificativ ( $\chi^2=44,789$ ; 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 bine de către paciente. În același timp, implicarea virusului hepatitei B provoacă dereglări ce apar mai lent, mai puțin previzibil, dar sunt mai profunde și pe lungă durată, la fel ca în hepatitele mixte. În general, dereglări ale ciclului de 1-5 ani sunt raportate de mai mult de jumătate din paciente în toate grupurile, cu excepția HCV B+C. Pacientele din acest grup au observat, cu o prevalență nesemnificativă, o durată a dereglărilor în perioada vieții mai mică de un an – 36,54%.

O durată a dereglărilor mai mare de cinci ani a fost observată în toate grupurile de HCV și a fost înregistrată la fiecare a treia pacientă din eșantionul studiat (31,88%; 95% ÎI 22,83-40,92%), cu prevalență printre pacientele cu HCV B+C – 44,23% (95% ÎI 23,93-64,53%). Menționăm că la

aceste paciente a fost depistat un ciclu menstrual în limite normale (timp de 3-6 zile) după durată, dar cel mai prelungit după perioada sângerărilor. Această regularitate a ciclului, probabil, a descurajat pacientele să se adreseze la ginecolog, în ciuda sângerărilor abundente și prelungite și scăderii calității vieții. Diferența dintre grupuri a fost statistic semnificativă ( $\chi^2=26,365$ ; gl-6,  $p<0,001$ ), datele obținute fiind prezentate în figura 3.27.

Trebuie de menționat că 60,31% paciente din totalul studiat (95% ÎI 53,41-67,22%) au declarat progresarea dereglărilor menstruale pe parcursul anilor în dinamică cu persistența hepatitei virale. În același timp, numărul maxim de paciente indică o dinamică negativă cu progresarea hepatitelor în formele mixte ale HCV: 65,38% (95% ÎI 49,39-81,38%) în caz de HCV B+C și 73,08% (95% ÎI 58,97-87,18) în HCV B+D, cu diferență statistic ne semnificativă ( $\chi^2=6,096$ ; gl-3,  $p=0.107$ ). Analiza comparativă a loturilor LA și LB a depistat progresarea dereglărilor menstruale odată cu procesul hepatic timp de 1-5 ani la pacientele cu HCV B – 57,78% (95% ÎI 44,35-71,20%) și HCV B+D – 48,78% (95% ÎI 26,87-70,69%) în lotul LB – activitate medie sau severă cu diferență statistic semnificativă comparativ cu LA ( $\chi^2=13,776$ ; gl-1,  $p<0,001$  și, respectiv,  $\chi^2=14,877$ ; gl-1,  $p<0,001$ ).

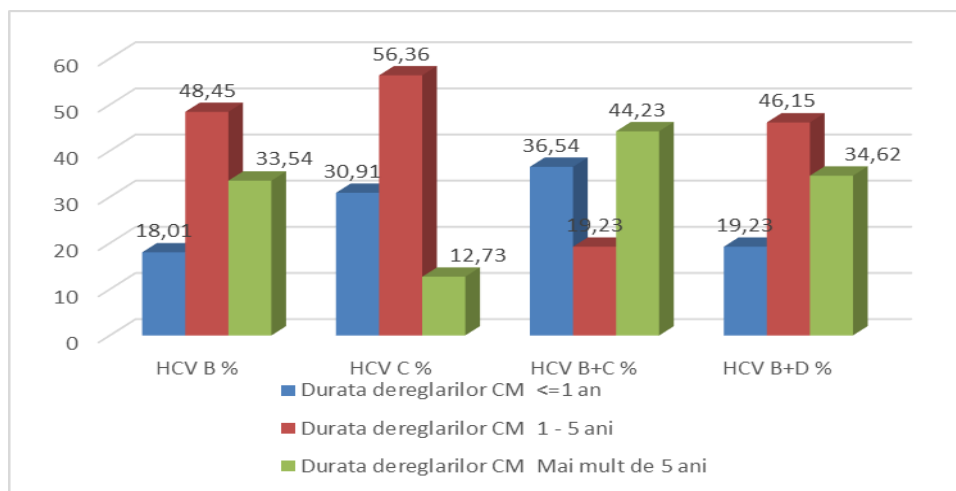


Figura 3.27. Durata dereglărilor CM, apreciată la pacientele din studiu (n=320), %

Datele prezentate în acest subcapitol demonstrează că o mare parte din pacientele cu hepatite cronice virale, în ciuda trecerii prin perioada de acutizare a procesului de bază – HCV, pe parcursul anilor de viață au dereglări profunde ale funcției menstruale, care progresează în timp paralel cu persistența procesului de afectare a țesutului ficatului la majoritatea pacientelor și depind de tipul etiologic al virusului hepatic și de gradul de activitate a procesului infecțios. Așadar, evaluarea generală a neregularităților constatate ne-a permis să concluzionăm că: a) amenoree de 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 și HCV B+C; b) sindromul hipomenstrual este caracteristic mai ales

pentru pacientele cu HCV B și HCV C ( $37,89 \pm 12,17\%$  și, respectiv,  $50,91 \pm 18,52\%$ ), comparativ cu cele cu HCV B+C; c) sindromul hipermenstrual se întâlnește semnificativ mai des printre pacientele cu HCV B+C –  $73,08\%$  ( $95\% \text{ Î } 58,97-87,18\%$ ), în comparație cu bolnavele cu alte tipuri etiologice de HCV. Diferența valorilor între grupuri este statistic semnificativă ( $\chi^2=39,912$ ; gl-9,  $p<0,001$ ), (figura 3.28).

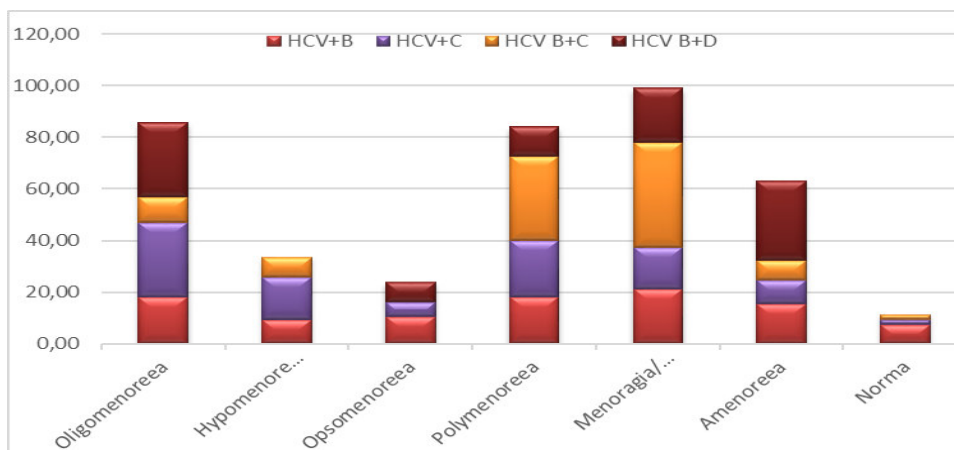


Figura 3.28. Distribuția dereglărilor menstruale în funcție de HCV în eșantionul studiat, %

Tulburările menstruale înregistrate în cadrul studiului au o gamă largă de manifestări clinice referitoare la tulburările 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 oligomenoreea, hipomenoreea și opsomenoreea, până la sindromul hipermenstrual, clinic caracterizat prin polimenoreea, meno- și metroragii de diferită intensitate. 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 amenoreea secundară persistentă și având 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. Datele prezentate sugerează necesitatea studierii mai profunde a mecanismelor implicate în reglarea hormonală a ciclului ovarian și uterin și a factorilor care influențează aportul sangvin menstrual la pacientele cu diferite tipuri etiologice de HCV. Rezultatele acestui studiu subliniază necesitatea unei metode optime de abordare a acestor categorii de paciente, necesitatea selectării unui tratament individual pentru o perioadă lungă de timp, ținând cont de persistența, uneori pe tot parcursul vieții, a hepatitei virale și de evoluția variabilă a acesteia. E necesar de a corecta tulburările ciclului menstrual detectate, precum și a rezolva problemele de reproducere, sexuale și sociale aferente, care au un impact direct asupra calității vieții acestor femei.

### **3.4 Studiarea modificărilor profilului hormonal și evaluarea stării organelor bazinului mic la pacientele cu dereglări menstruale cauzate de HCV**

Ținând cont de momentul internării în spital, am divizat pacientele în două grupuri în funcție de faza ciclului menstrual în care a fost diagnosticată patologia de bază. Evaluarea de laborator completă a funcției menstruale a fost efectuată la 82 de paciente, deoarece acestea au fost spitalizate în prima jumătate a ciclului menstrual sau în perioada de amenoree. Celelalte paciente au fost investigate pe parcurs în mod ambulatoriu. În total au fost supuse evaluării profilului hormonal primele 160 de paciente, care au fost incluse în eșantionul selectat pentru faza a II-a a studiului.

Toate pacientele selectate au fost supuse unui studiu al hormonilor hipofizari: hormonii foliculostimulant și luteinizant (FSH și LH), prolactina și hormonii periferici – estradiolul și progesteronul. Primele au fost investigate în ziua 3-5 (în prima fază) a ciclului menstrual păstrat. Nivelul progesteronului a fost studiat la a 19-23-a zi a ciclului condiționat păstrat – în a doua fază a ciclului menstrual. Dacă pacienta a declarat lipsa CM pe o perioadă îndelungată sau reținerea CM mai mult de 35 de zile, profilul hormonal a fost determinat o singură dată. Totodată, pentru a exclude patologia tiroidiană concomitentă a fost efectuat și screening funcției glandei tiroide – TSH și T<sub>4</sub> total. Grupul de control pentru intervalele de referință a inclus 25 de femei sănătoase de vârstă reproductivă, cu ciclu menstrual regulat și fertilitate păstrată. Pentru analiza modificărilor profilului hormonal în funcție de dereglările ciclului menstrual (descrise mai sus), ultimele au fost combinate pe sindroame: amenoree, sindrom hipomenstrual, normomenoree și sindrom hipermenstrual.

Studierea hormonilor hipofizari a demonstrat lipsa devierilor semnificative de la valorile fiziologic normale în lotul de control. Analizând hormonul foliculostimulant, a fost constatată devierea valorilor în intervale de la 2,30 la 24,80 UI/l, constituind în medie  $6,86 \pm 2,72$  UI/l (Me 2,78: 2,61; 5,60). Analiza comparativă a loturilor a depistat valori cu diferență statistic nesemnificativă (F=0,065; df=1, p=0,799). Astfel, în lotul LA (activitate minimală) valorile medii ale FSH au fluctuat în limitele  $5,53 \pm 19,86$  UI/l (Me 2,95: 2,62; 5,60) vs lotul LB cu media  $8,06 \pm 32,49$  UI/l (Me 2,78: 2,60; 5,14). Analiza comparativă a tipurilor de HCV a arătat că cele mai înalte niveluri de FSH au fost la pacientele cu HCV B, constituind în LA  $7,09 \pm 29,03$  UI/l vs LB cu  $11,89 \pm 44,123$  UI/l, cu diferență statistic semnificativă între loturi după testul Levene (F=2,57; df=7, p=0,014). Analiza multifactorială ANOVA nu a evidențiat interacțiune între forma, tipul etiologic al hepatitei și nivelul de FSH (F=0,216; df=3, p>0,05). Rezultatele obținute în cadrul studiului coincid cu datele din literatura de specialitate [108, 216].



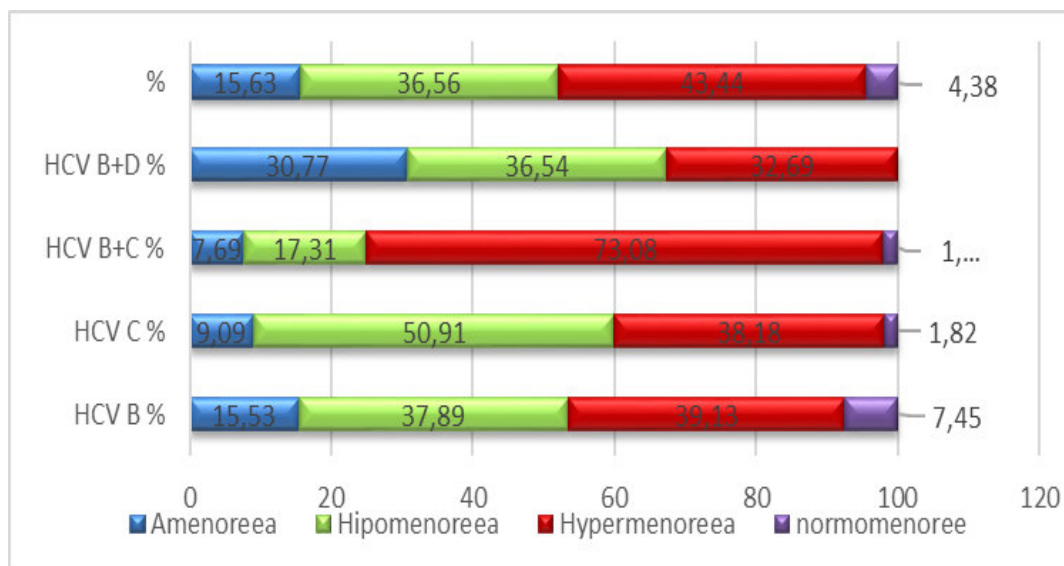


Figura 3.29. Repartizarea sindromală a dereglărilor menstruale în funcție de HCV în eșantionul studiat, %

În același timp, LH a variat în intervalul mai îngust de 1,90-7,80 UI/L, în medie  $5,05 \pm 1,35$  UI/l (Me 5,59: 4,10; 6,10). Este de menționat că analiza comparativă a loturilor în funcție de severitatea procesului nu a constatat o diferență a valorilor statistic semnificativă: LA  $5,14 \pm 1,20$  UI/l (Me 5,59: 4,30; 6,04) vs LB  $4,97 \pm 1,47$  UI/l (Me 5,40: 3,70; 6,12). Cele mai înalte valori, cu diferență statistic ne semnificativă, au fost înregistrate la pacientele cu HCV B+D din lotul LA ( $5,59 \pm 0,795$  UI/l) vs lotul LB ( $4,88 \pm 0,481$  UI/l), F- 1,932; df-7, p=0,064 (după testul Levene). O tendință similară cu scăderea LH mai mult la pacientele din lotul B au fost observate și în alte tipuri de HCV. Prin testul multifactorial ANOVA am analizat influența factorilor independenți – a tipului și a severității HCV – asupra nivelurilor LH și am constatat o influență mai puternică a gradului de activitate a HCV asupra acestor indici (F-3,776; p=0,053). Cu toate acestea, analizând dependența dereglărilor menstruale de nivelul LH în LA și LB, a fost stabilită o diferență statistic semnificativă între valori: la pacientele cu HCV B+D, în caz de sindrom hipomenstrual, valorile LH au fost reduse în lotul B ( $3,84 \pm 1,852$  UI/l) vs lotul A ( $5,59 \pm 0,795$  UI/l); o scădere similară a fost observată și la pacientele cu hipomenoree pe fundal de HCV B+C: LB  $3,88 \pm 1,648$  UI/l vs LA  $4,06 \pm 0,998$  UI/l. Aceeași situație a fost evidențiată și în caz de sindrom hipermenstrual la pacientele cu HCV B+C: LB  $5,02 \pm 1,382$  UI/l vs LA- $5,14 \pm 1,060$  UI/l, precum și în cazul pacientelor cu HCV C: LB  $4,86 \pm 1,686$  UI/l vs LA  $5,20 \pm 1,456$  UI/l (F -2,143; df-21, p=0,003 după testul Levene) și în alte grupuri de comparație. Datele sunt reflectate în anexa 7.

Cu toate acestea, există 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).

În literatura de specialitate sunt date care denotă dependența dintre nivelurile LH și scăderea masei corporale a femeii în caz de persistență și acutizare a HCV [48]. Există date convingătoare care demonstrează dependența LH de nivelul de stres al pacientei, condiționat de factori alimentari (dieta, anorexia), efort fizic sau factori psihoemoționali, provocând sindrom hipomenstrual ori amenoree secundară [203, 204]. Aparent, mecanisme patogenetice similare acționează și în cadrul studiului nostru, provocând o scădere a LH în cazurile de hepatită severă, astfel provocând perturbări suplimentare ale ciclului, în ciuda nivelului inițial normal de FSH și a condițiilor pentru creșterea foliculară și sinteza de estrogeni.

Sunt bine cunoscute funcția și rolul prolactinei, un alt hormon hipofizar, în reglarea neuroendocrină a ciclului ovarian-uterin. Secreția prolactinei este un proces complex, care implică hormonul eliberator de tirotropină (TRH) și serotonina, mai ales în timpul somnului, pe când dopamina posedă acțiune inhibitoare asupra sintezei acestuia. La pacientele cercetate, nivelurile de prolactină au deviat într-un interval larg – 29,00-872,00 mUI/l, constituind în medie 457,53±173,03 mUI/l, cu 95 % ÎI 439,21-475,86 mUI/l (Me 451,0: 314,0; 584,0) la pacientele cu ciclu păstrat, nivelul fiind și mai înalt în caz de amenoree – 570,08±109,29 mUI/l (95% ÎI 521,62-618,54 mUI/l) în comparație cu valorile din lotul de control – 284,55±103,84 mUI/l (Me 273,40: 234,0; 359,10), cu diferență statistic semnificativă (F-2,80; df-4, p=0,026 după testul Levene). Analiza factorială comparativă a valorilor prolactinei în tipurile de HCV în caz de ciclu menstrual păstrat a arătat niveluri mai înalte la pacientele cu HCV B+D – 534,13±165,35 mUI/l (95% ÎI 488,09-580,16 mUI/l) vs cele cu alte tipuri, cu diferență statistic semnificativă (F-11,205, df-4, p<0,001). În caz de prezență a amenoreei, au fost depistate valori aberante de prolactină în LB: HCV B – 458,24±184,62 mUI/l; HCV B+C – 655,00±118,21 mUI/l, HCV B+D – 564,79±165,24 mUI/l, iar în caz de HCV C în LA – 520,20±170,56 mUI/l. Aceste rezultate explică frecvența mai mare a amenoreei și a sindromului hipomenstrual la pacientele cu hepatite mixte și în caz de HCV C (rezultatele investigațiilor sunt rezumate în anexele 6 și 8). Probabil, aceste niveluri ridicate ale prolactinei au fost condiționate de acțiunea reciprocă a VH și a dereglării mecanismelor de metabolizare a hormonilor steroizi în țesutul ficatului afectat.

Creșterea semnificativă a nivelurilor de prolactină la toate pacientele cu HCV, în comparație cu lotul de control, a fost confirmată prin testul independent Kruskal-Wallis (H-39,084; df-4, p<0,00), (figura 3.30).

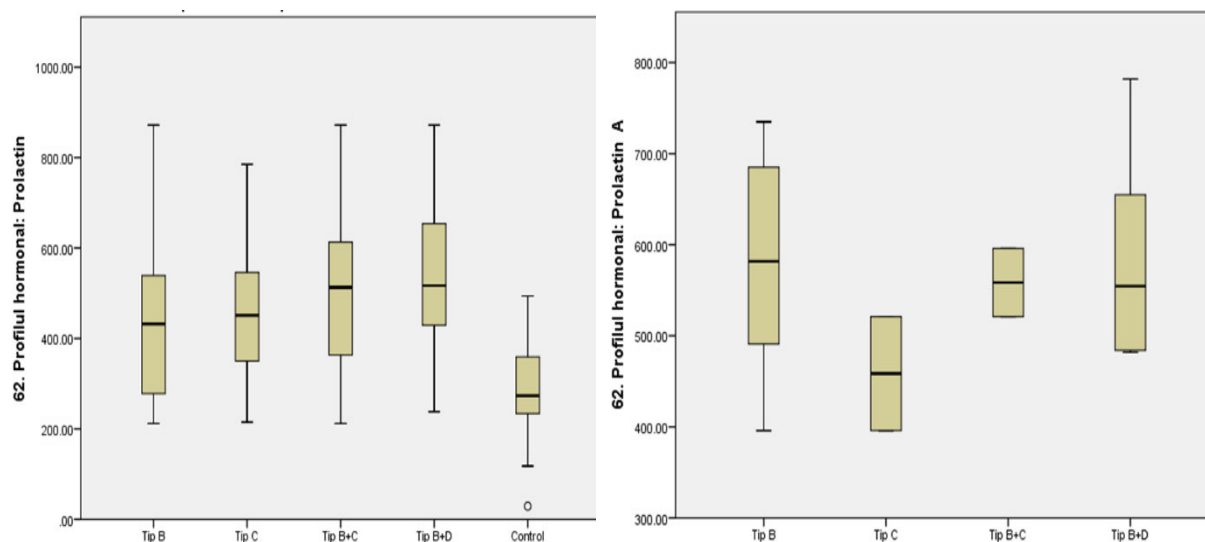


Figura 3.30. Valorile prolactinei la pacientele cu CM păstrat și în caz de amenoree în funcție de tipul etiologic al HCV

Analiza comparativă a loturilor în funcție de severitatea procesului cronic nu a depistat o diferență semnificativă între valorile obținute ( $F=1,037$ ;  $gl=7$ ;  $p=0,405$ ), date prezentate în tabelul 3.9. În același timp, analiza multifactorială a arătat o interacțiune între activitatea HCV, tipul etiologic al HCV și nivelul de prolactină ( $F=3,122$ ;  $df=3$ ,  $p=0,026$ ).

Analiza multifactorială a influenței nivelului de prolactină asupra caracterului dereglărilor hormonale la pacientele cu diferite tipuri de HCV și în loturile A și B a evidențiat o dependență între acești trei factori. Astfel, în cazurile de sindrom hipomenstrual, la pacientele cu HCV B+D prolactina a fost mult mai înaltă în LB ( $644,0 \pm 181,74$  mUI/l) vs LA ( $415,46 \pm 106,60$  mUI/l). În caz de sindrom de hiperamenoree, valorile prolactinei la pacientele cu HCV B+C în LB constituiau în medie  $493,11 \pm 117,96$  mUI/l vs  $487,55 \pm 181,65$  mUI/l în LA. Uneori se observă un tablou similar la pacientele cu HCV B în caz de sindrom hiperamenstrual – valorile erau mai înalte în lotul A în comparație cu lotul B, constituind  $473,80 \pm 158,86$  mUI/l și, respectiv,  $454,40 \pm 157,23$  mUI/l. Această corelație se repetă și la pacientele cu HCV C cu sindrom hiper- sau hipomenstrual (datele sunt prezentate în anexa 8). Însă, prin analiza multifactorială ANOVA a fost stabilită interacțiunea statistic semnificativă dintre tipul HCV, gradul de activitate asupra nivelurilor prolactinei și caracterul dereglărilor hormonale ( $F=3,396$ ;  $df=3$ ,  $p=0,018$ ). Probabil, valorile diferite ale nivelului de prolactină în diferite situații clinice, constatate în cadrul studiului nostru, depind nu numai de starea ficatului sau de tabloul clinic al hepatitei, ci și de o multitudine de alți factori cotidieni, care nu au fost luați în considerare. Dar cu certitudine putem constata niveluri crescute de prolactină, paralel cu scăderea LH, la pacientele cu amenoree sau sindrom hipomenstrual pe fundalul evoluției active a hepatitei cronice, care provoacă aceste tulburări.

Tabelul 3.9. Devierea indicilor prolactinei în funcție de activitatea HCV

Activitatea HCV		Mean	Std. Deviation	N
LA- Forma minimal activa	Tip B	435,76	162,59	71
	Tip C	496,78	186,53	36
	Tip B+C	485,37	172,95	34
	Tip B+D	415,46	106,60	11
	Total	459,84	168,81	152
LB-Forma moderat si sever activă	Tip B	445,24	163,24	90
	Tip C	426,82	143,66	19
	Tip B+C	525,30	182,33	18
	Tip B+D	565,96	164,64	41
	Total	481,19	171,20	168
Total	Tip B	441,06	162,51	161
	Tip C	472,61	174,81	55
	Tip B+C	499,19	175,51	52
	Tip B+D	534,13	165,35	52
	Total	471,05	170,14	320

Prezintă interes și evaluarea hormonilor ovarieni în studiul patogenezei tulburărilor menstruale la pacientele cu HCV. La cercetarea funcțiilor ficatului au fost observate niveluri scăzute de colesterol în toate tipurile de HCV, concomitent cu valorile înalte ale bilirubinei directe, GGTP și valori mărite ale transaminazelor. Estrogenii și progesteronul natural, la fel ca și androgenii, sunt metabolizați în ficat prin conjugarea cu acidul glucuronic și sulfuric, după ce aceste forme biologic inactive sunt eliminate din organism. Estrogenii conjugați sunt secretați în bilă, fiind eliminați prin intestin și urină. Patologia hepatică poate afecta acest mecanism, conducând la dezechilibru hormonal. În studiul prezent au fost obținute valori ale estrogenului în I fază a ciclului menstrual păstrat, care a variat în intervalul de 33,87-526,00 ng/l, constituind în medie  $156,5 \pm 128,02$  ng/l (95% ÎI 142,94-170,05 ng/l; Me 115,60: 96,80; 187,00), și au fost statistic semnificativ reduse în comparație cu lotul de control –  $195,82 \pm 65,69$  ng/l (Me 208,30: 185,60; 229,40). La pacientele cu lipsa ciclului menstrual mai mult de trei luni a fost constatat un nivel mediu de estradiol de  $119,91 \pm 38,32$  ng/l (Me 116,60: 89,00; 134,20), cu variații în intervalul de 67,00-192,80 ng/l, fiind semnificativ scăzute comparativ cu valorile normale. Această diferență a fost confirmată prin teste neparametrice (H-19,878, df-4, p=0,001), (figura 3.31).

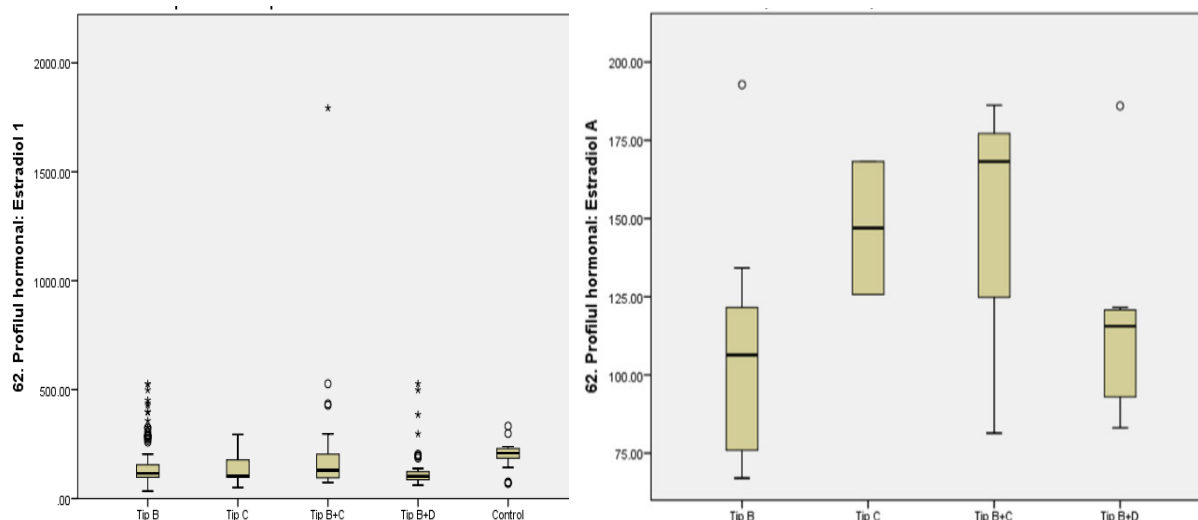


Figura 3.31. Valorile estradiolului la pacientele cu CM păstrat și în caz de amenoree în funcție de tipul etiologic al HCV

Cele mai înalte valori au fost înregistrate la pacientele cu HCV B+C –  $198,31 \pm 246,2$  ng/l (95% ÎI 129,7-266,8 ng/l). Din contra, în caz de HCV B+D au fost obținuți cei mai scăzuți indici –  $132,65 \pm 95,58$  ng/l (95% ÎI 106,04-159,26 ng/l). Valorile obținute în grupurile cu diferite tipuri de HCV s-au diferențiat statistic semnificativ ( $F=2,805$ ;  $df=4$ ,  $p=0,026$ ), (anexa 6). Analiza dintre loturi în funcție de activitatea procesului infecțios a arătat o scădere mai mare a valorilor la pacientele din LB, în comparație cu LA, în caz de hepatite simple. Un tablou similar se constată și în cazul hepatitei mixte B+C, dar în special B+D (tabelul 3.10). Trebuie să menționăm că aceste modificări ale nivelului de estradiol în hepatita moderată sau 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, scăderea LH și creșterea prolactinei la această categorie de paciente, condiționând tulburări severe ale ciclului menstrual sub formă de amenoree și meno-/metroragie pe fundalul unei anovulații persistente și a unei scăderi critice a nivelului de progesteron.

Prezintă interes rezultatele obținute prin analiza factorială, care a arătat o interacțiune între tipul etiologic al HCV și nivelurile de estradiol în I fază a CM păstrat, fără influența severității hepatitei ( $F=2,539$ ;  $df=3$ ,  $p=0,057$ ). Totodată, în caz de amenoree a fost stabilită o relație statistic semnificativă între nivelul estradiolului și activitatea HCV ( $F=5,726$ ;  $df=1$ ,  $p=0,03$ ). Așadar, prin cercetarea dată a fost demonstrat că nivelurile de estradiol au fost variate, determinând un spectru larg de dereglări ale ciclului menstrual și fiind condiționate nu numai de sinteză ovariană și starea axului hipotalamo-hipofizar-ovarian, ci și de metabolizarea, transportarea și excreția de la nivelul ficatului.

Tabelul 3.10. Nivelurile estradiolului în loturile de comparație în funcție de activitatea și tipul HCV

Activitatea HCV		Mean	Std. Deviation	N
LA -Forma minimal activa	Tip B	162,79	113,09	71
	Tip C	148,90	79,02	36
	Tip B+C	198,34	290,33	34
	Tip B+D	121,66	89,42	11
	Total	164,48	163,64	152
LB- Forma moderat si sever activă	Tip B	140,16	82,63	90
	Tip C	123,90	51,21	19
	Tip B+C	198,23	134,95	18
	Tip B+D	137,03	97,33	41
	Total	143,78	91,80	168
Total	Tip B	150,14	97,57	161
	Tip C	140,26	71,17	55
	Tip B+C	198,30	246,19	52
	Tip B+D	133,78	95,07	52
	Total	153,61	131,13	320

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  $8,14 \pm 10,98$  nmol/l (Me 4,63: 2,81;8,30) vs  $42,50 \pm 14,22$  nmol/l (Me 39,30: 31,20; 54,80), (F-45,45, df-4,  $p < 0,001$  după testul Levene). O scădere pronunțată a fost observată în toate grupurile cu HCV, dar cu cele mai reduse valori în combinația hepatitelor B+D și B+C:  $4,93 \pm 3,86$  nmol/l (Me 4,10: 1,42; 7,80; 95% Î 4,07-6,02 nmol/l) și, respectiv,  $5,05 \pm 3,49$  nmol/l (Me 3,90: 2,10; 7,90; 95% Î 3,85-6,001 nmol/l), apreciate în a II-a fază a ciclului menstrual. În caz de amenoree, concentrația progesteronului a scăzut până la  $3,34 \pm 2,10$  nmol/l (Me 3,47: 1,59; 4,10; 95% Î 2,36-4,32 nmol/l). Această constatare este valabilă și statistic semnificativă pentru toate grupurile de paciente cu diferite tipuri de hepatită în comparația dintre ele (F-281,86, df-4,  $p < 0,001$  prin ANOVA) și cu valorile lotului de control, fiind confirmată prin teste neparametrice.

După cum rezultă din datele prezentate în figura 3.32, nivelul de progesteron a scăzut semnificativ în toate grupurile și depinde de activitatea HCV, ceea ce se observă la comparația loturilor LA și LB. O diferență statistic semnificativă a fost constatată în caz de sindrom hipomenstrual pe fundal de HCV B+D, constituind  $5,24 \pm 2,34$  nmol/l în LA vs  $2,33 \pm 1,48$  în LB, sau în dereglările similare de CM pe fundal de persistență a HCV B+C –  $6,58 \pm 3,23$  nmol/l în LA vs  $3,64 \pm 1,55$  nmol/l în LB. O corelație similară a fost constatată și în caz de sindrom de hiperamenoree pe fundal de HCV C –  $4,84 \pm 3,06$  nmol/l în LA vs  $3,95 \pm 3,63$  nmol/l în LB; sau în caz de HCV B+C –  $5,16 \pm 3,54$  nmol/l în LA vs  $4,96 \pm 4,07$  nmol/l în LB (anexa 9). Semnificația statistică a fost confirmată prin testul Levene (F-1,871, df-21,  $p = 0,013$ ).

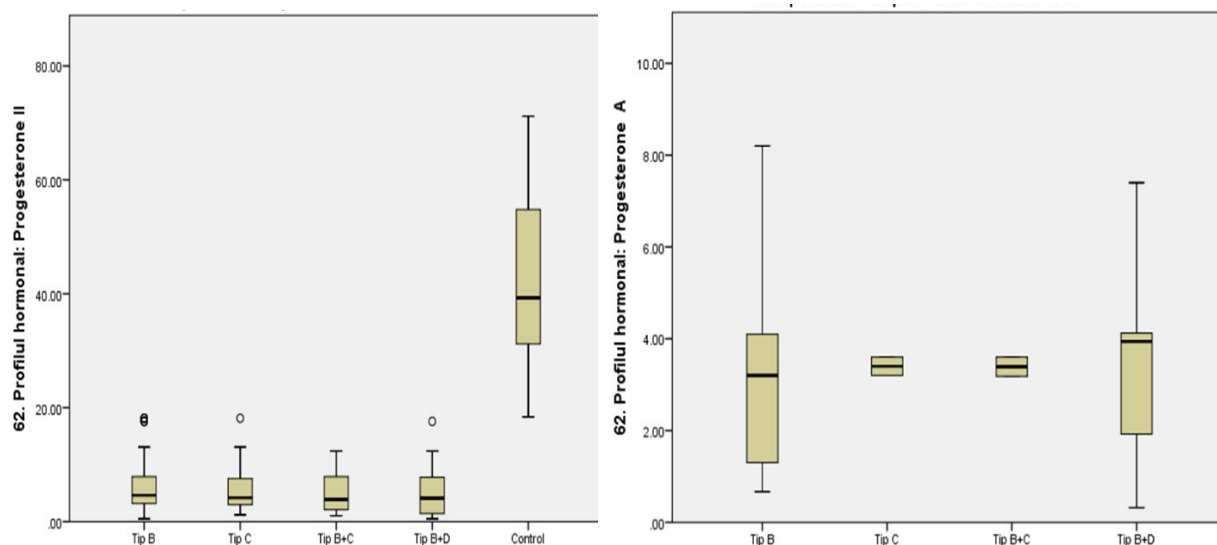


Figura 3.32. Nivelul progesteronului la pacientele cu CM păstrat și în caz de amenoree în funcție de tipul etiologic al HCV

Analiza multifactorială ANOVA a depistat o interacțiune semnificativă între forma, gradul de activitate a HCV și caracterul dereglărilor CM la nivel ge progesteron ( $F=2,628$ ,  $p=0,074$ ). Astfel, datele pe care le-am prezentat demonstrează că, în hepatita virală cronică, la femeile de vârstă reproductivă are loc 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. În bolile cronice difuze ale ficatului, hiperestrogenemia poate fi consecința tulburării metabolismului estrogenilor și progesteronului în ficat sau a dereglării sintezei proteinelor necesare (SSBG) pentru cuplarea în sânge a excesului de estrogeni.

Totodată, pentru a exclude patologia tiroidiană concomitentă și schimbările secundare în statutul tiroidian în hepatitele cronice, a fost efectuat și screeningul funcției glandei tiroide – TSH și  $T_4$  total. Hormonii tiroidieni au un rol important în realizarea răspunsului imun, participă în reacțiile de stres adaptive, ca răspuns la acțiunea antigenilor, inclusiv cei virali. În același timp, este foarte bine cunoscut rolul hormonilor tiroidieni în patogeneza disfuncțiilor menstruale.

În studiul realizat, valorile TSH au variat în intervalul de 0,54-9,65 mU/l, constituind în medie  $2,30 \pm 1,03$  mU/l (Me 2,20: 1,81; 2,42). În LA, valorile au constituit  $2,35 \pm 1,08$  mU/l (Me 2,21: 1,81; 2,43) și nu s-au diferențiat semnificativ de cele ale pacientelor din LB –  $2,25 \pm 0,99$  mU/l (Me 2,16: 1,80; 2,40). Cele mai joase niveluri ale TSH au fost înregistrate la bolnavele cu HCV C în LB –  $2,02 \pm 0,53$  mU/l (Me 1,95: 1,80; 2,40), dar și acestea nu au coborât mai jos de valorile în normă. Rezultatele obținute coincid cu datele literaturii de specialitate [111, 122].

Prezintă interes evaluarea principalului hormon al glandei tiroide – tiroxina ( $T_4$ ), care se utilizează în screeningul disfuncțiilor tiroidiene. La pacientele cu HCV au fost obținute valori ale  $T_4$  în intervale largi – de la 13,13 până la 172,00 mmol/l, cu media de  $94,82 \pm 25,40$  mmol/l (Me 97,0: 73,5; 115,0), care nu a deviat de la parametrii normali. Nu a fost constatată o diferență statistic semnificativă la pacientele cu diferite tipuri etiologice de HCV. La analiza comparativă a loturilor LA și LB, parametrii nu se deosebea semnificativ, constituind  $94,80 \pm 24,68$  mmol/l (Me 96,50:72,20;116,50) și, respectiv,  $94,85 \pm 26,11$  mmol/l (Me 97,0: 76,0; 112,00). În același timp, valorile  $T_4$  în grupul cu hepatite HCV B+D în LA au fost ridicate –  $104,91 \pm 34,54$  mmol/l (Me 100,0: 82,0; 121,0), în comparație cu alte tipuri din acest sublot: HCV B –  $95,97 \pm 25,42$  mmol/l; HCV C –  $92,47 \pm 21,61$  mmol/l; HCV B+C –  $91,55 \pm 22,48$  mmol/l. Însă, comparația subgrupurilor pacientelor cu diferite tipuri de HCV în lotul LB a constatat indici statistic semnificativ reduși versus valorile în HCV similare în lotul LA (F-1,838; df-21, p=0,015). Datele obținute în studiu sunt prezentate în anexa 10.

Prin analiza multifactorială ANOVA a fost evaluată relația dintre tipul etiologic al HCV, severitatea procesului și nivelurile de  $T_4$  și impactul lor asupra dereglărilor menstruale. A fost depistată o legătură statistic semnificativă între caracterul dereglărilor menstruale și tipul etiologic al hepatitei (F-2,279; df-7, p=0,028). Aceste dereglări au fost confirmate prin USG a glandei tiroide, cu semnificație statistică în prezența modificărilor structurale (chisturi) și dimensiunilor mărite la pacientele cu tipurile HCV B+C și HCV B+D, în comparație cu alte tipuri de HCV ( $\chi^2=6,389$ , gl-1, p=0,011 și, respectiv,  $\chi^2=5,140$ , gl-1, p=0,023) și între LB și LA ( $\chi^2=15,106$ , gl-3, p=0,002).

Datele obținute confirmă rolul implicării ficatului în procesele de reglare a nivelului hormonilor tiroidieni și a funcției acestora prin influența asupra axului hipotalamo-hipofizar-ovarian-uterin. Dereglările funcției hepatice modulează metabolismul hormonilor tiroidieni, participând la transformarea  $T_4$  în  $T_3$ , la inactivarea  $T_4$  în  $rT_3$ , transformarea  $rT_3$  în  $T_3$  și  $T_2$ . Însă, ficatul participă nu doar la procesele de deiodinare, ci și la cele de conjugare, dezaminare, decarboxilare, cu implicarea diverselor sisteme enzimatică. Varietatea funcțiilor hepatice depășește metabolismul hormonilor tiroidieni, acest organ fiind implicat și în transportul hormonilor glandei tiroide, și în realizarea acțiunii lor la nivelul celulelor. Dar aceste aspecte necesită studii mai aprofundate. Rezultatele studiului nostru 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 infecțios, care la rândul lor pot condiționa dereglări menstruale.



Examinarea ecografică a uterului în stadiul primar de includere a pacientelor în studiu a fost efectuată pentru a elimina cauza organică a tulburărilor menstruale, pentru excluderea unor formațiuni ovariene sau uterine voluminoase, a unor anomalii ale uterului, a lipsei lichidului liber în cavitatea abdominală și de a exclude un proces inflamator la nivelul anexelor. Toate cele menționate au fost criterii de excludere a pacientei din cercetare. Trebuie remarcat faptul că depistarea chisturilor ovariene funcționale sau a foliculilor persistenți a fost o reflectare a procesului de dereglare a sistemului hipotalamo-hipofizar-ovarian pe fundalul exacerbării activității sau al persistenței hepatitei virale cronice. Studiul a fost efectuat fie în prima fază a ciclului păstrat, fie, în absența acestuia, în orice zi în cazul unei întârzieri de peste 34 de zile.

Pe lângă dimensiunile uterine și ovariene în trei proiecții, au fost evaluate ecogenitatea și omogenitatea endometrului sau eterogenitatea acestuia, precum și grosimea M-echo. Un aspect important a fost excluderea polipilor, a mioamelor uterine submucoase, a adenomiozei, a istmocelului, care ar putea fi cauze ale tulburărilor menstruale și ar afecta veridicitatea studiului. Descoperirea în cazuri unice a miomului uterin intramural de 4-6 tipuri conform FIGO, până la 2 cm în diametru, nu a fost un criteriu de excludere, dacă pacienta era eligibilă după alte criterii. Ca urmare a analizei efectuate, s-a constatat că pacientele nu au prezentat diferențe semnificative față de normă, ceea ce a confirmat încă o dată natura funcțională a disfuncției existente a ciclului menstrual. Rezultatele studiului sunt prezentate în tabelul 3.11.

Tabelul 3.11. Rezultatele examinării uterului prin USG bazinului mic

Indicatori	Lotul-martor	HCV B		HCV C		HCV B+D		HCV B+C	
		LA	LB	LA	LB	LA	LB	LA	LB
Lungimea, mm	72±12,0	76±12,0	74±11,0	71±12,0	70±11,0	70±12,0	72±12,0	72±13,0	70±12,0
Lațimea, mm	23±10,0	21±10,0	22±10,0	23±11,0	21±12,0	23±13,0	22±10,0	22±10,0	21±11,0
Grosimea, mm	35±21,0	33±15,0	35±11,0	33±11,0	32±11,0	34±10,0	33±10,0	34±10,0	31±12,0
Omogenitate	Omogen	Omogen	Omogen	Omogen	Omogen	Omogen	Omogen	Omogen	Omogen
Ecogenitate	Fără schimbări	Fără schimbări	Fără schimbări	Fără schimbări	Fără schimbări	Fără schimbări	Fără schimbări	Fără schimbări	Fără schimbări
M-echo, mm	7,0±0,9	5,66±3,23	5,52±2,24	5,13±1,72	5,82±1,76	4,87±1,75	6,14±2,70	5,93±1,83	5,28±1,94

Examinarea ecografică a fost efectuată la începutul studiului și în dinamică, pe durata tratamentului, iar în cazul unui ciclu menstrual păstrat în faza I – la a 6-7-a zi de ciclu și în orice zi în cazul unui CM alterat sau amenoree. Rezultatele USG au fost în limitele normei la 65,63%

(95% Î 59,20-72,05%) paciente din eșantionul studiat. Astfel, dimensiunile uterine au constituit  $76\pm 2,0$  mm,  $21\pm 10,0$  mm,  $33\pm 15,0$  mm și au corespuns cu cele din grupul de control. Rezultatele evaluării M-echo au variat în limitele de 3,10-18,00 mm, în medie  $5,61\pm 2,42$  mm (Me 4,65: 3,90;7,30). Aceste date au fost semnificativ diferite în comparație cu grupul de control, la care grosimea endometrului în această perioadă a fost de  $7,0\pm 0,9$  mm. La pacientele din LA a fost observată o grosime mai fină –  $4,87\pm 1,75$  mm (Me 4,20: 3,60; 7,20) vs pacientele din LB –  $5,68\pm 2,29$  mm (Me 4,90: 3,90;7,30), dar cu diferență statistic ne semnificativă (F-1,485, df-7, p=0,172, p>0,05). Hiperplazia endometrului (M-echo >6,5 mm) în I fază a CM a fost constatată la 25,63% (95% Î 16,18-35,07%) din totalitatea pacientelor, fiind depistată la 22,37% (95% Î 8,36 36,38%) femeii din lotul A vs 28,57% (95% Î 15,79-41,35) din lotul B, cu diferență statistic ne semnificativă. Hiperplazia endometrului în faza II (M-echo >16 mm) a fost depistată la  $3,75\pm 10,75\%$  paciente, fiind mai des atestată în LB –  $4,17\pm 14,80\%$ , dar fără semnificație statistică între loturi după activitatea HCV ( $\chi^2=7,704$ , gl-6, p=0,261). Totuși, valori ale M-echo ce depășesc valorile normale mai des au fost observate la pacientele cu HCV B+D și cele cu HCV B+C, în lotul B, cauzând apariția sindromului hipermenstrual până la meno-/metroragii (prin ANOVA: F-4,411, df-2, p=0,014). Examinarea ecografică multiplă a țesutului ovarian a evidențiat prezența mai multor foliculi mici cu diametrul de 3-4 mm, absența foliculului dominant și a corpului galben, indicând modificări anovulatorii în țesutul ovarian la majoritatea pacientelor cu hepatită virală.

Tabelul 3.12. Rezultatele evaluării ovarelor prin USG la pacientele cu HCV

Tipul etiologic	Tip HCV	HCV B	HCV C	HCV B+C	HCV B+D
Indicatori	Lotul-martor	n-161	n-55	n-52	n-52
<b>Ovarul stâng:</b>					
Lungimea, mm	34+0,5	33+0,9	34±0,4	33±1,0	29±1,0
Lățimea, mm	22+3,1	21+2,9	20+2,6	24±2,5	22±2,5
Grosimea, mm	20±0,8	19±0,6	20±1,2	19±0,8	18±0,8
<b>Ovarul drept:</b>					
Lungimea, mm	32+0,5	32+0,4	32+1,0	31±0,9	29±0,9
Lățimea, mm	21±3,1	24+2,5	21±3,1	23±2,9	21±2,9
Grosimea, mm	20±0,8	20+0,4	19±0,7	20±1,1	18±1,1
Structura	Conține folicul dominant 18±1,3	Conține foliculi multipli cu diametru mediu 4±2,1 ***	Conține foliculi multipli cu diametru mediu 4±1,8 ***	Conține foliculi multipli cu diametru mediu 3±1,1 ***	Conține foliculi multipli cu diametru mediu 3±1,1 ***

Notă. \*\*\* \*\* p<0,001 în comparație cu grupul de control.

Datele ecografice uterine și ovariene au fost comparate cu nivelurile de gonadotropine și hormoni ovarieni și au reflectat modificările descrise mai sus. Afecțiunile hepatice, prin deficitul de sinteză hepatică de SSBG și prin deteriorarea funcțiilor de detoxificare și metabolizare, determină o rată de secreție normală de estradiol, dar cu manifestări de hiperestrogenie. În legătură cu rolul menționat al ficatului, unul dintre simptomele insuficienței funcționale a acestuia sunt modificările hormonale, sub aspectul dereglărilor de ciclu menstrual, amenoree și hiperamenoree, meno- sau metroragii. A fost confirmată interacțiunea nivelurilor hormonale, a tipului etiologic și a gradului de activitate a procesului cronic inflamator din ficat cu caracterul dereglărilor ciclului menstrual.

### **3.5. Concluzii la capitolul 3**

1. În studiu prospectiv au fost cercetate cazurile de dereglări menstruale asociate cu hepatită cronică persistentă, forma ordinară sau mixtă la un eșantion de 320 de femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani. 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,  $p<0,001$ ). De asemenea, s-a observat că majoritatea pacientelor cu disfuncție menstruală au fost femei de vârstă mijlocie (între 30 și 40 de ani) și vârstă reproductivă tardivă (36-45 de ani), ceea ce pare a fi asociat cu factori de risc înalt de infectate cu hepatită și durata bolii pe parcursul vieții, prezența formelor combinate de hepatită și progresarea acesteia odată cu vârsta ( $\chi^2 =33,61$ ; gl-18,  $p=0,014$ ). Trebuie de menționat, că majoritatea pacientelor (295 sau  $92,47\pm 2,73\%$ ) incluse în studiu aveau un ciclu menstrual normal ca durată, ritm și intensitate înainte de a se îmbolnăvi de hepatită virală cronică.

2. Cercetarea efectuată denotă că impactul HCV asupra funcției fertile a fost destul de evident, această maladie afectând primar sistemul reproductiv pe fundal de persistență îndelungată a HCV, dacă aceasta a avut loc în vârsta reproductivă timpurie până la 30 de ani și s-a asociat cu afectări secundare ale funcției de reproducere (avorturi spontane, avorturi recurente, nașterii premature, infertilitate secundară) dacă HCV a survenit în vârsta reproductivă medie sau tardivă. Aproximativ de 25,62% paciente au menționat că au avut în anamneză avorturi spontane, din care aproape 2% au avut pierderi recurente ale sarcinii, atestându-se o diferență statistic semnificativă în loturile HCV B+C și HCV B, în comparație cu HCV B ( $\chi^2=20,259$ ; gl-6,  $p=0,002$ ), iar 26 (8,13%) au avut istoric de naștere premature. Merită atenție faptul că 56 (17,5%, IÎ 95% 7,59-27,52) paciente au avut infertilitate secundară, pe care ele o leagă de momentul îmbolnăvirii cu HCV și cu apariția dereglărilor ciclului menstrual.

3. Rezultatele studiului indică prezența manifestărilor extrahepatice aproximativ la 42,19% pacientele din eșantionul studiat. Aceste manifestări includ meno-metroragii, amenoree,

mastopatii, tulburări digestive, steluțe vasculare, splenomegalie și poliartrite, iar analiza comparativă a tipurilor HCV a arătat prevalarea statistic semnificativă a cazurilor de mastopatie difuză printre pacientele cu HCV B (82,61%), iar de galactoree – la cele cu HCV B+D (41,67%) și HCV C (30%),  $\chi^2=42,122$ ; gl-6,  $p<0,001$ . Datele obținute confirmă apariția dereglărilor hormonale 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. Evaluarea anamnezei ginecologice a determinat cu o certitudine mai mare chisturi ovariene la pacientele cu HCV C (36,17%) în comparație cu alte tipuri de HCV ( $\chi^2=46,757$ ; gl-15,  $p<0,001$ ).

4. Studiarea funcțiilor hepatice subliniază o disfuncție hepatică semnificativă, evidențiată prin creșterea bilirubinei totale, a bilirubinei directe, a GGTP și a transaminazelor. De asemenea, se observă modificări profunde în secreția de colesterol și glucoză, care sunt implicate direct în biosinteza hormonilor steroizi și a progesteronului. Nivelele de fosfatază alcalină, protrombină, proteine totale în sânge și colesterol sunt afectate în principal de gravitatea bolii, mai degrabă decât de tipul de hepatită. Studiul a investigat, de asemenea, factorii de coagulare, observându-se că nivelurile de protrombină sunt mai scăzute la pacientele cu HCV de tip B+D, sugerând o posibilă influență a severității hepatitei asupra acestor factori. Patologia hepatică poate influența mecanismele de metabolizare, transport și excreție a estradiolului și progesteronului, ducând la dezechilibre hormonale.

5. Rezultatele cercetării indică că o proporție semnificativă a pacientelor cu HCV prezintă dereglări profunde ale funcției menstruale de-a lungul vieții, înregistrându-se o progresie dinamică în 60,31% dintre cazurile studiate (95% CI 53,41-67,22%). Aceste dereglări sunt corelate cu persistența deteriorării țesutului hepatic și sunt influențate de tipul etiologic al virusului hepatic și de gradul de activitate al procesului infecțios. În formele mixte de HCV, prevalența dereglărilor menstruale este de 65,38% (95% CI 49,39-81,38%) în cazul HCV B+C și, respectiv, 73,08% (95% CI 58,97-87,18%) în cazul hepatitelor HCV B+D.

6. Analiza influenței tipului etiologic al HCV asupra prevalenței dereglărilor funcției menstruale arată o frecvență semnificativă a virusului hepatitei B și a formelor mixte ( $83,07\pm 1,21\%$ ) în rândul pacientelor studiate, cu o evoluție mai severă și un grad crescut de activitate a procesului în caz de hepatita B și combinația HVB+D ( $24,4\pm 1,49\%$ ). Comparativ cu grupul LA (gravitate ușoară), grupul LB (gravitate medie-severă) evidențiază o prevalență semnificativă a dereglărilor menstruale la pacientele cu 53,44% ( $n=171$ , 95% CI 45,96-60,91) în comparație cu grupul LA cu 46,56% (95% CI 38,55-54,57%) ( $\chi^2=6,921$ ,  $df=1$ ,  $p=0,009$ ).

7. Impactul factorului etiologic al HCV asupra caracterului dereglărilor menstruale este semnificativ: amenoreea de 3 luni sau mai mult este mai frecventă la pacientele cu HCV B+D (30,77±22,62%) în comparație cu cele cu HCV C și HCV B+C; sindromul hipomenstrual este mai caracteristic pentru pacientele cu HCV B și HCV C (37,89±12,17% și 50,91±18,52%, respectiv) comparativ cu HCV B+C; sindromul hipermenstrual este semnificativ mai prevalent în rândul pacientelor cu HCV B+C, înregistrând o prevalență de 73,08% (95% CI 58,97-87,18%) în comparație cu alte tipuri de HCV ( $\chi^2=39,912$ ;  $df=9$ ,  $p<0,001$ ).

8. Studiarea profilului hormonal la pacientele cu dereglări menstruale asociate cu HCV a relevat nivele semnificativ scăzute de estradiol, înregistrându-se 156,5±128,02 ng/l (95% CI 142,94-170,05 ng/l; Mediana 115,60: 96,80; 187,00) comparativ cu lotul de control (H-19.878,  $df=4$ ,  $p=0,001$ ). Aceeași tendință este observată în cazul hepatitelor mixte B+C și, în special, B+D (F-2,539;  $df=3$ ,  $p=0,057$ ), fiind influențate mai degrabă de metabolismul deficitar al estrogenilor în ficat și de excreția lor biliară. Nivelurile de progesteron sunt semnificativ reduse cu un factor de 5-8 comparativ cu grupul de control, cu o medie de 8,14±10,98 nmol/l (Mediana 4,63: 2,81; 8,30) (F-45,45,  $df=4$ ,  $p<0,001$ ), valorile cele mai scăzute fiind înregistrate în cazul hepatitelor B+D și B+C. Interacțiunea semnificativă între forma și gradul de activitate a HCV și caracterul dereglărilor menstruale la nivel de progesteron a fost confirmată (F-2,628,  $p=0,074$ ).

9. Evaluarea hormonilor hipofizari a evidențiat o creștere semnificativă a prolactinei la toate pacientele cu HCV în comparație cu lotul de control (H -39.084;  $df=4$ ,  $p<0,00$ ), cu interacțiuni statistice semnificative între tipul HCV și gradul de activitate asupra nivelurilor de prolactină (F-3,396;  $df=3$ ,  $p=0,018$ ). Nivelele de FSH și LH variază în funcție de tipul de virus și activitatea bolii. S-a observat o scădere semnificativă a LH, cu o influență mai puternică a gradului de activitate a HCV asupra nivelului de LH (F-3,776;  $p=0,053$ ) și confirmarea interacțiunii între caracterul schimbărilor ciclului menstrual și tipul etiologic al HCV în explicarea nivelului de LH (F-3,713,  $p=0,001$ ). Nu s-a evidențiat o interacțiune între forma și tipul etiologic al hepatitei cu nivelul de FSH (F-0,216;  $df=3$ ,  $p>0,05$ ). S-a constatat o interacțiune statistic semnificativă între valorile de T4, caracterul dereglărilor menstruale și tipul etiologic al hepatitei (F-2,279;  $df=7$ ,  $p=0,028$ ).

10. Studiu realizat sugerează o corelație între disfuncțiile menstruale și hepatita virală cronică, cu diferențe notabile în funcție de tipul etiologic al virusului și severitatea bolii. Modificările în sistemul hipotalamo-hipofizar-ovarian-hepatic sunt considerate mecanismele principale patogenetice ale tulburărilor funcției reproductive la femeile cu hepatită virală.

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

### **4.1. Analiza rolului terapiei hormonale în restabilirea funcției menstruale**

Tulburările menstruale, fie că este vorba de sindromul hipomenstrual, amenoree, modificări ale ritmului menstrual sau de sângerare uterină anormală, sunt o manifestare concomitentă și cea mai frecventă, iar uneori singura manifestare, a prezentării clinice a hepatitelor virale cronice. Tulburările menstruale pot fi provocate de o varietate de cauze, iar mecanismul acestor anomalii poate varia considerabil în funcție de nivelul de reglare neuroumorală, care este cel mai perturbat. Aceiași factori etiologici cu caracteristici patogenetice diferite de dezvoltare a bolii într-un caz pot provoca sângerări patologice, iar în altul – absența menstruației.

Etiologia acestor tulburări este foarte diversă și nu este elucidată pe deplin. Aproape toți autorii subliniază că trebuie căutată cauza, în primul rând, în apariția unor încălcări ale activității corelative a sistemului hipotalamus – hipofiză – ovare – uter, cu punerea în aplicare a echilibrului steroidian dereglat la nivelul organului-țintă al uterului – endometrul. Transformarea secretorie a endometrului este posibilă numai la o influență secvențială adecvată a estradiolului și a progesteronului asupra uterului, care asigură o reacție totală de respingere a endometrului [177]. Este foarte dificil de determinat care dintre verigile acestui lanț este afectată în fiecare caz.

Tulburările menstruale sub forma unor modificări ale ritmului menstrual, amenoree sau sindrom hipomenstrual, menoragie sau metroragie creează la femei un complex de stări patologice și, într-o anumită măsură, le perturbă capacitatea de muncă și echilibrul psihic. Sângerările uterine abundente și persistente, iar uneori prelungite și aciclice, care relativ des rămân fără rezultate reușite în terapie, deprimă foarte mult femeia. Fiziologia perturbată a ciclului menstrual, starea de igienă sexuală alterată, scăderea stării generale de sănătate, deteriorarea relațiilor sexuale completează tabloul acestui proces.

Controlul rapid al sângerărilor, prevenirea recidivelor acestora, restabilirea procesului ovulator normal și apariția spontană a menstruației regulate sunt obiectivele principale ale măsurilor terapeutice moderne în disfuncția menstruală.

În literatura de specialitate recentă există un număr mic de publicații privind starea sistemului de reproducere la pacientele cu hepatită virală cronică, nu sunt suficiente informații despre managementul acestei categorii de paciente cu sângerare uterină anormală sau cu amenoree prelungită în timpul exacerbării procesului viral. De asemenea, practic nu există date privind principiile terapiei tulburărilor combinate ale sistemului reproducător și a insuficienței

hepatice funcționale. În prezent, contraceptivele orale combinate sau gestagenii sintetici, derivați ai testosteronului sau 19-nortestosteronului, recomandate pentru corectarea tulburărilor menstruale, au efecte secundare nedorite asupra sistemului de coagulare, agravând funcția hepatică deja afectată și accentuând sindromul colestatic. În ceea ce privește disfuncțiile menstruale, trebuie subliniat faptul că ele sunt, într-o măsură mai mare sau mai mică, asociate cu tulburări ovulatorii, luteinice și de fertilitate. Restabilirea și normalizarea acestor tulburări ale ciclului menstrual sunt considerate un indicator sigur al remisiunii stabile a hepatitei. Toate cele expuse au fost motive pentru inițierea acestui studiu, rezultatele cărui vor contribui la găsirea răspunsului la unele din aceste întrebări puțin studiate, puse de practica clinică cotidiană.

Datele relevate în prezentul studiu atestă nu numai perturbarea profundă a tuturor funcțiilor hepatice, caracteristică acestei boli, ci și impactul direct asupra țesutului ovarian, care modifică biosinteza normală a hormonilor ovarieni și provoacă disfuncții menstruale la femeile cu hepatită virală. În cadrul studiului a fost realizată o încercare de a corecta dereglările menstruale asociate cu schimbări hormonale la pacientele cu funcțiile ficatului afectate, inclusiv cea de metabolizare a hormonilor steroizi, sinteza proteinelor de transport și factorii de coagulare a sângelui, ținând cont de datele deja obținute.

Tratamentul nou elaborat a fost indicat grupului selectiv de paciente cu dereglări menstruale pe fundal de hepatită cronică persistentă. 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. Studiul a fost efectuat pe un număr de 160 de paciente, care au fost divizate în două loturi a câte 80 paciente prin metoda de pereche oarbă. S-a folosit un design de studiu paralel. Loturile s-au deosebit după metoda de tratament al dereglărilor funcției menstruale. Pacientelor din I lot ( $L_1$ ) de cercetare le-a fost administrat tratament complex elaborat (preparate hormonale cu scop de corecție a dereglărilor menstruale plus preparate hepatoprotectoare cu scop de menținere și protecție a stării hepatocitelor afectate); al II-lea lot ( $L_0$ ) a fost supus tratamentului tradițional cu hepatoprotectori, îndreptat doar spre normalizarea funcțiilor hepatice, și a constituit lotul de comparație.

Alegerea preparatului hormonal în I lot a fost determinată de manifestările clinice ale disfuncției menstruale, de datele studiilor de profil hormonal și de rezultatele ecografiei pelviene. Includerea pacientelor în cercetare a fost de către conducătorul științific a tezei. Pacientele din acest lotul de studiu au fost divizate în două subloturi:

- sublotul 1 –  $L_{1.1}$  (40 paciente): didrogesteron 20 mg;
- sublotul 2 –  $L_{1.2}$  (40 paciente):  $17\beta$ -estradiol 2 mg + didrogesteron 20 mg.

Schema de prescriere a corecției hormonale pentru pacientele respective este prezentată în figura 2.2.

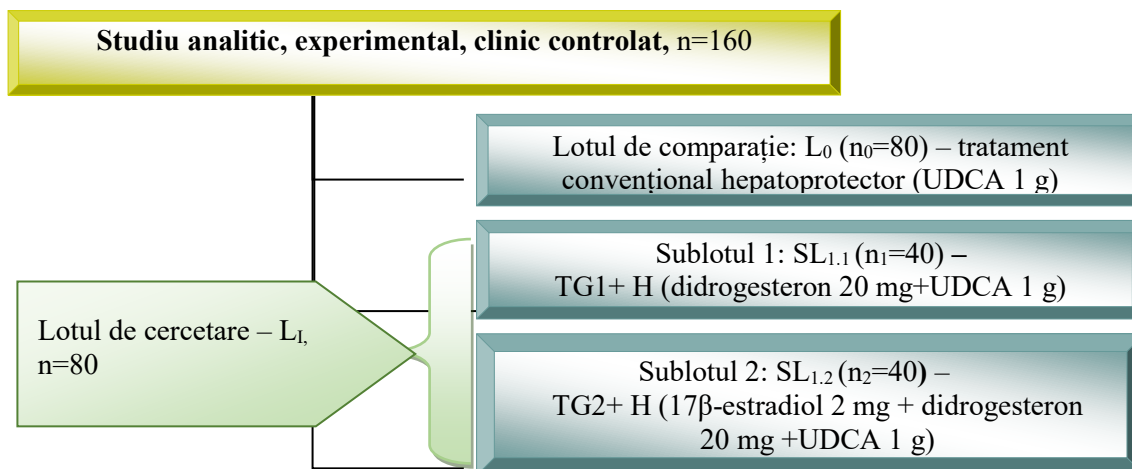


Figura 2.2. Designul studiului paralel în funcție de tratamentul aplicat

Pacientelor din sublotul  $L_{1.1}$  le-a fost indicat didrogesteron (duphaston<sup>®</sup>) câte 10 mg de 2 ori pe zi din ziua a 15-a până în a 26-a a ciclului menstrual păstrat. La pacientele din acest lot se notau următoarele dereglări ale ciclului menstrual: *oligomenoree* (scăderea frecvenței menstruațiilor și creșterea consecutivă a duratei ciclului menstrual peste 35 de zile, nu este întotdeauna constant); *opsomenoree* (flux menstrual întârziat și în cantitate mica); *hipomenoree* (flux menstrual redus, iar sângerarea durează mai puțin de două zile) cu insuficiență accentuată a fazei luteinice sau *polimenoree* (creșterea frecvenței menstruațiilor, cu scăderea duratei ciclurilor sub 21 de zile).

Pacientele din sublotul  $L_{1.2}$  au primit terapie hormonală de substituție cu  $17\beta$ -estradiol 2 mg + didrogesteron 10 mg (femoston 2/10<sup>®</sup>)/zi + didrogesteron 10 mg suplimentar cu adăugare din a 15-a zi a tratamentului timp de 12 zile – pentru formarea fazei luteinice satisfăcătoare. În acest sublot s-a evidențiat *amenoree* (absenta sângerării menstruale mai mult de 90 de zile) cu diversă durată, *spaniomenoree* (spațiere a ciclurilor la mai mult de 6–8 săptămâni), nivelul seric bazal al estradiolului fiind veridic scăzut. Totodată, practic la majoritatea absolută a pacientelor din acest grup s-a evidențiat o scădere semnificativă a progesteronului. Terapia hormonală a fost indicată conform schemei elaborate pe fundalul terapiei cu hepatoprotectoare (UDCA), cu scop de menținere și protecție a stării hepatocitelor afectate și diminuare a efectelor negative ale tratamentului hormonal asupra activității maladiei de bază (HCV).

A fost elaborată o schemă de monitorizare dinamică, care a inclus înregistrarea parametrilor biochimici și hormonalți la inițierea studiului, după trei și după șase luni de la începerea tratamentului. Analiza comparativă a rezultatelor tratamentului a fost efectuată la aceste intervale de timp în ambele loturi. Trebuie de menționat că pentru validitatea studiului și



obținerea unor date veridice, profilul hormonal a fost investigat la a 5-7-a zi a ciclului menstrual următor după finalizarea tratamentului hormonal. Principalii indicatori utilizați pentru a evalua eficacitatea tratamentului elaborat aplicat în ambele loturi (L<sub>0</sub> și L<sub>1</sub>) au fost: succesul clinic al tratamentului, cu restabilirea ciclului menstrual bifazic sau regulat; lipsa schimbărilor esențiale în parametrii biochimici ai funcției hepatice; concentrația serică de estradiol (E<sub>2</sub>) și progesteron (PG) în serul sangvin în limite aproape fiziologice; apariția foliculului dominant și corespunderea grosimii endometrului fazei ciclului menstrual după datele USG; satisfacția pacientelor.

La începutul tratamentului, la pacientele din loturile studiate au fost observate: amenoree de la trei luni și mai mult în 15,0% (5% ÎÎ 0,71-29,29%) cazuri; sindrom hipomenstrual în 37,50% (95%ÎÎ 25,25-49,75 %) și sindrom hipermenstrual în 45,0% (95% ÎÎ 33,51-56,49%) cazuri. Ciclu menstrual păstrat a fost înregistrat la 46,25% (95% ÎÎ 34,89-57,61%) paciente, restul pacientelor din ambele loturi au declarat diferite tulburări ale ritmului menstrual, fără diferență statistic semnificativă între loturi ( $\chi^2= 4,324$ ; gl-2, p=0,115). Durata ciclului menstrual mai mult de 35 de zile a fost evidențiată la 46,88% (95%ÎÎ 35,58-58,17%) în ambele loturi, fiind depistată la 35 de femei din lotul L<sub>1</sub>, ceea ce constituie 43,75% (95%ÎÎ 27,31-60,19%), vs 50% paciente din lotul L<sub>0</sub>. Scurtarea CM mai puțin de 24 de zile a fost constatată la 21,25% (95% ÎÎ 7,5-35,0%) paciente din tot eșantionul studiat, inclusiv la 18,75±19,75% femei din lotul L<sub>0</sub> vs 23,75% (95% ÎÎ 4,61-42,89%) din lotul L<sub>1</sub>, cu diferență a valorilor între grupuri ( $\chi^2=20,099$ , gl-6, p=0,003). Polimenoree cu eliminări prelungite, dese, dar cu păstrarea regularității, a fost înregistrată la 37,18% (95% ÎÎ 19,59-54,77 %) din L<sub>0</sub> vs 35% (95% ÎÎ 17,33-52,67%) din L<sub>1</sub>. În același timp, eliminări menstruale scurte, mai puțin de două zile, dar cu păstrarea regularității, au fost constatate la doar 10,26%±21,02 din pacientele lotului L<sub>0</sub>, comparativ cu 16,25%±20,05 din lotul L<sub>1</sub> ( $\chi^2=14,281$ , gl-4, p=0,006). Repartizarea pacientelor între loturile studiate este prezentată în figura 4.1. Pentru semnificație statistică, acestea au fost repartizate pe sindroame.

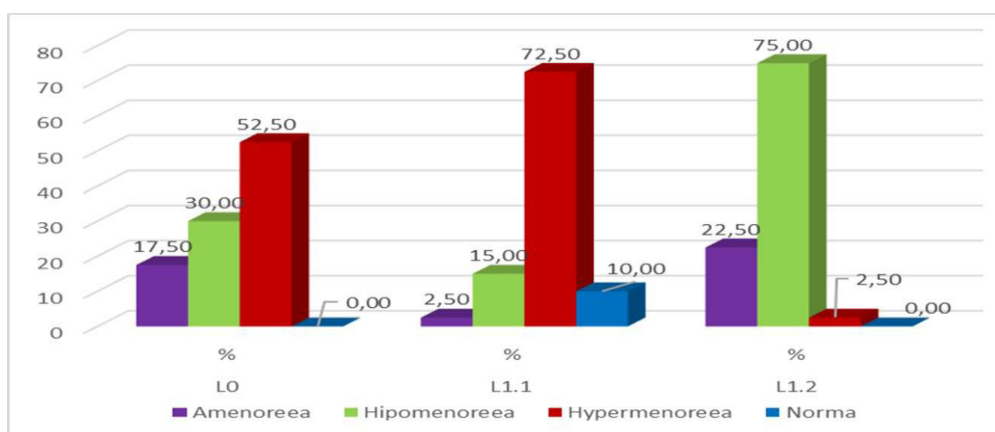


Figura 4.1. Repartizarea femeilor din loturile de studiu în funcție de prezența dereglărilor CM

Aplicarea terapiei tradiționale cu hepatoprotectoare în lotul L<sub>0</sub> (n=80) a permis restabilirea completă a funcției hepatice și timp de șase luni după tratament am observat o dinamică pozitivă a parametrilor biochimici (tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Principalii indici ai funcției hepatice în dinamică la trei luni de la începutul tratamentului cu hepatoprotectoare în lotul 0 (n=80)

Indicatori	Lot-martor	Inițierea studiului	Dinamica peste 3 luni	Dinamica peste 6 luni
	n-25	n-40	n-40	n-40
ALAT, UI/l	21,97±9,32	89,14±127,42***	54,76±61,83 ***	29,55±16,12
ASAT, UI/l	21,97±9,32	58,57±61,73***	36,28±27,41 *	24,38±11,81
Bilirubină totală	10,04±3,82	28,23±21,08**	18,75±6,38 *	16,74±4,21*
Bilirubină directă, mkmol/l	0,72±1,30	2,56±2,45*	2,56±2,45*	1,24±1,43
Fosfatază alcalină, UI/l	96,69±47,61	124,54±78,71**	89,55±41,74*	66,82±32,08
GGTP, U/l	17,18±6,31	36,45±34,63**	25,26±11,89*	19,23±7,93
Proteină generală, g/l	71,05±4,90	71,18±8,50	71,50±1,50	70,70±1,43
Colesterol, mmol/l	4,77±0,78	3,38±1,28*	3,70±0,11	3,81±0,23
Uree, mmol/l	4,24±0,87	4,86±1,79	5,06±0,99	5,07±0,92
Glucoză, mmo/l	4,86±0,64	4,38±0,74	4,34±0,67	4,24±0,65
Protrombină, %	88,51±9,90	85,13±11,20	93,50±6,74	97,87±6,49
Fibrinogen, g/l	3,20±0,43	3,52±0,78	3,43±0,45	3,25±0,42
AT-III, %	76,31±4,1	91,22±11,45	86,73±10,50	78,27±8,10
Trombocite * 10 <sup>9</sup>	273,16±43,75	236,31±79,99	285,46±58,83	298,78±44,62

Notă. \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 în comparație cu grupul de control.

O recuperare mai rapidă a fost caracteristică pacientelor cu hepatita B, la care nivelurile principalelor probe hepatice ating aproape complet datele inițiale în a treia lună de la începutul administrării tratamentului convențional. Analiza detaliată a modificărilor testelor funcționale hepatice în loturile de comparație va fi prezentată în secțiunea următoare.

Cu toate acestea, în cazul hepatitei C și al combinației de hepatite B + C, precum și B + D, există o afectare hepatică mai profundă, care nu a permis corecția tulburărilor funcției menstruale sub acțiunea tratamentului cu hepatoprotectoare. Analiza înlăturării dereglărilor CM în acest lot peste trei luni cu ajutorul hepatoprotectoarelor a permis restabilirea regularității CM la 40,00% (95%ÎÎ 23,03-56,97%), cu intervalul dintre cicluri în limitele fiziologice (24-34 de zile) la 27,5% (95% ÎÎ 8,84-46,16 %) cu durata menstruației în limitele de 3-7 zile la 53,75 % (95% ÎÎ 38,85-68,65%). Însă, doar 18,75%±19,75 paciente din L<sub>0</sub> au declarat eliminări menstruale în volum normal, satisfăcător după opinia lor. La 16,25%±20,05 femei, menstruația a fost neînsemnată după volum. În total, peste trei luni de supraveghere, sindrom hipomenstrual a fost înregistrat la 33,75% (95% ÎÎ 15,91-51,59), iar amenoreea mai mult de trei luni – la 12,50%±20,50 femei din L<sub>0</sub>, semnificativ mai mult în comparație cu L<sub>1</sub> ( $\chi^2=90,882$ , gl-6,

$p < 0,001$ ). În același timp, polimenoree a fost constatată la 38,75% (95% ÎI 21,60-55,90%) paciente, cu cantitate abundentă la 53,75% (95% ÎI 38,85-68,65%), statistic semnificativ mai mult în comparație cu  $L_1$  ( $\chi^2=38,992$ ; gl-4;  $p < 0,001$ ). Dintre acestea, menoragie au avut 28,75% (95% 10,25-47,25%), iar metroragii repetate au prezentat 2,50%±21,64 femei, cu prevalență semnificativă a indicilor înregistrați, în comparație cu  $L_1$  ( $\chi^2=131,19$ , gl-14,  $p < 0,001$ ). În total, sindrom hipermenstrual a fost atestat la 43 de femei (53,75%; 95% ÎI 38,85-68,65) din lotul 0 pe fundal de trei luni de tratament tradițional cu hepatoprotectoare, cu prevalență semnificativă în comparație cu pacientele din lotul 1 ( $\chi^2=90,858$ , gl-6,  $p < 0,001$ ). Cu regret, acest tratament nu a condus la restabilirea CM normal bifazic la niciuna din pacientele lotului studiat (figura 4.2).

Am evaluat eficacitatea tratamentului la pacientele din sublotul  $L_{1.1}$  ( $n=40$ ). Acestea au avut fenomene de hiperestrogenism relativ pe fundalul unei hipoprogesteronemii pronunțate. Conform rezultatelor ecografice, la aceste paciente M-echo a constituit în medie 5,63±1,91 mm (95% ÎI 5,02-6,24 mm) și a variat în intervalul de 3,20-10,0 mm, nu au fost depistați foliculi dominanți la majoritatea pacientelor. În acest subgrup a fost aplicată corecția CM cu progesteron bioidentic didrogesteron, similar după efecte cu progesteronul natural (dufaston®), 20 mg pe zi, timp de 12 zile, din ziua a 15-a până în a 26-a zi a ciclului menstrual păstrat, cu scopul de formare a fazei luteinice suficiente la pacientele cu ritmul menstrual păstrat, dar dereglat după cantitate, durata CM și a menstruației. Progesteronul îndeplinește o funcție importantă în tranziția endometrului de la faza de proliferare la faza de secreție. Acesta previne hiperplazia endometrială, care se dezvoltă sub acțiunea estrogenilor în absența progesteronului. 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  $L_0$  ( $\chi^2=41,001$ ; gl-2,  $p < 0,001$ ). La 8 (34,78%) femei, datele privind nivelul de progesteron în serul sangvin au indicat prezența unui ciclu menstrual bifazic. Durata a menstruației timp de 3-4 zile au declarat 32,50% (95% ÎI 7,04-57,96%) paciente, la 65,0% (95% ÎI 46,67-83,33%) durată menstruației a fost de 5-7 zile, cu diferență statistic semnificativă în comparație cu  $L_0$  ( $\chi^2=92,385$ , gl-8,  $p < 0,001$ ). Tulburări menstruale de tip hipomenoree au rămas doar la 4 (10,0%) paciente cu forme mixte de hepatită. Sângerare normală în timpul menstruației, în volum satisfăcător, au avut 55,00% (95% ÎI 34,21-75,79) femei (figura 4.2). Totuși, 37,50% (95% ÎI 13,00-62,0% ) din femeile lotului  $L_{1.1}$  au prezentat acuze de menstruație abundentă, care le deranja, și numai la 4 (10%) au fost înregistrate menstruații îndelungate de 8-9 zile. În total, peste trei luni de tratament hormonal, au fost satisfăcute de normalizarea ciclului menstrual după toți parametrii 45,0% (95% ÎI 22,02-

67,98) femei din L<sub>1.1</sub>, în comparație cu cele din L<sub>0</sub> ( $\chi^2=106,598$ , gl-2,  $p<0,001$ ). Eficacitatea tratamentului în acest lot a fost evaluată statistic în comparație cu lotul L<sub>0</sub> și a constituit RR-0,055 cu 95% ÎI:0,014-0,213; reducerea riscului: 94,47; reducerea riscului absolut: 0,9; NNT-1,11.

Corecția tulburărilor ciclului menstrual în cel de-al 3-lea grup de tratament aplicat – lotul L<sub>1.2</sub> – a fost efectuată cu terapie hormonală: 17 $\beta$ -estradiol - 2 mg (28 zile) cu didrogesteron 20 mg din a 15-a zi de tratament timp de 14 zile în regim ciclic (preparatul combinat Femoston 2/10<sup>®</sup> cu adăugarea a 10 mg suplimentare de didrogesteron din a 15-a până în a 26-a zi a ciclului – pentru formarea fazei luteinice satisfăcătoare), pe fundal de hepatoprotectoare (UDHA). Înainte de tratament 22,5% de paciente din acest sublot au fost diagnosticate cu tulburări de ciclu menstrual după tipul de amenoree cu durată mai mare de trei luni, iar 75% paciente au prezentat sindrom hipomenstrual cu opso- sau spaniomenoree, hipo- sau oligomenoree. Numai 5 (12,50% $\pm$ 28,99) paciente din acest sublot au declarat prezența eliminărilor menstruale abundente și prelungite mai mult de opt zile după o perioadă îndelungată de amenoree. Nivelul bazal de estradiol în serul sangvin a fost extrem de scăzut la majoritatea pacientelor din acest sublot, constituind în medie 70,3 $\pm$ 6,7 nmol/l. În ceea ce privește nivelul de progesteron în sânge, s-a constatat că acesta a fost semnificativ scăzut la pacientele observate – 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 două ori mai mare decât cea normală – 586 $\pm$ 23,86 ng/ml ( $p<0,05$ ). 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, drept consecință, producția insuficientă de progesteron provoacă lipsa unei transformări secretorii adecvate a endometriului. În aceste condiții, administrarea terapiei hormonale ciclice femoston cu adaos de didrogesteron în faza II normalizează relația din sistemul hipotalamus – hipofiză – ovare și, în consecință, favorizează foliculogeneza completă.

Efectul terapiei hormonale combinate aplicate la pacientele din acest lot timp de trei luni a fost observat la 75% din acestea. Ciclu menstrual regulat au raportat 2/3 din paciente (80,0%, 95% ÎI 66,14-93,86%), restul au avut sângerări aciclice. Aproape jumătate (47,50%; 95% ÎI 25,05-69,95) din femei au declarat restabilirea intervalului dintre cicluri la 25-30 de zile, 15 (37,50%; 95% ÎI 13,00-62,00) paciente au remarcat repetarea menstruației peste 30-35 de zile. Rezultatele obținute au avut diferență statistică semnificativă în comparație cu L<sub>0</sub> ( $\chi^2=92,385$ , gl-8,  $p<0,001$ ). Amenoreea s-a menținut la doar două paciente din acest sublot. Durată a menstruațiilor timp de 2-3 zile a fost înregistrată la 55,0% paciente (95%ÎI 34,21-75,79),

semnificativ mai mult în comparație cu pacientele din L<sub>0</sub> ( $\chi^2=48,49$ , gl-8,  $p<0,001$ ). Analiza cantității eliminărilor menstruale a evidențiat obținerea valorilor normale moderate la ½ din paciente, sindrom hipermenstrual a fost observat la 17,50%±28,15. Totuși, 13 (32,50%; 95% ÎI 7,04-57,96%) paciente au menționat că eliminările au fost neînsemnate, uneori de culoare maronie, cu prevalență semnificativă în comparație cu subplotul L<sub>1.1</sub>. Aceste rezultate denotă restabilirea insuficientă a nivelului hormonal și pot fi considerate o reacție estrogen-gestagenă a endometrului. Eficacitatea tratamentului în acest lot, în comparație cu lotul 0, a constituit RR-0,491 cu 95% ÎI 0,386-0,624; reducerea riscului: -50,91; reducerea riscului absolut: 0,5; NNT-2,01.

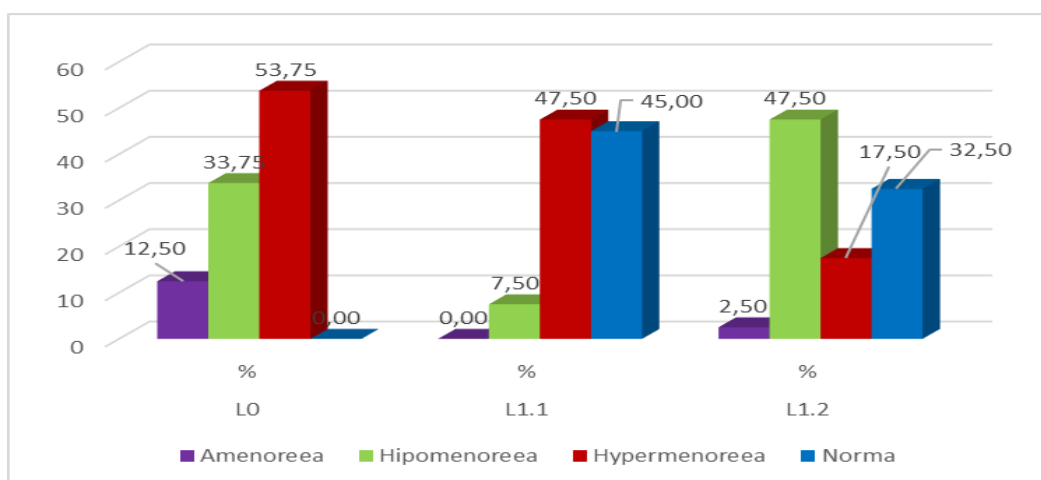


Figura 4.2. Repartizarea femeilor din loturile de studiu în funcție de prezența dereglărilor CM sub acțiunea tratamentului aplicat, peste 3 luni, %

Peste șase luni de la începerea tratamentului dereglărilor CM, în L<sub>0</sub> cu HP a scăzut frecvența sângerărilor aciclice și s-a determinat un ciclu menstrual regulat la 52,50% (95% ÎI 37,40-67,60) femei, statistic semnificativ mai puțin în comparație cu L<sub>1</sub> cu tratament hormonal indicat – 97,5% (95% ÎI 94,04-100,96%) femei ( $\chi^2=43,467$ ; gl-2,  $p<0,001$ ). Interval dintre menstruații egal cu 25-30 de zile a fost constatat la 97,50%±4,90 paciente din L<sub>1.1</sub> și la 67,50% (95% ÎI 49,83-85,17%) din L<sub>1.2</sub>, cu prevalență statistic semnificativă în comparație cu L<sub>0</sub> – 17,50±19,90 ( $\chi^2=93,205$ ; gl-6,  $p<0,001$ ). În același timp, CM s-a restabilit cu un interval de 31-35 de zile la 12 (30,0%±25,93) paciente din L<sub>1.2</sub>. În total, un interval între cicluri în limitele fiziologice de 24-35 de zile a fost înregistrat la 26 (32,5%±18,00) paciente din L<sub>0</sub> vs 79 (98,75±2,45%) paciente din L<sub>1</sub> ( $\chi^2=93,389$ , gl-8,  $p<0,001$ ). Totuși, în lotul L<sub>0</sub> a fost constatat un CM cu interval de 35-40 de zile la 17 (21,25%; 95% ÎI 1,80-40,70) paciente, ceea ce denotă restabilirea funcțiilor hepatice și normalizarea interrelațiilor din axul hipofizar-ovarian-hepatic. La analiza aproximativă cantitativă a volumului eliminărilor menstruale, au raportat menstruații moderate 41,25% (95% ÎI 24,45-58,05%) femei din L<sub>0</sub>, comparativ cu 97,5% din L<sub>1.1</sub> și 95% din

L<sub>1.2</sub> ( $\chi^2=56,675$ ; gl-8,  $p<0,001$ ). Eliminări menstruale neînsemnate au menționat 11,25%±20,64 din L<sub>0</sub> vs doar o pacientă din L<sub>1.2</sub>. Menstruații abundente au prezentat în continuare 47,5% (95% ÎÎ 31,62-63,38%) paciente din L<sub>0</sub>. Dintre acestea, 11 paciente au constatat menoragii, iar 2 – metroragii recidivante, care în total au constituit 16,25%±20,05, cu semnificație statistică comparativ cu L<sub>1</sub> ( $\chi^2=107,192$ ; gl-14,  $p<0,001$ ). Evaluarea rezultatelor tratamentului hormonal în lotul L<sub>1.1</sub> a demonstrat eficiența didrogesteronului în corecția tulburărilor funcției menstruale la pacientele cu ciclu păstrat, dar scurtat ori cu oligomenoree, reducând frecvența DCM cu 97,5% în raport cu terapia tradițională cu hepatoprotectoare ( $\chi^2=31.360$ , df-1,  $p<0,001$ , RR=0,491; 95% ÎÎ 0,386-0,624; RR redus -50,91%, ARR-0,5, NNT-2,01). Rezultatele obținute peste șase luni de studiu sunt rezumate în figura 4.3. În total, 45% (95% ÎÎ 28,75-61,25) paciente din lotul L<sub>0</sub> au apreciat efectul ca „pozitiv” versus 97,5% din lotul L<sub>1</sub> ( $\chi^2=53,82$ , gl-2,  $p<0,001$ ).

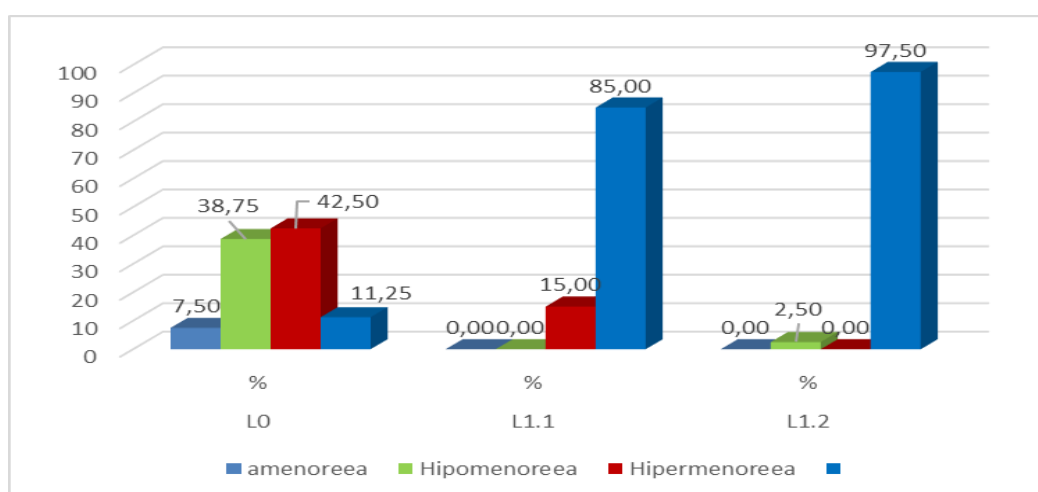


Figura 4.3. Repartizarea femeilor din loturile de studiu în funcție de prezența dereglărilor CM sub acțiunea tratamentului aplicat, peste 6 luni, %

Efectul pozitiv al terapiei în lotul L<sub>1.2</sub>. sub acțiunea tratamentului hormonal combinat a fost observat la 97,75% din paciente ( $\chi^2=31,360$ , df-1,  $p<0,001$ ; RR=0,49 95% ÎÎ 0,386-0,624; RR redus -50,91%, ARR-0,51, NNT-2,0).

Rezultatele obținute sugerează că, în perioada indicată, are loc o îmbunătățire treptată a funcției hepatice, cu normalizarea funcției ovariene pe fundalul terapiei convenționale cu hepatoprotectoare. În același timp, unele caracteristici funcționale sunt încă departe de normalitate. Acest lucru impune necesitatea continuării terapiei de bază și aplicarea măsurilor de reabilitare cu terapie hormonală ciclică corectivă pe o perioadă mai lungă. Analiza individuală a pacientelor la care nu s-a obținut niciun efect în urma terapiei hormonale corective a evidențiat progresarea bolii de bază, replicare virală, creșterea transaminazelor, ceea ce sugerează necesitatea unei terapii antivirale specifice pentru a compensa boala de bază.

Alegerea metodei de corecție a dereglărilor menstruale depinde de gradul de activitate a hepatitei, de natura tulburărilor menstruale și de durata acestora pe fundalul bolii de bază. Pentru o corecție optimă a modificărilor existente, tratamentul trebuie să fie prelungit cu hepatoprotectoare după terapia de bază a hepatitei virale cu medicamente antivirale și imunomodulatoare. Un management adecvat determină normalizarea ciclului menstrual și reglarea statutului hormonal fără utilizarea terapiei corective hormonale la  $45\% \pm 16,25$  din pacientele de vârstă reproductivă cu hepatită virală cronică de diferite tipuri etiologice, cu grad minim sau moderat de activitate a procesului.

#### **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.

Ținând cont de faptul că, chiar și în prima fază a studiului, majoritatea pacientelor aveau niveluri semnificativ scăzute de progesteron, am analizat în primul rând indicatorii acestui hormon în funcție de tratamentul administrat. Înainte de aplicarea tratamentului, au fost determinate valorile progesteronului în loturi după cum urmează: la pacientele din  $L_0$  acesta a constituit în medie  $6,44 \pm 4,28$  nmol/l (Me 7,00: 2,80; 9,60 nmol/l), în  $L_{1.1}$  –  $4,52 \pm 3,24$  nmol/l (Me 4,04: 1,87; 5,40 nmol/l), în  $L_{1.2}$  –  $4,40 \pm 3,13$  nmol/l (Me 4,06: 2,89; 5,00 nmol/l), fiind semnificativ scăzut în comparație cu lotul de control (după testul Levene  $F=46,304$  df-3,  $p < 0,0001$ ). Dacă pacienta a prezentat amenoree, valorile obținute au fost și mai joase, constituind  $3,96 \pm 2,52$  nmol/l în  $L_0$  și, respectiv,  $2,61 \pm 1,27$  nmol/l în  $L_1$ . Sub acțiunea tratamentului cu hepatoprotectoare și la restabilirea funcției ficatului, valorile progesteronului în  $L_0$  au crescut puțin până la media de  $10,50 \pm 4,57$  nmol/l (Me 11,20: 7,10; 13,80 nmol/l). Pe fundal de tratament hormonal, în  $L_{1.1}$  valorile au ajuns până la  $13,36 \pm 5,80$  nmol/l (Me 15,80: 6,90; 16,90 nmol/l) și, respectiv, în  $L_{1.2}$  la  $13,26 \pm 5,70$  nmol/l (Me: 14,95: 8,40; 16,45 nmol/l), cu variații maxime până la 21,10 nmol/l în  $L_0$  vs 32,40 nmol/l în  $L_1$ , totuși au fost semnificativ scăzute în comparație cu valorile progesteronului la femeile sănătoase ( $F=9,676$ , df-3,  $p < 0,0001$ ), (figura 4.4). Aplicarea testului neparametric Kruskal-Wallis a confirmat creșterea progesteronului preponderent la pacientele din  $L_1$  în comparație cu cele din  $L_0$ , cu semnificație statistică ( $p=0,16$ ).

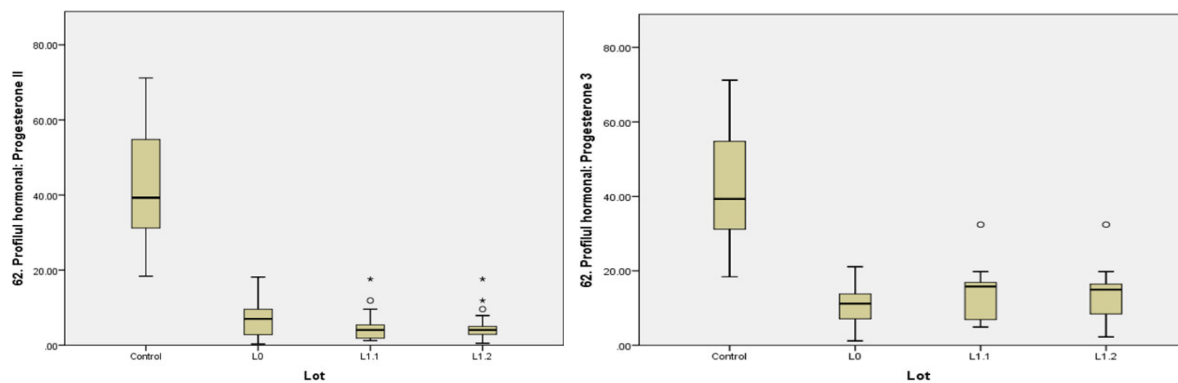


Figura 4.4. Evaluarea nivelului seric al progesteronului în funcție de tratamentul aplicat, la începutul studiului și peste 3 luni

Evaluarea progesteronului la finalizarea studiului, peste șase luni de tratament a relevat creșterea nivelului de progesteron în L<sub>0</sub>, constituind în medie  $14,99 \pm 10,04$  nmol/l (Me 13,40; 10,25; 17,15 nmol/l), care au ajuns până la limita de jos a valorilor de referință la pacientele sănătoase, dar fiind semnificativ mai joase comparativ cu lotul de control ( $F=4,218$ ,  $df=3$ ,  $p=0,007$ , testul Levene). La femeile din L<sub>1.1</sub>, indicii au crescut până la  $18,92 \pm 6,25$  nmol/l (95% IÎ 16,92-20,92 nmol/l), cu variații în intervalul de 6,30-36,80, și cu media de  $21,01 \pm 12,79$  nmol/l (95% IÎ 16,91-25,10), până la indici maximali de 68,20 nmol/l în L<sub>1.2</sub>, cu diferență statistic nesemnificativă între subploturi –  $p=0,969$  (figura 4.5). Însă, prevalența creșterii progesteronului în subploturile lotului L<sub>1</sub> a fost statistic semnificativă în comparație cu lotul L<sub>0</sub> ( $F=42,544$ ;  $df=3$ ,  $p<0,001$ ). Prin teste neparametrice a fost confirmată dinamica creșterii progesteronului în loturile studiate, fapt care a avut și confirmare clinică.

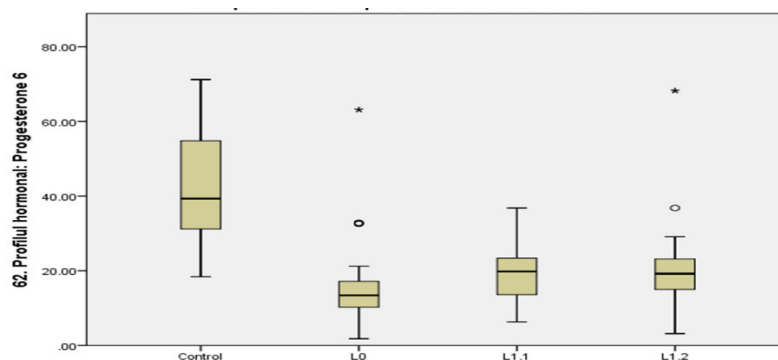


Figura 4.5. Evaluarea nivelului de progesteron în funcție de tratamentul aplicat, peste 6 luni

Prin aplicarea analizei ANOVA pentru măsurări repetate, am determinat că nivelul progesteronului la pacientele din loturile studiate a variat semnificativ în diferite perioade – inițial, la trei și la șase luni ( $F=142,6$ ,  $p<0,001$ ) – și că există o dependență de tratamentul aplicat ( $F=16,5$ ,  $p<0,001$ ). În toate cele trei loturi, dinamica modificărilor valorilor progesteronului a fost diferită, dar a fost pozitivă. Aplicarea testului Greenhouse-Geisser a confirmat diferențe



statistice în modificarea în timp a nivelului de progesteron la pacientele din loturile studiate, precum și diferențe statistice ale valorilor obținute între loturi și în funcție de timp (figura 4.6).

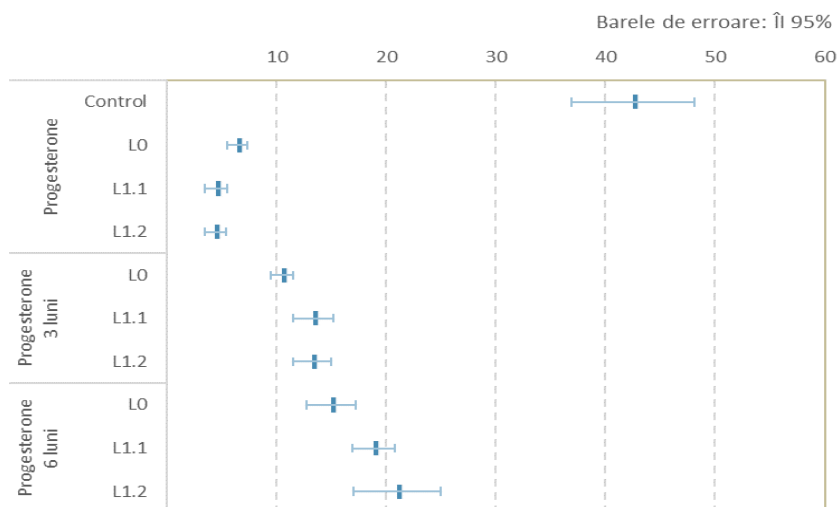


Figura 4.6. Evaluarea dinamicii creșterii progesteronului în funcție de timp

De asemenea, a prezentat interes studierea dinamicii modificărilor unui alt hormon ovarian, estradiolul, luând în considerare natura modificărilor ciclului menstrual și cantitatea de secreții menstruale sub acțiunea diferitelor tipuri de tratament la pacientele din grupurile studiate. Până la începutul tratamentului, la pacientele în lotul L0 în caz de ciclu păstrat a fost înregistrată o valoare medie a estradiolului de  $144,66 \pm 98,14$  ng/l (Me 101,15: 89,30; 177,10 ng/l), cu diferență statistică semnificativă față de femeile sănătoase –  $195,82 \pm 65,69$  ng/l (Me 208,30: 185,60; 229,40 ng/l), ( $F=2,790$ ;  $p=0,042$ ). În L<sub>1.1</sub> și L<sub>1.2</sub> au fost depistate valori practic similare:  $170,07 \pm 104,25$  ng/l (Me 121,35: 106,00; 194,60) și, respectiv,  $136,28 \pm 87,22$  ng/l (Me 113,25: 92,85; 133,40 ng/l), cu variație maximă până la 527,00 ng/l în toate loturile studiate. În caz de amenoree, indicii au arătat o hipoestrogenie vădită –  $95,06 \pm 15,85$  ng/l (95% Î 75,38-114,74 ng/l) la pacientele din L<sub>1.2</sub>. Aceste variații ale nivelurilor de estradiol, care depind nu numai de secreția ovariană, ci și de metabolismul lor la nivel hepatic și de transportul către receptorii tisulari, au condus la o varietate de tulburări menstruale, de la amenoree și sindrom hipomenstrual la meno-/metroragie. Evoluția diferită a hepatitei cronice, influența diferitelor virusuri și a combinațiilor acestora, răspunsul imun individual al fiecărui organism la această infecție s-au manifestat la nivelul modificărilor de estradiol prin stări de la hiperestrogenie absolută, hiperestrogenie relativă până la hipoestrogenie absolută (figura 4.7).

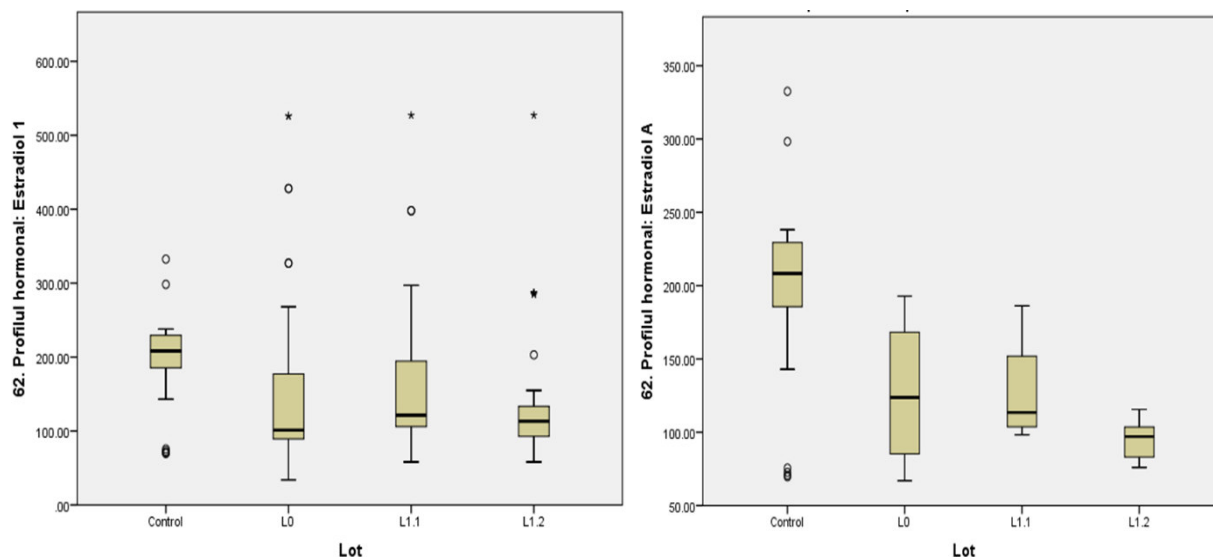


Figura 4.7. Nivelul estradiolului la începutul studiului la pacientele cu ciclul menstrual păstrat și în caz de amenoree

Tratamentul cu hepatoprotectoare a dus la normalizarea nivelurilor de estradiol în primele trei luni până la o valoare medie de  $161,25 \pm 83,35$  ng/l (95% ÎÎ 142,70-179,79 ng/l) în L0 versus  $196,00 \pm 76,30$  ng/l (95% ÎÎ 171,60±220,40 ng/l) în L<sub>1.1</sub> și  $184,76 \pm 74,31$  ng/l (95% ÎÎ 160,99-208,52) la în L<sub>1.2</sub>, cu diferență statistic semnificativă între loturile L0 și L1, depistată prin ANOVA ( $F=2,487$ ,  $p=0,062$ ), și cu diferență nesemnificativă cu lotul de control ( $F=0,849$ ;  $df=3$ ,  $p=0,469$ ). Datele au fost confirmate și prin teste neparametrice. Aceste modificări, împreună cu creșterea progesteronului, au permis normalizarea ciclului menstrual la o parte semnificativă de femei din ambele loturi (figura 4.8).

După șase luni de tratament aplicat, au fost obținuți indici reprezentativi în L<sub>1</sub>, în care mediana valorilor a constituit: în L<sub>1.1</sub>  $228,69 \pm 61,17$  ng/l (Me 231,30: 192,50; 251,55 ng/l) și în L<sub>1.2</sub> respectiv  $221,39 \pm 55,94$  ng/l (Me 222,30:186,15; 249,35 ng/l), ajungând până la mediana valorilor la pacientele din lotul de control –  $195,82 \pm 65,69$  ng/l (Me 208,30:185,60; 229,40 ng/l). În lotul pacientelor cu tratament ne hormonal, valorile estradiolului au variat în limitele 70,46-364,00 ng/l, constituind o medie de  $182,80 \pm 74,83$  ng/l (Me 150,50: 130,05; 236,20 ng/l), statistic semnificativ mai joasă în comparație cu valorile din L<sub>1</sub> ( $F=5,475$ ;  $p=0,001$ ), (figura 4.8).

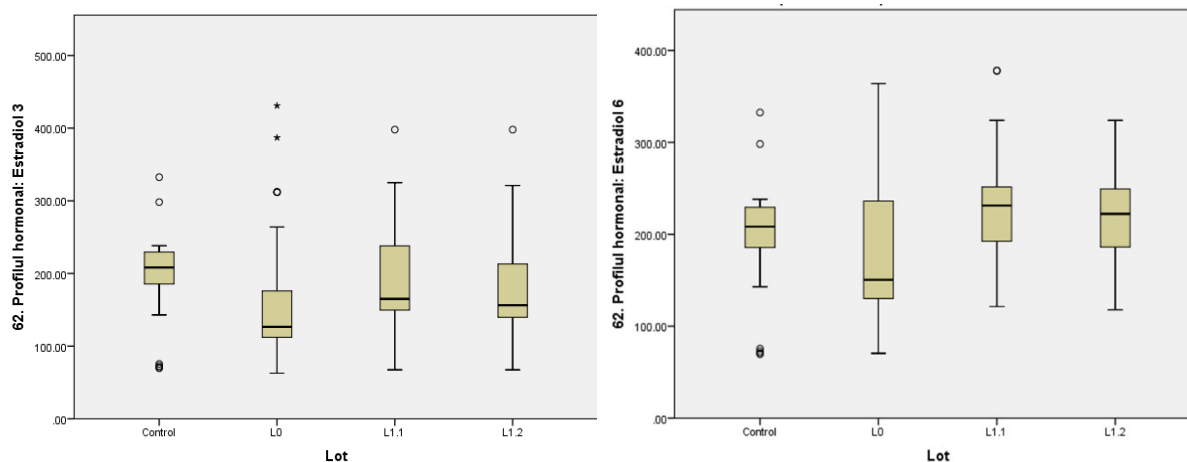


Figura 4.8. Evaluarea estradiolului în funcție de tratamentul aplicat, peste 3 și peste 6 luni

Prin aplicarea procedurii ANOVA pentru măsurări repetate, am determinat că nivelul estradiolului a variat semnificativ între perioade – 0, 3 și 6 luni ( $F=51,334, p<0.001$ ) și că există o interdependență cu tratamentul aplicat ( $F=6,788, p<0,001$ ) în toate loturile studiate.

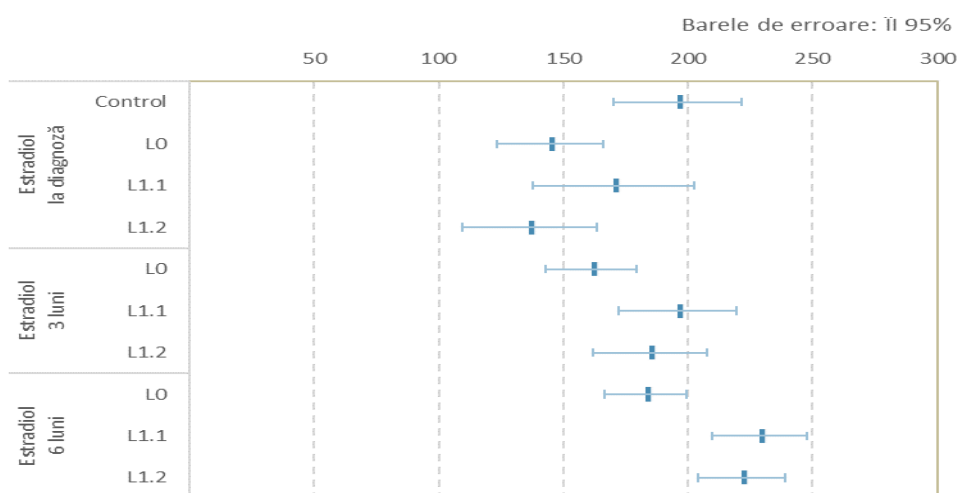


Figura 4.9. Evaluarea dinamicii creșterii estradiolului în loturile studiate în funcție de timp

Pe lângă hormonii ovarieni, au fost studiate și modificările hormonilor gonadotropi, mai ales că fenomenul feedbackului a fost utilizat în aplicarea terapiei hormonale. La inițierea tratamentului, nivelul FSH în L0 avea un nivel mediu de  $3,49 \pm 1,36$  UI/l, cu diferență statistic ne semnificativă în comparație cu lotul de control –  $5,07 \pm 1,04$  UI/l. În sublotul L<sub>1.1</sub>, valorile au fost comparabile cu cele din L0 –  $4,37 \pm 1,81$  UI/l. În același timp, nivelurile FSH în sublotul L<sub>1.2</sub> au fost semnificativ mai înalte în comparație cu toate loturile, constituind o medie de  $16,10 \pm 3,90$  UI/l. Probabil, valorile ridicate ale FSH explică variabilitatea înaltă a estradiolului, precum și numărul relativ mare de paciente cu amenoree și sindrom hipomenstrual în acest sublot. Pe parcursul tratamentului timp de șase luni, nu a fost depistată o deviație statistic semnificativă în modificarea valorilor de FSH între perioadele de timp prin aplicarea procedurii ANOVA pentru

valorile repetate ( $F=2,008$ ,  $p=0,145$ ). Nu există legătură între modificarea valorilor de FSH și tratamentul aplicat ( $F=1,229$ ,  $p=0,296$ ).

În același timp, au fost observate modificări semnificative în valorile LH pe parcursul tratamentului. La începutul acestuia au fost înregistrate valori practic similare în loturi:  $4,93 \pm 1,39$  UI/l (95% ÎI 4,76-5,22 UI/l) în  $L_0$ ;  $5,20 \pm 1,29$  UI/l în  $L_{1.1}$  și  $5,26 \pm 1,37$  UI/l în  $L_{1.2}$ . Peste trei luni de tratament, în  $L_{1.1}$  valorile LH au crescut până la  $6,02 \pm 1,08$  UI/l și, respectiv, la  $6,27 \pm 1,23$  UI/l în  $L_{1.2}$ , în comparație cu indicii lotului  $L_0$  –  $5,69 \pm 1,49$  UI/l. După șase luni de terapie, în  $L_1$  s-a atestat o dinamică semnificativă de creștere a valorilor, LH constituind în medie  $7,91 \pm 2,46$  UI/l în  $L_{1.1}$  și  $8,06 \pm 2,42$  UI/l în  $L_{1.2}$ . Aceste modificări ale nivelurilor de LH se datorează, probabil, creșterii nivelului de estradiol care, la rândul său, determină selecția foliculului dominant și ovulația. Prin aplicarea procedurii ANOVA pentru măsurări repetate, am determinat că există o dinamică statistic semnificativă a creșterii nivelului LH în timp – la 0, 3 și 6 luni ( $F=95,074$ ,  $p<0,001$ ) și că există interdependența dintre aceste modificări și tratamentul aplicat ( $F=20,263$ ,  $p<0,001$ ). A fost stabilită o diferență statistic semnificativă între toate perioadele de timp și loturi.

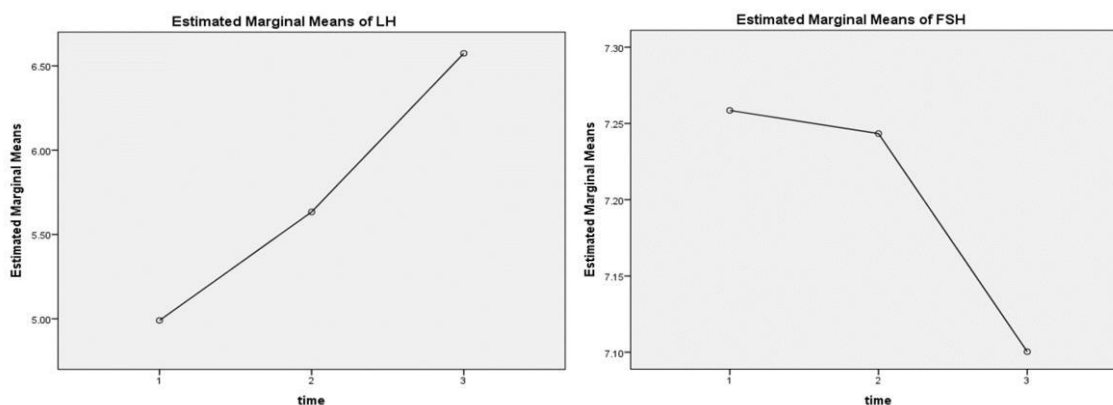


Figura 4.10. Evaluarea modificărilor hormonilor hipofizari (LH și FSH) în funcție de timp

Modificări mult mai importante au fost observate în nivelul prolactinei pe parcursul tratamentului indicat în toate loturile de studiu. Deja au fost menționate valorile crescute de prolactină și dependența lor de la gradul de activitate a HCV și tipul etiologic al hepatitei virale. Înainte de tratament, valorile prolactinei au constituit: în  $L_0$  –  $477,80 \pm 134,13$  mUI/ml (Me 452,60:374,00; 584,30 mUI/ml), fără diferență semnificativă cu valorile obținute în  $L_{1.1}$  –  $479,91 \pm 195,92$  mUI/ml (Me 496,00:252,00; 625,00) și, respectiv,  $L_{1.2}$  –  $448,69 \pm 207,05$  mUI/ml (Me 414,00:254,50; 586,00). Devierea maximă a fost în limitele de 233,20-782,00 mUI/ml la pacientele din  $L_0$  și de 212,00-872,00 mUI/ml în  $L_{1.2}$ , fiind evidențiată o diferență statistic

semnificativă cu lotul de control –  $284,55 \pm 103,84$  mUI/ml (Me 273,40: 234,00; 359,10), (F=9,995, df-3, p<0,001).

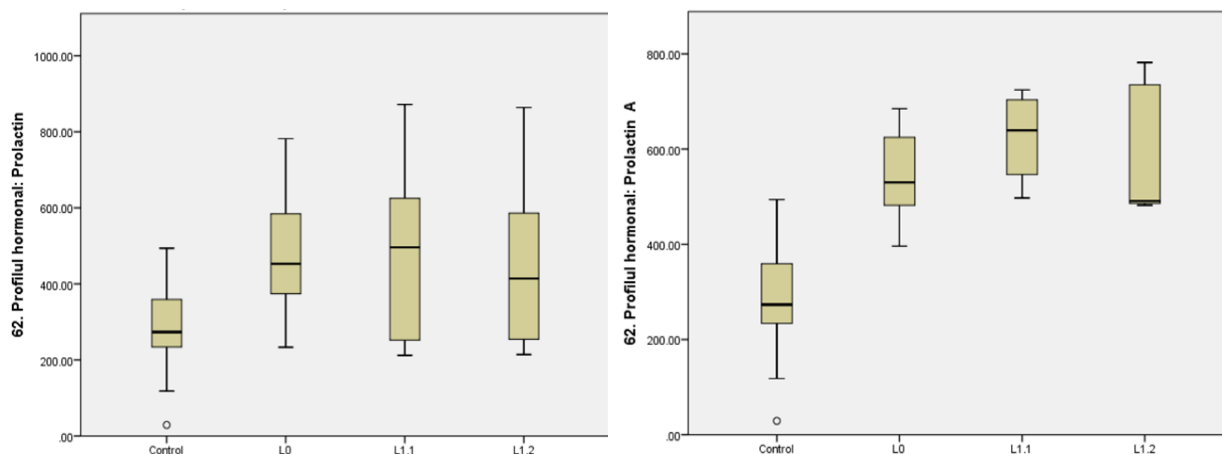


Figura 4.11. Nivelul prolactinei la începutul studiului la pacientele cu ciclu menstrual păstrat și în caz de amenoree

Peste trei luni de tratament, a fost stabilită regresarea valorilor în toate loturile studiate, mai ales în L<sub>1,2</sub> –  $396,36 \pm 154,81$  mUI/ml (354,00: 246,50; 512,00) și în L<sub>1,1</sub> –  $426,16 \pm 153,68$  mUI/ml (Me 451,00: 247,50; 525,00), în comparație cu L<sub>0</sub> –  $440,46 \pm 99,82$  mUI/ml (Me 430,50: 374,60 mUI/ml; 510,00), cu diferența dintre loturile L<sub>0</sub> și L<sub>1</sub> statistic nesemnificativă (F=20,888, p=0,044).

Nivelurile crescute de prolactină, depistate pe fundalul persistenței hepatitei cronice, provoacă o gamă diversă de tulburări ale ciclului menstrual, precum și modificări ale altor hormoni, atât hipofizari, cât și ovarieni. Este necesar de remarcat faptul că aceste tulburări sunt secundare, fiind asociate altor numeroși factori ce interacționează, printre care în primul rând tulburările tuturor funcțiilor hepatice, despre care am discutat anterior. Progresarea dereglărilor hormonale pe fundalul evoluției bolii de bază condiționează formarea unui cerc vicios în sistemul hipotalamo-hipofizar-ovarian, în care metabolismul hepatic are un rol reglator și imprevizibil. Implicarea prolactinei este confirmată de nivelurile sale mai ridicate la femeile cu amenoree sau opsomenoree pe fondul unei hepatite virale combinate sau cu o evoluție severă. În același timp, remisiunea bolii de bază sau administrarea unei terapii hormonale reglatoare se reflectă în normalizarea nivelului de prolactină și în corecția tulburărilor menstruale. Astfel, peste șase luni de tratament au fost înregistrate niveluri ale prolactinei aproape de intervalele fiziologice preponderent la femeile din lotul cu tratament hormonal, constituind în medie  $385,69 \pm 124,85$  mUI/ml (95% ÎI 345,76-425,61 mUI/ml) la pacientele din subplotul L<sub>1,1</sub> și, respectiv,  $362,43 \pm 126,67$  mUI/ml (95% ÎI 321,92-402,94 mUI/ml) în subplotul L<sub>1,2</sub>, cu devierea valorilor în limitele de 204,00-621,00 mUI/ml în ambele loturi statistic nesemnificativ (F=9,65;

$p=0,420$ ). Indicii obținuți în L0 după tratamentul cu hepatoprotectoare au avut o tendință similară de normalizare aproape de valorile fiziologice, constituind în medie  $412,80 \pm 81,32$  mUI/ml (95% Î 394,70-430,89 mUI/ml), dar au fost semnificativ statistic mai înalte în comparație cu ambele subloturi din L1 ( $F=9,797$ ;  $p<0,001$ ). Prin aplicarea analizei multifactoriale ANOVA pentru măsurări repetate, am determinat o regresare semnificativă a nivelului de prolactină în dinamică la 0, 3 și 6 luni ( $F=75,556$ ,  $p<0.001$ ). Deci, există o dependență între această regresivă și tratamentul aplicat în loturile studiate ( $F=6,726$ ;  $p<0.001$ ), ceea ce confirmă rezultatele obținute în reglarea ciclului menstrual.

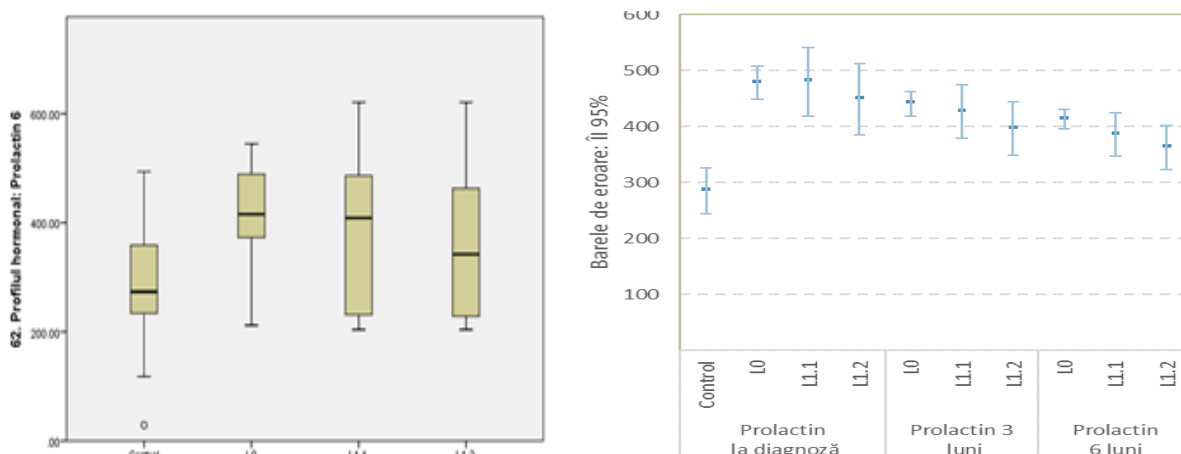


Figura 4.12. Evaluarea regresării nivelului prolactinei în funcție de timp

Ținând cont de similitudinea biochimică a structurii lanțului moleculelor de prolactină și TSH și de deviația reciprocă a nivelurilor acestora, au fost analizate de asemenea modificările hormonilor TSH și  $T_4$  în timpul tratamentului și după acesta. La inițierea tratamentului s-au înregistrat valori aproape normale ale TSH și valori ușor modificate ale  $T_4$  în funcție de tipul de hepatită și de activitate a acesteia. Datele obținute peste trei și peste șase luni sub acțiunea tratamentului sunt prezentate în anexa 13. Prin aplicarea testului multifactorial ANOVA pentru măsurări repetate, în timp nu a fost constatată o deviere semnificativă în perioadele respective ( $F=2,412$ ;  $p=0,117$ ), așa ca interacțiunea nivelurilor TSH cu tratamentul aplicat în loturi ( $F=1,944$ ;  $p=0,114$ ).

O dinamică pozitivă a fost observată de asemenea în datele ecografice pelviene. A fost evidențiată tendința de creștere a grosimii endometriale în faza foliculară târzie. În toate grupurile de femei studiate, în ovare a fost depistată maturarea foliculului dominant.

### 4.3. Concluzii la capitol 4

1. Alegerea metodei de corecție a dereglărilor menstruale depinde de gradul de activitate a hepatitei, natura modificărilor CM și durata acestor tulburări pe fondul bolii de bază. În cadrul studiului privind impactul terapiei hormonale asupra restabilirii funcției menstruale la pacientele cu afectare hepatică, s-au observat diferențe semnificative între loturile de tratament.
2. Normalizarea ciclului menstrual și reglarea hormonală numai prin terapia cu hepatoprotectori a fost obținută la 52,50% dintre femeile din lotul L0, însă semnificativ mai puțin în comparație cu lotul L1 ( $\chi^2=43,467$ ;  $df=2$ ,  $p<0,001$ ). Terapia convențională cu hepatoprotectori a avut un impact benefic asupra funcției hepatice, dar a fost limitată în restabilirea completă a ciclului menstrual normal. Așa dar, în L0 a fost înregistrat un CM cu interval de 35-40 de zile la 21,25%, ce denotă restabilirea funcțiilor hepatice și normalizarea relațiilor reciproce în axul hipofizar-ovarian-hepatic. În total, interval între cicluri în limitele fiziologice, de 24-35 de zile, a fost înregistrat la  $32,5\% \pm 18,00$  paciente din L0 vs  $98,75 \pm 2,45\%$  din L1 ( $\chi^2=93,389$ ,  $gl=8$ ,  $p<0,001$ ). La unele pacientele au persistat sindroamele hipomenstruale sau hipermenstruale, cu menținerea semnelor de ciclu anovulator, conform datelor ecografice ale organelor pelvine. În total, 45% paciente din L0 au apreciat efectul ca „pozitiv” versus 97,5% din L1 ( $\chi^2=53,82$ ,  $gl=2$ ,  $p<0,001$ ).
3. Terapia ciclică cu Didrogesteron în faza a doua a ciclului menstrual a dus la recuperarea tulburărilor menstruale în majoritatea pacientelor cu sindrom hipermenstrual, ciclu menstrual îndelungat sau oligomenoree, având o prevalență semnificativă în comparație cu grupul L0. Cu toate acestea, în ciuda terapiei, ciclurile menstruale ale unui număr semnificativ de paciente au rămas anovulatorii. Evaluarea rezultatelor tratamentului hormonal în subgrupul L1.1 a demonstrat o reducere a frecvenței dereglărilor ciclului menstrual cu 97,5% în comparație cu terapia tradițională cu hepatoprotectoare ( $\chi^2=31.360$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ,  $RR=0,491$ ; 95% CI 0,386-0,624; reducere a RR -50,91%, ARR-0,5, NNT-2,01), fără a avea efecte adverse asupra nivelului transaminazelor hepatice și a parametrilor metabolismului lipidic.
4. Combinație de  $17\beta$  estradiol 2 mg + Didrogesteron 20 mg este eficientă pentru corecția tulburărilor hormonale profunde cauzate de exacerbarea hepatitei cronice B sau C de grad sever de activitate sau o combinației de hepatită B+D, B+C de forme moderate sau severe, cu efect pozitiv la 97,75 % dintre pacienți sublotului L1.2 ( $\chi^2=31.360$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ;  $RR=0,49$ , 95% IÎ 0,386-0,624; RR reduction-50,91%, ARR-0,51, NNT-2,0). Ciclu menstrual regulat a fost observat la 2/3 dintre femei, iar majoritatea au prezentat o normalizare a intervalului dintre cicluri.

5. Cercetarea realizată sugerează că terapia hormonală poate juca un rol semnificativ în corecția dereglărilor menstruale la femeile cu afectare hepatică, oferind o opțiune terapeutică eficientă în contextul managementului clinic. Utilizarea terapiei bioidentice de substituție hormonală a demonstrat o abordare eficientă, fără efecte nedorite semnificative asupra funcției hepatice, susținând siguranța administrării îndelungate a preparatelor în contextul patologiei studiate. Continuarea terapiei de bază și a măsurilor de reabilitare, inclusiv terapia hormonală, poate fi necesară pentru o perioadă mai lungă în funcție de gradul de activitate al hepatitei și natura tulburărilor menstruale.

6. Datele colectate în cadrul studiului clinic au fost analizate comparativ cu informațiile referitoare la concentrația hormonală în sânge, fiind monitorizate pe parcursul timpului. Administrarea terapiei hormonale a dus la o normalizare semnificativă a nivelurilor de estradiol și la o creștere a progesteronului în grupurile tratate, în comparație cu grupul care a primit terapie tradițională, indicând un efect benefic asupra funcției ovariene. De asemenea, nivelurile de LH au crescut semnificativ în grupurile care au primit tratament hormonal, sugerând o stimulare adecvată a ovulației și a funcției ovariene. Pe parcursul a șase luni de monitorizare și tratament, s-a observat o normalizare semnificativă a nivelurilor de prolactină, care au ajuns aproape de limitele fiziologice, în special în grupurile care au primit terapie hormonală.

7. Conform rezultatelor studiului, terapia hormonală bioidentica se dovedește eficace în corecția dereglărilor menstruale la pacientele cu afectare hepatică, evidențiind importanța individualizării tratamentului în funcție de caracteristicile specifice ale pacientului. Subloturile cu terapie hormonală au prezentat rezultate semnificativ mai bune în ceea ce privește restabilirea ciclului menstrual și normalizarea funcției ovariene. Propunerea metodei completează cunoștințele medicilor ginecologi, ofere 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.

8. Problema științifică importantă soluționată în lucrare vizează elucidarea interrelațiilor strânse între tulburările ciclului menstrual, modificărilor profilului hormonal în funcție de gradul de severitate afecțiunilor hepatice cronice virale la femeile de vârstă reproductivă, 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 (anexa 17).



## SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Funcția menstruală normală este unul dintre indicatorii principali ai stării sănătății femeii. Lipsa menarhei sau stoparea menstruației la femeia tânără, hemoragiile de diferită intensitate pot fi simptome alarmante ale patologiei atât genitale, cât și extragenitale. Frecvența înaltă a tulburărilor menstruale, care reprezintă 60-70% din structura patologiei ginecologice, numărul tot mai mare de tumori hormonodependente ale organelor genitale și ale glandei mamare, asocierea mai frecventă a patologiei ginecologice cu afecțiuni tiroidiene și alte tulburări endocrine, inclusiv hepatice, determină interesul pentru problemele de ginecologie endocrină atât în rândul ginecologilor, cât și al medicilor de alte specialități [24, 181, 184].

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. În pofida multitudinii de lucrări dedicate tulburărilor funcției menstruale, multe aspecte ale acestei patologii rămân neelucidate. Există puține lucrări referitor la conduita și supravegherea pacientelor cu dereglări menstruale cu luarea în considerare a patologiei organice asociate, în special a modificărilor funcției hepatobiliare [72, 203, 210]. Având în vedere cele expuse, subliniem că printre pacientele cu dereglări menstruale este destul de mare numărul perturbărilor cu etiologie mixtă, cauza lor constituind-o procesele extragenitale, inclusiv dereglarea funcției hepatice. Ficatul reprezintă unul dintre cele mai importante organe, care menține homeostaza organismului, răspunde de reglarea proceselor metabolice, în conformitate cu semnalele neuroreflectorii și umorale. Actualmente există date convingătoare care atestă rolul activ al ficatului în menținerea homeostaziei hormonale [12, 48, 71, 83].

Potrivit cercetătorului A. Primak, rolul ficatului în realizarea funcției de reproducere constă în: asigurarea biodinamicii și a metabolismului hormonilor steroizi sexuali; producerea de proteine de transport; sinteza colesterolului și secreția acestuia ca parte a lipoproteinelor ca principal precursor inițial al steroizilor sexuali [224]. În ciuda faptului că în prezent există lucrări dedicate hepatitelor virale și modificării profilului hormonal, problema influenței hepatitei virale asupra funcției menstruale în funcție de durata și gravitatea afecțiunii nu a fost încă suficient studiată și este destul de controversată [13, 105, 216, 240]. În ultimii ani, în literatura mondială de specialitate există doar câteva lucrări dedicate acestei probleme. În special, potrivit observațiilor lui M. Jonas, 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) [71]. Conform lui E.Villa, 76,4% din femei au statutul reproductiv

dereglat pe fundal de hepatită virală C severă, asociată cu fibroză [180]. În același timp, în studiile lui A. Karagiannis, femeile de vârstă reproductivă cu hepatită virală B moderată sau severă au prezentat nereguli menstruale însoțite de absența unei creșteri preovulatorii a estradiolului [87].

În pofida progresului obținut în identificarea modificărilor în profilul hormonal la pacientele cu bolile hepatice cronice, nu există încă un consens privind managementul patologiei cercetate și inofensivitatea tratamentului hormonal prescris. Utilizarea preparatelor estrogenice la aceste bolnave, conform datelor lui J. Kulcsar-Gergely și C. Lammert, este nu doar inefficientă, dar și nedorită, deoarece poate agrava starea pacientei [82, 86]. De aceea, studiile care ne-ar permite să obținem date despre răspândirea și structura patologiei hepatice cronice, despre corelația dintre gravitatea manifestărilor acesteia și intensitatea dereglărilor funcției menstruale la femeile de vârstă reproductivă, despre aspectele patogenice noi ale acestor dereglări sunt actuale atât în plan teoretic, cât și practic. Aceste date pot constitui baza pentru elaborarea programelor de reabilitare, care ar favoriza restabilirea funcției menstruale și de reproducere la femeile cu afecțiuni hepatobiliare.

Pentru realizarea scopului propus și a obiectivelor trasate, 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 pacientele 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, 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 celui de 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. Loturile s-au deosebit după metoda de tratament al dereglărilor funcției menstruale:

- Lotul I de cercetare ( $L_1$ ): tratament hormonal + hepatoprotectoare (HP) → indici → rezultate;
- Lotul II de comparație ( $L_0$ ): tratament cu hepatoprotectoare → indici → rezultate.

Pacientelor din lotul I le-a fost administrat tratament complex elaborat (preparate hormonale cu scop de corecție a dereglărilor menstruale plus preparate hepatoprotectoare cu scop de menținere și protecție a stării hepatocitelor afectate); femeile din lotul II au primit tratament tradițional – numai hepatoprotectoare. Selectarea terapiei hormonale în lotul I a fost făcută în funcție de dereglările menstruale, profilul hormonal și rezultatele ecografiei genitale. S-a folosit un design de studiu paralel. Analiza comparativă a rezultatelor tratamentului a fost efectuată peste trei și peste șase luni de la inițierea acestuia. Drept indici pentru aprecierea eficacității terapeutice au servit: succesul clinic al tratamentului prin restabilirea ciclului menstrual, indicii probelor hepatice, concentrația serică de E2 și progesteron.

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. Din totalul de paciente evaluate în cadrul studiului, HCV B a fost confirmată la 161 sau 50,31% (ÎI 95% 42,59-58,04), conform prevalenței VHB în populație. Cu forme mixte HCV B+C și HCV B+D au fost câte 52 de paciente în fiecare grup (16,25%; ÎI 95% 6,22- 26,28) pentru repartizarea uniformă a pacientelor, HCV C a constituit 17,19% (ÎI 95% 7,22-27,16) din eșantionul total. Însă, analiza datelor în funcție de repartizarea bolnavelor conform activității hepatitei a constatat că dintre toate loturile de studiu forma cu activitate minimală a fost înregistrată la 47,5% (152 paciente; ÎI 95% 39,56-55,44). Forma moderat activă a fost depistată la 29,38% (94 paciente; ÎI 95% 20,17-38,58). Totodată, forma sever activă a fost constatată la 23,13% paciente (74 paciente; ÎI 95% 13,52-32,73) din eșantionul general studiat. Analiza comparativă a arătat că un număr mai mare de ginecopate a fost înregistrat printre pacientele cu HCV B+D, în comparație cu alte subloturi – cu HCV B, HCV C și HCV B+C ( $\chi^2=34,8$ ; gl-6,  $p<0,001$ ). Conform datelor bibliografice, au fost înregistrate dereglări ale ciclului menstrual la pacientele cu HCV B și C, dar nu au fost menționate incidența și prevalența în caz de forme mixte, în special la pacientele cu HCV B+D [71, 87, 216].

Vârsta pacientelor 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 pacientelor cu disfuncție menstruală au fost femei de vârstă mijlocie (între 30 și 40 de ani): de 31-35 de ani – 20,63% de paciente (ÎI 95% 10,86-30,39), de 36-40 de ani – 18,75% (ÎI 95% 8,87-28,63) și de vârstă reproductivă târzie (40-45 de ani) – 27,19% (ÎI 95% 16,18-35,07), situație ce pare a fi asociată cu factorii 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 acesteia 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 pacientelor 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 pacientelor, 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 [71, 190].

În același timp, s-a observat că gradul sever de activitate a hepatitei cronice nu a fost caracteristic pentru virusul C și a fost evidențiat numai la pacientele cu vârsta de până la 40 de ani ( $\chi^2=7,12$ ; gl-4,  $p=0,013$ ). Așadar, conform datelor obținute în cadrul studiului, printre pacientele cu HCV predomină femeile din grupa reproductivă tânără (18-30 de ani) și reproductivă mijlocie (31-40 de ani) cu activitate minimală a procesului inflamator cronic și fără schimbării majore în funcția ficatului, dar cu dereglări ale ciclului menstrual. Această grupă, fiind cu grad înalt de fertilitate, trebuie să fie obiectul-țintă pentru medicii obstetricieni-ginecologi în intenția de restabilire a funcției menstruale și a celei reproductive.

Înainte de manifestarea bolii principale, majoritatea pacientelor (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. 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. Printre pacientele nulipare, 38,46% (95% ÎI

$\pm 21,32\%$ ) erau din lotul HCV B+C, comparativ cu lotul persoanelor cu HCV B –  $19,25\%$  ( $95\%$   $\hat{I}\hat{I} \pm 13,88\%$ ). Respectiv, primiparele din lotul femeilor cu HCV B –  $22,36$  ( $95\%$   $\hat{I}\hat{I} \pm 13,61\%$ ) – au avut mai mult de o singură naștere, comparativ cu cele cu HCV C –  $5,77\%$ , incidența a fost statistic semnificativă ( $\chi^2=19,558$ ; gl-9,  $p=0,021$ ). 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 B ( $\chi^2=20,259$ ; 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  $58,12\%$  ( $n=186$ );  $\hat{I}\hat{I}$   $95\%$   $51,03-65,21$ , inclusiv a mastopatiei difuze la  $78,49\%$  ( $95\%$   $\hat{I}\hat{I}$   $71,83-85,16$ ) paciente ( $n=146$ ) și galactoree la  $16,13\%$  ( $95\%$   $\hat{I}\hat{I} \pm 13,16$ ) 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 [26, 200].

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 [105, 115]. În caz de HCV cu grad mai sever de activitate, când tulburarea sistemelor enzimatică 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 stimulativ asupra receptorilor tisulari ai glandei mamare și determină absența manifestărilor clinice corespunzătoare la paciente [89]. Această ipoteză va fi confirmată prin studierea și analiza profilului hormonal al pacientelor 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 [63, 69, 137].

Rezultatele de mai sus arată că, la majoritatea pacientelor cu HCV, funcția de reproducere nu a fost afectată până la manifestarea bolii de bază. 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 [84, 87].

Este de remarcat un număr de paciente (aproximativ 11%) care au avut un istoric de intervenție chirurgicală (sarcină ectopică, cistectomie, apendicită cu peritonită), după care au constatat debutul hepatitei virale. În special, 15,31% (n=49; 95% ÎÎ 5,23-25,40%) paciente 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,  $p<0,001$ ). Printre intervențiile ginecologice suportate după depistarea HCV (tubectomii, chistectomii, adnexectomii, inclusiv operații cezariene), care au fost menționate în 26,25% cazuri (n=84; ÎÎ 95%±1,09), prevalență statistic semnificativă a fost depistată în ponderea operațiilor cezariene printre pacientele cu HCV B+D (17,31%) și o rată mai mare de chistectomii printre pacientele cu HCV C (14,55%), în comparație cu HCV B ( $\chi^2=72,4$ ; gl-12,  $p<0,001$ ). E destul de greu să concluzionăm că datele elucidate pot fi un factor de risc pentru aceste intervenții chirurgicale, dar, conform literaturii de specialitate, se știe că hepatitele măresc riscul complicațiilor obstetricale și pot fi cauza dereglărilor hormonale, conducând la formarea chisturilor ovariene [35, 123].

La evaluarea anamnezei extragenitale la paciente, am determinat un procent înalt de patologie extragenitală, preponderent al bolilor tractului gastrointestinal și sistemului hepatobiliar – 87,19% (279 paciente; 95% ÎÎ 83,27-91,11%). Gastrită ori gastroduodenită cronică a fost diagnosticată la 33,69% (95% ÎÎ 24,14-43,255) paciente, iar boala vezicii biliare, uneori asociată cu pancreatită cronică, a fost depistată la mai mult de jumătate din pacientele studiate – 37,19% (119 femei; 95% ÎÎ 28,50-45,87%), inclusiv boala calculilor biliari diagnosticată la 17,5% (95% ÎÎ 7,55-27,45%), cu prevalență statistic semnificativă la pacientele cu HCV B ( $\chi^2=44,77$ ; gl-12,  $p<0,001$ ). Însă, litiaza biliară a fost preponderent depistată la bolnavele 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 [31, 39]. Acest fapt este important în patogeneza 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 [27, 40, 85, 86, 140].

Manifestări extrahepatice (meno-/metroragii, amenoree, mastopatii, tulburări digestive, steluțe vasculare, splenomegalie, poliartrită) au fost constatate în eșantionul studiat la 42,19% femei (95% ÎI 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 pacientelor ca semn de acțiune hiperestrogenică (7,81%) în eșantionul total, mai des dintre 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 pacientelor 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 [5, 11, 133, 155].

În cadrul studiului au fost depistate schimbări difuze în parenchimul ficatului, preponderent fibroză, fiind similară cirozei hepatice forma compensatorie – 12,81% (95% ÎI 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,  $p<0,001$ ) predominanța hepatitelor HCV B+D – 32,7% (95% ÎI 10,39-54,99) cazuri, care au un risc înalt de progresare spre ciroză hepatică. E. Escobar și coaut. au înaintat ipoteza conform căreia estradiolul inhibă dezvoltarea fibrozei, cu afectarea celulelor hepatice stelate [54]. 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 [30, 76, 89, 141, 156].

Un alt aspect important al studiului realizat a fost evaluarea stării funcției hepatice în raport cu tipul etiologic și gradul de activitate a 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 [42, 44]. 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, pacientele 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 ( $47,5\% \pm 7,94$ ;  $95\% \text{ Î } 39,56-55,44$ ), iar LB a cuprins femei cu grad moderat ori sever de activitate a procesului – 168 de cazuri ( $52,5\% \pm 7,55$ ;  $95\% \text{ Î } 44,95-60,05$ ), cu diferență statistic ne semnificativă între loturi ( $\chi^2=2,765$ ,  $gl-3$ ,  $p=0,429$ ).

Dintre testele enzimologice, determinarea nivelului de aminotransferaze legate de enzimele indicatoare 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, cu media de  $36,86 \pm 34,05$  Un/l în LA, 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 maximale – 323 Un/l. Totodată, în acest lot se atestă o creștere a valorilor medii de AST la pacientele cu HCV C ( $67,6 \pm 72,05$  Un/l), în comparație cu alte tipuri etiologice (influența VH C să confirmă;  $F-2,335$ ;



$p=0,055$ ). 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 [50, 100, 103]. 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. Kettle au demonstrat că tulburările metabolismului steroizilor sunt asociate cu o activitate crescută a unor sisteme enzimatică și cu o activitate scăzută a altor sisteme enzimatică [211].

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 [103, 207]. Valorile bilirubinei totale au fost vizibil crescute practic la toate pacientele din eșantionul studiat, cu o valoare medie de  $27,52\pm 21,11$   $\mu\text{mol/l}$ , și deviau în limitele 4,60-110,40  $\mu\text{mol/l}$  (95% Î: 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 ( $32,23\pm 21,92$   $\mu\text{mol/l}$ ), HCV B+C ( $30,85\pm 31,28$   $\mu\text{mol/l}$ ) și HCV B+D ( $34,38\pm 28,44$   $\mu\text{mol/l}$ ), 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 [50, 53].

O tendință similară a fost determinată și în privința indicilor bilirubinei directe în analiza comparativă a tipurilor de HCV și a gradelor de activitate. Astfel, indicele bilirubinei directe (conjugate) a variat într-un intervalul mare – de la 0,00 la 64,60  $\mu\text{mol/l}$ , constituind în LA o medie de  $5,443\pm 9,343$   $\mu\text{mol/l}$ , în comparație cu LB cu  $11,30\pm 16,16$   $\mu\text{mol/l}$ , cu semnificație statistică ( $F=6,887$ ,  $df=7$ ,  $p<0,001$ ). Analiza multifactorială a constatat că tipul VH și gradul de activitate sunt independenți unul de la altul în influența asupra indicelui bilirubinei directe, cu acțiune mai puternică a gradului de leziune a țesutului hepatic ( $F=11,253$ ,  $p<0,001$ ), fapt confirmat și de datele literaturii de specialitate [42, 120, 142].

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 ( $F=3,874$ ,  $p=0,050$ ). În același timp, comparația grupurilor deosebite după tipul etiologic al HCV în fiecare lot de comparație nu a arătat valori cu diferență statistic semnificativă, fapt ce confirmă afirmația precedentă ( $F=2,196$ ,  $gl=4$ ,  $p=0,069$ ).

Potrivit recomandărilor ghidurilor AGC (American College of Gastroenterology), clinicienii sunt obligați să evalueze valorile anormale ale chimiei hepatice. Conform AGC, leziunea hepatocelulară este definită ca o creștere disproporționată a nivelurilor de AST și ALT în comparație cu nivelul fosfatazei alcaline, iar leziunea colestatică este definită ca o majorare disproporționată a nivelului fosfatazei alcaline comparativ cu nivelurile AST și ALT. Majoritatea bilirubinei circulă sub formă de bilirubină neconjugată, iar o bilirubină conjugată crescută implică o boală hepatocelulară sau colestază [92].

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 pacientele 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 [50, 74, 139, 143, 144].

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 pacientele cu HCV B+D ( $79,89\pm 14,10\%$ ) în comparație cu alte tipuri de HCV,

fapt relevat și în sursele bibliografice [170, 172]. 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 ne semnificativă (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,  $p=0,001$ ). Fibrinogenul (factorul I), fiind o proteină sintetizată de ficat, în caz de insuficiență gravă a funcțiilor organului, scade semnificativ, de exemplu în caz de ciroză hepatică. Totodată, fibrinogenul aparține grupei proteinelor de fază acută a procesului inflamator și poate să crească în caz de acutizare a procesului. 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 pacientele de vârstă reproductivă (F-6,567,  $p=0,011$ ) [41]. Studiarea coagulogramei a fost completată cu evaluarea nivelurilor de antitrombină III și cu analiza cantitativă a trombocitelor. Antitrombina, fiind un inhibitor potent al reacțiilor din cascada coagulării și o mare parte fiind sintetizată în ficat, scade semnificativ în caz de ciroză hepatică, hepatită cronică activă, deficit congenital ori în sindromul CID, în diferite stări patologice grave. Creșterea activității antitrombinei se asociază cu inflamații, hepatite acute, colestază, deficit de vit. K, utilizarea anticoagulantelor și hiperglobulinemie, fapt care poate agrava dereglările coagulopatie apărute pe fundal de HCV.

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 pacientele din eșantionul studiat nu au fost depistate dereglări coagulopatie grave ereditare sau dobândite, care ar fi putut agrava tulburările menstruale. Conform literaturii de specialitate, testarea la antitrombină poate fi utilizată pentru diagnosticul deficienței congenitale sau dobândite a acesteia, condiție asociată riscului de tromboză, de exemplu în caz de recomandare a contraceptivelor orale combinate la pacientele cu patologie hepatică. Scăderea AT III denotă activitatea hepatitei și risc înalt de tromboză venoasă [22, 92]. Analiza cantitativă a trombocitelor a depistat o variabilitate în limitele de  $72,80-512,00 \cdot 10^9$  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. Este cunoscut faptul că toți hormonii steroizi se formează pe baza colesterolului: glucocorticoizi, mineralocorticoizi, hormonii sexuali (estrogeni, androgeni și progesteron); vitamina D3, lipidele plasmatiche. Doar 3% din colesterol este consumat pentru toți hormonii steroizi [8, 83]. Leziunile severe ale parenchimului au dus la scăderea conținutului de colesterol. Potrivit studiilor cercetătoarei Z.R. Kantemirova, sursa de sinteză a principalelor lipide biliare, în special a acizilor biliari, este colesterolul din diferite clase de lipoproteine. Cheia sintezei acizilor biliari este considerată 7-alfa-hidroxi-laza. Un rol important în reglarea activității acestei enzime este atribuit hormonilor sexuali, în plus, activitatea 7-alfa-hidroxi-lazei depinde de cantitatea de colesterol liber neesterificat [208]. Scăderea semnificativă a colesterolului condiționează respectiv insuficiența sintezei ovariene a hormonilor sexuali și dereglări în metabolizarea acestora în ficatul afectat [48, 204].

Prezintă interes evaluarea indicilor de glucoză și uree, atât în scop de diagnosticare a dereglărilor funcției metabolice și detoxifiere a ficatului, cât și în scop de diagnostic diferențiat pentru respectarea criteriilor de excludere în eșantionul general. Astfel, în studiul realizat valorile de uree au constituit în medie  $5,06 \pm 1,86$  mmol/l și au fost statistic semnificativ scăzute ( $\chi^2=3,705$ , gl-4,  $p=0,006$ ) față de indicii de control. Nu a fost apreciată o diferență statistic semnificativă nici între LA ( $4,80 \pm 1,38$  mmol/l) și LB ( $4,88 \pm 1,70$  mmol/l), F-1,693, df-4,  $p=0,151$ ; nici între tipurile etiologice de HCV (F-6,070, gl-4;  $p=0,194$ ). Nivelurile de glucoză evidențiate la pacienți nu au variat statistic semnificativ între grupurile cu diferite tipuri etiologice de HCV ( $\chi^2=1,359$ , gl-4,  $p=0,248$ ) și nu au arătat o diferență semnificativă în funcție de activitatea procesului: LA  $4,25 \pm 0,73$  mmol/l vs LB  $4,30 \pm 0,74$  mmol/l. În același timp, aceste valori au fost statistic semnificativ mai reduse față de nivelul mediu din lotul de control (F-19,825, df-4,  $p=0,00$ ). Datele obținute denotă scăderea funcției de sinteză în ficatul afectat la toate pacienții din eșantionul studiat și coincid cu datele din literatura [42, 44, 207].

Analizând datele obținute, am evidențiat dependența acestor tulburări de tipul etiologic al hepatitei și de gravitatea acesteia. Astfel, valorile bilirubinei și aminotransferazelor sunt cele mai mari în combinația de HCV B+C, iar formele severe sunt însoțite de creșterea acestor indicatori, de multe ori depășind nivelul din grupul de control. Nivelul fosfatazei alcaline, al protrombinei,

al proteinelor totale în sânge și al colesterolului într-o măsură mai mare depinde de gravitatea bolii, mai degrabă decât de tipul de hepatită. Datele prezentate indică o dereglare a funcției de detoxifiere (evidențiată de creșterea nivelului de bilirubină), de sinteză (scăderea nivelului de protrombină) și a funcției enzimatice a ficatului (creșterea nivelului de aminotransferaze) [181]. De asemenea, este necesar să remarcăm modificările profunde ale funcției ficatului de secreție a colestेरinei și a glucozei, care, în opinia multor autori, sunt direct implicate în biosinteza hormonilor steroizi și a progesteronului [182, 204].

Trebuie remarcat faptul că prezentul studiu nu este unul epidemiologic, ci un studiu clinic ce dezvăluie natura și gradul de disfuncție menstruală la pacientele de vârstă reproductivă cu hepatită virală cronică. Este de menționat că gradul diferit de activitate a procesului infecțios, durata evoluției hepatitei cronice, tipul etiologic sau combinația de virusuri hepatice determină diversitatea și variabilitatea acestor manifestări în ceea ce privește gravitatea și severitatea simptomelor.

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%) pacientelor 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% ÎI 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. 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,  $p<0.001$ ). Datele privind influența tipului etiologic asupra caracterului schimbărilor CM în sursele literaturii deseori sunt contradictorii și limitate. În special, potrivit observațiilor lui M. Jonas, fiecare a treia adolescentă cu tulburări menstruale avea antecedente de hepatită virală B (la 4,4% din aceste fete s-au observat sângerări juvenile; la 17,7% – tulburări menstruale) [71]. În studiile cercetătoarei T. Libova s-a demonstrat că la femeile cu hepatită virală B, C, B+C, chiar și în cazul unui grad ușor al bolii, în 85% din cazuri au apărut disfuncții

menstruale, manifestate prin sângerări intermenstruale în 70% din cazuri, amenoree în 25%; restul de 5% au avut oligomenoree [216]. Deși incidența disfuncției menstruale după hepatita virală continuă să fie ridicată, aceste aspecte sunt puțin elucidate.

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,  $p=0,004$ ). În studiile lui I. Valkov a fost constatată apariția amenoreei ca urmare a dezechilibrului hormonilor sexuali la femeile cu leziuni hepatice severe de etiologie nevirală [175]. Amenoreea a fost observată cu un grad înalt la femeile cu diferită severitate a HCV de etiologie virală în cercetările efectuate de N. Wouk, T. Libova, T. Tatarciuk [190, 216, 230].

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% ÎÎ 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 pacientele din LB în 47,47% (95% ÎÎ 36,17-58,77%) cazuri și la cele cu hepatite mixte ( $\chi^2=39,89$ ; gl-9,  $p<0,001$ ). Deși la pacientele cu HCV B+C a fost atestată o durată normală a ciclului menstrual, acestea au avut cea mai lungă perioadă de sângerare, fost înregistrată la 57,79% (95% ÎÎ 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 ÎÎ 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. Din contra, la 13,55% (95% ÎÎ 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 ne semnificativă la femeile cu HCV C (18,18%). Perioadă normală a sângerărilor (de 3-6 zile) a

fost înregistrată la majoritatea pacientelor cu HCV C – 67,27% (95% ÎI 52,15-82,39%),  $\chi^2=30,167$ ; gl-6,  $p<0,001$ . Oligomenoree (95% ÎI 20,39±14,18%) și normomenoree (95% ÎI 59,21±10,15%) au fost înregistrate semnificativ statistic mai des la pacientele cu activitate minimală din LA ( $\chi^2=24,165$ ; gl-3,  $p<0,001$ ). Astfel, datele literaturii și cele obținute de noi subliniază încă o dată impactul gravității și activității hepatitei cronice asupra profunzimii disfuncției menstruale [80, 108, 216, 230].

Dintre manifestările clinice, necesită o atenție deosebită analiza cantitativă a sângerărilor menstruale în contingentul studiat. Rezultatele cercetării au evedențiat că mai mult de jumătate din paciente – 163 (50,94%; 95 % ÎI 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. În același timp, un număr destul de mare de femei, mai des din lotul LA (24,69%; 95% ÎI 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 pacientele cu HCV B+C (85,29%; 95% ÎI 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.

Prezintă interes rezultatele obținute în cadrul interviuării pacientelor referitor la dinamica dereglărilor ciclului menstrual și la perioada apariției acestora în opinia pacientelor. 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±12,17% și, respectiv, 50,91±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% IÎ 58,97-87,18%), comparative cu cele cu alte tipuri etiologice de HCV ( $\chi^2=39,912$ ; gl-9,  $p<0,001$ ). 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 [216, 230, 234].

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 [235]. Pe când modificările în concentrațiile de hormoni gonadotropi și steroidieni pot provoca anomalii ale ciclului menstrual, infertilitate și alte disfuncții [230]. De aceea, 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. De asemenea,



a fost efectuată analiza modificărilor profilului hormonal în funcție de dereglările ciclului menstrual prin metoda multifactorială cu regresie ANOVA.

Studierea 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 ( $F=0,216$ ;  $df=3$ ,  $p>0,05$ ). Rezultatele obținute în cadrul studiului coincid cu datele literaturii de specialitate [108, 216]. 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 ( $F=3,713$ ,  $p=0,001$ ).

Datele obținute sunt în deplină concordanță cu cele relatate în literatura de specialitate. După opinia lui V. Dumbrava, metabolismul hormonilor gonadotropi FSH și LH nu este studiat suficient. A fost stabilit că ambii hormoni circulă în sânge un timp îndelungat și se distribuie în ser neuniform: FSH se concentrează în fracțiile a1 și b2-globulinice, iar LH – în fracțiile albuminei și b2-globulinelor. Probabil că hormonii menționați se inactivează în ficat. În cazurile de acțiune toxică asupra ficatului, a fost demonstrată scăderea semnificativă a nivelului FSH [47]. Potrivit studiile lui A. Loghinov, selectivitatea înaltă prin care hipofiza secretă hormoni este determinată de complexitatea semnalelor neuromorale și se realizează în condițiile funcționării adecvate a sistemelor enzimactice ale ficatului. Acțiunea hormonilor gonadotropi are loc cu participarea receptorilor celulari specifici ai organelor-țintă și ai enzimei adenilatciclaza. Complexul AMPc – receptor activează procesele de fosforilare intracelulară. Hormonii sintetizați de glandele-țintă endocrine participă la reglarea sintezei hormonilor tropi prin mecanisme de feedback. Această legătură poate avea un punct de conexiune situat în hipofiză

sau la nivelul hipotalamusului și poate fi dereglată în patologia hepatică [108, 217]. 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. În literatura de specialitate există date ce denotă dependența dintre nivelurile LH și scăderea masei corporale a femeii în caz de persistență și acutizare a HCV [48]. Există date convingătoare ce demonstrează dependența LH de nivelul de stres al pacientei, condiționat de factori alimentari (dietă, anorexie), efort fizic sau psihoemoțional, provocând sindrom hipomenstrual ori amenoree secundară [203, 204]. Aparent, mecanisme patogenetice similare acționează și în studiul nostru, provocând o scădere a LH în cazurile de hepatită severă, astfel determinând perturbări suplimentare ale ciclului, în ciuda nivelului inițial normal de FSH și a condițiilor pentru creșterea foliculară și sinteza de estrogeni.

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 –  $534,13\pm 165,35$  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 ( $520,20\pm 170,56$  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 ( $F=3,396$ ;  $df=3$ ,  $p=0,018$ ). 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. Însă, putem constata cu certitudine niveluri crescute de prolactină, în paralel cu scăderea LH, la pacientele cu amenoree sau sindrom hipomenstrual pe fundalul evoluției active a hepatitei cronice, care provoacă aceste tulburări.

Probabil, nivelurile ridicate ale prolactinei au fost condiționate de acțiunea reciprocă a VH și a tulburării mecanismelor de metabolizare a hormonilor steroizi în țesutul ficatului afectat. Savanți din Siberia (Rusia) au demonstrat prezența dezechilibrului în sistemul hipofiză – ovare – ficat la bolnavii cu patologie hepatică, scăderea FSH și creșterea prolactinei în caz de hepatite cronice. Implicarea prolactinei în mecanismele reglării funcției excretorii a ficatului a fost demonstrată în cercetarea efectuată pe șobolani cu coleastăză experimentală. A fost constatată

influența prolactinei asupra vitezei fluxului bilei și a concentrației bilirubinei în bilă. Fenomenele descrise confirmă existența în organism a sistemului metabolic-funcțional integral, care cuprinde următoarele niveluri: hipotalamus – hipofiză – ovare – ficat. Totodată, se cunoaște că ficatul este organul central implicat în homeostaza colesterolului și a derivaților acestuia și, deoarece toți steroizii sexuali sunt derivații colesterolului, reglarea concentrației acestora în sânge este indiscutabil legată de funcția ficatului [233]. 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 [105].

Prezintă interes deosebit evaluarea hormonilor ovarieni în studiul patogenezei tulburărilor menstruale la pacientele cu HCV. La cercetarea funcțiilor ficatului au fost observate niveluri scăzute de colesterol în toate tipurile de HCV, alături de valori înalte ale bilirubinei directe, GGTP și transaminazelor. Conform datelor bibliografice, estrogenii și progesteronul natural, la fel ca și androgenii, sunt metabolizați în ficat prin conjugarea cu acidul glucuronic și cel sulfuric, după care aceste forme biologic inactive sunt eliminate din organism. Estrogenii conjugați sunt secretați în bilă și sunt eliminați prin intestin și urină [203, 224]. Patologia hepatică poate afecta acest mecanism, conducând la dezechilibru hormonal [207, 211]. 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  $156,5 \pm 128,02$  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 –  $119,91 \pm 38,32$  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 paciente, 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  $8,14 \pm 10,98$  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 [111, 122]. 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 pacientele 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 confirmă rolul de implicare a ficatului în procesele de reglare a nivelului hormonilor tiroidieni și a funcției acestora prin influența asupra axului hipotalamo-hipofizar-ovarian-uterin [88]. Multiple surse bibliografice raportează despre implicarea ficatului în modularea metabolismului hormonilor tiroidieni, participând la transformarea T4 în T3, la inactivarea T4 în rT3, transformarea rT3 în T3 și T2. Însă, ficatul participă nu doar la procesele de deiodinare, ci și la cele de conjugare, dezaminare, decarboxilare, cu implicarea diverselor sisteme enzimatice [4, 63, 104, 122]. Varietatea funcțiilor hepatice depășește metabolismul hormonilor tiroidieni, ficatul fiind implicat și în transportul hormonilor glandei tiroide, și în realizarea acțiunii lor la nivelul celulelor [82, 122].

La examenul ecografic al uterului, pe lângă dimensiunile uterine și ovariene în trei proiecții, au fost evaluate ecogenitatea și omogenitatea endometrului, sau eterogenitatea acestuia, precum și grosimea M-echo. S-a constatat o micșorare a M-echo, apreciată la a 13-a zi a ciclului

menstrual până la  $5,52 \pm 2,24$  la pacientele cu hepatită B, la  $5,13 \pm 1,76$  la cele cu hepatită C și la  $4,87 \pm 1,75$  la bolnavele cu forme mixte ale hepatitelor. Aceste date erau semnificativ modificate în comparație cu grupul de control, în care grosimea endometrului în această perioadă a fost de  $7,0 \pm 0,9$  mm. Hiperplazie a endometrului (M-echo  $>6,5$  mm) în I fază a CM a fost constatată la 25,63% din totalitatea pacientelor, fiind depistată la 22,37% femei din LA, fără diferență statistic semnificativă cu LB. Hiperplazia endometrului în faza II (M-echo  $>16$  mm) a fost depistată la  $3,75 \pm 10,75\%$  paciente, fiind întâlnită mai des în LB ( $\chi^2=7,704$ , gl-6,  $p=0,261$ ). Totuși, M-echo ce depășesc valorile normale mai des au fost constatate la pacientele cu HCV B+D și cele cu HCV B+C, în LB, favorizând apariția sindromului hipermenstrual până la meno-/metroragii (F-4,411, df-2,  $p=0,014$ ). 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 datele privind nivelul gonadotropinelor și al hormonilor ovarieni.

Astfel, rezultatele studiului prezent atestă dereglări grave ale tuturor funcțiilor hepatice la pacientele 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 paciente, 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.

În literatura de specialitate recentă există un număr mic de publicații privind starea sistemului reproducător la pacientele cu hepatită virală cronică, nu sunt suficiente informații despre managementul acestei categorii de paciente cu sângerare uterină anormală sau cu amenoree prelungită în timpul exacerbării procesului viral. De asemenea, nu există date privind principiile terapiei tulburărilor combinate ale sistemului de reproducere și ale insuficienței hepatice funcționale. Actualmente, contraceptivele orale combinate sau gestagenii sintetici, derivați ai testosteronului sau 19-nortestosteronului, recomandate pentru corectarea tulburărilor menstruale, au efecte secundare nedorite asupra sistemului de coagulare, agravând funcția hepatică deja afectată și accentuând sindromul colestatic [86, 85, 95]. În ceea ce privește disfuncțiile menstruale, trebuie subliniat faptul că ele sunt, într-o măsură mai mare sau mai mică, asociate cu tulburări ovulatorii, luteinice și de fertilitate. Bineînțeles, restabilirea și normalizarea

acestor dereglări ale ciclului menstrual trebuie să fie considerate un indicator sigur al remisiunii stabile a hepatitei.

În cadrul studiului a fost făcută o încercare de a corecta dereglările menstruale, asociate cu schimbări hormonale, la pacientele cu afectare a funcțiilor ficatului. S-a folosit un design de studiu paralel. Loturile s-au deosebit după metoda de tratament al dereglărilor funcției menstruale. Pacientelor din lotul I ( $L_1$ ) 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); lotul II ( $L_0$ ) a fost supus tratamentului tradițional cu hepatoprotectoare, îndreptat doar spre normalizarea funcțiilor hepatice, și a constituit lotul de control. Alegerea preparatului hormonal în lotul I a fost făcută în funcție de manifestările clinice ale disfuncției menstruale, datele studiilor de profil hormonal și rezultatele ecografiei pelviene. A fost elaborată o schemă de monitorizare dinamică, care a inclus înregistrarea parametrilor biochimici și hormoni la inițierea studiului, după trei și după șase luni de tratament. Analiza comparativă a rezultatelor terapiei a fost efectuată peste aceste intervale de timp în ambele loturi.

Aplicarea terapiei tradiționale cu hepatoprotectoare în lotul  $L_0$  ( $n=80$ ) a condus la restabilirea completă a funcției hepatice și timp de trei luni după tratament și am observat o dinamică pozitivă a parametrilor biochimici. Analiza corectării dereglărilor CM în acest lot a constatat restabilirea regularității CM la 40,00% femei, cu intervalul dintre cicluri în limitele fiziologice (24-34 de zile) la 27,5%, cu durata menstruației în limitele de 3-7 zile la 53,75%. Însă, doar 18,75%±19,75 din pacientele din  $L_0$  au declarat eliminări menstruale în volum normal, satisfăcător în opinia lor. Sindrom hipomenstrual a fost înregistrat la 33,75%, iar amenoree mai mult de trei luni – la 12,50%±20,50 femei din  $L_0$ , semnificativ mai mult în comparație cu  $L_1$  ( $\chi^2=90,882$ ,  $gl-6$ ,  $p<0,001$ ). Sindrom hipermenstrual a fost depistat la 53,75% paciente, cu prevalență semnificativă în comparație cu cele din  $L_1$  ( $\chi^2=90,858$ ,  $gl-6$ ,  $p<0,001$ ). Cu regret, acest tratament nu a condus la restabilirea CM normal bifazic la niciuna 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 endometrului. În ovare s-au evidențiat foliculi atretici, lipsa foliculului dominant. Concentrația gonadotropinelor peste trei luni de tratament hepatoprotector a rămas neschimbată și corespundea nivelului din grupul de control. S-a atestat 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, la cele cu hepatită C – 82.5±9.8 nmol/l, la bolnavele 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<sub>1.1</sub> (n=40). Acestea au prezentat fenomene de hiperestrogenism relativ pe fundalul unei hipoprogesteronemii pronunțate, de aceea corecția CM a avut loc cu progesteron bioidentific 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. La sfârșitul celor trei luni de tratament, la 95,0%, paciente s-a constatat o restabilire a regularității CM, dar cu un caracter anovulator la majoritatea femeilor, cu prevalență semnificativă în comparație cu lotul L<sub>0</sub> ( $\chi^2=41,001$ ; gl-2,  $p<0,001$ ). Prelungire a menstruației timp de 3-4 zile au declarat 32,50% paciente, la 65,0% durata menstruației a fost de 5-7 zile. Tulburări menstruale de tip hipomenoree au rămas la doar 10,00%±29,40 paciente cu forme mixte de hepatită. Sângerare normală în timpul menstruației, în volum satisfăcător, au avut 55,00%. Totuși, 37,50% din femei au prezentat acuze de menstruație abundentă, care le deranja, și la 10% au fost înregistrate menstruații îndelungate – de 8-9 zile. În total, peste trei luni de tratament hormonal, au fost satisfăcute de normalizarea ciclului menstrual după toți parametrii 45,0% femei din lotul L<sub>1.1</sub>, în comparație cu lotul L<sub>0</sub> ( $\chi^2=106,598$ , gl-2,  $p<0,001$ ). Eficacitatea tratamentului în acest lot a fost evaluată statistic în comparație din lotul L<sub>0</sub> și a constituit RR-0,055 cu 95% ÎI:0,014-0,213; reducerea riscului -94,47; reducerea riscului absolut 0,9; NNT-1,11.

Corecția tulburărilor ciclului menstrual în lotul L<sub>1.2</sub> a fost efectuată cu terapie hormonală bio-identifică de substituție ciclică, cu 17 $\beta$ -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 trei luni, iar 75% paciente – sindrom hipomenstrual. Nivelul bazal de estradiol era extrem de scăzut și a constituit în medie 70,3±6,7 nmol/l, fiind asociat unor indici critici de progesteron – 1,42±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 două ori mai mare decât cea normală și a constituit 586±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 urmare, producția insuficientă de progesteron provoacă lipsa unei transformări secretorii adecvate a endometrului [203, 220]. În aceste condiții, terapia indicată normalizează relația din sistemul hipotalamus-hipofiză-ovarian și, în consecință, favorizează foliculogeneza completă.

Efectul terapiei hormonale combinate, aplicate la pacientele din acest lot timp de trei luni, a fost observat la 75% din acestea. Ciclu menstrual regulat a fost atestat la 2/3 din paciente, restul au avut sângerări aciclice. Aproape jumătate din femei au raportat restabilirea intervalului dintre cicluri de 25-30 de zile, 37,50% au notat repetarea menstruației peste 30-35 de zile. Datele au fost statistic semnificative în comparație cu lotul L0 ( $\chi^2=92,385$ , gl-8,  $p<0,001$ ). Amenoreea s-a menținut la doar două paciente din acest sublot. Durata menstruațiilor de 2-3 zile a fost înregistrată la 55,0% paciente, semnificativ mai mult comparativ cu L0 ( $\chi^2=48,49$ , gl-8,  $p<0,001$ ), sindromul hipermenstrual a fost observat la 17,50%±28,15. Totuși, 32,50% din femei au menționat eliminări neînsemnate, uneori de culoare maronie, ce denotă restabilirea insuficientă a nivelului hormonal. Eficacitatea tratamentului în acest lot, în comparație cu lotul L0, a constituit RR-0,491 cu 95% ÎÎ: 0,386-0,624; reducerea riscului -50,91; reducerea riscului absolut 0,5; NNT-2,01.

Analiza rezultatelor tratamentului aplicat a fost efectuată peste șase luni în ambele loturi. Astfel, în L0 a scăzut frecvența sângerărilor aciclice și s-a atestat un ciclu menstrual regulat la 52,50% femei, semnificativ mai puțin decât în L1 ( $\chi^2=43,467$ ; gl-2,  $p<0,001$ ). Totuși, în L0 a fost înregistrat un CM cu interval de 35-40 de zile la 21,25%, ce denotă restabilirea funcțiilor hepatice și normalizarea relațiilor reciproce în axul hipofizar-ovarian-hepatic. În total, interval între cicluri în limitele fiziologice, de 24-35 de zile, a fost înregistrat la 32,5%±18,00 paciente din L0 vs 98,75±2,45% din L1 ( $\chi^2=93,389$ , gl-8,  $p<0,001$ ). La analiza cantitativă a eliminărilor menstruale, menstruații moderate au raportat 41,25% femei din L0, comparativ cu 97,5% din sublotul L1.1 și 95% din sublotul L1.2 ( $\chi^2=56,675$ ; gl-8,  $p<0,001$ ). Eliminări menstruale neînsemnate au menționat 11,25%±20,64 din L0 vs o singură pacientă din L1.2. Menstruații abundente au prezentat în continuare 47,5% paciente din L0. Dintre ele, 11 paciente au prezentat menoragii și două – metroragii recidivante, în total constituind 16,25%±20,05, cu semnificație statistică comparativ cu lotul L1 ( $\chi^2=107,192$ ; gl-14,  $p<0,001$ ). În total, 45% paciente din L0 au apreciat efectul ca „pozitiv” versus 97,5% din L1 ( $\chi^2=53,82$ , gl-2,  $p<0,001$ ). Evaluarea rezultatelor tratamentului hormonal în sublotul L1.1 a demonstrat eficiența didrogesteronului în corecția tulburărilor funcției menstruale la pacientele cu ciclu păstrat, dar scurtat ori cu oligomenoree, reducând frecvența DCM cu 97,5% în raport cu terapia tradițională cu hepatoprotectoare ( $\chi^2=31,360$ , df-1,  $p<0,001$ , RR=0,491; 95% ÎÎ 0,386-0,624; RR redus -50,91%, ARR-0,5, NNT-2,01). Efectul pozitiv al terapiei în L1.2, pe fundal de tratament hormonal combinat, a fost observat la 97,75% din paciente ( $\chi^2=31,360$ , df-1,  $p<0,001$ ; RR=0,49, 95% ÎÎ 0,386-0,624; RR redus -50,91%, ARR-0,51, NNT-2,0). Rezultatele obținute sugerează că, pe parcursul perioadei indicate, există o îmbunătățire treptată a funcției hepatice, cu



normalizarea funcției ovariene pe fundalul terapiei convenționale cu hepatoprotectoare. Un management adecvat a permis normalizarea ciclului menstrual și reglarea statutului hormonal fără utilizarea terapiei hormonale la  $45\% \pm 16,25$  din pacientele de vârstă reproductivă cu hepatită virală cronică de diferite tipuri etiologice, cu grad minim sau moderat 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 îndelungată. Alegerea metodei de corecție a dereglărilor menstruale depinde de gradul de activitate a hepatitei, de natura tulburărilor menstruale și de durata acestora pe fundalul bolii de bază.

Datele obținute în studiul clinic au fost comparate cu datele privind conținutul seric de hormoni, fiind evaluați în dinamică peste trei și peste șase luni după tratament toți hormonii din I fază a studiului. Rezultatele investigațiilor au fost comparate între loturi, fiind apreciată concordanța cu rezultatele USG a uterului și a ovarelor. Rezultatele evaluării progesteronului au evidențiat o creștere nesemnificativă până la media de  $14,99 \pm 10,04$  nmol/l în lotul  $L_0$  și până la  $18,92 \pm 6,25$  nmol/l în lotul  $L_1$  ( $F=16.5$ ,  $p<0.001$ ). De asemenea, tratamentul cu hepatoprotectoare a dus la normalizarea nivelurilor de estradiol în primele trei luni până la valori medii de  $161,25 \pm 83,35$  ng/l în  $L_0$  vs  $196,00 \pm 76,30$  ng/l în  $L_{1.1}$  și  $184,76 \pm 74,31$  ng/l în  $L_{1.2}$ , cu diferență statistic semnificativă între loturile  $L_0$  și  $L_1$  ( $F=2,487$ ,  $p=0,062$ ). După șase luni de tratament aplicat, au fost obținuți indici reprezentativi în lotul  $L_1$ , în care mediana a constituit: în subplotul  $L_{1.1}$  –  $228,69 \pm 61,17$  ng/l, în subplotul  $L_{1.2}$  –  $221,39 \pm 55,94$  ng/l, ajungând până la mediana valorilor la pacientele din lotul de control. Pe lângă hormonii ovarieni, au fost studiate și modificările hormonilor gonadotropi, mai ales că fenomenul de feedback a fost utilizat în aplicarea terapiei hormonale. Pe parcursul tratamentului timp de șase luni nu a fost depistată o deviație statistic semnificativă în modificarea valorilor de FSH în perioadele respective ( $F=2,008$ ,  $p=0,145$ ). Nu există corelație între modificarea valorilor de FSH și tratamentul aplicat ( $F=1,229$ ,  $p=0,296$ ). În același timp, au fost observate modificări semnificative pe parcursul tratamentului în valorile LH. După șase luni de tratament, indicii în  $L_1$  au prezentat o dinamică semnificativă de creștere a valorilor, constituind în medie  $7,91 \pm 2,46$  UI/l în  $L_{1.1}$  și  $8,06 \pm 2,42$  UI/l în  $L_{1.2}$ . 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 mai semnificative au fost observate în nivelul prolactinei pe parcursul tratamentului indicat în toate loturile de studiu. Astfel, peste șase luni de tratament au fost înregistrate niveluri ale prolactinei aproape de intervalele 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<sub>1.2</sub>. Indicii obținuți în L<sub>0</sub> după tratamentul cu hepatoprotectoare au avut o tendință similară de normalizare aproape de valorile fiziologice, constituind în medie  $412,80 \pm 81,32$  mUI/ml. O dinamică pozitivă a fost observată de asemenea în datele ecografice pelviene. A fost evidențiată o tendință de creștere a grosimii endometriale în faza foliculară târzie. În toate grupurile de femei studiate, în ovare a fost depistată maturarea foliculului dominant.

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 o tendință de creștere la inițierea terapiei, dar a revenit la valorile inițiale după administrarea hepatoprotectoarelor timp de trei 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 literatură. Analiza individuală a pacientelor la care nu s-a observat niciun efect în urma terapiei hormonale corective, a evidențiat progresarea bolii de bază, replicare virală, creșterea transaminazelor, ceea ce sugerează necesitatea unei terapii antivirale specifice pentru a compensa boala de bază.

Așadar, rezultatele studiului nostru complex, realizat pe un amplu material clinic cu utilizarea metodelor contemporane de diagnostic, demonstrează că dereglările menstruale înregistrate și prezentate în cadrul cercetării au o gamă largă de manifestări clinice referitoare la tulburările 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 axul hipotalamo-hipofizar-ovarian-hepatic 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.

Cercetările efectuate au evidențiat particularitățile manifestărilor acestor modificări, dependența naturii acestor tulburări de tipul etiologic al hepatitei virale, precum și de gradul de activitate a acesteia. Analiza corelațiilor dintre modificările profilului hormonal în funcție de tipul etiologic și gradul de activitate al HCV a făcut posibilă înțelegerea mecanismelor patologice care se desfășoară în organismul feminin pe fundal de persistență îndelungată a hepatitei virale, provocând procese disfuncționale în sistemul reproducător. Înțelegerea acestor relații și mecanisme reprezintă un aspect important în alegerea corectă a tacticii de conduită a

femeilor de vârstă reproductivă cu dereglări ale funcției menstruale și fertile pe fundal de HCV. Pentru corectarea tulburărilor de ciclu menstrual, asociate cu afectarea funcțiilor ficatului, precum și pentru restabilirea nivelului hormonal fiziologic caracteristic pentru ciclul fertil, a fost implementată metoda actualizată de tratament bioidentific de substituție hormonală. Avantajul metodei propuse constă 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, dar în același timp ajută la refacerea echilibrului natural al hormonilor în organism.

Valoarea practică a studiului constă în elaborarea managementului optim pentru corecția dereglărilor menstruale la pacientele cu patologie hepatică cronică de etiologie virală, orientat spre restabilirea funcției de reproducere și ridicarea calității vieții pentru acest grup de paciente, instrument ce completează cunoștințele medicilor ginecologi care activează la toate nivelele sistemului de sănătate referitor la conduita acestor ginecopate.

## 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±128,02 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±10,98 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 interacțiune 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 cu 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 ( $\chi^2$  -31.36, df-1,  $p<0,001$ , RR=0,49 (95% ÎI 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 ( $\chi^2$  -31.36, df-1,  $p<0,001$ ; RR=0,49 (95% ÎI 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% ÎI 28,75-61,25).

6. Problema științifică importantă soluționată în lucrare vizează elucidarea interrelațiilor strânse între tulburările ciclului menstrual, modificărilor profilului hormonal în funcție de gradul de severitate afecțiunilor hepatice cronice virale la femeile de vârstă reproductivă, 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 (anexa 17).

## 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.
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 în evaluarea stării și reabilitarea modificărilor patologice ale sistemului reproductiv. Pentru evaluarea funcției ficatului la pacientele 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. Pacientele 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 dereglării ciclului menstrual la pacientele cu amenoree de diferită durată trebuie efectuată cu combinația 17 $\beta$  estradiol - 2 mg (28 zile) cu didrogesteron 20 mg din a 15-a zi de tratament timp de 14 zile în regim ciclic (preparatul combinat Femoston 2/10<sup>®</sup>, cu adăugarea a 10 mg suplimentare de didrogesteron (Duphaston<sup>®</sup>) din a 15-a până în a 26-a zi a ciclului pe fundal de hepatoprotectoare (UDCA). În aceste condiții, indicarea unei terapii hormonale ciclice cu Estradiol bio-identic (din prima zi a ciclului condiționat) cu adăugarea bioprogesterinului 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. AASLD Practice Guidance: Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B. In: *Hepatology*, 2018; 67(4): 1560-1598.
2. ALVERGNE, A., TABOR, V. Is Female Health Cyclical? Evolutionary Perspectives on Menstruation. In: *Trends Ecol Evol*. 2018; 33(6): 399-414.
3. ANDRIEȘ, L., OLINESCU, L. *Compendiu de imunologie fundamentală*. Chișinău: Știința, 1992. 476 p.
4. ANDRIUȚA, C. *Tabloul clinic și diagnosticul hepatitelor virale*. Chișinău, 1999. 22 p.
5. ANTONELLI, A., FERRI, C., FALLAHI, P., et al. Thyroid Disorders in Chronic Hepatitis C Virus Infection. In: *Thyroid*. Off. J. Am. Thyroid. Assoc. 2006; 16(5): 63–572.
6. ARRESE, M., PIZARRO, M., SOLIS, N., KOENIG, C., ACCATINO, L. Enhanced biliary excretion of canalicular membrane enzymes in ethynylestradiol-induced cholestasis. Effects of ursodeoxycholic acid administration. In: *Biochem. Pharmacol.* 1995; 50 :1223–1232. Disponibil: doi: 10.1016/0006-2952(95)00262-X. DOI - PubMed
7. AYDIN, B., WINTERS, S. Sex Hormone-Binding Globulin in Children and Adolescents. In: *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2016; 8(1): 1-12. PMID: 26761949; PMCID: PMC4805039. Disponibil: doi: 10.4274/jcrpe.2764
8. BABIUC, C., DUMBRAVA, V. *Medicina internă. Gastroenterologie. Hepatologie. Reumatologie*. 2009, Chișinău: Tipografia Centrală, vol II, ed. a 2-a. 748 p. ISBN 978-9975-915-64-9.
9. BADEA, D., SFREDEL, V. *Homeostazia sângelui*. Editura Medicală Universitară Craiova. 2003: 217-233.
10. BAJAJ, J., O'LEARY, J., LAI, J., et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Clinical Guidelines. In: *American Journal of Gastroenterology*. 2022; 117(2): 225-252. Disponibil: DOI: 10.14309/ajg.0000000000001595
11. BARROS, R., GUSTAFSSON, J. Estrogen receptors and the metabolic network. In: *Cell. Metab.* 2011; 14(3): 289-99. PMID: 21907136. Disponibil: doi: 10.1016/j.cmet.2011.08.005
12. 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
13. BELL, H., RAKNERUD, N., FALCH, J., HAUG, E. Inappropriately low levels of gonadotrophins in amenorrhoeic women with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. In: *Eur. J. Endocrinol.* 1995; 132(4): 444-449. PMID: 7711882. Disponibil: doi: 10.1530/eje.0.1320444
14. BELONGIA, E., COSTA, J., GAREEN, I., et al. NIH consensus development statement on management of hepatitis B. In: *NIH Consens State Sci. Statements*. 2008; 25(2): 1-29. PMID: 18949020.
15. BIRZNIECE, V. Hepatic actions of androgens in the regulation of metabolism. In: *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2018; 25(3): 201-208. PMID: 29373481. Disponibil: doi: 10.1097/MED.0000000000000405
16. 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.

17. 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
18. BOSE, S., SHRIVASTAVA, S., MEYER, K., RAY, R., RAY, R. Hepatitis C virus activates the mTOR/S6K1 signaling pathway in inhibiting IRS-1 function for insulin resistance. In: *J. Virol.* 2012; 86(11): 6315-6322. Disponibil: doi: 10.1128/JVI.00050-12
19. 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
20. BRADLEY, L., GUEYE, N. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214(1): 31-44. PMID: 26254516. Disponibil: doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.044
21. BULIGESCU, L. *Tratat de hepatogastroenterologie*. București. Vol. II. 1999. 991 p.
22. BURTIS, C., ASHWOOD, E., BRUNS, D. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. Elsevier Health Sciences, 2012.
23. 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
24. Centers for Disease Control and Prevention. *Testing recommendations for hepatitis C virus infection*. Disponibil: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/guidelinesc.htm>
25. Centers for Disease Control and Prevention. *Viral Hepatitis Surveillance*. United States, 2017. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2019. Disponibil: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2017-surveillance/index.htm>
26. CERNEȚCHI, O., SÂRBU, Z., TABUICA, U. ș.a. *Ginecologie endocrinologică*. Chișinău: F.E.-P Tipografia Centrală, 2022. 506 p. ISBN 978-5-88554-112-1.
27. CHIRVAS, E., LUPAȘCO, I., DUMBRAVA, VT., TARAN, N., HAREA, G., VENGHER, I. *Lipid profile in patients with chronic viral B infection*. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", 2020.
28. CHUNG RAYMOND, T., GHANY MARC, G., et al. Hepatitis C Guidance. 2018 Update: AASLD-IDS Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *CID* 2018;67 (15 November). In: *Clinical Infectious Diseases®*. 2018; 67(10): 1477–1492. Disponibil: [www.HCVGuidelines.org](http://www.HCVGuidelines.org)
29. CODES, L., ASSELAH, T., CAZALS-HATEM, D., et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. In: *Gut.* 2007; 56(3): 390–395. Disponibil: doi: 10.1136/gut.2006.101931 DOI - PMC - PubMed
30. CODES, L., MATOS, L., PARANA, R. Chronic hepatitis C and fibrosis: Evidences for possible estrogen benefits. In: *Braz. J. Infect. Dis.* 2007; 11: 371–374. Disponibil: doi: 10.1590/S1413-86702007000300014 - DOI - PubMed
31. COLOMBO, M., DE FRANCHIS, M., MONDELLI, M. EASL. Clinical practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. In: *J. Hepatology*, 2009; 50: 16.



32. CUI, J., SHEN, Y., LI, R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: From periphery to brain. In: *Trends Mol. Med.* 2013; 19: 197–209. Disponibil: doi: 10.1016/j.molmed.2012.12.007 - DOI - PMC - PubMed
33. CUTIER, N. *How Hepatitis C can affect a Patient Sex Life.* 2007. Disponibil: [http://www.hepatitis-central.com/mt/archives/2007/03/how\\_hepatitis\\_c.html](http://www.hepatitis-central.com/mt/archives/2007/03/how_hepatitis_c.html)
34. DAHIYA, M., HUSSAINI, T., YOSHIDA, E. The revolutionary changes in hepatitis C treatment: A concise review. In: *BC Medical Journal.* 2019; 61(2): 72-77. Disponibil: [bcmj.org](http://bcmj.org)
35. DELIGEOROGLOU, E., CREATSAS, G. Menstrual disorders. In: *Endocr. Dev.* 2012; 22: 160-170. PMID: 22846527. Disponibil: doi: 10.1159/000331697.
36. DELLA TORRE, S. Beyond the X Factor: Relevance of Sex Hormones in NAFLD Pathophysiology. In: *Cells.* 2021; 10(9): 2502. PMID: 34572151; PMCID: PMC8470830. Disponibil: doi: 10.3390/cells10092502
37. DI MARTINO, V., LEBRAY, P., MYERS, R., et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. In: *Hepatology.* 2004; 40(6): 1426-1433. PMID: 15565616. Disponibil: doi: 10.1002/hep.20463
38. DI STASI, V., MASEROLI, E., RASTRELLI, G., et al. SHBG as a Marker of NAFLD and Metabolic Impairments in Women Referred for Oligomenorrhea and/or Hirsutism and in Women With Sexual Dysfunction. In: *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021; 12: 641446. PMID: 33854482; PMCID: PMC8040974. Disponibil: doi: 10.3389/fendo.2021.641446
39. DOUGLAS, T., DIETERICH, J., et al. A Simplified Algorithm for the Management of Hepatitis C Infection. In: *Gastroenterology & Hepatology.* 2019; 15(Issue 5) Suppl. 3.
40. DOWN, R., WHITING, M., WATTS, J., JONES, W. Effect of synthetic oestrogens and progestagens in oral contraceptives on bile lipid composition. In: *Gut.* 1983; 24: 253–259. Disponibil: doi: 10.1136/gut.24.3.253 - DOI - PMC - PubMed
41. DUMBRAVA, V., COBÎLTEAN, L., PROCA, N. Coagulopatii la pacienții cu patologii hepatice. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2015; 1(58).
42. DUMBRAVA, V., LUPAȘCO, I., ROMANCIUC, I. *Bolile ficatului: scheme și tabele.* Chișinău: Hepateg, 2003. 329 p.
43. DUMBRAVA, V. *Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național.* Chișinău, 2005. 334 p.
44. DUMBRAVA, V., LUPAȘCO, I., BERLIBA, E. *Bazele hepatologiei.* Vol. I. Chișinău: Tipografia Sirius, 2010. 400 p. ISBN 978-9975-9896-5-7.
45. DUMBRAVA, V., LUPAȘCO, I., BERLIBA, E. *Bazele hepatologiei.* Vol. II. Chișinău: Tipografia Sirius, 2010. 416 p. ISBN 978-9975-9896-7-1.
46. DUMBRAVA, V., LUPAȘCO, I., ȚURCAN, S., HAREA, G. Hepatita cronică virală C și steatoza hepatică. In: *Curierul Medical.* 2010; 317(5): 7-9.
47. DUMBRAVA, V., LUPAȘCO, I., MAZUR, M., ȚURCAN, A. *Ficatul și medicamentele.* Chișinău, 2004. 90 p.
48. DUMBRAVA, V., LUPAȘCO, I., VENGER, I., BEREZOVSICAIA, E. *Ficatul și hormonii: de la mecanismele esențiale până la manifestările clinice și extrahepatice.* Chișinău: Editura CEP “Medicina”, 2016. 203 p.

49. DUMBRAVA, V., PROCA, N., LUPAȘCO, I., HAREA, G. Patologia hepatică și cea gastrointestinală – probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2013; 50(5): 7-12.
50. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. In: *Journal of Hepatology*, 2017; 57: 167–185.
51. EASL Clinical Practice Guidelines: Recommendations on Treatment of Hepatitis C. In: *J. Hepatol.* 2018; 69(2): 461-511.
52. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. In: *J. Hepatol.* 2015; 63(1): 237-264.
53. ELISE, J., ANOUK, M., PETER, G., et al. Viral Hepatitis C Therapy: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations: A 2019 Update. In: *Clinical Pharmacokinetics*. 2019; 58: 1237–1263. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00774-0>
54. ESCOBAR, E., SHIMIZU, I., YASUDA, M. Inhibition of hepatofibrogenesis by estradiol. In: *Gastroenterology*. 1997; 112: A1261.
55. ESTEBAN, J., SAULEDA, S., QUER, J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. In: *J. Hepatology*, 2008; 48: 148-162.
56. European Association for the Study of the Liver Electronic address eee, Clinical Practice Guidelines Panel C, representative EGB, Panel m EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. In: *J. Hepatol.* 2020; 73: 1170–1218. PubMed
57. *Evaluation, Staging, and Monitoring of Chronic Hepatitis C Overview*. Disponibil: <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring>
58. FATTOVICH, G., BORTOLOTTI, F., DONATO, F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. In: *J. Hepatol.* 2008; 48(2): 335–352. Disponibil: doi: 10.1016/j.jhep.2007.11.01
59. FERRAIOLI, G., GIOVANNA, V., WONG, V., CASTERA, L., et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. In: *Ultrasound in Med. and Biol.*, 2018; 44(12): 2419-2440. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.008>
60. FORDE, K., REDDY, K. Hormones: a potential explanation for differences in response rates to therapy for chronic hepatitis C infection. In: *Gastroenterology*. 2011; 140(3): 776-779. PMID: 21262187. Disponibil: doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.023
61. FORYST-LUDWIG, A., KINTSCHER, U. Metabolic impact of estrogen signalling through ERalpha and ERbeta. In: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010; 122(1-3): 74-81. PMID: 20599505. Disponibil: doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.06.012
62. FOX, H., BOND, B., PARSLOW, T. Estrogen regulates the IFN-gamma promoter. In: *J. Immunol.* 1991; 146: 4362–4367. - PubMed
63. GARG, M., PURI, P., BRAR, K., et al. Assessment of thyroid and gonadal function in liver diseases. In: *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2015; 19: 89–94.
64. GRISHKOVSKAYA, I., AVVAKUMOV, G., HAMMOND, G. Steroid Ligands Bind Human Sex Hormone-binding Globulin in Specific Orientations and Produce Distinct Changes in Protein Conformation. In: *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (35): 32086–32093. Disponibil: doi: 10.1074/jbc.M203999200. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)70068-2/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)70068-2/pdf)

65. GHELIMICI, T., LUPAȘCO, I., DUMBRAVA, V., et al. Some indicators of liver metabolism in patients with chronic viral hepatitis. In: *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 2021; 30 (S1): 68-68.
66. GHELIMICI, T., LUPAȘCO, I., DUMBRAVA, V., TARAN, N. Hepatitele cronice virale mixte. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2015; 61(4): 36-39.
67. GIBSON, D., SIMITSIDELLIS, I., COLLINS, F., SAUNDERS, P. Endometrial Intracrinology: Oestrogens, Androgens and Endometrial Disorders. In: *Int J Mol Sci*. 2018; 19(10):3276. PMID: 30360364; PMCID: PMC6214123. Disponibil: doi: 10.3390/ijms19103276.
68. GONZALES, C., BACCHETTI, P., KHALILI, M. Impact of gender and menopausal status on metabolic parameters in chronic hepatitis C infection. In: *J. Viral Hepat*. 2016; 23(3): 232-239. PMID: 26554398; PMCID: PMC4809676. Disponibil: doi: 10.1111/jvh.12487
69. GREG, KELLY. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. In: *Atern. Med. Rev.*, 2000; 5(4): 306- 333. PMID: 10956378
70. 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
71. GROSSMANN, M., WIERMAN, M., ANGUS, P., HANDELSMAN, D. Reproductive Endocrinology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: *Endocr. Rev*. 2019; 40(2): 417-446. PMID: 30500887. Disponibil: doi: 10.1210/er.2018-00158
72. HÄGGSTRÖM, M., HEILMAN, J. Diagram of the pathways of human steroidogenesis. In: *WikiJournal of Medicine*. 2014, 1 (1). Disponibil: doi: 10.15347/wjm/2014.005
73. HAMMOND, G. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. In: *J. Endocrinol*. 2016; 230(1): R13-25. PMID: 27113851; PMCID: PMC5064763. Disponibil: doi: 10.1530/JOE-16-0070
74. HĂULICĂ, I. Fiziologie umană. București: Ed. Medicală, 1996.
75. *Hepatitis delta. Fact sheet*. Geneva: World Health Organization; July 2016. Disponibil: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/hepatitis-d/en/>
76. IAVARONE, M., LAMPERTICO, P., SELETTI, C., et al. The clinical and pathogenetic significance of estrogen receptor-beta expression in chronic liver diseases and liver carcinoma. In: *Cancer*. 2003; 98: 529–534. Disponibil: doi: 10.1002/cncr.11528 - DOI - PubMed
77. ISOLA, J., KO, S., OCAÑAS, S., STOUT, M. Role of Estrogen Receptor  $\alpha$  in Aging and Chronic Disease. In: *Adv. Geriatr. Med. Res*. 2023; 5(2): e230005. PMID: 37425648; PMCID: PMC10327608. Disponibil: doi: 10.20900/agmr20230005
78. ITO, K., SJÖSTEDT, N., BROUWER, K. Mechanistic Modeling of the Hepatic Disposition of Estradiol-17 $\beta$ -Glucuronide in Sandwich-Cultured Human Hepatocytes. In: *Drug Metab. Dispos*. 2020; 48(2): 116-122. PMID: 31744810; PMCID: PMC6978695. Disponibil: doi: 10.1124/dmd.119.088898
79. IYER, J., KALRA, M., KAUL, A., PAYTON, M., KAUL, R. Estrogen receptor expression in chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma pathogenesis. In: *World J. Gastroenterol*. 2017; 23: 6802–6816. Disponibil: doi: 10.3748/wjg.v23.i37.6802 - DOI - PMC - PubMed

80. JABIRY-ZIENIEWICZ, Z., KAMINSKI, P., BOBROWSKA, K., et al. Menstrual function in female liver transplant recipients of reproductive age. In: *Transplant Proc.* 2009; 41(5): 1735-1739. PMID: 19545718. Disponibil: doi: 10.1016/j.transproceed.2009.03.073
81. JADALI, Z. Autoimmune thyroid disorders in hepatitis C virus infection: Effect of interferon therapy. In: *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013; 17: 69–75.
82. KALK, W., KEW, M., DANILEWITZ, M., et al. Thyroxine Binding Globulin and Thyroid Function Tests in Patients with Hepatocellular Carcinoma. In: *Hepatology.* 2007; 2: 72S–76S.
83. KALRA, S., BHATTACHARYA, S., RAWAL, P. Hepatocrinology. In: *Med. Sci. (Basel).* 2021; 9(2): 39. PMID: 34205986; PMCID: PMC8293374. Disponibil: doi: 10.3390/medsci9020039 .
84. 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
85. KAPP, N. WHO provider brief on hormonal contraception and liver disease. In: *Contraception.* 2009; 80(4): 325–326.
86. KAPP, N., TILLEY, I., CURTIS, K. The effects of hormonal contraceptive use among women with viral hepatitis or cirrhosis of the liver: a systematic review. In: *Contraception.* 2009; 80(4): 381–386.
87. KARAGIANNIS, A., HARSONLIS, F. Gonadial dysfunction in systemic diseases. In: *European J. of Endocrinology,* 2005; 152(4): 501-513.
88. KELLY, J., VANKRIEKEN, L. Sex Hormone Binding Globulin and the Assessment of Androgen Status. Eur. Eng. Diagnostic Products Corporation 1997. Disponibil: <http://www.dpcweb.com/documents/news&views/spring00/techreports/zb170-b.pdf>
89. 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
90. KUNTZ, E., KUNTZ, H. *Hepatology: Principles and Practice.* 2nd ed. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer Medizin Verlag. 2006. 906 p.
91. 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
92. KWO, P., COHEN, S., LIM, J. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. In: *Official Journal of the American College of Gastroenterology.* 2017; 112(1): 18-35. Disponibil: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/01000/ACG=Clinical\\_Guideline\\_Evaluation\\_of\\_Abnormal.13.aspx?context=FeaturedArticles&collectionId=2](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/01000/ACG=Clinical_Guideline_Evaluation_of_Abnormal.13.aspx?context=FeaturedArticles&collectionId=2)
93. LAVANCHY, D. The global Burden of hepatitis C. In: *Liver International,* 2009; 29s1: 74-78.
94. LAHITA, R., SCHAEFER, R., BRADLOW, H., KREEK, M. Clues to understanding the oxidation of estradiol in humans: effects of acute infectious hepatitis, autoimmune hepatitis, and chronic liver disease. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009; 1155: 242-51. PMID: 19250211; Disponibil: doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04359.x

95. LAMMERT, C., BJORNSSON, E., NIKLASSON, A., CHALASANI, N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse effects. In: *Hepatology*. 2010; 51(2): 615–620.
96. 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
97. LEEMANS, W., JANSSEN, H., DE MAN, R. Future perspectives for the management of chronic hepatitis B. In: *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(18): 2554–2567. - PMC - PubMed
98. LEISE, M., POTERUCHA, J., TALWALKAR, J. Drug-induced liver injury. In: *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89(1): 95–106.
99. LIM, J., FLAMM, S., SINGH, S., FALCK-YTTER, Y. Clinical Guidelines Committee of the American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. In: *Gastroenterology*. 2017; 152(6): 1536-1543.
100. LOK, A., MCMAHON, B. Chronic hepatitis B. In: *Hepatology*. 2007; 45(2): 507–539. Disponibil: doi: 10.1002/hep.21513 - DOI - PubMed
101. LONARDO, A., MANTOVANI, A., LUGARI, S., TARGHER, G. NAFLD in Some Common Endocrine Diseases: Prevalence, Pathophysiology, and Principles of Diagnosis and Management. In: *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 2841.
102. LORIA, P., CARULLI, L., BERTOLOTTI, M., LONARDO, A. Endocrine and liver interaction: The role of endocrine pathways in NASH. In: *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 6: 236–247. Disponibil: doi: 10.1038/nrgastro.2009.33 - DOI - PubMed
103. LUPAȘCO, I., DUMBRAVA, V., ȚURCAN, S. ș.a. Bolile cronice difuze ale ficatului și sindromul de citoliză: o investigație profilactică a populației RM. In: *Curierul Medical*. 2012; 327(3): 230-233.
104. LUPAȘCO, I. Aspecte de diagnostic al hepatitelor cronice și bolilor cronice difuze ale ficatului, determinate prin examenul profilactic al populației sănătoase. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2014; 56(5): 49-55.
105. LUPASCO, I. Bolile cronice difuze ale ficatului și hormonii sexuali. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2011; 31(3): 240-244.
106. LUPASCO, I., CHIRVAS, E. Manifestări extrahepatice ale infecției hepatice virale B. In: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Ediția a XI-a. 2010; 3: 168-175.
107. LUPASCO, I. Chronic hepatitis B and hormones of the pituitary adrenal system, In: *Psychologische Medizin*, 2014.
108. LUPASCO, I., DUMBRAVA, V., VENGHER, I., BEREZOVSCAIA, E. Gonadotropin hormones in chronic hepatitis. In: *Journal of Psychosomatic Research*. 2015; 6(78): 612.
109. LUPASCO, I. Hepatita cronică virală B și statutul tiroidian. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2013; 50(5): 132-136,
110. LUPASCO, I. Hepatita cronică virală C și sarcina. In: *Curierul Medical*. 2010; 318(6): 64-68.
111. LUPASCO, I. Hepatita cronică virală C și starea funcțională a glandei tiroide. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2011; 31(3): 234-237.

112. LUPASCO, I. Ursofalk în tratamentul complex antiviral al hepatitelor virale C. In: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Ediția V 2. 2004: 341-346.
113. LUPAȘCO, I. Diagnosticul hepatitelor cronice și altor forme de boli cronice difuze ale ficatului, determinate prin examen profilactic al populației sănătoase. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2014; 56(5): 56-63.
114. LUPAȘCO, I., DUMBRAVA, V., GHELIMICI, T. ș.a. Bolile cronice difuze ale ficatului – manifestări extrahepatice la nivel adenohipofizar, hormonii foliculostimulant și luteinizant. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2015; 61(4): 32-36.
115. LUPAȘCO, I., DUMBRAVA, V., BEREZOVSCAIA, E. Rolul gonadotropinelor în organismul uman și particularitățile metabolismului lor la pacienți cu patologia ficatului (Revista literaturii). In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015; 46(1): 44-48.
116. LUPAȘCO, I., DUMBRAVA, V., HAREA, G., ș.a. Sindromul metabolic și steatoza hepatică. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016; 68(4): 60-65.
117. LUPAȘCO, I., DUMBRAVA, V., ROMANCIUC, I., TARAN, N. Prolactin kinetics in patients with chronic hepatitis B. In: *Hepatology International. Materials of 24th conference of APASL*. Istanbul, 2015.
118. LUPAȘCO, I., DUMBRAVA, V., TOFAN-SCUTARU, L. ș.a. Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală C la adult. Protocol Clinic Național. In: *Materialele Conferinței Naționale de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională*. Arta Medica, 2016.
119. LUPAȘCO, I. *Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului*. Chișinău: T. Ericon. 2014. 328 p.
120. LUPAȘCO, I. *Hepatitele cronice virale B și C la adulți (factorii de risc, particularitățile clinicoevolutive, hormonal-metabolice, imunologice și optimizarea metodelor de tratament)*: rez. tz. doc. hab. șt. med. Chișinău, 2017. 49 p.
121. 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
122. MALIK, R., HODGSON, H. The relationship between the thyroid gland and the liver. In: *Quart. J. Med.*, 2002; 95(9): 559-569.
123. MARCELLIN, P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. In: *Liver Internat*. 2009; 29: 1-8.
124. MAZUR, M., REVENCO, V., CIOCANU, M., et al. *Prevention and control of non-communicable disease in Republic of Moldova*. Chișinău, 2009. 44 p.
125. MILCU, ȘT.-M., VAISLER, L., COSTINER, E. *Ficatul și hormonii*. București: Ed. Medicală, 1967. 372 p.
126. MOȘIN, V. *Dereglările ciclului menstrual*. Chișinău: Ed. Lexon-Prim, 2015. 308p. ISBN 978-9975-3079-9-4.
127. MUNRO, M., CRITCHLEY, H., FRASER, I. FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. In: *J Gynaecol Obstet*. 2018; 143(3):393-408. Disponibil: doi: 10.1002/ijgo.12666.

128. NEONG, S., BILLINGTON, E., CONGLY, S. Sexual Dysfunction and Sex Hormone Abnormalities in Patients with Cirrhosis: Review of Pathogenesis and Management. In: *Hepatology*. 2018; 69: 2683–2695.
129. NGUYEN, H., MOLLISON, L., TAYLOR, T., CHUBB, S., YEAP, B. Chronic hepatitis C infection and sex hormone levels: effect of disease severity and recombinant interferon-alpha therapy. In: *Intern. Med. J.* 2006; 36(6): 362-366. PMID: 16732861. Disponibil: doi: 10.1111/j.1445-5994.2006.01093.x
130. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. In: *NIH Consens State Sci. Statements*. 2002; 19(3): 1-46. PMID: 14768714.
131. NISHIDA, N., ARIZUMI, T., HAYAISHI, S., et al. Gender differences in the livers of patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C infection. In: *Dig. Dis.* 2012; 30: 547–553. - PubMed
132. PALHA, J. Transthyretin as a Thyroid Hormone Carrier: Function Revisited. In: *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002; 40: 1292–1300.
133. PALMISANO, B., ZHU, L., STAFFORD, J. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. In: *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 1043: 227-256. PMID: 29224098; PMCID: PMC5763482. Disponibil: doi: 10.1007/978-3-319-70178-3\_12
134. PASQUALI, R., VICENNATI, V., BERTAZZO, D., et al. Determinants of sex hormone-binding globulin blood concentrations in premenopausal and postmenopausal women with different estrogen status. Virgilio-Menopause-Health Group. In: *Metabolism*. 1997; 46(1): 5-9. PMID: 9005961. Disponibil: doi: 10.1016/s0026-0495(97)90159-1
135. PELLEGRINI, M., PALLOTTINI, V., MARIN, R., MARINO, M. Role of the sex hormone estrogen in the prevention of lipid disorder. In: *Curr. Med. Chem.* 2014; 21: 2734–2742. - PubMed
136. PESCHEL, G., GRIMM, J., MÜLLER, M., et al. Sex-specific changes in triglyceride profiles in liver cirrhosis and hepatitis C virus infection. In: *Lipids Health Dis.* 2022; 21(1): 106. PMID: 36280840; Disponibil: doi: 10.1186/s12944-022-01715-w
137. PIANTANIDA, E., IPPOLITO, S., GALLO, D., et al. The interplay between thyroid and liver: Implications for clinical practice. In: *J. Endocrinol. Investig.* 2020; 43: 885–899.
138. PIMSTONE, B., EPSTEIN, S., HAMILTON, S.M., LEROITH, D., HENDRICKS, S. Metabolic clearance and plasma half disappearance time of exogenous gonadotropin releasing hormone in normal subjects and in patients with liver disease and chronic renal failure. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977; 44(2): 356-360.
139. PINTEA, V. *Hepatitele virale acute și cronice (etiologie, epidemiologie, patogenie, tabloul clinic, diagnostic, tratament și profilaxie)*. Chișinău, 2014. 260 p.
140. PONNATAPURA, J., KIELAR, A., BURKE, L., et al. Hepatic complications of oral contraceptive pills and estrogen on MRI: Controversies and update - Adenoma and beyond. In: *Magn. Reson. Imaging*. 2019; 60: 110–121.
141. PORTER, L., ELM, M., VAN THIEL, D., EAGON, P. Hepatic estrogen receptor in human liver disease. In: *Gastroenterology*. 1987; 92: 735–745. Disponibil: doi: 10.1016/0016-5085(87)90026-6 - DOI - PubMed
142. PRISACARI, V., PARASCHIV, A., SPÎNU, C. ș.a. *Hepatitele virale parenterale și cirozele hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul. Ghid*. Chișinău, 2013.

143. Protocol clinic național *Hepatita cronică cu virusul hepatitei C la adult*, nr. 1503 din 31.12.2019.
144. Protocol clinic național *Hepatita cronică cu virusul Hepatitei B cu sau fără antigen Delta la adult*, nr. 663 din 12.07.2021.
145. QU, X., DONNELLY, R. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) as an Early Biomarker and Therapeutic Target in Polycystic Ovary Syndrome. In: *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(21): 8191. PMID: 33139661; PMCID: PMC7663738. Disponibil: doi: 10.3390/ijms21218191
146. RECANELLI, V., REHERMANN, B. The liver as an immunological organ. In: *Hepatology*. 2006; 43: 952-962.
147. ROBERTS, M., MAGNUSSON, B., BURCZYNSKI, F., et al. Enterohepatic Circulation. In: *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41: 751–790. Disponibil: <https://doi.org/10.2165/00003088-200241100-00005>
148. ROMANCIUC, I., LUPASCO, I., DUMBRAVA, V. Factors determining the quality of life of patients with chronic viral hepatitis. In: *Curierul Medical*. 2012; 327(3): 222-224.
149. SANDMANN, L., SCHULTE, B., MANNS, M., MAASOUMY, B. Treatment of Chronic Hepatitis C: Efficacy Side Effects and Complications. In: *Visc. Med.* 2019; 35: 161–170. - PMC - PubMed
150. SARKAR, M., LAI, J., SAWINSKI, D., et al. Sex hormone levels by presence and severity of cirrhosis in women with chronic hepatitis C virus infection. In: *J. Viral Hepat.* 2019; 26(2): 258-262. PMID: 30339729;. Disponibil: 10.1111/jvh.13027
151. SARKAR, M., DODGE, J., GREENBLATT, R., et al. Reproductive aging and hepatic fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected women. In: *Clin. Infect. Dis.* 2017; 65: 1695–1702. Disponibil: doi: 10.1093/cid/cix643 - DOI - PMC - PubMed
152. SERIN, A., AKARSU, M., AKPINAR, H., SIMSEK, I. Changes of some hormones levels in patients with hepatitis B virus-related chronic liver disease. In: *Gastroenterology Res.* 2013; 6(4): 134-138. PMID: 27785243; Disponibil: doi: 10.4021/gr532w
153. SHEHATA, R., ROFAIDA, K., et al. Impact of hepatitis B on male reproductive hormones. In: *Journal of Current Medical Research and Practice*. 2016; 1(2): 28.
154. SHEN, M., SHI, H. Sex hormones and their receptors regulate liver energy homeostasis. In: *Int. J. Endocrinol.* 2015; 2015: 294278. Disponibil: doi: 10.1155/2015/294278 - DOI - PMC - PubMed
155. SHIM, M., HAN, S.. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B (review article). In: *Hep. B Annual*. 2006; 3(1): 128-154.
156. SHIMIZU, I. Impact of oestrogens on the progression of liver disease. In: *Liver Int.* 2003; 23(1): 63-69. PMID: 12640729. Disponibil: doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.00811.x
157. SHIMIZU, I., ITO, S. Protection of estrogens against the progression of chronic liver disease. In: *Hepatol. Res.* 2007; 37: 239–247. Disponibil: doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00032.x - DOI - PubMed
158. SHIMIZU, J., ROHNO, N., TAMAK, K., et al. Female hepatology; Favorable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection. In: *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 4295–4305. Disponibil: doi: 10.3748/wjg.v13.i32.4295



159. SINGEAP, A., STANCIU, C., HUIBAN, L., et al. Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Endocrinopathies: Clinical Implications. In: *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 2021: 6678142. PMID: 33505943; Disponibil: doi: 10.1155/2021/6678142
160. SONG, M., CHOI, J. Androgen dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease: Role of sex hormone binding globulin. In: *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 1053709. PMID: 36482993; PMCID: PMC9722756. Disponibil: doi: 10.3389/fendo.2022.1053709
161. 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
162. SPÂNU, C., IAROVOI, P., HOLBAN, T., COJUHARI, L. *Hepatita virală B*. Chișinău, 2008. 199 p.
163. SPINEI, L. *Metode de cercetare și de analiză a stării de sănătate*. Chișinău: Tipografia Centrală. 2012. 512 p. ISBN 978-9975-53-163-4.
164. SPINEI, L.; ȘTEFANEȚ, S.; MORARU, C. ș.a. *Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare*. Chișinău: Bons Offices, 2006. 224 p.
165. SWEET, M., SCHMIDT-DALTON, T., WEISS, P., MADSEN, K. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. In: *Am. Fam. Physician.* 2012; 85(1): 35-43. PMID: 22230306.
166. TAUCCI, L., SPINEI, L., DUMBRAVA, V. Factori de risc în cronicizarea hepatitelor virale. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2008; 23(1): 15-17.
167. THIYAGARAJAN, D., BASIT, H., JEANMONOD, R. Physiology, Menstrual Cycle. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.* Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>
168. TINTIUC, D., BADAN, V., RAEVSCHI, E. ș.a. *Biostatistica și metodologia cercetării științifice (suport de curs)*. Chișinău: Medicina, 2011. 344 p. ISBN 978-9975-113-28-1.
169. TOMOVA, A., KUMANOV, P., KIRILOV, G. Factors related to sex hormone binding globulin concentrations in women with anorexia nervosa. In: *Horm. Metab. Res.*, 1995, 27, 508–510.
170. TSANEVA-DAMYANOVA, D., GEORGIEVA, L. Epidemiology Pattern, Prevalent Genotype Distribution, Fighting Stigma and Control Options for Hepatitis D in Bulgaria and Other European Countries. In: *Life.* 2023; 13: 1115. Disponibil: <https://doi.org/10.3390/life13051115>
171. TSUCHIYA, Y., NAKAJIMA, M., YOKOI, T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human. In: *Cancer Lett.* 2005; 227(2): 115-24. PMID: 16112414. Disponibil: doi: 10.1016/j.canlet.2004.10.007
172. ȚURCAN, S. *Particularitățile clinico-imunologice în hepatite cronice ale bolnavilor din diferite zone ecologice ale Moldovei*. Rez. tz. d.ș.m. Chișinău, 1995. 22 p.
173. ȚURCANU, A. *Hepatopatia cronică virală delta: de la hepatită cronică la carcinom hepatoceular*. Monografie. Chișinău: Tipografia Centrală, 2018. 232 p. ISBN 978-9975-144-72-8.
174. ȚURCANU, A., DUMBRAVA, V. The profile of patients with chronic viral hepatitis Delta in the Republic of Moldova. In: *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases.* 2016; S2(25): 191-192. ISSN 1841-8724.

175. VÄLIMÄKI, M., PELKONEN, R., SALASPURO, M., et al. Sex hormones in amenorrheic women with alcoholic liver disease. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 59(1): 133-138. PMID: 6427268. Disponibil: doi: 10.1210/jcem-59-1-133
176. VALKOV, I., IVANOVA, R., ALEXIEV, A., ANTONOV, K., MATEVA, L. Association of Serum Lipids with Hepatic Steatosis, Stage of Liver Fibrosis and Viral Load in Chronic Hepatitis C. In: *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11: OC15–OC20. - PMC - PubMed
177. 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
178. VENETSANAKI, V., POLYZOS, S. Menopause and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review Focusing on Therapeutic Perspectives. In: *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2019; 17(6): 546-555. PMID: 29992886. Disponibil: doi: 10.2174/1570161116666180711121949
179. VERE, C., STREBA, C., STREBA, L., ROGOVEANU, I. Lipid serum profile in patients with viral liver cirrhosis. In: *Med. Princ. Pract.* 2012; 21: 566–568. - PubMed
180. VILLA, E., VUKOTIC, R., CAMMA, C., et al. Reproductive status is associated with the severity of fibrosis in women with hepatitis C. In: *PLoS ONE.* 2012; 7: e44624. Disponibil: doi: 10.1371/journal.pone.0044624 - DOI - PMC - PubMed
181. WALLACH, J. *Interpretarea testelor de diagnostic.* Ed. 7. București: Editura Științelor Medicale, 2004. 1326 p. ISBN: 973-86485-0-5.
182. WATT, M., MIOTTO, P., DE NARDO, W., MONTGOMERY, M. The Liver as an Endocrine Organ - Linking NAFLD and Insulin Resistance. In: *Endocr. Rev.* 2019; 40: 1367–1393.
183. WHITAKER, L., CRITCHLEY, H. Abnormal uterine bleeding. In: *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 34: 54-65. PMID: 26803558; PMCID: PMC4970656. Disponibil: doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012
184. WHO *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection.* March 2015. 134 p. ISBN 9789241549059.
185. WHO, 2016. *Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: Recommended indicators and framework.* Technical Report. ISBN 9789241510288. Disponibil: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288_eng.pdf)
186. WHO, 2019. *Consolidated strategic information guidelines for viral hepatitis. Planning and tracking progress towards elimination.* Guidelines. ISBN 978-92-4-151519-1. Disponibil: [www.who.int/hepatitis](http://www.who.int/hepatitis)
187. WHO. *Global health report, April 2017.* 83 p. ISBN: 978-92-4-156545-5.
188. WHO. *Global hepatitis report, 2017.* Disponibil: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en>
189. WHO. *Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed With Chronic Hepatitis C Virus Infection:* July 2018. Geneva, Switzerland. 2018.
190. WHO. *The global burden of disease 2004 update.* Geneva, 2008. Disponibil: [www.who.int/evidence/bod](http://www.who.int/evidence/bod)
191. WOUK, N., HELTON, M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. In: *Am. Fam. Physician.* 2019; 99(7): 435-443. PMID: 30932448.

192. WRANKE, A., HARDTKE, S., BORZACOV, L., et al. Diversity of clinical presentation and virological characteristics of hepatitis delta: The hepatitis Delta International network (HDIN). In: *Z. Gastroenterol.* 2016; 54(12): 1343-1404. Disponibil: DOI: 10.1055/s-0036-1597511
193. XU, L., YUAN, Y., CHE, Z., et al. The Hepatoprotective and Hepatotoxic Roles of Sex and Sex-Related Hormones. In: *Front. Immunol.* 2022; 13: 939631. PMID: 35860276; PMCID: PMC9289199. Disponibil: doi: 10.3389/fimmu.2022.939631
194. YEN, Y., CHANG, C., WEI, R., WANG, S. Progesterone and related compounds in hepatocellular carcinoma: Basic and clinical aspects. In: *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 290575. Disponibil: doi: 10.1155/2013/290575 - DOI - PMC - PubMed
195. YEN, Y., KUO, F., CHEN, C., et al. Ultrasound is highly specific in diagnosing compensated cirrhosis in chronic hepatitis C patients in real world clinical practice. In: *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98: e16270. - PMC - PubMed
196. ZHU, R., WANG, Y., ZHANG, L., GUO, Q. Oxidative stress and liver disease. In: *Hepatol. Res.* 2012; 42: 741–749. Disponibil: doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.00996.x
197. АЛАН, Г.Б. *Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам*. М.: Лабора. 2013. Т. 1280.
198. АНДРИУЦА, К., ВЯЗОВ, С., БЛОХИНА, Н. *Вирусный гепатит дельта*. Кишинев, 1993. 137 с.
199. БАКШЕЕВ, С., ГОПЧУК, Е. Терапевтическая поддержка и профилактика медикаментозных повреждений гепатобилиарной системы. В: *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2016; 2-1(99): 61-67. ISSN: 2411-8893.
200. ВИХЛЯЕВА, Е. *Руководство по эндокринной гинекологии*. Москва: МИА, 2006. 784 с. ISBN 5-89481-395-6.
201. ВОЗ. *Основные показатели здоровья в Европейском регионе*. 2013. <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/WHO-EURO-2013-1955-41706-57073>
202. ГЕЛЬМИЧ, Т., ЛУПАШКО, Ю. ДУМБРАВА, В., ТАРАН, Н. Хронические вирусные-микст гепатиты в клинической практике. В: *Научная дискуссия: вопросы медицины*. 2016: 67-76.
203. ГЕНРИ-КРОПЕНБЕРГ, М., МЕЛМЕД, Ш., ПОЛОНСКИ, К., ЛАРСЕН, П. *Репродуктивная эндокринология: эндокринология по Вильямсу*. Москва: ГЭОТАР, 2011. 416 с. ISBN 978-5-91713-029-3.
204. ДЖ., ТЕППЕРМЕН, ТЕППЕРМЕН, Х. *Физиология обмена веществ и эндокринной системы*. Москва: Мир, 1989. 656 с.
205. ДУБОССАРСКАЯ, З. Оптимизация заместительной гормональной терапии у больных с патологией гепатобилиарной системы. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2005; 2(22): 92-96.
206. ДУБОССАРСКАЯ, Ю. Патология гепатобилиарной системы в практике гинеколога. В: *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2010; 3(30): 12-19.
207. ИВАШКИН, В. *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей*. М.: Издат. дом «М-Вести», 2005. 536 с.
208. КАНТЕМИРОВА, З., и др. Стероидные гормоны, миома матки и нарушения функции печени: патогенез и перспективы лечения. В: *Лечащий врач*. 2003; 10: 18-20.

209. КАРАЧЕНЦЕВ, А. Гепатобилиарная система как мишень нежелательных эффектов лекарственных эстрогенов и гестагенов. В: *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2004; 6: 20-25.
210. КАРЛСОН, Х. Нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы. Болезни аденогипофиза. В: *Эндокринология* (под ред. Н. Лавина). М. 1999: 57-59. Доступно: <http://www.medicum.nnov.ru/doctor/library/endocrinology/Lavin/6.php>.
211. КЕТТАЙЛ, В., АРКИ, Р. *Патофизиология эндокринной системы*. М.-СПб.: Бинوم-Невский Диалект, 2001. 336 с. ISBN: 5-7989-0210-2.
212. КОЛГАНОВА, К. Применение гепатопротекторов в клинической практике. В: *Русский медицинский журнал*. 2008; 16(1): 26-29.
213. КУЗНЕЦОВА, И. Заместительная гормональная терапия. Влияние препаратов половых стероидных гормонов на углеводный и липидный обмен. В: *Consilium medicum*. 2005; 7(9): 15-16.
214. КУЧЕРЯВЫЙ, Ю., МОРОЗОВ, С. *Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения*. Учеб. руководство для врачей. М.: Форте Принт, 2012.
215. ЛИБОВА, Т.А. *Зависимость репродуктивной функции женщин, больных гемоконтактным вирусным гепатитом, от способов его коррекции*. Дис. канд. мед. наук. СПб, 2000. 160 с.
216. 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.
217. ЛОГИНОВ, А., ВЫСОЦКАЯ, Р., ТКАЧЕНКО, Е. Некоторые гормональные и метаболические нарушения при хронических заболеваниях печени. В: *Болезни гепатобилиарной системы и поджелудочной железы* (сборник научных трудов ЦНИИГ). Под ред. А.С. Логинова. Москва, 1984. 126 с
218. ЛУПАШКО, Ю. *Хронические гепатиты и другие формы хронических диффузных заболеваний печени*. Кишинев: Эрикон, 2014.
219. ЛУЦЕНКО, Л. Патология щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста: прекоцепционная подготовка и тактика ведения во время беременности. В: *Международный эндокринологический журнал*. 2015; 2(66): 111-116.
220. МАНУХИН, И., ТУМИЛОВИЧ, Л., ГЕВОРКЯН, М., МАНУХИНА, Е. *Гинекологическая эндокринология*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 304 с.
221. МЕДВЕДЬ, В., ИСЛАМОВА, А. Нарушения состояния печени в гинекологической практике: клиническое значение и коррекция, В: *Гінекологія, Акушерство, Репродуктологія*. 2015; 1(17): 21. Доступно: <https://health-ua.com/article/32259-narusheniya-sostoyaniya-pecheni-v-ginekologicheskoy-praktike-klinicheskoe-z>
222. НАЗАРЕНКО, Г., КИШКУН, А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований*. Москва: Изд. Медицина, 2000. 540 с.
223. ОКОВИТЫЙ, С., БЕЗБОРОДКИНА, Н., УЛЕЙЧИК, С., ШУЛЕНИН, С. *Гепатопротекторы*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
224. ПРИМАК, А. Метаболизм эстрогенов у женщин (общие представления и клиническая практика). В: *Эстетическая медицина*. 2006; 5(2): 208-214.

225. САИДОВА, Р. Гормональная коррекция нарушений менструальной функции. В: *РМЖ "Мать и дитя"*. 2005. Т. 13, № 17.
226. СЕРОВ, В., АПРОСИНА, З. *Хронический вирусный гепатит*. М.: Медицина, 2002. 384 с.
227. СМЕТНИК, В. Типы заместительной гормонотерапии (сообщение II – роль прогестагенов в гормонотерапии). В: *Климактерий и постменопауза*. 2000; 2: 5-11.
228. ТАТАРЧУК, Т. Принципы применения прогестагенов в гинекологии. В: *Доктор*. 2001; 3: 39-42.
229. ТАТАРЧУК, Т., СОЛЬСКИЙ, Я. *Эндокринная гинекология*. Киев, 2003. 300 с. ISBN 966-7272-48-6.
230. ТАТАРЧУК, Т., ШЕВЧУК, Т. Функциональные заболевания печени в практике гинеколога. В: *Здоровье женщины*. 2006; 3(27): 250-260.
231. ТИМОФЕЕВА, Е., ЛЕЩЕНКО, О. Современные представления о репродуктивном здоровье и потенциале у женщин с ВИЧ-инфекцией и вирусными гемоконтактными гепатитами. В: *Acta Biomedica Scientifica*. no. 2014; 3(97): 128-133.
232. ТКАЧ, С. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. В: *Здоров'я України*. 2009; 6/1: 7-10.
233. УСПЕНСКАЯ, Ю. Гепатопротекция в гинекологической практике. В: *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2015; 5.
234. ФЕДОРОВ, Л., КОЛЕСНИКОВА, Л., СУТУРИНА, Л. и др. Состояние гипофизарно-яичниковой системы у женщин с нарушениями менструальной функции при вирусном гепатите. В: *Сибирский научный медицинский журнал*. 2009; 1: 55-59.
235. ФЕДОРОВ, Л., КОЛЕСНИКОВА, Л., СУТУРИНА, Л. и др. Состояние гормонально-метаболического гомеостаза у женщин репродуктивного возраста с вирусным гепатитом В и С. В: *Фундаментальные исследования*. 2011; 2: 157-160.
236. ХМЕЛЕВСКИЙ, Ю., УСАТЕНКО, О. *Основные биохимические константы человека в норме и при патологии* (2-ое изд.). Киев: «Здоровье», 1987. 160 с.
237. ХОМЕРИКИ, С., ХОМЕРИКИ, Н. *Лекарственные поражения печени*. М.: Форте Принт, 2012.
238. ЧУДИНОВА, Е., ШОЛОХОВ, Л., ФЕДОРОВ, Б. Состояние гипофизарно-гонадной системы при вирусных гепатитах с позиции общего адаптационного синдрома. В: *Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология*. 2011; 4(4): 124-128.
239. ШЕРЛОК, Ш., ДУЛИ, ДЖ. *Заболевания печени и желчных путей*: практ. рук. / пер. с англ.; под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухиной. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 1999. 864 с.
240. 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.
241. ЯКОВЕНКО, Э., ЯКОВЕНКО, А., ИВАНОВ, А. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии. В: *Фарматека*. 2011; 12: 16-22.

## INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII

### Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice

ale dnei **Liudmila Stavinskaia**, asistent universitar, Disciplina de obstetrică și ginecologie, absolventă a doctoratului Departamentului Obstetrică și Ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, publicate la tema tezei de doctor în științe medicale „**Corecția dereglărilor menstruale la pacientele cu patologie hepatică cronică virală**” 321.15 Obstetrică și Ginecologie.

### Lucrări științifice

#### 1. Monografiile de specialitate

##### 1.1. monografiile de specialitate colective

1.1.1. CERNEȚCHI, O., ZARBU, 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.

1.1.1.1. STAVINSKAIA, L., Tabuica, U. Menopauza și sindromul climacteric. În: *Ginecologie endocrinologică*. Chișinău, 2022, pp. 271-302.

1.1.1.2. STAVINSKAIA, L. Glandele suprarenale și sistemul reproductiv. În: *Ginecologie endocrinologică*. Chișinău, 2022, pp. 331-352.

1.1.1.3. STAVINSKAIA, L. Bolile tiroidei la femeile de vârstă reproductivă și în timpul sarcinii. În: *Ginecologie endocrinologică*. Chișinău, 2022, pp. 353-380.

1.1.1.4. STAVINSKAIA, L. Diabetul zaharat și sistemul reproductiv feminin. În: *Ginecologie endocrinologică*. Chișinău, 2022, pp. 381-400.

#### 2. Articole în reviste științifice

##### 2.1. în reviste din străinătate recunoscute

2.1.1. CEMORTAN, M., STAVINSKAIA, L., SAGAIDAC, 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](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](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 международного конгресса 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](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 IV, 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 învățămînt superior medical în RM*. Chișinău, 2005, Vol. V, ediția VI, 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 prelejul aniversării a 80 ani de la naștere*. Chișinău, 2007, vol. 5, ediția VIII, 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 8<sup>th</sup> 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 în women with chronic viral hepatic lesion, In: *Abstracts on the 8<sup>th</sup> 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 Международный конгресс 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.seg2013.com/pdf/%5Bdigital%5Dseg2013-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.seg2013.com/pdf/%5Bdigital%5Dseg2013-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*. Firențe, 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).
- 5.1.7. Diploma of **SILVER MEDAL** EUROINVENT European Exhibition of Creativity and Information -15 edition, 2022, CERNEȚCHI, O., ZARBU, Z., TABUICA, U., **STAVINSKAIA, L.,** et al., Monografie: *Endocrinological gynecology.* Chișinău: „Tipografia Centrală”, 2022. 506 p. ISBN 978-5-88554-112-1.
- 5.1.8. Diploma of **GOLD MEDAL** International Exhibition of Innovation and Technology Transfer *EXCELLENT IDEA – 2023*, 2-st edition. CERNEȚCHI, O., ZARBU, Z., TABUICA, U., **STAVINSKAIA, L.,** et al., Monografie: *Endocrinological gynecology.* Chișinău: „Tipografia Centrală”, 2022. 506 p. ISBN 978-5-88554-112-1.
- 5.1.9. Diploma of **GOLD MEDAL** Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT 2023. CERNEȚCHI, O., ZARBU, Z., TABUICA, U., **STAVINSKAIA, L.,** et al., Monografie: *Endocrinological gynecology.* Chișinău: „Tipografia Centrală”, 2022. 506 p. ISBN 978-5-88554-112-1.

#### • 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 нарушения 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 pacientele 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 pacientele 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 feminina 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 paciente cu patologia hepatică, *Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală 15-17 octombrie 2013*

## ANEXE

### Anexa 1. Formular de chestionar pentru analiza fișelor ginecologice ale pacientelor din loturile de studiu

#### ANCHETĂ MEDICALĂ № \_\_\_\_\_

1. N.P.P. \_\_\_\_\_
  - 1.1 anul adresarii \_\_\_\_\_
  - 1.2 modul adresarii
    - a) internarea: SCR, SCM1, CMșiC \_\_\_\_\_
    - b) autoadresare \_\_\_\_\_
    - d) adresa \_\_\_\_\_
2. Vârsta pacientei (ani)
  - 1 pana la 20 \_\_\_\_\_
  - 2 20-25 \_\_\_\_\_
  - 3 26-30 \_\_\_\_\_
  - 4 31-35 \_\_\_\_\_
  - 5 36-40 \_\_\_\_\_
  - 6 41-45 \_\_\_\_\_
  - 7 >45 \_\_\_\_\_
3. Locuința:
  - 1 urban
  - 2 săt
4. Starea socială
  - 1 muncitoare
  - 2 funcționară
  - 3 gospodina casnică
  - 4 studentă
  - 5 țărăncă
  - 6 invaliditatea
5. Starea familială:
  - 5.1 căsătoria;
  - 5.2 celebrată
- Anamneza somatică**

Debutul bolii \_\_\_\_\_

  - 6.1 Hepatita cronică:
    - 1-forma minimal activă
    - 2-forma moderat activă
    - 3-forma sever activă
  - 6.2 Hepatita virală
    - 1- tip B
    - 2- tip C
    - 3- tip B+C
    - 4- tip B+D
  - 6.3 Agravată cu ciroza hepatică:
    - 1-nu
    - 2-forma compensată
    - 3-forma decompensată
  - 6.4 Manifestări extragepatice:
    - 1.metroragiile
    - 2.menoragiile
    - 3.amenoreea
    - 4.maladia fibrochistică a gm
    - 5.acuze dureroase (dureri pelvine)
  - 6.tulburări digestive (greturi, vărsături)
  - 7.stelutele vasculare
  - 8.eritroza palmara
  - 9.tulburări hemodinamice
    - 6.5. Pat. renală
      - 1.pielonefrită cr.
      - 2.nefrolitiază
      - 3.absent
    - 6.6. Pat. Endocrinologica asociată:
      1. diabet zaharat
      2. pat. gl. tiroide
    - 6.6 Pat. Gastro-intestinală
      1. colecistită cr.
      2. colită
      3. gastrită cr.
      4. gastroduodenita cr.
      5. ulcer stomacal
      6. pancreatită cr.
    - 6.7. Pat. pulmonară
      1. tuberculoză
      2. bronșită
      3. pneumonie
    - 6.8. Pat. cardiovasculară
      1. IBS
      2. boală hipertonică
      3. altele
    - 6.9. Pat. SNC
      1. migrenă
      2. neurostenie
      3. DNC
  - Diagnosă** \_\_\_\_\_
  - Anamneza ginecologică :**
    7. Menarhe
      - 1- pina la 13 ani
      - 2 - 13-15 ani
      - 3- 16 ani si peste
    8. Debutul vieții sexuale
      - 1 de la 15 ani
      - 2 de la 16-18 ani
      - 3 de la 18-22 ani
      - 4 > 22 ani
    - 9.Ritmul menstrual:
      - 1 regulat
      - 2 neregulat;
    10. Durata menstruațiilor:
      1. 1-2zile
      2. 3-4 zile;
      3. 5-6;
      4. 7-8;
      5. 9- mai mult

11. Durata ciclului menstrual:
- 1 20-24 zile
  - 2 25-30
  - 3 31-35
  - 4 35-40
  - 5 mai mult de 41 zile
12. Amenoree
- 1 -2-3 luni
  - 2 -3-4
  - 3 -4-5
  - 4 -6 și mai mult
13. Dereglările ciclului menstrual au apărut de la debutul bolii de baza:
- 1 împreună cu apariția HV
  - 2 peste 1-2 luni
  - 3 peste 3-4 luni
  - 4 peste 5-6 luni
  - 5 peste 6-12 luni
  - 6 mai mult de 12 luni
14. Dinamica dereglărilor funcției menstruale
- 1 fără dinamica
  - 2 progresează împreună cu HV
  - 3 ameliorat
15. Cantitatea sângelui menstrual
1. neînsemnată
  2. moderată
  3. abundență
  4. menoragia
  5. menoragia + metroragia
  6. metroragiile repetate
16. După clasificarea:
1. Oligomenoreea (scurte)
  2. Hypomenoreea (scunde)
  3. Opsomenoreea (rare)
  4. Polymenoreea (abundente și dese, regulate)
  5. Menoragia, menometroragia (abundente și dese, neregulate)
  6. Metroragia neregulată (sangerări intermenstruale)
17. Nasterii în anamneza:
- 0 3
  - 1 4
  - 2 >5
18. Nasterii la termen-
- 0 3
  - 1 4
  - 2 >5
19. Nasterii premature
- 0 3
  - 1 4
  - 2 >5
20. Copiii vii-
- 0 3
  - 1 4
  - 2 >5
21. Numarul de avorturi artificiale
1. 1-2;
  2. 3-5;
  3. 6-10;
  4. 10->
  5. 0
22. Numarul de avorturi spontane
- 1-1-2;
  - 2- 3-5;
  - 3 - 5->;
  4. -0
23. Patologia glandei mamare
- 1 maladia fibrochistică a gm difuza;
  - 2 maladia fibrochistică a gm nodulara;
  - 3 Cr mamar
  - 4 galactoree
24. Algodismenoree
1. primară
  2. secundară
  3. lipsește
25. Sterilitatea
1. primară
  2. secundară
  3. abs
26. Sarcini extrauterine
- 1 da
  - 2 nu
27. Bolnava a suportat:
1. disfuncțiile ciclului menstrual
  2. BIP
    - a. anexita cr. Bilat
    - b. pelvioperitonită
    - c. peritonită difuză
    - d. endometrită
    - e. parametrită
  3. endometrioza
  4. miom uterin
  5. SOP
  6. Patologia colului uterin
  7. chist ovarian
  8. polip endometrial
- Anamneză vitală**
28. Anamneza alergologică
- 1 agravată
  - 2 nu-i agravată
29. Operațiile extragenitale suportate
- 1 nu a suportat
  - 2 suportat
    - a) apendectomie
    - b) colecistectomie
    - c) rezecție stomacală
    - d) splenectomie
    - e) mastectomie
30. Operațiile ginecologice suportate
- 1 nu a suportat

- 2 tubectomie
  - 3 chistectomia ovarului
  - 4 adnexectomie
  - 5 miomectomie
  - 6. diatermocoagularea colului uterin
31. Deprinderi nocive
- 1. nu are
  - 2. are
  - a) fumatul
  - b) droguri
  - c) alcool

#### **Examenul general**

32. Tipul constituțional
- 1 hipostenic
  - 2 infantil
  - 3 intersexual
  - 4 astenic
  - 5 normostenic
33. Pilozitatea generală de tip
- 1 feminin
  - 2 masculin
  - 3 hipertricoză
34. Glandele mamare
- 1 normale
  - 2 hipoplastice
  - 3 hiperplastice
35. Eliminari din glanda mamară
- 1. lipsesc
  - 2. prezent

#### **EXAMENUL GINECOLOGIC**

36. Pilozitate
- 1 feminină
  - 2 masculină
37. Organele genitale externe
- 1 conformate corect
  - 2 patologie
- a) edemate
  - b) ulcer
  - c) condilom
  - d) hiperpigmentație
38. Fanta genital
- 1. norma
  - 2. patologie
39. Vaginul
- 1 nulipar
  - 2 multipar
40. Culoarea mucoasei vaginului
- 1 palidă
  - 2 cianotică
  - 3 hiperemiată
  - 4 edemată
  - 5 pal-roză
41. Colul uterin în valve
- 1. cilindric

- 2. conic
  - 3. patologie
  - a) hipertrofic
  - b) eroziune
  - c) cicatrici după ruptură
  - d) ectropion
  - e) polip
  - f) endocervicoză
42. Orificiul extern al colului uterin
- 1. rotund
  - 2. fisural
  - 3. prezent semnul pupilei
43. Consistența colului uterin
- 1. dură
  - 2. elastică
  - 3. moale
  - 4. dur-elastică
44. Uterul în poziția
- 1. anteflexioversio
  - 2. retroversio
  - 3. dextropoziție
  - 4. sinistropoziție
45. Dimensiunile uterului
- 1. normale
  - 2. mărite
  - 3. infantil
  - 4. atrofiat
  - 5. puțin micșorat
  - 6. puțin marit în dimensiuni
  - 7. sub formă de șa
46. Mobilitatea uterului
- 1. mobil
  - 2. semimobil
  - 3. imobil
47. Doloritatea uterului la palpație
- 1. sensibil
  - 2. dolor
  - 3. indolor
48. Duritatea uterului la palpație
- 1. ramolat, bombat
  - 2. dur-elastic
  - 3. dur
49. Anexele nu se palpează
- 1. dreaptă
  - 2. stangă
  - 3. bilateral
50. Trompele uterine:
- |              |                        |
|--------------|------------------------|
| I. dreapta   | II. stînga             |
| 1. Norma     |                        |
| 2. Patologia |                        |
|              | a) semimobilă          |
|              | b) doloră              |
|              | c) trabeculată         |
|              | d) tumoare tubovariană |
|              | e) elastică            |

- f) indoloră
- g) sensibilă
- h) hidrosalpinx
- i) mobilă
- j) dură
- k) marita în dimensiuni
- l) în aderențe
- m) piosalpinx

3. Absent

51. Ovarul:

I drept II stang

- 1. dimensiuni și consistență normală
- 2. micșorat în dimensiuni
- 3. marit în dimensiuni
- 4. lipsește

52. Fornixul posterior

- 1. scurtat
- 2. bombat
- 3. dureros
- 4. adanc
- 5. neschimbat

53. Eliminari din vagin

- 1. mucoase
- 2. menstruale
- 3. patologice
  - a) seropurulente
  - b) purulente
  - c) spumoase
  - d) sangvinolente
  - e) abundente
  - f) moderate
  - g) scunde
  - h) cu cheaguri

54. Gradul de puritate a vaginului

- 1. gr.I
- 2. gr.II
- 3. gr.III
- 4. gr.IV

### Investigațiile instrumentale și de laborator

#### 55. Hemoleucograma

Er-Seg-	Hb-Eoz-	Ht-Mon-	L-Limf-	Bas-VSH-
1.			norma	
2.			leucocitoză cu diviere în stânga	
3.			anemie	
4.			trombocitoză	
5.			trombocitopenie	

#### 56. Rezultatul urogramei

- 1. norma
- 2. eritrocite
- 3. leucocitoză

4. densitate marită

#### 57. Marcherii hepatitelor virale

Marcherii	pozitiv	negativ	Nu apreciat
HBsAg			
antiHBs			
antiHBcor sum			
antiHBeAg			
AntiHCV			
AntiHCV IgM			
AntiHCV IgG			
AntiHBcor IgM			
HDVAg			
AntiHDV IgM			

#### 58. Rezultatul USG organelor bazinului mic:

- 1. patologie a organelor genitale interne lipseste
- 2. hiperplazia endometriului
  - a. faza I
  - b. faza II
  - c. lipsește
- 3. hidrosalpinx
  - a. dreapta
  - b. stînga
  - c. bilateral
- 4. Chist ovarian
  - a. dreapta
  - b. stînga
  - c. bilateral
- 5. formațiuni tumorale anexelor pe
  - a. dreapta
  - b. stînga
  - c. bilateral
- 6. polip endometriului
  - a. unic
  - b. multiple
  - c. lipsește
- 7. miom uterin
  - a. subseros
  - b. intramural
  - c. submucos

#### 59. Ultrasonografia ficatului

- 1. LSt\_\_\_
  - a. norma
  - b. marit
  - c. micșorat
- 2. LDr\_\_\_
  - a. norma
  - b. marit
  - c. micșorat
- 3. Ecogenitatea
  - a. norma
  - b. crescută
- 4. Vport\_\_\_,

- a. norma
  - b. marită
5. Vlien \_\_\_\_,
- a. norma
  - b. marită
6. Vezica biliară
- a. norma
  - b. inflamată
  - c. calculi
  - d. anomalii de dezvoltare

**60. Scintigraphia ficatului**

1. dimensiunile
  - a. normale
  - b. marite
2. forma
  - a. nemodificată
  - b. modificată
3. modificari
  - a. difuze
  - b. focare

**61. USG glandei tiroide:**

1. dimensiunile
  - a. normale
  - b. marite
2. modificari
  - a. chist-chisturi
  - b. nodul
  - c. fara patologie

**62. Rezultatul biochimiei sângelui**

Indicile	La exam	Peste 3luni	Peste 6luni	Norma
AlAT				
AsAT				
FosAlcal				
Bilirubin total				
Bilin direct				
GGTP				
Urea				
Glucoza				
Colesterolul				
Proteina generala				

**63. Indicii hemostaziogramei**

Indicii	La exam	P/e 3luni	P/e 6luni
Protrombin			
Fibrinogen			
AT-III			
Trombocite			

**64. Profilul hormonal**

Hormonii	I Faza	II faza	Amenoree	Peste 3 luni	Peste 6 luni
Progesteron					
Estradiol					
Prolactin					
FSH					
LH					
TSH					
T4 total					



Anexa 2. **Definiții ale termenilor pentru SUA (Sângerărilor Uterine Anormale);**  
 sursa: FIGO Menstrual Disorders Working Group (<https://www.figo.org/what-we-do/figo-divisions-committees/committee-menstrual-disorders-related-health-impacts>)

Caracteristică	Terminologie	Descriere
Volum	Sângerări menstruale abundente	Pierdere excesivă menstruală de sânge care afectează starea de bine fizic, emoțional, social și material a femeii...
Regularitate (variații normale $\pm 2$ până la 20 zile)	Sângerări menstruale neregulate	O serie de intervale de timp diferit fără sângerare care depășesc 20 de zile într-o perioadă de referință de 90 zile
	Lipsa sângerării menstruale (amenoree)	Lipsa menstruației timp de 90 zile
Caracteristică	Terminologie	Descriere
Sângerări neregulate non-menstruale	Intermenstruale	Episoade neregulate de sângerare, adesea ușoare și scurte, care se găsesc între perioade menstruale normale
	Post-coitale	Sângerări post-contact sexual
	Premenstrual și post-menstrual spotting	Sângerări care apar în mod regulat pentru una sau mai multe zile înainte sau după perioada menstruală recunoscută
Sângerări în afara vârstei de reproducere	Sângerări post-menopausale	Sângerări care apar la mai mult de un an după menopauza confirmată
	Menstruații precoce	Sângerări care apar la fete înainte de vârsta de 9 ani

Caracteristică	Terminologie	Descriere
Frecvența (normal fiecare 24- 38 zile)	Sângerări menstruale rare	Sângerări la intervale > 38 zile (cu 1 sau 2 episoade într-o perioadă de 90 de zile)
	Sângerări menstruale frecvente	Sângerări la intervale < 24 zile (mai mult de 4 episoade într-o perioadă de 90 de zile)
Durata (normal 3-8 zile)	Menstruație prelungită	Describe pierderea de sânge menstrual care depășește durata de 8 zile
	Menstruație scurta	Sângerări menstruale cu o durată mai mică de 3 zile

Caracteristică	Terminologie	Descriere
Sângerări uterine anormale acute sau cronice	Sangerari uterine anormale acute	Un episod de sângerare la o femeie de vârstă reproductivă, care nu este însărcinată, de o cantitate suficientă pentru a necesita o intervenție medicală imediată pentru prevenirea pierderii ulterioare de sânge
	Sangerari uterine anormale cronice	Sângerare care este anormală în durată, volum și/sau frecvență, și a fost prezentă în majoritatea ultimelor 6 luni

**Anexa 3. Repartizare pacienților în studiul în funcție de vârsta și de gradul de activitatea procesului HCV (n-320)**

		Hepatita virală																
		Tip B			Tip C			Tip B+C			Tip B+D			Total				
		Activitatea HCV			Activitatea HCV			Activitatea HCV			Activitatea HCV			Activitatea HCV				
Forma HCV	Minimal activă - LA	Moderat și sever activă-LB	Total	Minimal activă-LA	Moderat și sever activă-LB	Total	Minimal activă-LA	Moderat și sever activă-LB	Total	Minimal activă-LA	Moderat și sever activă-LB	Total	În total - Minimal activă-LA			În total - Moderat și sever activă-LB		
													N	%	Î95%	N	%	Î95%
Vârsta	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	%	Î95%	N	%	Î95%
18-30	20	33	81	9	10	19	17	1	18	11	8	17	57	37,5	12,57	50	29,8	12,67
31-40	30	29	59	19	9	28	9	4	13	0	26	26	58	38,2	12,50	68	40,5	11,67
41-45	21	28	49	8	0	8	8	13	21	0	9	9	37	24,3	13,83	50	29,8	12,67
Total	71	90	161	36	19	55	34	18	52	11	41	52	152	100		168	100	
%	44,10	55,90	100	65,45	34,55	100	65,38	34,62	100	21,15	78,85	100	47,5			52,5		

		Hepatita virală										
		Tip B		Tip C		Tip B+C		Tip B+D		Total		
		Activitatea HCV		Activitatea HCV		Activitatea HCV		Activitatea HCV		Activitatea HCV		
Vârsta	Minimal activă - LA %	Moderat și sever activă-LB%	Minimal activă-LA%	Moderat și sever activă-LB%	Minimal activă-LA%	Moderat și sever activă-LB%	Minimal activă-LA%	Moderat și sever activă-LB%	Minimal activă-LA%	Moderat și sever activă-LB%	Minimal activă-LA%	Moderat și sever activă-LB%
31-40	42,3	32,22	52,8	47,37	26,5	22,2	0	63,4	38,2	40,5		
41-45	29,6	31,11	22,2	0	23,5	72,2	0	22,0	24,3	29,8		
Total %	44,10	55,90	65,45	34,55	65,38	34,62	21,15	78,85	47,5	52,5		

**Anexa 4. Analiza descriptivă a evaluării indicilor biochimice hepace în eşantionul studiat în funcție de tip etiologic a HCV.**

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
62. Biochimia sangelui: ALAT -0 un/l	Tip B	161	74,2348	87,52450	6,89790	60,6121	87,8575	11,40	417,00
	Tip C	55	76,7400	135,19376	18,22952	40,1920	113,2880	10,20	934,10
	Tip B+C	52	62,7846	127,35288	17,66067	27,3293	98,2399	12,60	934,10
	Tip B+D	52	67,2327	58,18436	8,06872	51,0341	83,4313	12,60	373,80
	Control	25	21,9684	9,32162	1,86432	18,1206	25,8162	10,50	42,00
	Total	345	68,0655	97,63836	5,25667	57,7263	78,4048	10,20	934,10
62. Biochimia sangelui: ALAT -3luni	Tip B	88	43,2045	45,27175	4,82598	33,6124	52,7967	15,60	348,00
	Tip C	23	47,3261	37,87813	7,89814	30,9464	63,7058	16,00	172,80
	Tip B+C	28	49,5175	66,97703	12,65747	23,5465	75,4885	16,70	371,30
	Tip B+D	21	38,1857	21,71566	4,73875	28,3009	48,0706	10,20	108,30
	Control	0							
	Total	160	44,2431	46,39779	3,66807	36,9986	51,4875	10,20	371,30
62. Biochimia sangelui: ALAT -6luni	Tip B	88	30,1489	16,17300	1,72405	26,7221	33,5756	12,30	116,00
	Tip C	23	26,5087	9,08077	1,89347	22,5819	30,4355	11,40	55,20
	Tip B+C	28	27,8636	10,29394	1,94537	23,8720	31,8551	15,57	52,10
	Tip B+D	21	30,4171	11,49361	2,50811	25,1853	35,6490	17,40	58,80
	Control	0							
	Total	160	29,2609	13,82729	1,09314	27,1019	31,4198	11,40	116,00
62. Biochimia sangelui: ASAT -0 un/l	Tip B	161	48,9168	50,92316	4,01331	40,9909	56,8427	10,80	285,30
	Tip C	55	51,0945	60,66637	8,18025	34,6941	67,4950	12,60	323,40
	Tip B+C	52	39,2115	44,45731	6,16512	26,8345	51,5885	12,00	323,40
	Tip B+D	52	45,0500	32,75827	4,54276	35,9300	54,1700	12,60	192,00
	Control	25	20,5784	6,67342	1,33468	17,8237	23,3331	11,00	42,43
	Total	345	45,1648	47,96442	2,58232	40,0857	50,2439	10,80	323,40
62. Biochimia sangelui: ASAT -3luni	Tip B	88	31,9705	23,17843	2,47083	27,0594	36,8815	10,78	180,00
	Tip C	23	33,4913	18,68525	3,89614	25,4112	41,5714	14,97	98,00
	Tip B+C	28	32,7654	19,86652	3,75442	25,0619	40,4688	14,40	107,80
	Tip B+D	21	30,7943	14,05203	3,06640	24,3979	37,1907	13,80	78,30
	Control	0							
	Total	160	32,1738	20,84983	1,64832	28,9184	35,4292	10,78	180,00
62. Biochimia sangelui: ASAT -6luni	Tip B	88	25,3974	11,53349	1,22947	22,9537	27,8411	12,30	82,00
	Tip C	23	22,1443	5,61033	1,16984	19,7183	24,5704	12,57	36,60
	Tip B+C	28	24,4400	7,46817	1,41135	21,5441	27,3359	14,97	46,10
	Tip B+D	21	24,6462	8,17532	1,78400	20,9248	28,3676	12,57	48,00
	Control	0							
	Total	160	24,6636	9,81037	,77558	23,1319	26,1954	12,30	82,00
62. Biochimia sangelui: fosfotaza alcalină -0 un/l	Tip B	161	136,0488	81,77155	6,44450	123,3215	148,7760	21,00	480,00
	Tip C	55	123,8791	78,51446	10,58689	102,6537	145,1045	27,10	411,00
	Tip B+C	52	111,8808	63,72052	8,83645	94,1409	129,6207	24,00	402,10
	Tip B+D	52	139,1750	98,87959	13,71213	111,6467	166,7033	21,00	480,00
	Control	25	96,6880	47,61310	9,52262	77,0343	116,3417	34,00	212,30
	Total	345	128,0849	80,31071	4,32378	119,5805	136,5893	21,00	480,00
62. Biochimia sangelui: fosfotaza alcalină-3luni	Tip B	88	96,4852	43,77654	4,66659	87,2099	105,7606	42,30	334,80
	Tip C	23	84,4870	22,49706	4,69096	74,7585	94,2154	43,20	128,00
	Tip B+C	28	85,9393	29,71032	5,61472	74,4188	97,4597	34,20	138,00
	Tip B+D	21	88,9952	30,15240	6,57979	75,2700	102,7204	42,50	126,00
	Control	0							
	Total	160	91,9319	37,54765	2,96840	86,0693	97,7945	34,20	334,80
62. Biochimia sangelui: fosfotaza alcalină -6luni	Tip B	88	75,3602	40,01685	4,26581	66,8815	83,8390	26,00	256,00
	Tip C	23	65,1130	16,53334	3,44744	57,9635	72,2626	34,20	91,30
	Tip B+C	28	75,9429	23,64115	4,46776	66,7758	85,1099	31,00	124,50
	Tip B+D	21	61,9381	23,35841	5,09722	51,3055	72,5707	29,60	98,00
	Control	0							
	Total	160	72,2275	33,26767	2,63004	67,0332	77,4218	26,00	256,00

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
62. Biochimia sangelui: Bilirubin total -0 mkmol/l	Tip B	161	29,0143	20,76253	1,63632	25,7827	32,2458	4,60	110,40
	Tip C	55	24,4029	15,61150	2,10505	20,1825	28,6233	4,60	67,10
	Tip B+C	52	21,6015	20,09739	2,78701	16,0064	27,1967	4,60	110,40
	Tip B+D	52	32,1242	26,42630	3,66467	24,7671	39,4814	4,60	110,40
	Control	25	10,0400	3,82009	,76402	8,4631	11,6169	2,25	19,46
	Total	345	26,2557	20,85416	1,12275	24,0473	28,4640	2,25	110,40
62. Biochimia sangelui: Bilirubin total -3luni	Tip B	88	19,6760	6,54885	,69811	18,2885	21,0636	5,20	57,20
	Tip C	23	17,0000	6,87558	1,43366	14,0268	19,9732	3,80	31,40
	Tip B+C	28	16,0639	6,11415	1,15547	13,6931	18,4347	5,20	36,20
	Tip B+D	22	23,2067	9,11456	1,94323	19,1656	27,2479	12,80	57,20
	Control	0							
	Total	161	19,1480	7,19571	,56710	18,0280	20,2680	3,80	57,20
62. Biochimia sangelui: Bilirubin total -6luni	Tip B	88	17,5580	3,29903	,35168	16,8590	18,2570	6,10	26,30
	Tip C	23	15,9217	4,94993	1,03213	13,7812	18,0622	4,90	23,10
	Tip B+C	28	15,2854	4,84329	,91529	13,4073	17,1634	5,10	21,30
	Tip B+D	22	18,1687	3,51296	,74897	16,6112	19,7263	10,20	26,30
	Control	0							
	Total	161	17,0124	3,98819	,31431	16,3917	17,6332	4,90	26,30
62. Biochimia sangelui: Bilirubina directa -0 mkmol/l	Tip B	161	9,6335	13,80710	1,08815	7,4845	11,7825	0,00	64,60
	Tip C	55	6,6320	12,03305	1,62254	3,3790	9,8850	0,00	52,00
	Tip B+C	52	5,9735	13,73201	1,90429	2,1504	9,7965	0,00	64,60
	Tip B+D	52	9,6125	14,54254	2,01669	5,5638	13,6612	0,00	62,10
	Control	25	,7184	1,30440	,26088	,1800	1,2568	0,00	3,90
	Total	345	7,9541	13,31312	,71675	6,5444	9,3639	0,00	64,60
62. Biochimia sangelui: Bilirubina directa -3luni	Tip B	88	3,0413	4,20254	,44799	2,1508	3,9317	0,00	35,20
	Tip C	23	2,4391	1,61266	,33626	1,7418	3,1365	0,00	6,10
	Tip B+C	28	1,5939	1,79007	,33829	,8998	2,2880	0,00	8,30
	Tip B+D	22	4,4864	7,21870	1,53903	1,2858	7,6870	0,00	35,20
	Control	0							
	Total	161	2,9010	4,24584	,33462	2,2402	3,5618	0,00	35,20
62. Biochimia sangelui: Bilirubina directa -6luni	Tip B	88	1,4611	2,60264	,27744	,9097	2,0126	0,00	22,00
	Tip C	23	,9704	1,17385	,24476	,4628	1,4780	0,00	4,20
	Tip B+C	28	1,2404	1,35372	,25583	,7154	1,7653	0,00	5,20
	Tip B+D	22	2,4815	4,63675	,98856	,4256	4,5373	0,00	22,00
	Control	0							
	Total	161	1,4921	2,68124	,21131	1,0747	1,9094	0,00	22,00
62. Biochimia sangelui: Glucoza -0 mmol/l	Tip B	161	4,2167	,71233	,05614	4,1058	4,3276	3,20	6,40
	Tip C	55	4,3176	,74852	,10093	4,1153	4,5200	3,20	6,20
	Tip B+C	52	4,3750	,83475	,11576	4,1426	4,6074	3,20	6,40
	Tip B+D	52	4,3442	,68497	,09499	4,1535	4,5349	3,20	6,40
	Control	25	4,8564	,64270	,12854	4,5911	5,1217	3,60	6,07
	Total	345	4,3222	,74303	,04000	4,2436	4,4009	3,20	6,40
62. Biochimia sangelui: Glucoza -3 luni	Tip B	88	4,1784	,63072	,06723	4,0448	4,3120	3,20	6,00
	Tip C	23	4,3217	,65710	,13701	4,0376	4,6059	3,50	5,80
	Tip B+C	28	4,3286	,78592	,14853	4,0238	4,6333	3,20	6,10
	Tip B+D	22	4,2287	,64376	,13725	3,9433	4,5141	3,40	6,10
	Control	0							
	Total	161	4,2319	,66232	,05220	4,1288	4,3350	3,20	6,10
62. Biochimia sangelui: Glucoza -6 luni	Tip B	88	4,1886	,58887	,06277	4,0639	4,3134	3,20	5,90
	Tip C	23	4,2043	,58034	,12101	3,9534	4,4553	3,40	5,60
	Tip B+C	28	4,3250	,73213	,13836	4,0411	4,6089	3,20	6,00
	Tip B+D	22	4,2785	,71498	,15243	3,9615	4,5955	3,50	6,00
	Control	0							
	Total	161	4,2269	,62876	,04955	4,1290	4,3247	3,20	6,00

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
62. Biochimia sangelui: GGTP - 0	Tip B	161	37,8136	31,22550	2,46091	32,9535	42,6737	5,83	193,40
	Tip C	55	32,2260	22,03917	2,97176	26,2680	38,1840	5,83	121,00
	Tip B+C	52	29,0000	18,75926	2,60144	23,7774	34,2226	10,10	99,00
	Tip B+D	52	47,3635	42,43671	5,88491	35,5490	59,1779	10,10	193,40
	Control	25	17,1804	6,31369	1,26274	14,5742	19,7866	7,10	37,00
	Total	345	35,5386	30,13244	1,62228	32,3478	38,7295	5,83	193,40
62. Biochimia sangelui: GGTP - 3luni	Tip B	88	26,3125	13,02484	1,38845	23,5528	29,0722	7,80	64,00
	Tip C	23	23,8435	10,59085	2,20835	19,2636	28,4233	7,80	51,00
	Tip B+C	28	23,4536	10,88249	2,05660	19,2338	27,6734	12,00	56,40
	Tip B+D	22	30,5199	15,63481	3,33335	23,5878	37,4520	15,00	64,00
	Control	0							
	Total	161	26,0375	12,82190	1,01051	24,0418	28,0332	7,80	64,00
62. Biochimia sangelui: GGTP - 6luni	Tip B	88	19,9841	8,79065	,93709	18,1215	21,8467	10,00	43,00
	Tip C	23	20,3826	9,64005	2,01009	16,2139	24,5513	10,00	41,00
	Tip B+C	28	20,0429	7,37576	1,39389	17,1828	22,9029	9,00	36,00
	Tip B+D	22	20,7434	9,34545	1,99246	16,5999	24,8869	11,00	43,00
	Control	25	71,0540	4,89868	,97974	69,0319	73,0761	62,10	83,20
	Total	186	26,9963	19,27334	1,41319	24,2082	29,7843	9,00	83,20
62. Biochimia sangelui: Urea -0	Tip B	161	4,8817	1,52139	,11990	4,6449	5,1185	1,40	10,77
	Tip C	55	4,5667	1,25651	,16943	4,2270	4,9064	2,60	7,90
	Tip B+C	52	4,7737	1,60152	,22209	4,3278	5,2195	1,40	10,77
	Tip B+D	52	5,0648	1,85901	,25780	4,5473	5,5824	1,40	10,77
	Control	25	4,2412	,87045	,17409	3,8819	4,6005	2,00	6,25
	Total	345	4,7964	1,52154	,08192	4,6353	4,9575	1,40	10,77
62. Biochimia sangelui: Urea -3	Tip B	88	5,2570	1,03984	,11085	5,0367	5,4774	3,20	8,10
	Tip C	23	4,8391	,78146	,16294	4,5012	5,1771	3,10	6,20
	Tip B+C	28	5,0829	1,07432	,20303	4,6663	5,4994	3,60	7,30
	Tip B+D	22	5,1250	1,06723	,22753	4,6518	5,5981	3,20	7,20
	Control	0							
	Total	161	5,1490	1,01844	,08026	4,9905	5,3075	3,10	8,10
62. Biochimia sangelui: Urea-6	Tip B	88	5,1575	,85296	,09093	4,9768	5,3382	3,10	7,40
	Tip C	23	4,6348	,78833	,16438	4,2939	4,9757	3,10	6,10
	Tip B+C	28	5,0057	,98034	,18527	4,6256	5,3858	3,10	7,10
	Tip B+D	22	5,2257	,94550	,20158	4,8065	5,6449	3,80	7,40
	Control	0							
	Total	161	5,0658	,89221	,07032	4,9269	5,2046	3,10	7,40
62. Biochimia sangelui: Proteina generală	Tip B	161	71,3219	7,52983	,59343	70,1499	72,4938	56,00	92,70
	Tip C	55	71,3582	7,21474	,97284	69,4078	73,3086	56,00	92,70
	Tip B+C	52	70,1538	8,61821	1,19513	67,7545	72,5532	58,20	94,60
	Tip B+D	52	71,7331	7,41308	1,02801	69,6693	73,7969	60,20	94,60
	Control	0							
	Total	320	71,2051	7,62536	,42627	70,3665	72,0438	56,00	94,60
62. Biochimia sangelui: Colesterină	Tip B	161	3,3618	1,04919	,08269	3,1985	3,5251	2,34	8,00
	Tip C	55	3,6427	1,43655	,19370	3,2544	4,0311	2,40	8,00
	Tip B+C	52	3,1231	,76401	,10595	2,9104	3,3358	2,30	5,53
	Tip B+D	52	3,2469	,76828	,10654	3,0330	3,4608	2,30	5,56
	Control	25	4,7652	,77854	,15571	4,4438	5,0866	3,68	6,77
	Total	345	3,4550	1,09997	,05922	3,3385	3,5715	2,30	8,00

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
63. Coagulogramma: Protrombin -0	Tip B	161	86,2466	11,45546	,90282	84,4636	88,0296	50,00	102,00
	Tip C	55	86,6000	9,69977	1,30792	83,9778	89,2222	69,00	102,00
	Tip B+C	52	86,4096	11,64744	1,61521	83,1669	89,6523	50,00	100,00
	Tip B+D	52	79,8923	14,10076	1,95542	75,9666	83,8180	50,00	101,00
	Control	25	88,5080	9,90033	1,98007	84,4213	92,5947	66,00	106,00
	Total	345	85,5336	11,75686	,63297	84,2886	86,7786	50,00	106,00
63. Coagulogramma: Protrombin -3luni	Tip B	88	93,7580	8,03174	,85619	92,0562	95,4597	54,00	113,00
	Tip C	23	95,8739	3,84308	,80134	94,2120	97,5358	86,00	101,00
	Tip B+C	28	94,1929	6,13448	1,15931	91,8142	96,5716	78,00	101,00
	Tip B+D	22	91,1079	11,41865	2,43446	86,0452	96,1706	54,00	113,00
	Control	0							
	Total	161	93,7738	7,88753	,62162	92,5461	95,0014	54,00	113,00
63. Coagulogramma: Protrombin -6luni	Tip B	88	98,4386	8,34298	,88937	96,6709	100,2063	68,00	118,00
	Tip C	23	98,5043	3,65905	,76296	96,9221	100,0866	91,00	104,00
	Tip B+C	28	96,4107	6,24798	1,18076	93,9880	98,8334	82,00	112,00
	Tip B+D	22	97,6128	10,20885	2,17653	93,0865	102,1392	68,00	118,00
	Control	0							
	Total	161	97,9825	7,78204	,61331	96,7713	99,1937	68,00	118,00
63. Coagulogramma: Fibrinogenul -0	Tip B	161	3,5141	,70401	,05548	3,4045	3,6237	2,00	6,10
	Tip C	55	3,5256	,56573	,07628	3,3727	3,6786	2,60	4,70
	Tip B+C	52	3,3827	,69444	,09630	3,1894	3,5760	2,00	4,20
	Tip B+D	52	3,5327	,89195	,12369	3,2844	3,7810	2,00	6,10
	Control	25	3,1996	,42667	,08533	3,0235	3,3757	2,08	4,30
	Total	345	3,4761	,70096	,03774	3,4019	3,5504	2,00	6,10
63. Coagulogramma: Fibrinogenul -3luni	Tip B	88	3,4316	,36517	,03893	3,3542	3,5090	2,40	4,20
	Tip C	23	3,2730	,40210	,08384	3,0992	3,4469	2,70	4,10
	Tip B+C	28	3,3050	,40013	,07562	3,1498	3,4602	2,40	4,10
	Tip B+D	22	3,5181	,32755	,06983	3,3729	3,6634	2,70	4,20
	Control	0							
	Total	161	3,3988	,37710	,02972	3,3401	3,4574	2,40	4,20
63. Coagulogramma: Fibrinogenul -6luni	Tip B	88	3,2513	,35195	,03752	3,1767	3,3258	2,37	4,10
	Tip C	23	3,1583	,38827	,08096	2,9904	3,3262	2,50	3,72
	Tip B+C	28	3,1454	,34293	,06481	3,0124	3,2783	2,37	3,90
	Tip B+D	22	3,2966	,39311	,08381	3,1223	3,4709	2,70	4,10
	Control	0							
	Total	161	3,2258	,36200	,02853	3,1694	3,2821	2,37	4,10
63. Coagulogramma: AT-III	Tip B	84	94,3452	16,49717	1,79999	90,7651	97,9253	57,00	151,00
	Tip C	29	90,2414	14,86284	2,75996	84,5879	95,8949	71,00	120,00
	Tip B+C	35	92,4571	13,01660	2,20021	87,9858	96,9285	57,00	112,00
	Tip B+D	40	95,2500	20,83359	3,29408	88,5871	101,9129	57,00	151,00
	Control	0							
	Total	188	93,5532	16,67405	1,21608	91,1542	95,9522	57,00	151,00
63. Coagulogramma: AT-III -3luni	Tip B	44	86,9773	11,91538	1,79631	83,3547	90,5999	62,00	127,00
	Tip C	9	82,8889	9,57137	3,19046	75,5317	90,2461	62,00	94,00
	Tip B+C	17	86,2353	8,30308	2,01379	81,9662	90,5043	69,00	106,00
	Tip B+D	17	86,1915	14,55688	3,53056	78,7071	93,6760	67,00	127,00
	Control	0							
	Total	87	86,2558	11,54182	1,23741	83,7959	88,7157	62,00	127,00
63. Coagulogramma: AT-III -6luni	Tip B	40	81,7300	12,94694	2,04709	77,5894	85,8706	59,00	119,00
	Tip C	8	81,2500	9,36178	3,30989	73,4234	89,0766	59,00	90,00
	Tip B+C	16	80,1250	5,50000	1,37500	77,1943	83,0557	71,00	90,00
	Tip B+D	15	79,1916	11,85014	3,05969	72,6292	85,7540	65,00	118,00
	Control	0							
	Total	79	80,8744	11,12423	1,25157	78,3827	83,3661	59,00	119,00

63. Coagulogramma: Trombocite -0	Tip B	88	261,0773	86,92111	9,26582	242,6604	279,4941	75,60	512,00
	Tip C	23	234,5261	59,47908	12,40225	208,8054	260,2468	127,00	356,00
	Tip B+C	28	234,6786	73,02674	13,80076	206,3618	262,9954	72,80	350,00
	Tip B+D	22	221,9567	108,16726	23,06134	173,9980	269,9154	72,80	387,00
	Control	25	273,1600	43,75469	8,75094	255,0989	291,2211	205,00	365,00
	Total	186	250,8169	81,34824	5,96474	239,0493	262,5846	72,80	512,00
63. Coagulogramma: Trombocite -3luni	Tip B	88	288,85	56,634	6,037	276,85	300,85	129	412
	Tip C	23	284,70	49,979	10,421	263,08	306,31	196	387
	Tip B+C	28	292,58	54,502	10,300	271,45	313,72	196	408
	Tip B+D	22	262,81	69,012	14,713	232,21	293,41	129	412
	Control	0							
	Total	161	285,35	57,443	4,527	276,41	294,29	129	412
63. Coagulogramma: Trombocite -6luni	Tip B	88	301,3727	43,09374	4,59381	292,2420	310,5034	212,00	379,00
	Tip C	23	301,5217	44,36714	9,25119	282,3360	320,7075	232,00	386,00
	Tip B+C	28	298,4643	41,32032	7,80881	282,4419	314,4866	234,00	386,00
	Tip B+D	22	291,3143	42,42600	9,04525	272,5036	310,1249	212,00	356,00
	Control	0							
	Total	161	299,5138	42,62305	3,35917	292,8797	306,1478	212,00	386,00



## Anexa 5. Rezultatele ultrasonografiei organelor bazinului mic și ficatului

### 5.1. Rezultatele ultrasonografiei organelor bazinului mic (Studierea M-Eho) in perioada 0-6 luni.

		Activitatea HCV														
		LA- Forma minimal activa					LB- Forma moderat si sever activă					Total				
		Hepatita virală					Hepatita virală					Hepatita virală				
		Tip B	Tip C	Tip B+C	Tip B+D	Total	Tip B	Tip C	Tip B+C	Tip B+D	Total	Tip B	Tip C	Tip B+C	Tip B+D	Total
58. Rezultatul ultrasonografiei organelor bazinului mic: M-eho (0) (cm)	Count	71	36	34	11	152	90	19	18	41	168	161	55	52	320	
	Mean	5,66	5,13	5,93	4,87	5,53	5,52	5,82	5,28	6,14	5,68	5,58	5,36	5,70	5,87	5,61
	Standard Deviation	3,23	1,72	1,83	1,75	2,56	2,24	1,76	1,94	2,70	2,29	2,71	1,75	1,88	2,57	2,42
	Median	4,20	4,45	6,20	4,20	4,30	4,65	5,10	4,20	6,10	4,90	4,30	5,00	6,10	5,45	4,65
	Percentile 25	3,90	3,70	4,20	3,60	3,90	4,10	4,20	3,80	3,80	3,90	3,90	3,90	4,10	3,80	3,90
	Percentile 75	7,20	6,90	7,40	7,20	7,30	7,20	7,40	7,30	7,40	7,30	7,20	7,30	7,35	7,35	7,30
	Minimum	3,20	3,20	3,20	3,30	3,20	3,10	3,60	3,10	3,10	3,10	3,10	3,20	3,10	3,10	3,10
	Maximum	18,00	8,00	10,00	7,80	18,00	18,00	8,60	8,10	13,10	18,00	18,00	8,60	10,00	13,10	18,00
58. Rezultatul ultrasonografiei organelor bazinului mic: M-eho (3 luni)	Count	71	36	34	11	152	90	19	18	41	168	161	55	52	320	
	Mean	5,92	5,57	6,43	5,20	5,94	5,68	6,17	5,86	6,04	5,84	5,80	5,83	6,21	5,89	5,89
	Standard Deviation	1,64	1,00	2,09	,66	1,64	,67	,80	,83	1,76	1,03	1,23	,95	1,71	1,64	1,35
	Median	5,35	5,40	6,10	5,30	5,60	5,60	6,15	5,80	5,75	5,70	5,60	6,00	6,00	5,50	5,60
	Percentile 25	5,10	4,80	5,60	4,75	5,10	5,20	6,00	5,10	5,20	5,20	5,20	4,80	5,30	5,20	5,20
	Percentile 75	6,50	6,20	6,80	5,64	6,50	6,10	6,50	6,50	6,20	6,20	6,20	6,20	6,65	6,20	6,20
	Minimum	4,10	4,20	4,20	4,30	4,10	4,20	4,80	4,80	4,20	4,20	4,10	4,20	4,20	4,20	4,10
	Maximum	12,40	7,60	14,00	5,89	14,00	7,20	7,60	7,20	12,40	12,40	12,40	7,60	14,00	12,40	14,00
58. Rezultatul ultrasonografiei organelor bazinului mic: M-eho (6 luni)	Count	71	36	34	11	152	90	19	18	41	168	161	55	52	320	
	Mean	6,50	6,31	6,59	5,62	6,44	6,07	6,32	6,07	6,32	6,15	6,28	6,31	6,39	6,19	6,29
	Standard Deviation	1,37	,37	1,75	,69	1,33	,40	,49	,40	1,46	,76	1,00	,42	1,39	1,37	1,07
	Median	6,20	6,30	6,30	5,70	6,20	6,10	6,35	6,20	6,10	6,10	6,10	6,30	6,20	6,10	6,20
	Percentile 25	5,90	6,10	5,90	5,05	5,90	5,90	6,00	5,80	5,80	5,80	5,90	6,10	5,85	5,60	5,90
	Percentile 75	6,40	6,70	6,40	6,19	6,40	6,30	6,70	6,40	6,40	6,40	6,30	6,70	6,40	6,30	6,40
	Minimum	4,80	5,70	5,70	4,80	4,80	4,80	5,30	5,40	4,80	4,80	4,80	5,30	5,40	4,80	4,80
	Maximum	11,70	6,80	13,30	6,28	13,30	6,80	6,90	6,80	11,70	11,70	11,70	6,90	13,30	11,70	13,30

## 5.2. Rezultatele ultrasonografiei ficatului

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
Ultrasonografia ficatului : Lobul stîng (cm)	Tip B	161	7,07	1,40	,1104	6,850	7,286	4,80	11,80
	Tip C	55	6,76	1,03	,1395	6,478	7,038	4,80	9,00
	Tip B+C	52	7,14	1,00	,1391	6,865	7,424	5,00	9,00
	Tip B+D	52	7,00	1,05	,1456	6,712	7,296	5,00	9,00
	Total	320	7,02	1,23	,0689	6,881	7,152	4,80	11,80
Ultrasonografia ficatului : Lobul drept	Tip B	161	13,26	1,85	,1457	12,972	13,547	6,10	16,80
	Tip C	55	12,92	1,39	,1875	12,546	13,298	10,30	16,60
	Tip B+C	52	13,74	1,40	,1946	13,354	14,135	11,40	17,50
	Tip B+D	52	13,53	1,50	,2077	13,118	13,952	11,40	17,50
	Total	320	13,33	1,67	,0932	13,142	13,508	6,10	17,50
Ultrasonografia ficatului : V. Portă	Tip B	161	0,94	0,14	,0110	0,916	0,960	,76	1,40
	Tip C	55	0,91	0,15	,0208	0,868	0,951	,76	1,40
	Tip B+C	52	0,95	0,17	,0234	0,905	0,999	,70	1,30
	Tip B+D	52	1,00	0,16	,0229	0,957	1,049	,70	1,30
	Total	320	0,95	0,15	,0086	0,929	0,963	,70	1,40
Ultrasonografia ficatului : V. Lienalis	Tip B	161	0,57	0,18	,0139	0,545	0,600	,40	1,30
	Tip C	55	0,56	0,18	,0248	0,507	0,606	,40	1,30
	Tip B+C	52	0,62	0,21	,0289	0,557	0,673	,40	1,20
	Tip B+D	52	0,67	0,26	,0361	0,599	0,744	,40	1,30
	Total	320	0,59	0,20	,0113	0,570	0,615	,40	1,30

## Anexa 6. Rezultatele evaluării profilului hormonal

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
Profilul hormonal: Progesterone II faza	Tip B	161	5,72	4,00	0,31	5,10	6,34	,51	18,16
	Tip C	55	5,56	3,89	0,52	4,51	6,62	1,20	18,16
	Tip B+C	52	5,05	3,49	0,48	4,07	6,02	1,03	12,40
	Tip B+D	52	4,93	3,86	0,53	3,85	6,00	,51	17,60
	Control	25	42,50	14,22	2,84	36,63	48,37	18,40	71,20
	Total	345	8,14	10,98	0,59	6,98	9,30	,51	71,20
Profilul hormonal: Progesterone Amenoree	Tip B	9	3,27	2,46	0,82	1,38	5,16	,67	8,20
	Tip C	2	3,40	0,28	0,20	0,86	5,94	3,20	3,60
	Tip B+C	2	3,39	0,30	0,21	0,72	6,06	3,18	3,60
	Tip B+D	7	3,39	2,42	0,92	1,15	5,63	,32	7,40
	Control	0							
	Total	20	3,34	2,10	0,47	2,36	4,32	,32	8,20
Profilul hormonal: Progesterone 3 luni	Tip B	88	12,95	5,61	0,60	11,77	14,14	1,20	32,40
	Tip C	23	10,81	4,81	1,00	8,73	12,89	1,60	18,60
	Tip B+C	26	10,65	4,33	0,85	8,90	12,40	4,90	19,80
	Tip B+D	22	10,20	5,03	1,07	7,97	12,43	1,20	17,80
	Control	0							
	Total	159	11,89	5,32	0,42	11,05	12,72	1,20	32,40
Profilul hormonal: Progesterone 6 luni	Tip B	88	17,66	8,75	0,93	15,80	19,51	1,80	68,20
	Tip C	23	16,85	12,01	2,50	11,66	22,05	1,80	63,10
	Tip B+C	28	18,26	11,39	2,15	13,84	22,67	6,30	63,10
	Tip B+D	22	16,40	13,01	2,77	10,63	22,17	2,93	68,20
	Control	0							
	Total	161	17,48	10,29	0,81	15,87	19,08	1,80	68,20
Profilul hormonal: Estradiol 1 faza	Tip B	161	150,14	97,57	7,69	134,95	165,33	33,87	526,00
	Tip C	55	140,26	71,17	9,60	121,02	159,50	50,28	294,00
	Tip B+C	52	198,30	246,19	34,14	129,76	266,84	73,40	1793,00
	Tip B+D	52	132,65	95,58	13,26	106,04	159,26	61,30	527,00
	Control	25	195,82	65,69	13,14	168,71	222,94	69,60	332,50
	Total	345	156,50	128,02	6,89	142,94	170,06	33,87	1793,00
Profilul hormonal: Estradiol Amenoree	Tip B	10	109,62	36,48	11,53	83,53	135,71	67,00	192,80
	Tip C	2	146,95	30,05	21,25	-123,06	416,96	125,70	168,20
	Tip B+C	3	145,27	56,04	32,35	6,06	284,47	81,40	186,20
	Tip B+D	7	116,03	34,45	13,02	84,17	147,89	83,10	186,00
	Control	0							
	Total	22	119,91	38,32	8,17	102,93	136,90	67,00	192,80
Profilul hormonal: Estradiol 3 luni	Tip B	88	174,10	79,49	8,47	157,25	190,94	62,86	431,00
	Tip C	23	174,58	76,56	15,96	141,47	207,68	89,20	321,00
	Tip B+C	28	194,91	93,07	17,59	158,82	231,00	89,20	398,00
	Tip B+D	22	159,67	68,65	14,64	129,23	190,11	96,20	398,00
	Control	0							
	Total	161	175,81	80,14	6,32	163,34	188,29	62,86	431,00
Profilul hormonal: Estradiol 6 luni	Tip B	88	203,68	68,66	7,32	189,13	218,22	70,46	378,00
	Tip C	23	216,60	79,06	16,49	182,41	250,79	114,80	357,00
	Tip B+C	28	217,63	76,46	14,45	187,98	247,28	98,70	364,00
	Tip B+D	22	174,20	48,25	10,29	152,81	195,59	98,70	267,00
	Control	0							
	Total	161	203,92	69,94	5,51	193,03	214,81	70,46	378,00
Profilul hormonal: Prolactin	Tip B	161	441,06	162,51	12,81	415,77	466,35	212,00	872,00
	Tip C	55	472,61	174,81	23,57	425,35	519,87	215,00	785,00
	Tip B+C	52	499,19	175,51	24,34	450,33	548,05	212,00	872,00
	Tip B+D	52	534,13	165,35	22,93	488,09	580,16	238,00	872,00
	Control	25	284,55	103,84	20,77	241,68	327,41	29,00	493,90
	Total	345	457,54	173,03	9,32	439,21	475,86	29,00	872,00
Profilul hormonal: Prolactin Amenoree	Tip B	10	585,70	119,26	37,71	500,39	671,01	396,00	735,00
	Tip C	2	458,50	88,39	62,50	-335,64	1252,64	396,00	521,00
	Tip B+C	2	558,50	53,03	37,50	82,02	1034,98	521,00	596,00
	Tip B+D	8	581,33	109,30	38,64	489,96	672,71	482,00	782,00
	Control	0							
	Total	22	570,08	109,30	23,30	521,62	618,54	396,00	782,00
Profilul hormonal: Prolactin 3 luni	Tip B	88	406,41	129,66	13,82	378,93	433,88	218,00	698,00
	Tip C	23	422,97	135,14	28,18	364,53	481,41	221,00	652,00
	Tip B+C	28	446,37	126,11	23,83	397,47	495,27	228,00	687,00
	Tip B+D	22	480,58	117,47	25,04	428,50	532,67	256,00	698,00
	Control	0							
	Total	161	425,86	129,78	10,23	405,66	446,06	218,00	698,00
Profilul hormonal: Prolactin 6 luni	Tip B	88	382,86	112,45	11,99	359,04	406,69	204,00	621,00
	Tip C	23	391,79	112,89	23,54	342,97	440,61	212,00	586,00
	Tip B+C	28	387,59	91,60	17,31	352,08	423,11	218,00	521,00
	Tip B+D	22	444,82	84,80	18,08	407,22	482,42	225,00	621,00
	Control	0							
	Total	161	393,43	106,86	8,42	376,80	410,06	204,00	621,00

		Activitatea HCV														
		Lotul LA - Forma minimal activa					Lotul LB -Forma moderat si sever activă					Total				
		HCV					HCV					HCV				
		Tip B	Tip C	Tip B+C	Tip B+D	Total	Tip B	Tip C	Tip B+C	Tip B+D	Total	Tip B	Tip C	Tip B+C	Tip B+D	Total
62. Profilul hormonal: FSH I	Count	71	36	34	11	152	90	19	18	41	168	161	55	52	52	320
	Mean	7,10	3,90	4,68	3,39	5,53	11,89	3,52	3,91	3,59	8,06	9,78	3,77	4,41	3,55	6,86
	Standard Deviation	2,90	1,47	1,77	1,45	19,86	44,12	1,42	1,54	1,46	32,49	3,81	1,45	1,72	1,45	2,72
	Median	2,78	2,98	5,60	2,62	2,95	2,77	2,70	3,15	3,20	2,78	2,78	2,76	3,80	2,74	2,78
	Percentile 25	2,61	2,61	2,62	2,61	2,62	2,60	2,60	2,68	2,59	2,60	2,60	2,60	2,67	2,61	2,61
	Percentile 75	4,60	5,40	6,10	4,20	5,60	5,80	5,20	6,00	3,86	5,14	5,20	5,40	6,10	4,03	5,60
	Minimum	2,30	2,43	2,30	2,33	2,30	2,30	2,41	2,40	2,30	2,30	2,30	2,41	2,30	2,30	2,30
	Maximum	24,80	6,20	6,70	6,20	24,80	24,80	6,30	6,30	7,80	24,80	24,80	6,30	6,70	7,80	24,80
62. Profilul hormonal: FSH 3	Count	71	36	34	11	152	90	19	18	41	168	161	55	52	52	320
	Mean	3,51	4,12	4,84	3,67	3,92	14,35	3,20	4,49	3,65	9,50	9,18	3,72	4,70	3,65	6,86
	Standard Deviation	1,27	1,34	1,58	2,13	1,48	51,03	,94	1,48	1,40	37,73	37,11	1,25	1,52	1,50	27,50
	Median	2,69	4,38	5,30	2,66	2,76	2,71	2,66	5,20	2,80	2,71	2,69	2,84	5,25	2,70	2,71
	Percentile 25	2,59	2,69	2,64	2,56	2,59	2,61	2,56	2,71	2,61	2,61	2,61	2,57	2,70	2,61	2,61
	Percentile 75	4,80	5,10	5,80	4,78	5,20	5,20	4,20	5,60	4,80	5,20	5,00	4,70	5,80	4,80	5,20
	Minimum	2,47	2,51	2,51	2,51	2,47	2,38	2,51	2,62	2,38	2,38	2,38	2,51	2,51	2,38	2,38
	Maximum	6,34	5,98	6,90	6,86	6,90	251,00	4,70	6,30	6,90	251,00	251,00	5,98	6,90	6,90	251,00
62. Profilul hormonal: FSH 6	Count	71	36	34	11	152	90	19	18	41	168	161	55	52	52	320
	Mean	3,37	3,85	4,56	4,35	3,77	13,96	3,20	4,54	3,51	9,26	8,90	3,57	4,55	3,67	6,67
	Standard Deviation	1,22	1,23	2,01	2,21	1,54	49,82	,90	2,23	1,41	36,84	36,23	1,13	2,06	1,56	26,85
	Median	2,64	4,21	4,70	4,15	3,10	2,75	2,82	4,70	2,71	2,80	2,68	3,20	4,70	2,71	2,80
	Percentile 25	2,49	2,61	2,71	2,46	2,52	2,58	2,50	2,62	2,59	2,59	2,53	2,50	2,66	2,59	2,58
	Percentile 75	4,20	4,96	5,20	6,23	5,03	4,70	3,70	5,70	4,20	4,70	4,70	4,70	5,45	5,10	4,96
	Minimum	2,34	2,41	2,48	2,43	2,34	2,41	2,44	2,51	2,43	2,41	2,34	2,41	2,48	2,43	2,34
	Maximum	5,80	5,40	9,90	6,67	9,90	245,00	5,10	9,90	7,10	245,00	245,00	5,40	9,90	7,10	245,00
62. Profilul hormonal: LH I	Count	71	36	34	11	152	90	19	18	41	168	161	55	52	52	320
	Mean	5,17	5,03	5,03	5,59	5,14	5,10	4,72	4,76	4,88	4,97	5,13	4,92	4,94	5,03	5,05
	Standard Deviation	1,23	1,34	1,09	,80	1,20	1,46	1,55	1,45	1,48	1,47	1,36	1,41	1,22	1,39	1,35
	Median	5,59	5,70	5,40	5,90	5,59	5,69	5,10	5,10	5,20	5,40	5,59	5,40	5,30	5,48	5,59
	Percentile 25	4,00	4,00	4,30	5,13	4,30	4,20	3,10	3,40	3,70	3,70	4,20	3,70	4,00	4,20	4,10
	Percentile 75	6,10	6,12	5,90	6,30	6,04	6,15	6,15	6,13	6,01	6,12	6,12	6,13	5,90	6,03	6,10
	Minimum	2,30	2,40	2,80	3,90	2,30	1,90	2,30	1,90	1,90	1,90	1,90	2,30	1,90	1,90	1,90
	Maximum	6,80	6,60	6,12	6,31	6,80	7,80	6,60	6,40	7,80	7,80	7,80	6,60	6,40	7,80	7,80
62. Profilul hormonal: LH 3	Count	71	36	34	11	152	90	19	18	41	168	161	55	52	52	320
	Mean	6,01	5,80	5,46	5,99	5,85	6,01	6,33	5,95	5,69	5,97	6,01	6,03	5,65	5,75	5,91
	Standard Deviation	1,21	1,33	1,09	,58	1,18	1,55	2,27	,58	1,16	1,48	1,39	1,77	,95	1,08	1,35
	Median	6,15	5,90	6,00	5,89	6,08	6,30	6,13	6,10	6,03	6,16	6,18	6,10	6,05	5,95	6,10
	Percentile 25	5,40	5,60	5,10	5,63	5,40	5,30	5,30	5,80	5,13	5,30	5,40	5,40	5,12	5,24	5,40
	Percentile 75	6,38	6,72	6,23	6,35	6,34	6,70	6,70	6,30	6,38	6,40	6,60	6,72	6,27	6,38	6,39
	Minimum	3,70	2,70	2,60	5,40	2,60	2,60	3,70	4,70	3,40	2,60	2,60	2,70	2,60	3,40	2,60
	Maximum	8,90	7,31	6,39	6,78	8,90	12,00	12,00	6,70	7,86	12,00	12,00	12,00	6,70	7,86	12,00
62. Profilul hormonal: LH 6	Count	71	36	34	11	152	90	19	18	41	168	161	55	52	52	320
	Mean	7,28	7,17	6,51	7,40	7,10	6,78	6,27	7,09	6,37	6,67	7,02	6,78	6,74	6,55	6,87
	Standard Deviation	2,56	2,66	1,97	2,37	2,42	2,05	1,80	1,90	1,61	1,90	2,31	2,32	1,92	1,75	2,17
	Median	6,39	6,70	6,23	6,41	6,30	6,52	5,80	6,70	6,16	6,40	6,40	6,20	6,30	6,16	6,30
	Percentile 25	5,80	5,80	5,30	5,92	5,80	5,80	5,30	6,20	5,80	5,80	5,80	5,70	5,70	5,90	5,80
	Percentile 75	9,13	6,90	6,70	8,89	7,90	6,90	6,70	7,86	6,60	6,80	7,90	6,90	6,95	6,80	7,20
	Minimum	3,40	3,10	3,40	5,90	3,10	3,10	4,20	4,70	3,80	3,10	3,10	3,10	3,40	3,80	3,10
	Maximum	11,80	11,80	11,40	10,90	11,80	11,30	10,80	11,40	11,01	11,40	11,80	11,80	11,40	11,01	11,80

		Activitatea HCV														
		Lotul LA - Forma minimal activa					Lotul LB -Forma moderat si sever activă					Total				
		HCV					HCV					HCV				
		Tip B	Tip C	Tip B+C	Tip B+D	Total	Tip B	Tip C	Tip B+C	Tip B+D	Total	Tip B	Tip C	Tip B+C	Tip B+D	Total
62. Profilul hormonal: TSH I	Count	71	36	34	11	152	90	19	18	41	168	161	55	52	52	320
	Mean	2,38	2,27	2,46	2,12	2,35	2,28	2,02	2,17	2,32	2,25	2,32	2,18	2,36	2,28	2,30
	Standard Deviation	1,39	,50	,95	,20	1,08	1,25	,53	,45	,61	,99	1,31	,52	,82	,56	1,03
	Median	2,20	2,22	2,24	2,18	2,21	2,16	1,95	2,35	2,20	2,16	2,16	2,18	2,27	2,19	2,20
	Percentile 25	1,76	1,84	2,01	1,98	1,81	1,78	1,80	1,80	2,01	1,80	1,76	1,80	1,98	2,01	1,81
	Percentile 75	2,43	2,72	2,60	2,30	2,43	2,36	2,40	2,50	2,50	2,40	2,40	2,53	2,50	2,40	2,42
	Minimum	,54	1,43	,90	1,81	,54	,54	,54	1,26	1,26	,54	,54	,54	,90	1,26	,54
	Maximum	9,65	3,10	5,00	2,40	9,65	9,65	2,90	2,90	4,20	9,65	9,65	3,10	5,00	4,20	9,65
	62. Profilul hormonal: TSH 3	Count	71	36	34	11	152	90	19	18	41	168	161	55	52	52
Mean		2,33	2,24	2,31	2,21	2,31	2,22	1,86	2,14	2,38	2,20	2,27	2,07	2,24	2,35	2,25
Standard Deviation		,87	,58	,70	,17	,76	,82	,48	,37	,53	,69	,84	,56	,59	,48	,72
Median		2,23	2,31	2,18	2,25	2,24	2,18	1,94	2,20	2,26	2,18	2,18	2,13	2,19	2,25	2,20
Percentile 25		1,84	1,92	2,03	2,11	1,95	2,01	1,60	1,96	2,15	1,96	1,84	1,60	2,03	2,15	1,96
Percentile 75		2,36	2,40	2,51	2,32	2,41	2,31	2,23	2,38	2,62	2,31	2,36	2,38	2,47	2,52	2,38
Minimum		1,42	1,42	,92	1,98	,92	,82	,82	1,38	1,51	,82	,82	,82	,92	1,51	,82
Maximum		6,70	3,40	3,80	2,38	6,70	6,70	2,38	2,80	3,80	6,70	6,70	3,40	3,80	3,80	6,70
62. Profilul hormonal: TSH 6		Count	71	36	34	11	152	90	19	18	41	168	161	55	52	52
	Mean	2,16	2,18	2,17	2,14	2,17	2,12	1,88	2,17	2,25	2,13	2,14	2,05	2,17	2,23	2,14
	Standard Deviation	,45	,46	,49	,17	,45	,42	,42	,41	,32	,41	,44	,46	,46	,30	,43
	Median	2,19	2,26	2,20	2,20	2,20	2,17	1,98	2,20	2,25	2,17	2,18	2,16	2,20	2,23	2,18
	Percentile 25	1,81	1,90	2,12	2,02	1,89	2,03	1,80	2,01	2,12	2,01	1,87	1,80	2,08	2,12	1,94
	Percentile 75	2,37	2,48	2,40	2,26	2,38	2,28	2,17	2,38	2,41	2,35	2,29	2,38	2,39	2,38	2,37
	Minimum	1,42	1,48	,96	1,89	,96	,86	,86	1,42	1,48	,86	,86	,86	,96	1,48	,86
	Maximum	3,80	2,86	2,90	2,26	3,80	3,80	2,26	2,86	2,80	3,80	3,80	2,86	2,90	2,80	3,80
	62. Profilul hormonal: T4 I	Count	71	36	34	11	152	90	19	18	41	168	161	55	52	52
Mean		95,97	92,47	91,55	104,91	94,80	95,77	89,90	89,93	97,26	94,85	95,86	91,58	90,99	98,88	94,82
Standard Deviation		25,42	21,61	22,48	34,54	24,68	25,61	27,63	24,66	27,47	26,11	25,44	23,63	23,03	28,91	25,40
Median		100,00	96,00	84,00	100,00	96,50	97,50	97,00	91,00	97,00	97,00	98,00	96,00	86,00	97,00	97,00
Percentile 25		72,00	72,00	78,00	82,00	72,20	82,00	72,00	67,00	73,00	76,00	76,00	72,00	73,00	76,00	73,50
Percentile 75		118,00	103,00	118,00	121,00	116,50	115,00	105,00	112,00	115,00	112,00	115,00	103,00	112,00	116,50	115,00
Minimum		56,00	58,00	58,00	68,00	56,00	13,13	13,13	56,70	51,00	13,13	13,13	13,13	56,70	51,00	13,13
Maximum		172,00	138,00	131,00	172,00	172,00	156,00	134,00	138,00	153,00	156,00	172,00	138,00	138,00	172,00	172,00
62. Profilul hormonal: T4 -3		Count	71	36	34	11	152	90	19	18	41	168	161	55	52	52
	Mean	98,51	94,32	103,18	118,61	99,89	101,97	99,74	91,04	96,18	99,07	100,32	96,67	98,41	100,26	99,46
	Standard Deviation	21,72	19,46	23,29	34,29	22,56	20,21	18,70	17,46	22,37	20,21	20,90	18,90	21,70	25,52	21,29
	Median	97,50	89,10	105,00	107,23	98,00	103,00	96,00	86,00	95,00	101,00	99,50	91,00	101,50	98,73	98,00
	Percentile 25	83,40	86,00	92,00	95,73	86,00	86,00	87,00	78,00	83,00	86,00	86,00	86,00	82,00	86,00	86,00
	Percentile 75	115,00	101,00	121,00	141,50	115,00	116,00	112,00	106,00	104,00	107,00	115,00	112,00	115,00	106,00	115,00
	Minimum	67,00	67,00	56,00	92,00	56,00	56,00	72,40	69,00	62,00	56,00	56,00	67,00	56,00	62,00	56,00
	Maximum	168,00	128,00	152,00	168,00	168,00	156,00	135,00	121,00	156,00	156,00	168,00	135,00	152,00	168,00	168,00
	62. Profilul hormonal: T4-6	Count	71	36	34	11	152	90	19	18	41	168	161	55	52	52
Mean		99,00	97,25	102,24	109,68	99,99	101,75	98,71	92,01	98,56	99,46	100,44	97,89	98,22	100,58	99,71
Standard Deviation		19,76	14,54	12,42	36,12	18,45	17,25	20,86	16,66	17,40	17,63	18,44	17,14	14,84	21,23	17,97
Median		98,00	98,00	103,00	98,85	98,00	101,00	102,00	87,00	97,50	98,00	98,00	101,00	97,00	98,00	98,00
Percentile 25		87,00	82,00	95,00	88,50	87,10	91,30	82,00	81,00	86,00	86,00	87,20	82,00	85,00	86,00	87,00
Percentile 75		115,00	103,00	112,00	130,85	113,00	115,00	110,00	112,00	115,00	115,00	115,00	110,00	112,00	115,00	113,00
Minimum		47,00	78,00	78,00	79,00	47,00	47,00	70,00	71,00	71,00	47,00	47,00	70,00	71,00	71,00	47,00
Maximum		162,00	124,00	118,00	162,00	162,00	139,00	139,00	119,00	127,00	139,00	162,00	139,00	119,00	162,00	162,00

**Anexa 7. Deviere Hormonul Luteinizant (LH) la femeile cu HCV la debutul studiului  
în funcție de dereglările CM și gradul de activitate a HCV**

6. Anamneza somatică: 6.1. Activitatea HCV			Mean	Std. Deviation	N
1. Forma minimal activa	Tip B	Hipomenoreea	5,33	1,142	33
		Hypermenoreea	4,75	1,378	26
		Normomenoree	5,62	0,898	12
		Total	5,17	1,230	71
	Tip C	Amenoreea	4,08	1,566	5
		Hipomenoreea	5,15	1,204	18
		Hypermenoreea	5,20	1,456	12
		Normomenoree	5,68	1,456	1
		Total	5,03	1,345	36
	Tip B+C	Hipomenoreea	4,06	0,998	4
		Hypermenoreea	5,14	1,060	29
		Normomenoree	5,80	1,060	1
		Total	5,03	1,090	34
	Tip B+D	Hipomenoreea	5,59	0,795	11
		Total	5,59	0,795	11
	Total	Amenoreea	4,08	1,566	5
Hipomenoreea		5,25	1,130	66	
Hypermenoreea		5,00	1,261	67	
Normomenoree		5,63	0,828	14	
Total		5,14	1,201	152	
3. Forma moderat si sever activă	Tip B	Amenoreea	4,61	1,546	25
		Hipomenoreea	5,79	1,018	28
		Hypermenoreea	4,90	1,515	37
		Total	5,10	1,456	90
	Tip C	Hipomenoreea	4,59	1,504	10
		Hypermenoreea	4,86	1,686	9
		Total	4,72	1,553	19
	Tip B+C	Amenoreea	5,30	1,117	4
		Hipomenoreea	3,88	1,648	5
		Hypermenoreea	5,02	1,382	9
		Total	4,76	1,446	18
	Tip B+D	Amenoreea	5,31	1,174	16
		Hipomenoreea	3,84	1,852	8
		Hypermenoreea	4,97	1,403	17
		Total	4,88	1,481	41
	Total	Amenoreea	4,92	1,406	45
Hipomenoreea		5,06	1,544	51	
Hypermenoreea		4,93	1,465	72	
Total		4,97	1,467	168	

**Anexa 8. Deviere Hormonul Prolactin (Prl) la femeile cu HCV la debutul studiului în funcție de dereglările CM și gradul de activitate a HCV**

Activitatea HCV			Mean	Std. Deviation	N	
LA- Forma minimal activa	Tip B	Hipomenoreea	423,83	156,64	33	
		Hypermenoreea	473,80	158,86	26	
		Norma	386,17	181,55	12	
		Total	435,76	162,59	71	
	Tip C	Amenoreea	520,20	170,56	5	
		Hipomenoreea	467,44	207,24	18	
		Hypermenoreea	543,17	166,77	12	
		Norma	351,00		1	
	Tip B+C	Total	496,78	186,53	36	
		Hipomenoreea	512,90	99,86	4	
		Hypermenoreea	487,55	181,65	29	
		Norma	312,00		1	
	Tip B+D	Total	485,37	172,95	34	
		Hipomenoreea	415,46	106,60	11	
	Total	Total	415,46	106,60	11	
		Amenoreea	520,20	170,56	5	
Hipomenoreea		439,73	162,15	66		
Hypermenoreea		492,18	169,73	67		
Norma		378,36	168,35	14		
Total		459,84	168,81	152		
LB- Forma moderat si sever activă		Tip B	Amenoreea	458,24	184,62	25
			Hipomenoreea	421,52	154,02	28
	Hypermenoreea		454,40	157,23	37	
	Total		445,24	163,24	90	
	Tip C	Hipomenoreea	415,91	125,89	10	
		Hypermenoreea	438,93	168,20	9	
		Total	426,82	143,66	19	
	Tip B+C	Amenoreea	655,00	118,21	4	
		Hipomenoreea	479,46	284,96	5	
		Hypermenoreea	493,11	117,96	9	
		Total	525,30	182,33	18	
	Tip B+D	Amenoreea	564,79	165,24	16	
Hipomenoreea		644,00	181,74	8		
Hypermenoreea		530,34	152,71	17		
Total		565,96	164,64	41		
Total	Amenoreea	513,62	182,66	45		
	Hipomenoreea	461,00	182,91	51		
	Hypermenoreea	475,23	153,97	72		
	Total	481,19	171,20	168		
Total	Tip B	Amenoreea	458,24	184,62	25	
		Hipomenoreea	422,77	154,15	61	
		Hypermenoreea	462,40	156,92	63	
		Norma	386,17	181,55	12	
	Tip C	Total	441,06	162,51	161	
		Amenoreea	520,20	170,56	5	
		Hipomenoreea	449,04	181,54	28	
		Hypermenoreea	498,50	171,48	21	
		Norma	351,00		1	
	Tip B+C	Total	472,61	174,81	55	
		Amenoreea	655,00	118,21	4	
		Hipomenoreea	494,32	211,31	9	
		Hypermenoreea	488,87	167,29	38	
		Norma	312,00		1	
	Tip B+D	Total	499,19	175,51	52	
		Amenoreea	564,79	165,24	16	
		Hipomenoreea	511,69	180,55	19	
		Hypermenoreea	530,34	152,71	17	
	Total	Total	534,13	165,35	52	
		Amenoreea	514,28	179,83	50	
		Hipomenoreea	449,00	171,07	117	
		Hypermenoreea	483,40	161,39	139	
		Norma	378,36	168,35	14	
	Total	471,05	170,14	320		

**Anexa 9. Deviere Progesteronul (P) la femeile cu HCV la debutul studiului în funcție de dereglările CM și gradul de activitate a HCV**

Activitatea HCV			Mean	Std. Deviation	N
LA- Forma minimal activa	Tip B	Hipomenoreea	6,41	4,58	33
		Hypermenoreea	4,77	2,59	26
		Norma	5,56	3,00	12
		Total	5,66	3,74	71
	Tip C	Amenoreea	5,90	5,02	5
		Hipomenoreea	5,22	2,92	18
		Hypermenoreea	4,84	3,06	12
		Norma	2,97		1
	Tip B+C	Total	5,13	3,20	36
		Hipomenoreea	6,58	3,23	4
		Hypermenoreea	5,16	3,54	29
		Norma	12,40		1
	Tip B+D	Total	5,54	3,64	34
		Hipomenoreea	5,24	2,34	11
	Total	Total	5,24	2,34	11
		Amenoreea	5,90	5,02	5
Hipomenoreea		5,90	3,78	66	
Hypermenoreea		4,95	3,07	67	
Norma		5,87	3,41	14	
LB- Forma moderat si sever activă	Tip B	Total	5,48	3,49	152
		Amenoreea	4,41	3,62	25
		Hipomenoreea	6,55	3,95	28
		Hypermenoreea	6,09	4,63	37
	Tip C	Total	5,77	4,21	90
		Hipomenoreea	8,58	5,10	10
		Hypermenoreea	3,95	3,63	9
	Tip B+C	Total	6,39	4,95	19
		Amenoreea	2,83	1,08	4
		Hipomenoreea	3,64	1,55	5
		Hypermenoreea	4,96	4,07	9
	Tip B+D	Total	4,12	3,07	18
		Amenoreea	5,12	3,69	16
		Hipomenoreea	2,33	1,48	8
		Hypermenoreea	4,90	4,15	17
	Total	Total	4,48	3,68	41
Amenoreea		4,52	3,50	45	
Hipomenoreea		6,00	4,22	51	
Hypermenoreea		5,40	4,32	72	
Total	Tip B	Total	5,35	4,10	168
		Amenoreea	4,41	3,62	25
		Hipomenoreea	6,47	4,27	61
		Hypermenoreea	5,54	3,95	63
	Tip C	Norma	5,56	3,00	12
		Total	5,72	4,00	161
		Amenoreea	5,90	5,02	5
		Hipomenoreea	6,42	4,09	28
		Hypermenoreea	4,46	3,26	21
	Tip B+C	Norma	2,97		1
		Total	5,56	3,89	55
		Amenoreea	2,83	1,08	4
		Hipomenoreea	4,95	2,74	9
	Tip B+D	Hypermenoreea	5,11	3,62	38
		Norma	12,40		1
		Total	5,05	3,49	52
Amenoreea		5,12	3,69	16	
Total	Hipomenoreea	4,01	2,47	19	
	Hypermenoreea	4,90	4,15	17	
	Total	4,64	3,43	52	
	Amenoreea	4,66	3,64	50	
	Hipomenoreea	5,94	3,96	117	
Total	Hypermenoreea	5,18	3,77	139	
	Norma	5,87	3,41	14	
	Total	5,41	3,82	320	



Anexa 10. Evaluarea indicilor T4 la pacientele eșantionul studiat în funcție de dereglările  
CM și gradul de activitate a HCV

. Activitatea HCV			T4 - Mean	Std. Deviation	N
LA- Forma minimal activa	Tip B	Hipomenoreea	94,21	23,73	33
		Hypermenoreea	98,58	29,57	26
		Norma	95,17	21,43	12
		Total	95,97	25,42	71
	Tip C	Amenoreea	78,72	16,84	5
		Hipomenoreea	96,11	21,43	18
		Hypermenoreea	90,37	22,04	12
		Norma	121,00		1
		Total	92,47	21,61	36
	Tip B+C	Hipomenoreea	105,50	21,79	4
		Hypermenoreea	89,95	22,61	29
		Norma	82,00		1
		Total	91,55	22,48	34
	Tip B+D	Hipomenoreea	104,91	34,54	11
		Total	104,91	34,54	11
	Total	Amenoreea	78,72	16,84	5
Hipomenoreea		97,20	24,94	66	
Hypermenoreea		93,37	25,43	67	
Norma		96,07	21,27	14	
Total		94,80	24,68	152	
LB-Forma moderat si sever activă	Tip B	Amenoreea	95,97	20,95	25
		Hipomenoreea	97,59	15,12	28
		Hypermenoreea	94,26	33,95	37
		Total	95,77	25,61	90
	Tip C	Hipomenoreea	86,81	33,35	10
		Hypermenoreea	93,33	20,99	9
		Total	89,90	27,63	19
	Tip B+C	Amenoreea	71,18	21,71	4
		Hipomenoreea	110,80	17,18	5
		Hypermenoreea	86,67	22,54	9
		Total	89,93	24,66	18
	Tip B+D	Amenoreea	98,44	26,49	16
		Hipomenoreea	121,75	29,21	8
		Hypermenoreea	84,62	19,62	17
		Total	97,26	27,47	41
	Total	Amenoreea	94,64	23,81	45
Hipomenoreea		100,56	24,33	51	
Hypermenoreea		90,92	28,22	72	
Total		94,85	26,11	168	
Total	Tip B	Amenoreea	95,97	20,95	25
		Hipomenoreea	95,76	20,15	61
		Hypermenoreea	96,04	32,04	63
		Norma	95,17	21,43	12
		Total	95,86	25,44	161
	Tip C	Amenoreea	78,72	16,84	5
		Hipomenoreea	92,79	26,09	28
		Hypermenoreea	91,64	21,11	21
		Norma	121,00		1
		Total	91,58	23,63	55
	Tip B+C	Amenoreea	71,18	21,71	4
		Hipomenoreea	108,44	18,26	9
		Hypermenoreea	89,17	22,33	38
		Norma	82,00		1
		Total	90,99	23,03	52
	Tip B+D	Amenoreea	98,44	26,49	16
		Hipomenoreea	112,00	32,67	19
		Hypermenoreea	84,62	19,62	17
		Total	98,88	28,91	52
	Total	Amenoreea	93,05	23,57	50
Hipomenoreea		98,66	24,62	117	
Hypermenoreea		92,10	26,84	139	
Norma		96,07	21,27	14	
Total		94,82	25,40	320	

**Anexa 11. Indicile rezultatelor probelor funcționale hepatice între loturi studiate L0-L1 în dinamica de la debutul tratamentului timp de 6 luni.**

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Bound	Bound		
ALAT -0 un/l	Contr	25	21,97	9,32	1,86	18,12	25,82	10,50	42,00
	L0	80	89,14	127,42	14,25	60,78	117,49	10,20	934,10
	L1.1	40	58,04	60,27	9,53	38,76	77,31	16,80	365,40
	L1.2	40	50,36	59,01	9,33	31,48	69,23	12,00	373,80
	Total	185	64,95	95,14	6,99	51,15	78,75	10,20	934,10
ALAT -3luni	Contr	25	21,97	9,32	1,86	18,12	25,82	10,50	42,00
	L0	80	54,76	61,83	6,91	41,00	68,52	15,90	371,30
	L1.1	40	36,25	20,16	3,19	29,80	42,70	15,60	103,20
	L1.2	40	31,21	12,65	2,00	27,16	35,25	10,20	75,00
	Total	185	41,23	43,93	3,23	34,86	47,61	10,20	371,30
ALAT -6luni	Contr	25	21,97	9,32	1,86	18,12	25,82	10,50	42,00
	L0	80	29,55	16,12	1,80	25,96	33,14	11,40	116,00
	L1.1	40	30,72	11,78	1,86	26,95	34,49	15,57	68,30
	L1.2	40	27,23	10,36	1,64	23,91	30,54	14,97	67,80
	Total	185	28,28	13,52	0,99	26,31	30,24	10,50	116,00
ASAT -0 un/l	Contr	25	20,58	6,67	1,33	17,82	23,33	11,00	42,43
	L0	80	58,57	61,73	6,90	44,83	72,31	12,60	323,40
	L1.1	40	37,11	28,37	4,49	28,04	46,19	10,80	187,30
	L1.2	40	34,09	29,22	4,62	24,74	43,44	12,60	192,00
	Total	185	43,50	46,82	3,44	36,71	50,29	10,80	323,40
ASAT -3luni	Contr	25	20,58	6,67	1,33	17,82	23,33	11,00	42,43
	L0	80	36,28	27,41	3,06	30,19	42,38	11,98	180,00
	L1.1	40	29,49	9,49	1,50	26,46	32,53	14,40	62,40
	L1.2	40	26,63	9,34	1,48	23,65	29,62	10,78	58,80
	Total	185	30,61	19,93	1,47	27,72	33,50	10,78	180,00
ASAT -6luni	Contr	25	20,58	6,67	1,33	17,82	23,33	11,00	42,43
	L0	80	24,38	11,81	1,32	21,75	27,01	12,57	82,00
	L1.1	40	26,20	7,31	1,16	23,86	28,54	14,97	48,00
	L1.2	40	23,69	7,29	1,15	21,36	26,02	12,30	46,10
	Total	185	24,11	9,54	0,70	22,73	25,49	11,00	82,00
Fosfotaza alcalină -0 un/l	Contr	25	96,69	47,61	9,52	77,03	116,34	34,00	212,30
	L0	80	124,54	78,71	8,80	107,02	142,06	21,00	411,00
	L1.1	40	138,62	86,59	13,69	110,93	166,32	28,00	402,10
	L1.2	40	134,45	84,86	13,42	107,31	161,59	43,00	480,00
	Total	185	125,96	78,99	5,81	114,51	137,42	21,00	480,00
Fosfotaza alcalină -3luni	Contr	25	96,69	47,61	9,52	77,03	116,34	34,00	212,30
	L0	80	89,55	41,74	4,67	80,26	98,84	34,20	334,80
	L1.1	40	97,34	35,30	5,58	86,05	108,63	42,00	234,00
	L1.2	40	91,28	30,50	4,82	81,52	101,04	45,30	186,20
	Total	185	92,57	38,94	2,86	86,93	98,22	34,00	334,80
Fosfotaza alcalină -6luni	Contr	25	96,69	47,61	9,52	77,03	116,34	34,00	212,30
	L0	80	66,82	32,08	3,59	59,68	73,96	26,00	256,00
	L1.1	40	78,86	35,54	5,62	67,50	90,23	27,00	232,00
	L1.2	40	76,41	32,27	5,10	66,09	86,73	37,00	205,60
	Total	185	75,53	36,36	2,67	70,26	80,81	26,00	256,00

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
Bilirubin total -0 mkmo/l	Control	25	10,04	3,82	0,76	8,46	11,62	2,25	19,46
	L0	80	28,23	21,08	2,36	23,54	32,92	4,60	100,52
	L1.1	40	25,84	21,02	3,32	19,11	32,56	4,60	110,40
	L1.2	40	27,79	21,82	3,45	20,81	34,77	4,60	110,40
	Total	185	25,16	20,59	1,51	22,17	28,15	2,25	110,40
Bilirubin total -3luni	Control	25	10,04	3,82	0,76	8,46	11,62	2,25	19,46
	L0	80	18,75	6,38	0,71	17,33	20,16	3,80	32,40
	L1.1	40	19,23	7,73	1,22	16,76	21,70	8,70	57,20
	L1.2	40	19,87	8,34	1,32	17,20	22,54	5,80	57,20
	Total	185	17,92	7,53	0,55	16,83	19,01	2,25	57,20
Bilirubin total -6luni	Control	25	10,04	3,82	0,76	8,46	11,62	2,25	19,46
	L0	80	16,74	4,21	0,47	15,80	17,67	4,90	23,10
	L1.1	40	17,68	3,05	0,48	16,71	18,66	7,80	26,30
	L1.2	40	16,90	4,41	0,70	15,49	18,30	5,10	26,30
	Total	185	16,07	4,63	0,34	15,40	16,74	2,25	26,30
Bilirubina directa -0 mkmo/l	Control	25	0,72	1,30	0,26	0,18	1,26	0,00	3,90
	L0	80	9,40	15,01	1,68	6,06	12,74	0,00	64,60
	L1.1	40	7,89	12,42	1,96	3,91	11,86	0,00	62,10
	L1.2	40	7,39	12,22	1,93	3,48	11,29	0,00	62,10
	Total	185	7,47	13,00	0,96	5,58	9,35	0,00	64,60
Bilirubina directa -3luni	Control	25	0,72	1,30	0,26	0,18	1,26	0,00	3,90
	L0	80	2,56	2,45	0,27	2,02	3,11	0,00	12,70
	L1.1	40	3,03	5,54	0,88	1,26	4,80	0,00	35,20
	L1.2	40	3,45	5,53	0,87	1,68	5,22	0,00	35,20
	Total	185	2,61	4,06	0,30	2,02	3,19	0,00	35,20
Bilirubina directa -6luni	Control	25	0,72	1,30	0,26	0,18	1,26	0,00	3,90
	L0	80	1,24	1,43	0,16	0,92	1,55	0,00	4,80
	L1.1	40	1,81	3,53	0,56	0,68	2,94	0,00	22,00
	L1.2	40	1,69	3,55	0,56	0,55	2,82	0,00	22,00
	Total	185	1,39	2,56	0,19	1,02	1,76	0,00	22,00
Glucoza -0 mmol/l	Control	25	4,86	0,64	0,13	4,59	5,12	3,60	6,07
	L0	80	4,38	0,74	0,08	4,22	4,55	3,20	6,20
	L1.1	40	4,16	0,74	0,12	3,93	4,40	3,20	6,40
	L1.2	40	4,20	0,73	0,11	3,96	4,43	3,20	6,10
	Total	185	4,36	0,75	0,06	4,25	4,47	3,20	6,40
Glucoza -3 luni	Control	25	4,86	0,64	0,13	4,59	5,12	3,60	6,07
	L0	80	4,34	0,67	0,07	4,19	4,49	3,40	6,00
	L1.1	40	4,06	0,70	0,11	3,83	4,28	3,20	6,10
	L1.2	40	4,19	0,60	0,09	4,00	4,38	3,40	5,70
	Total	185	4,32	0,69	0,05	4,22	4,42	3,20	6,10
Glucoza -6 luni	Control	25	4,86	0,64	0,13	4,59	5,12	3,60	6,07
	L0	80	4,24	0,65	0,07	4,10	4,38	3,40	5,90
	L1.1	40	4,28	0,72	0,11	4,04	4,51	3,20	6,00
	L1.2	40	4,15	0,49	0,08	4,00	4,31	3,20	5,30
	Total	185	4,31	0,67	0,05	4,22	4,41	3,20	6,07

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Mean		Minimu m	Maximu m
						Lower Bound	Upper Bound		
GGTP -0	Control	25	17,18	6,31	1,26	14,57	19,79	7,10	37,00
	L0	80	36,45	34,63	3,87	28,74	44,15	5,83	193,40
	L1.1	40	36,13	24,41	3,86	28,32	43,94	8,00	99,00
	L1.2	40	38,87	29,08	4,60	29,56	48,17	15,00	129,00
	Total	185	34,30	29,54	2,17	30,01	38,58	5,83	193,40
GGTP - 3luni	Control	25	17,18	6,31	1,26	14,57	19,79	7,10	37,00
	L0	80	25,26	11,89	1,33	22,62	27,91	7,80	55,00
	L1.1	40	26,10	13,06	2,07	21,92	30,27	12,00	64,00
	L1.2	40	27,53	14,64	2,31	22,85	32,21	12,00	64,00
	Total	185	24,84	12,54	0,92	23,02	26,66	7,10	64,00
GGTP - 6luni	Control	25	17,18	6,31	1,26	14,57	19,79	7,10	37,00
	L0	80	19,23	7,93	0,89	17,46	20,99	9,00	41,00
	L1.1	40	21,89	9,66	1,53	18,80	24,98	11,00	43,00
	L1.2	40	20,27	9,17	1,45	17,34	23,21	10,00	43,00
	Total	185	19,75	8,48	0,62	18,52	20,98	7,10	43,00
Urea -0	Control	25	4,24	0,87	0,17	3,88	4,60	2,00	6,25
	L0	80	4,86	1,79	0,20	4,46	5,26	2,20	10,77
	L1.1	40	4,64	1,22	0,19	4,26	5,03	1,40	7,10
	L1.2	40	4,99	1,37	0,22	4,56	5,43	1,40	7,20
	Total	185	4,76	1,49	0,11	4,54	4,98	1,40	10,77
Urea -3	Control	25	4,24	0,87	0,17	3,88	4,60	2,00	6,25
	L0	80	5,06	0,99	0,11	4,84	5,28	3,10	7,30
	L1.1	40	5,09	0,90	0,14	4,81	5,38	3,20	7,10
	L1.2	40	5,38	1,17	0,19	5,01	5,76	3,20	8,10
	Total	185	5,03	1,05	0,08	4,87	5,18	2,00	8,10
Urea-6	Control	25	4,24	0,87	0,17	3,88	4,60	2,00	6,25
	L0	80	5,07	0,92	0,10	4,86	5,27	3,10	7,40
	L1.1	40	4,94	0,78	0,12	4,69	5,18	3,10	7,10
	L1.2	40	5,19	0,96	0,15	4,88	5,50	3,20	7,10
	Total	185	4,95	0,93	0,07	4,82	5,09	2,00	7,40
Proteina generală	Control	25	71,05	4,90	0,98	69,03	73,08	62,10	83,20
	L0	80	71,18	8,50	0,95	69,29	73,07	56,00	94,60
	L1.1	40	71,10	7,30	1,15	68,77	73,44	61,30	92,30
	L1.2	40	71,35	6,18	0,98	69,38	73,33	62,30	92,30
	Total	185	71,18	7,32	0,54	70,12	72,25	56,00	94,60
Colesterină	Control	25	4,77	0,78	0,16	4,44	5,09	3,68	6,77
	L0	80	3,38	1,28	0,14	3,09	3,66	2,30	8,00
	L1.1	40	3,20	0,71	0,11	2,98	3,43	2,34	4,80
	L1.2	40	3,46	0,83	0,13	3,19	3,72	2,51	6,00
	Total	185	3,54	1,13	0,08	3,38	3,71	2,30	8,00

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
Protrombin -0	Control	25	88,51	9,90	1,98	84,42	92,59	66,00	106,00
	L0	80	85,13	11,20	1,25	82,63	87,62	59,00	102,00
	L1.1	40	86,53	12,37	1,96	82,57	90,48	50,00	100,00
	L1.2	40	84,42	12,91	2,04	80,29	88,55	50,00	100,00
	Total	185	85,73	11,67	0,86	84,04	87,43	50,00	106,00
Protrombin -3luni	Control	25	88,51	9,90	1,98	84,42	92,59	66,00	106,00
	L0	80	93,50	6,74	0,75	92,00	94,99	65,00	101,00
	L1.1	40	93,89	9,20	1,46	90,95	96,83	54,00	113,00
	L1.2	40	94,22	8,84	1,40	91,39	97,04	54,00	113,00
	Total	185	93,06	8,38	0,62	91,85	94,28	54,00	113,00
Protrombin -6luni	Control	25	88,51	9,90	1,98	84,42	92,59	66,00	106,00
	L0	80	97,87	6,49	0,73	96,42	99,31	71,00	112,00
	L1.1	40	98,39	9,84	1,56	95,24	101,54	68,00	118,00
	L1.2	40	97,81	8,13	1,28	95,21	100,41	68,00	113,00
	Total	185	96,70	8,72	0,64	95,44	97,97	66,00	118,00
Fibrinogenul -0	Control	25	3,20	0,43	0,09	3,02	3,38	2,08	4,30
	L0	80	3,52	0,78	0,09	3,35	3,70	2,00	6,10
	L1.1	40	3,54	0,63	0,10	3,34	3,75	2,00	4,70
	L1.2	40	3,40	0,65	0,10	3,19	3,61	2,00	4,70
	Total	185	3,46	0,69	0,05	3,36	3,56	2,00	6,10
Fibrinogenul -3luni	Control	25	3,20	0,43	0,09	3,02	3,38	2,08	4,30
	L0	80	3,43	0,45	0,05	3,33	3,53	2,40	4,20
	L1.1	40	3,37	0,33	0,05	3,26	3,47	2,70	3,90
	L1.2	40	3,36	0,26	0,04	3,28	3,44	2,70	3,90
	Total	185	3,37	0,39	0,03	3,32	3,43	2,08	4,30
Fibrinogenul -6luni	Control	25	3,20	0,43	0,09	3,02	3,38	2,08	4,30
	L0	80	3,25	0,42	0,05	3,16	3,34	2,37	4,10
	L1.1	40	3,19	0,29	0,05	3,10	3,28	2,70	3,80
	L1.2	40	3,21	0,32	0,05	3,11	3,31	2,70	3,70
	Total	185	3,22	0,37	0,03	3,17	3,28	2,08	4,30
AT-III	L0	54	91,22	11,45	1,56	88,10	94,35	67,00	112,00
	L1.1	22	101,00	20,22	4,31	92,04	109,96	66,00	151,00
	L1.2	18	91,44	22,84	5,38	80,09	102,80	57,00	151,00
	Total	94	93,55	16,72	1,72	90,13	96,98	57,00	151,00
AT-III -3luni	L0	52	86,73	10,50	1,46	83,81	89,65	62,00	106,00
	L1.1	19	86,63	12,07	2,77	80,81	92,45	72,00	127,00
	L1.2	15	84,13	14,94	3,86	75,86	92,41	68,00	127,00
	Total	86	86,26	11,61	1,25	83,77	88,74	62,00	127,00
AT-III -6luni	L0	46	78,27	8,10	1,19	75,86	80,67	59,00	92,00
	L1.1	17	86,12	13,00	3,15	79,43	92,80	74,00	119,00
	L1.2	15	82,93	15,00	3,87	74,63	91,24	72,00	119,00
	Total	78	80,87	11,20	1,27	78,35	83,40	59,00	119,00
Trombocite -0	Control	25	273,16	43,75	8,75	255,10	291,22	205,00	365,00
	L0	80	236,31	79,99	8,94	218,51	254,11	72,80	386,00
	L1.1	40	269,40	90,62	14,33	240,42	298,38	105,20	512,00
	L1.2	40	247,38	88,99	14,07	218,92	275,84	78,00	512,00
	Total	185	250,84	81,57	6,00	239,00	262,67	72,80	512,00
Trombocite -3luni	Control	25	273,16	43,75	8,75	255,10	291,22	205,00	365,00
	L0	80	285,46	58,83	6,58	272,36	298,55	188,40	408,00
	L1.1	40	290,01	54,58	8,63	272,55	307,47	128,60	412,00
	L1.2	40	280,49	59,17	9,36	261,56	299,41	128,60	412,00
	Total	185	283,70	56,00	4,12	275,58	291,83	128,60	412,00
Trombocite -6luni	Control	25	273,16	43,75	8,75	255,10	291,22	205,00	365,00
	L0	80	298,78	44,62	4,99	288,85	308,71	212,00	386,00
	L1.1	40	297,55	41,45	6,55	284,29	310,81	218,00	368,00
	L1.2	40	302,95	41,06	6,49	289,82	316,08	218,00	368,00
	Total	185	295,95	43,72	3,21	289,61	302,29	205,00	386,00

**Anexa 12. Evaluarea profilului hormonal la pacientele din loturi studiate în funcție de tratamentul aplicat.**

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
Progesterone II	Control	25	42,50	14,22	2,84	36,63	48,37	18,40	71,20
	L0	80	6,44	4,28	0,48	5,49	7,40	0,32	18,16
	L1.1	40	4,52	3,24	0,51	3,48	5,55	1,23	17,60
	L1.2	40	4,40	3,13	0,49	3,40	5,40	0,51	17,60
	Total	185	10,46	14,17	1,04	8,40	12,51	0,32	71,20
Progesterone 3	Control	25	42,50	14,22	2,84	36,63	48,37	18,40	71,20
	L0	80	10,50	4,57	0,51	9,48	11,51	1,20	21,10
	L1.1	38	13,36	5,80	0,94	11,46	15,27	4,90	32,40
	L1.2	40	13,26	5,70	0,90	11,43	15,08	2,26	32,40
	Total	183	16,07	12,74	0,94	14,21	17,93	1,20	71,20
Progesterone 6	Control	25	42,50	14,22	2,84	36,63	48,37	18,40	71,20
	L0	80	14,99	10,04	1,12	12,75	17,22	1,80	63,10
	L1.1	40	18,92	6,25	0,99	16,92	20,92	6,30	36,80
	L1.2	40	21,01	12,79	2,02	16,91	25,10	3,18	68,20
	Total	185	20,86	13,86	1,02	18,85	22,87	1,80	71,20
Estradiol 1	Control	25	195,82	65,69	13,14	168,71	222,94	69,60	332,50
	L0	80	144,66	98,14	10,97	122,82	166,50	33,87	526,00
	L1.1	40	170,07	104,25	16,48	136,73	203,41	58,20	527,00
	L1.2	40	136,28	87,22	13,79	108,39	164,18	58,20	527,00
	Total	185	155,26	94,94	6,98	141,49	169,03	33,87	527,00
Estradiol 3	Control	25	195,82	65,69	13,14	168,71	222,94	69,60	332,50
	L0	80	161,25	83,35	9,32	142,70	179,79	62,86	431,00
	L1.1	40	196,00	76,30	12,06	171,60	220,40	67,40	398,00
	L1.2	40	184,76	74,31	11,75	160,99	208,52	67,40	398,00
	Total	185	178,52	78,71	5,79	167,10	189,93	62,86	431,00
Estradiol 6	Control	25	195,82	65,69	13,14	168,71	222,94	69,60	332,50
	L0	80	182,80	74,83	8,37	166,15	199,45	70,46	364,00
	L1.1	40	228,69	61,17	9,67	209,13	248,26	121,30	378,00
	L1.2	40	221,39	55,94	8,85	203,50	239,28	118,00	324,00
	Total	185	202,83	69,46	5,11	192,75	212,90	69,60	378,00
Prolactin	Control	25	284,55	103,84	20,77	241,68	327,41	29,00	493,90
	L0	80	477,80	134,13	15,00	447,95	507,65	233,20	782,00
	L1.1	40	479,91	195,92	30,98	417,25	542,57	212,00	872,00
	L1.2	40	448,69	207,05	32,74	382,48	514,91	214,12	864,00
	Total	185	445,85	174,89	12,86	420,48	471,22	29,00	872,00
Prolactin 3	Control	25	284,55	103,84	20,77	241,68	327,41	29,00	493,90
	L0	80	440,46	99,82	11,16	418,25	462,67	254,40	698,00
	L1.1	40	426,16	153,68	24,30	377,01	475,31	218,00	687,00
	L1.2	40	396,36	154,81	24,48	346,84	445,87	218,00	687,00
	Total	185	406,76	135,64	9,97	387,09	426,44	29,00	698,00
Prolactin 6	Control	25	284,55	103,84	20,77	241,68	327,41	29,00	493,90
	L0	80	412,80	81,32	9,09	394,70	430,89	212,00	545,00
	L1.1	40	385,69	124,85	19,74	345,76	425,61	204,00	621,00
	L1.2	40	362,43	126,67	20,03	321,92	402,94	204,00	621,00
	Total	185	378,71	112,82	8,29	362,35	395,08	29,00	621,00

Lot		Mean	Std. Deviation	N
FSH I	Control	5,07	1,04	25
	L0	3,49	1,36	80
	L1.1	4,37	1,81	40
	L1.2	16,10	53,90	40
	Total	6,62	25,35	185
FSH 3	Control	5,07	1,04	25
	L0	3,55	1,25	80
	L1.1	4,39	1,55	40
	L1.2	15,96	54,62	40
	Total	6,62	25,66	185
FSH 6	Control	5,07	1,04	25
	L0	3,34	1,09	80
	L1.1	4,42	1,91	40
	L1.2	15,58	53,32	40
	Total	6,45	25,05	185

LH I	Control	4,57	1,91	25
	L0	4,93	1,39	80
	L1.1	5,20	1,29	40
	L1.2	5,26	1,37	40
	Total	5,01	1,45	185
LH 3	Control	4,57	1,91	25
	L0	5,69	1,49	80
	L1.1	6,02	1,08	40
	L1.2	6,27	1,23	40
	Total	5,73	1,50	185
LH 6	Control	4,57	1,91	25
	L0	5,76	1,06	80
	L1.1	7,91	2,46	40
	L1.2	8,06	2,42	40
	Total	6,56	2,28	185

**Anexa 13. Evaluarea profilului hormonal a glandei tiroida în funcție de tratamentul aplicat.**

Lot		Mean	Std. Deviation	N
T4 I	Control	98,36	18,90	25
	L0	91,75	26,42	80
	L1.1	96,44	24,76	40
	L1.2	99,77	25,02	40
	Total	95,39	24,90	185
T4 -3	Control	98,36	18,90	25
	L0	96,35	18,88	80
	L1.1	101,45	21,67	40
	L1.2	103,68	25,02	40
	Total	99,31	21,00	185
T4-6	Control	98,36	18,90	25
	L0	97,28	17,78	80
	L1.1	100,50	17,18	40
	L1.2	103,78	18,95	40
	Total	99,53	18,10	185
TSH I	Control	1,81	0,86	25
	L0	2,50	1,33	80
	L1.1	2,15	0,60	40
	L1.2	2,04	0,49	40
	Total	2,23	1,02	185
TSH 3	Control	1,81	0,86	25
	L0	2,38	0,87	80
	L1.1	2,17	0,53	40
	L1.2	2,08	0,51	40
	Total	2,19	0,76	185
TSH 6	Control	1,81	0,86	25
	L0	2,23	0,41	80
	L1.1	2,10	0,43	40
	L1.2	2,03	0,44	40
	Total	2,10	0,52	185



Anexa 14. Brevet de invenție N2733



Anexa 15. Certificate de inovator





Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6152

Pentru inovația cu titlul  
**ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ȘI CONDUITĂ A  
PACIENTELOR CU DEREGLĂRI ALE FUNCȚIEI  
MENSTRUALE ASOCIATE CU PATOLOGIA  
HEPATICĂ CRONICĂ VIRALĂ**

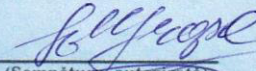
Inovația a fost înregistrată pe data de  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Stavinskaia Liudmila, Friptu Valentin,  
Sărbu Zinaida, Tabuica Uliana**



16 noiembrie 2023

  
(Semnătură autorizată)



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,  
al REPUBLICII MOLDOVA  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IM și C)

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

# Certificat de inovator

**Nr. 531**

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**data 16 Noiembrie 2023**

Numele, Prenumele

**STAVINSKAIA Liudmila, FRIPTU Valentin,  
SARBU Zinaida, TABUICA Uliana**  
(autorilor & coautorilor)

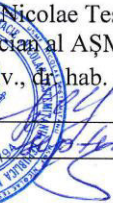




Pentru inovația

**ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ȘI CONDUITĂ A PACIENTELOR  
CU DEREGLĂRI ALE FUNCȚIEI MENSTRUALE ASOCIATE CU PATOLOGIA  
HEPATICĂ CRONICĂ VIRALĂ**



Director IMSP IMșiC  
dr. șt. med., conf. univ.  
**Sergiu GLADUN**

Anexa 16. Acte de implementare

	<p style="text-align: center;"><b>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA</b></p>	<p style="text-align: right;">Pag. 1 / 2</p>
<p style="text-align: center;">APROB Prorector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.  Stanislav GROPPA 19 ianuarie 2023</p> <p style="text-align: center;"><b>ACTUL nr. 1 DE IMPLEMENTARE A INVENȚIEI</b> (în procesul /științifico-didactic)</p> <p><b>1. Denumirea ofertei pentru implementare: „Metoda de tratament al dereglărilor ciclului menstrual asociate cu hepatite cronice virale”</b></p> <p><b>2. Autori:</b> Friptu Valentin, Stavinskaia Liudmila</p> <p><b>3. Numărul invenției:</b> Brevet de invenție MD 2733</p> <p><b>4. Unde și când a fost implementată invenția:</b> Departament Obstetrică și Ginecologie USMF „Nicolae Testemițanu”, în curricula pentru educația medicală continuă 2010-2023 aa.</p> <p><b>5. Eficacitatea implementării:</b> Problema pe care o rezolvă invenția se referă la ginecologie și poate fi utilizată pentru diagnostic și tratament pacienților cu dereglări de ciclu menstrual, în special, dereglarea ritmul și volumul sângerărilor menstruale, în caz de amenoree, sindrom hipomenstrual, meno- sau metroragii apărute pe fon de tulburări ale funcțiilor hepatice în urmă persistenței hepatitelor virale cronice.</p> <p><b>6. Rezultatul implementării</b> Datele și rezultatele obținute în cadrul studiului au completat cunoștințele medicilor obstetricieni-ginecologi din punct de vedere al tulburărilor hormonale la pacientele cu patologie hepatică cronică.</p> <p>Concluziile și recomandările practice au fost introduse în programul de studiu de educație continuă medicilor la modulele „Problemele endocrinologice în timpul sarcinii”, „Ginecologie endocrinologică”, ”Probleme ginecologice în diferite perioade de vârstă” pentru medici ginecologi, endocrinologi, și sunt utilizate în cadrul procesului didactico-curativ al Departamentului de Obstetrică și Ginecologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.</p> <p>Implementarea algoritmului de conduită și al complexului de măsuri terapeutice în procesul didactic a permis reducerea considerabilă a frecvenței dereglărilor funcției menstruale, a favorizat restabilirea funcției reproductive, diminuarea frecvenței complicațiilor în timpul sarcinii și nașterii la pacientele cu patologie hepatică cronică virală</p> <p style="text-align: center;"><i>Prezenta invenție este implementată conform revendicărilor descrise în brevet.</i></p> <p><i>Departament Cercetare, Șef departament, dr. hab. șt. med., conf. univ.</i>  Raevschi Elena</p> <p><i>Șef Departament Didactic și Management Academic dr. șt. med., conf. univ</i>  Silvia Stratulat</p> <p><i>Șef de studii a Departamentului de Obstetrică și Ginecologie dr. șt. med., conf. univ</i>  Sarbu Zinaida</p> <p>Coordonat:  E. Groza</p>		



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,  
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM  
academician al ASM,  
prof. univ. dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA  
2023



ACTUL nr.157  
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI  
(în procesul științifico-practic)

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** „Metoda de optimizare a managementului pacientelor cu dereglări menstruale cu patologie hepatică cronică”
- 2. Autori:** Stavinskaia Liudmila, Friptu Valentin, Sarbu Zinaida, Tabuica Uliana.
- 3. Numărul inovației:** Nr. 6127 din 08 septembrie 2023
- 4. Unde și când a fost implementată:** IMSP Institutul Mamei și Copilului, mun. Chișinău, în perioada anilor 2010 - 2023
- 5. Eficacitatea implementării:** Implementarea acestei metode permite creșterea calității tratamentului la pacientele cu patologie hepatică cronică prin utilizarea tratamentului hormonal natural. Metoda se recomandă în special medicilor ginecologi, care activează la toate nivelele sistemului de sănătate, pentru tratamentul pacientelor cu dereglări de ciclu menstrual, în special, la dereglarea ritmul și volumul sângerărilor menstruale asociate hepatite cronice.
- 6. Rezultatele:** Implementarea acestei metode a permis reducerea considerabilă a frecvenței dereglărilor funcției menstruale, sângerărilor anormale uterine, a îmbunătățit calitatea vieții și a favorizat restabilirea funcției reproductive la pacientele cu patologia hepatică asociată.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.*

Șef Departament Cercetare,  
dr. hab. șt. med., conf. univ

Elena RAEVSCHI

Director IMSP IMȘC  
dr. șt. med., conf. univ



Sergiu GLADUN



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,  
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM  
academician al ASM,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

2023



ACTUL nr.182

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic și didactic)

- Denumirea ofertei pentru implementare:** „ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ȘI CONDUITĂ A PACIENTELOR CU DEREGLĂRI ALE FUNCȚIEI MENSTRUALE ASOCIATE CU PATOLOGIA HEPATICĂ CRONICĂ VIRALĂ”
- Autori:** STAVINSKAIA Liudmila, assist. univ., FRIPTU Valentin, dr.hab.șt.med., prof.univ., SARBU Zinaida, dr.șt.med., conf.univ., TABUICA Uliana, dr.șt.med., conf.univ.
- Numărul inovației:** Nr. 6152 din 16 noiembrie 2023
- Unde și când a fost implementată:** IMSP Institutul Mamei și Copilului, mun. Chișinău, în perioada anilor 2010 - 2023
- Eficacitatea implementării:** Implementarea acestui algoritm permite creșterea calității managementului și optimizarea tratamentului la pacientele cu patologie hepatică cronică prin utilizarea preparatelor de substituție hormonală naturală în cadrul secțiilor consultative a CP și CMF. Algoritmul se recomandă în special medicilor ginecologi, care activează la toate nivelele sistemului de sănătate, pentru conduita pacientelor cu dereglări de ciclu menstrual, în special, la dereglarea ritmului și volumului sângerărilor menstruale asociate hepatitelor cronice.
- Rezultatele:** Datele și rezultatele obținute în cadrul studiului au completat cunoștințele medicilor obstetricieni-ginecologi din punct de vedere al tulburărilor hormonale la pacientele cu patologie hepatică cronică virală. Se apreciază ca o recomandare metodică de utilizare în procesul didactic și este destinat rezidenților, doctoranzilor, medicilor cursanți ginecologi, endocrinologi, de familie și cadrelor didactice, sunt utilizate în cadrul procesului didactico-curativ al Departamentului de Obstetrică și Ginecologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Departament Cercetare, Șef Departament,  
dr. hab. șt. med., conf. univ.

 Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic și  
Management Academic  
dr. șt. med., conf. univ.

 Silvia STRATULAT

Director IMSP IMȘIC,  
dr. șt. med., conf. univ.

 Sergiu GLADUN





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
CONSILIUL MUNICIPAL CHIȘINĂU  
DIRECȚIA GENERALĂ ASISTENȚĂ MEDICALĂ ȘI SOCIALĂ  
IMSP SCM „GHEORGHE PALADI”

MD 2001, mun. Chișinău, str. Melestiu, 20; Tel. (373-22) 80-95-00; Fax (373-22) 80-95-32;  
Pagina web: www.scm1.md, e-mail: scm1@ms.md

Director-interimar IMSP SCM „Gheorghe Paladi”



APROB

V. Guzun

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „Metoda de tratament al dereglărilor ciclului menstrual asociate cu patologie hepatică cronică”
2. **De cine a fost propusă:** Stavinskaia Liudmila, Friptu Valentin.
3. Numărul invenției: MD 2733
4. **Unde a fost implementată:** Centru Perinatalogic al IMSP SCM ”Gh. Paladi”, secția ginecologie CP
5. **Anul implementării:** 2007-2022.
6. **Rezultatul implementării propuse:** Aplicarea algoritmului de conduită și al complexului de măsuri terapeutice a permis reducerea considerabilă a frecvenței dereglărilor funcției menstruale, a favorizat restabilirea funcției reproductive, diminuarea frecvenței complicațiilor în timpul sarcinii și nașterii la pacientele cu patologie hepatică cronică de etiologie virală.
7. **Eficacitatea implementării propuse:** Invenția a fost utilizată pentru tratament pacientelor cu dereglări de ciclu menstrual, în special, la tulburarea ritmul și volumul sângerărilor menstruale, în caz de amenoree sau sindromul hipomenstrual pentru restabilirea ciclul normal bifazic, ori a fost aplicată pentru profilaxia meno- sau metroragii aparute pe fon de dereglarea funcțiilor hepatice asociate cu hepatite virale cronice.

Persoana responsabilă de implementare,  
Șefa secției ginecologie  
IMSP SCM „Gheorghe Paladi”

Natalia Prodan

Șef interimar  
Centru Perinatalogic al IMSP SCM ”Gh. Paladi”

Tamara Bîtca





APROB

Director IMSP-IMC, conf.univer.

Sergiu Gladun, d.ș.m


2023

**ACTUL nr. \_\_\_\_\_  
DE IMPLEMENTARE A INVENȚIEI**

1. Denumirea ofertei pentru implementare: **„Metoda de tratament al dereglărilor ciclului menstrual asociate cu hepatite cronice virale”**
2. Autori: Friptu Valentin, Stavinskaia Liudmila
3. Numărul invenției: MD 2733
4. Unde și când a fost implementată invenția: IMSP CmșiC, Secții de ginecologie
5. Anul implementării 2007-2022
6. **Eficacitatea implementării:** Invenția se referă la medicină, în special la ginecologie și a fost utilizată pentru tratament pacientelor cu dereglări de ciclu menstrual, în special, la dereglarea ritmul și volumul sângerărilor menstruale, în caz de amenoree sau sindrom hipomenstrual, meo- sau metroragii asociate hepatite virale cronice
7. **Rezultatul implementării:** Aplicarea algoritmului de conduită și al complexului de măsuri terapeutice, a permis reducerea considerabilă a frecvenței dereglărilor funcției menstruale, a favorizat restabilirea funcției reproductive, diminuarea frecvenței complicațiilor în timpul sarcinii și nașterii la pacientele cu patologie hepatică cronică virală.

*Prezenta invenție este implementată conform revendicărilor descrise în brevet.*

Șef secție de ginecologie a IMSP IMC

 Jubircă Svetlana, d.ș.m

Coordonat:

 E. Groza

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL  
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL  
MAMEI ȘI COPILULUI  
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93

MD-2062, mun. Chișinău  
Tel. + 373 22 52-36-61;

[www.mama-copilul.md](http://www.mama-copilul.md) e-mail: [mamsicop@gmail.com](mailto:mamsicop@gmail.com)



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА  
(ПМСУ ИМнР)

ул. Буребиста, 93

MD-2062, мун/г Кишинэу  
Tel. + 373 22 52-36-61;

[www.mama-copilul.md](http://www.mama-copilul.md) e-mail: [mamsicop@gmail.com](mailto:mamsicop@gmail.com)

APROB

Director IMSP IMȘIC  
Dr.șt. med., conf.univ.  
Sergiu GLADUN

"16" Noiembrie 2023

#### ACT DE IMPLEMENTARE

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** „ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ȘI CONDUITĂ A PACIENTELOR CU DEREGLĂRI ALE FUNCȚIEI MENSTRUALE ASOCIATE CU PATOLOGIA HEPATICĂ CRONICĂ VIRALĂ”
- 2. Autori:** STAVINSKAIA Liudmila, asist. univ., FRIPTU Valentin, dr.hab.șt.med., prof.univ., SARBU Zinaida, dr.șt.med., conf.univ., TABUICA Uliana, dr.șt.med., conf.univ.
- 3. Unde și când a fost implementată:** IMSP IMȘIC, mun. Chișinău, în perioada anilor 2010 - 2023
- 4. Numărul inovației:** Nr. 531 din 16 noiembrie 2023.
- 5. Eficacitatea implementării:** Implementarea acestui algoritm permite creșterea calității managementului și optimizarea tratamentului la pacienții cu patologie hepatică cronică prin utilizarea preparatelor de substituție hormonale naturale în cadrul secțiilor consultative a CP și CMF. Algoritmul se recomandă în special medicilor ginecologi, care activează la toate nivelele sistemului de sănătate, pentru conduită pacientelor cu dereglări de ciclu menstrual, în special, la dereglarea ritmului și volumul sângerărilor menstruale asociate hepatite cronice.
- 6. Rezultatele:** Implementarea acestui algoritmului a permis reducerea considerabilă a frecvenței dereglărilor funcției menstruale, sângerărilor anormale uterine, a îmbunătățit calitatea vieții și a favorizat restabilirea funcției reproductive la pacienții cu patologia hepatică asociată.

Șef Laboratorul științific de Obstetrică al IMSP IMC,  
dr.șt.med., conf.cercet.,

Victor Petrov

**Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,  
certificată cu nr.531**



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
CONSILIUL MUNICIPAL CHIȘINĂU  
DIRECȚIA GENERALĂ ASISTENȚĂ MEDICALĂ ȘI SOCIALĂ  
IMSP SCM „GHEORGHE PALADI”

MD 2001, mun. Chișinău, str. Meleștiu, 20; Tel. (373-22) 80-95-00; Fax (373-22) 80-95-32;  
Pagina web: [www.scm1.md](http://www.scm1.md), e-mail: [scm1@ms.md](mailto:scm1@ms.md)

Director-interimar IMSP SCM „Gheorghe Paladi”



APROB

V. Guzun

ACT DE IMPLEMENTARE

- Denumirea ofertei pentru implementare:** „ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ȘI CONDUITĂ A PACIENTELOR CU DEREGLĂRI ALE FUNCȚIEI MENSTRUALE ASOCIATE CU PATOLOGIA HEPATICĂ CRONICĂ VIRALĂ”
- Autori:** STAVINSKAIA Liudmila, asist. univ., FRIPTU Valentin, dr.hab.șt.med., prof.univ., SARBU Zinaida, dr.șt.med., conf.univ., TABUICA Uliana, dr.șt.med., conf.univ.
- Unde și când a fost implementată:** IMSP SCM „Gheorghe PALADI”, mun. Chișinău, în perioada anilor 2010 - 2023
- Eficacitatea implementării:** Implementarea acestui algoritm permite creșterea calității managementului și optimizare tratamentului la pacientele cu patologie hepatică cronică prin utilizarea preparatelor de substituție hormonale naturale în cadrul secțiilor consultative a CP și CMF. Algoritmul se recomandă în special medicilor ginecologi, care activează la toate nivelele sistemului de sănătate, pentru conduită pacientelor cu dereglări de ciclu menstrual, în special, la dereglarea ritmului și volumul sângerărilor menstruale asociate hepatitei cronice.
- Rezultatele:** Implementarea acestui algoritmului a permis reducerea considerabilă a frecvenței dereglărilor funcției menstruale, sângerărilor anormale uterine, a îmbunătățit calitatea vieții și a favorizat restabilirea funcției reproductive la pacientele cu patologia hepatică asociată.

Persoana responsabilă de implementare,  
Șefa secției ginecologie  
IMSP SCM „Gheorghe Paladi”

Natalia Prodan

Șef Centru Perinatalogic  
IMSP SCM ” Gheorghe Paladi”

Oleg Potacevski

Anexa 17. Algoritmul de conduită a pacientelor cu dereglări ale funcției menstruale asociate cu patologia hepatică cronică virală.

**Femeile de vârstă reproductivă cu hepatită cronică virală tratată**

- în afără de perioada de acutizare a HCV
- funcție hepatică compensată
- dereglare de CM

☒ **Evaluarea funcției ficatului** prin aprecierea: ALT, AST, bilirubina totală și directă, GGTP, FA, colesterol, protrombina, fibrinogen, trombocite, SSBG.

☒ **Screening la markeri serologici virali**

1. AgHBs, AntiHBcor sumar
2. Anti VHC, ARN -VHC
3. Anti HDV (dacă sunt pozitivi markerii la HVB)

**Investigații clinice suplimentare:**

- examenul ginecologic;
- evaluarea profilului hormonal;
- ecografia organelor pelvine;

**Evaluare profilul hormonal:**

- cu scop diferențial - test la sarcina; TSH; PrL;
- în CM pastrat în a 3-5-a zi a CM: FSH, LH, E<sub>2</sub>, T-free și progesteron la a 19-23-a zi ale ciclului existent.
- In caz de reținere a CM > 35 de zile sau lipsă mai mult de 60 de zile - în orice zi - FSH, LH, E<sub>2</sub>, T-free, progesterone; peste 2 săptămâni -E<sub>2</sub>.

**-Managementul pacientelor cu:** tulburări ale CM tip proiomenoree – menstruații dese, sau CM regulat cu menstruatii abundente, cu insuficiență pronunțată sau lipsa fazei luteale:

- în profilul hormonal hiperestrogenie relativă cu hipoprogesteronemie pronunțată
- M-eho > 7mm

Didrogesteron 10 mg de 2 ori pe zi, din a 15-a până în a 26-a zi- 12 zile a ciclului pe fon de hepatoprotectori

**Pacientele cu dereglările CM cu prezența în anamneză a factorilor favorizanți:**

- intervenții chirurgicale sau obstetrical-ginecologice (1-5 ani)
- transfuzii masive i/v ori a preparatelor de sânge;
- transplante de organe
- multipare sau cu nașterii complicate (HELP-sindrom, colestază intrahepatică în sarcina)
- paciente HIV infectate ori grup social-vulnerabil

**Evaluarea funcției menstruale din anamneză:**

- regularitatea - intervalul cu diferența nu mai mult de 9 zile;
- durata CM- mai scurtă decât 24 zile, ori mai mult de 35 de zile;
- durata sângerărilor,
- abundența, debutul
- tulburările existente ale ciclului (hipermenoree, hipomenoree, polimenoree, oligomenoree, amenoree, metroragie etc.);
- în timpul tratamentului hepatitei virale se atesta caracterul modificărilor

**Excluderea altor cauze ale DCM prin EUSG:**

- SOP,
- chisturi ovariene persistente,
- teratome ori endometrioza ovariană,
- sindrom de hiperandrogenie,

- **Managementul pacientelor cu tulburări ale ciclului menstrual tip Amenoreea secundară >6 luni sau spanio- opsomenoree (menstruațiile rare),**
- în profilul hormonal hypoestrogenie cu hipoprogesteronemie
- PrL la limita superioară a normei sau mai sus neînsemnat, FSH-N, LH - scăzut
- M-eho <7 mm

17-β-estradiol 2 mg -28 zile, cu adăugarea Didrogesteron a 20 mg de a 15-a până în a 26-a zi a ciclului, pe fon de hepatoprotectorilor (UDHA).

**NB!** Continuarea terapiei de substituție hormonală ciclică ar trebui să fie utilizate pentru o perioadă lungă (până la 6-9 - 12 luni).

**NB!** Pacienta trebuie să fie informată despre sarcina posibilă pe fon de tratament.

Anexa 18. Adeverința privind înscrierea obiectelor dreptului de autor.

REPUBLICA MOLDOVA  
Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală



**ADEVERINȚĂ**  
privind înscrierea obiectelor  
dreptului de autor și ale drepturilor conexe

SERIA OȘ NR. 7769  
DIN 26.01.2024

eliberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, prin care se confirmă înscrierea obiectului de pe verso  
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe

Director general

CHIȘINĂU





REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

# ADEVERINȚĂ

privind înscrierea obiectelor  
dreptului de autor și ale drepturilor conexe

SERIA OȘ NR. 7777

DIN 12.02.2024

eliberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, prin care se confirmă înscrierea obiectului de pe verso  
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director general

CHIȘINĂU

### **Declarația privind asumarea răspunderii**

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Stavinskaia Liudmila

Semnătura



Data

24.03.2024

### **Declaration on accountability**

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Stavinskaia Liudmila

Signature



Date

24.03.2024

### **Déclaration sur la responsabilité**

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

Stavinskaia Liudmila

Signature



Date

24.03.2024

INFORMAȚII  
PERSONALE

Stavinskaia Liudmila



📍 Str. Drumul Viilor 28 ap. 70, Chisinau, 2009, Republica Moldova  
☎ 022 28 99 55 📠 079554022  
✉ liudmila.stavinskaia@usmf.md

Sexul fem | Data nașterii 01/01/1973 | Naționalitatea ucraineanca

POZIȚIA  
PENTRU CARE SE  
CANDIDEAZĂ

Asistent universitar Departament Obstetrică-Ginecologie (FECMF)

EXPERIENȚA  
PROFESIONALĂ

2004-2024 Asistent universitar Catedra Obstetrică-Ginecologie N2(FECMF)

USMF "N.Testemițanu", (bd. Stefan cel Mare 165, Chisinau, [www.usmf.md](http://www.usmf.md))

## EDUCAȚIE ȘI FORMARE

2001-2004 Studii postuniversitare prin doctorat USMF "N.Testemițanu"  
PhD studies N11-a-31998-2001 Studii postuniversitare prin secundariat clinic la specialitatea Obstetrică-  
Ginecologie USMF "N.Testemițanu"  
SCM-1, mun. Chisinau, Republica Moldova1995-1998 **Calificarea: Medic obstetrician-ginecolog**  
Studii prin rezidențiat la specialitatea Obstetrică-Ginecologie  
Diploma R № 00152  
SCM-1, mun. Chisinau, Republica Moldova1989-1995 **Calificarea: Medic de profil general**  
Facultatea de medicină general, USMF "N.Testemițanu"  
Diploma AL № 006321COMPETENTE  
PERSONALE

Limba(i) maternă(e) Rusă



Alte limbi străine cunoscute	INTELEGERE		VORBIRE		SCRIERE
	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	
Engleză	B2	B2	B2	B2	B2
Romană	C2	C2	C2	C2	C2

**Competențe de comunicare** Bune competențe de comunicare dobândite prin experiența proprie de lector universitar pentru medici obstetricieni-ginecologi și medici de familie

**Competențe dobândite la locul de muncă**

- bună cunoaștere a proceselor de control al calității (am fost implicată în auditul cazurilor de mortalitate maternă și perinatală)
- o bună cunoaștere a metodelor de elaborare a standartelor și protocoalelor clinice în obstetrică și ginecologie

**Competențe organizaționale/manageriale** leadership ((în prezent, sunt responsabilă de organizarea training-urilor pentru medici-ginecologi, medici de familie în urgențe obstetricale, școala de contracepție și consiliere în planificarea familiei, școala de menopauză )

**Competențe informatice** • o bună cunoaștere a instrumentelor Microsoft Office™

**Permis de conducere** Dețin permis de conducere de Categoria B

#### INFORMATII

#### SUPLIMENTARE

#### Membership

1. Asociația Medicilor de Obstetrică și Ginecologie din Republica Moldova
2. Societatea de Colposcopie și Patologie a Colului Uterin din Republica Moldova.
3. Societatea Internațională de Ginecologie Endocrinologică ISGE- 2016-2023.
4. Societatea Europeană de Contracepție și Sănătatea Reproductivă ESC- 2013-prezent
5. Societatea Europeană de Ginecologie –ESG -2008-prezent
6. Societatea Europeană de Menopauză și Andropauză – EMAS -2014-prezent



1999 –Perinatology Training Course

1999-«Îngrigirea antenatală :conținutul și formele de evidență», «Ocotirea maternității în familie», «Instruirea elevilor adulți», Training Course

2012- cursul de perfecționare USMF "N. Testemitanu" „Psihopedagogie și didactica”

2013 - cursul de seminare „Probleme actuale în reproducerea umană”,

2013 - Evidence-Based Clinical Guidelines for Sexual and Reproductive Health - Policy Launch Meeting for in Eastern Europe and Central Asia (EECA), United Nations Population Fund (UNFPA), Eastern European Institute for Reproductive Health (EEIRH), , Chisinau, Republic of Moldova

2014 - Training course in Colposcopy (Ob-Gyn Department for post graduate studies / State Medical University "N. Testemitanu" / National Oncological Institute), Chisinau, Republic of Moldova”

2016, 2018, 2020- treningul cu certificare ICH-GCP

2018- Regional Training Course on Clinical Guidelines for Sexual and Reproductive Health, UNFPA EECARO/East European Institute for Reproductive Health, Chisinau, Republic of Moldova.

2018- Conferinta Regionala, alinierea gidurilor si protocoalelor clinice in avort si planificare familiala la recomandările OMS si UNFPA în țările de Europa de Vest și Asia Centrală. 15-16. Noembrie 2018. Dispoz. nr. 585-d din 12.11.18

2019- Cursuri de instruire cu genericul: "Pachetul Inițial Minim de Servicii de Sănătate Sexuala si Reproductiva in Situatii de Criza" ( 3-4; 5-6; 23-24 Septembrie 2019, 4-5noembrie 2019 în colaborarea cu UNFPA

2019- Cursul de Formare a Formatorilor în Asistența medicală și Sănătatea Adolescenților, Chișinău în colaborare cu Swiss Agency for Development and Cooperation SDC, EuTEACH, Neovita

2019- Trening Internațional de Formare a Formatorilor „Școala Contracepției”, Heviz, Ungaria în colaborare cu Catedra de Obstetrică și Ginecologie al Academiei Medicale de Perfecționarea Continuă MS Federației Rusă

2020- Cursul de Perfecționare de Ginecologie Endocrinologică pe platforma perfecționării la distanță АНО «Открытые медицинские коммуникации» Moscova Russia cu 40 de ore

2021- Cursul Intensiv de Perfecționare de Ginecologie Endocrinologică pe platforma perfecționării la distanță «Общероссийская школа-Интенсив по Эндокринной Гинекологии » , II-III ступени мастерства, Moscova Russia cu 24 de ore cu primirea certificatului de confirmare

2022- Cursul de Perfecționare „Menstrual Cycle Disorders from Ethiopathogenesis to diagnostic and treatment” of International School of Gynecological and Reproductive Endocrinology 13 lessons cu primirea certificatului de confirmare

2022- Cursul de Perfecționare de Ginecologie Infantilă pe platforma perfecționării la distanță АНО «Открытые медицинские коммуникации» Moscova Russia (în perioada 25 aprilie - 16 mai 2022 ) cu 36 de ore cu primirea certificatului de confirmare.

2022 -Școala «Гинекологическая Эндокринология и Менопауза: Алгоритмы принятия решений», 20-22 octombrie 2022, Moscow, Russia, 12 credite, cu primirea certificatului de confirmare

2023- Cursul de Perfecționare „Hormone therapies for menopause And healthy aging” of International School of Gynecological and Reproductive Endocrinology 18 lessons cu primirea certificatului de confirmare

## Publicații

Pe parcursul activității au fost publicate peste 100 lucrări, dintre care 32 – în ultimii 5 ani (dintre ele – 4 Protocoale Clinice Naționale și 4 Protocoale Clinice Standardizate pentru Obstetricieni, 17 Protocoale Clinice Standardizate Naționale pentru Medici de Familie și Medici Obstetricieni-ginecologi în domeniul Metodelor de Contracepție, 3 programe de educație continuă în medicină: „Problemele prematurității și infecției în perinatologie”, „Problemele endocrinologice în timpul sarcinii”, „Menopauza și Sîndromul Climacteric”, Modul de instruire prin simulare „Prezența pelvină”. A participat la elaborarea manualului „Obstetrica patologică” volum II sub redacția acad.G.Paladi, este coautor al unei monografii „Prematuritatea: aspecte obstetricale și neonatale” redacția acad.G.Paladi, prof. P.Stratulat, monografie „Ginecologie Endocrinologică” sub redacție Prof.universitar dr.hab.șt.med. Cemețchii Olga. articole în reviste recenzate de profil naționale și internaționale. Participant la peste 35 cursuri și manifestări științifice naționale și internaționale. A participat în proiectul „*Consolidarea capacităților de instruire prin utilizarea platformelor E-learning la educația medicală continuă în contextul pandemiei COVID-19*” în 2020

**Conferințe și Congrese**

1. First global conference on contraception, reproductive and sexual health (22 -25 May 2013, Copenhagen, Denmark)
2. XI World Congress of Perinatal Medicine (19–22 iunie 2013, Moscova Russia)
3. 10<sup>th</sup> Congress of the European Society of Gynecology/Congrès de la Société Européenne de Gynécologie (September 18-21, 2013, Square-Brussels)
4. II Междисциплинарный форум с международным участием „Шейка матки и вульвовагинальные инфекции» (27 februarie-1 martie 2014, Moscova Russia)
5. Conferința Societății Internaționale de Menopauză "Zilele de excelență a Terapiei Hormonale de substituție" (26-27 aprilie 2014, Sanct-Petersburg Russia)
6. XXIV European Congress Perinatal Medicine (4-7 iunie 2014 Florența Italia)
  1. 1-st Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders (07-09 mai 2015 Franta, Paris)
  2. IX-lea Congres al Societatii Romane de Ginecologie Endocrinologica (17-19 septembrie 2015 București Romania)
  3. 11<sup>th</sup> Congress of the European Society of Gynecology. (October 21/24 2015 Prague, Czech Republic)
  4. Congresul XII-lea Mondial de Medicină Perinatală (03-06 noiembrie 2015, Madrid Spania)
  5. 17th World Congress of Gynecological Endocrinology (March 2/6 2016 Florence, Italy)
  6. 14th Congress - 2nd Global Conference of the European Society of Contraception and Reproductive Health, (4 -7 May 2016 Basel, Switzerland)
  7. 11<sup>th</sup> Congress on Menopause and Andropause (22-24.05. 2017 Amsterdam, Netherlands)
  8. I Всероссийский конгресс по борьбе с ИППП IUSTI-2020, 4-5.12.2020, Moscow, Russia, cu 12 credite,
  9. XY Международный конгресс по Репродуктивной медицине, 19-21 ianuarie 2021, cu 12 credite,
  10. VII Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» 18-20 februarie 2021, St-Peterburg, Russia, cu 36 de ore
  11. II Национальный Конгресс по менопаузе, 22-23 мая 2021, Moscow, Russia, 12 credite
  12. SEUD ONLINE WEEK 2020 from November 2nd to November 6th on the dedicated website (sow2020.seud.org)
  13. 20 –th World Congress of Gynecological Endocrinology, Florence, Italy 11-14 mai 2022 cu obținerea 16 European CME credits
  14. 14th Congress of the European Society of Gynecology (on-line) Venice, Italy, 10-13/11/2021 cu 15 European CME credits
  15. 7-th Congress of Society of Endometriosis and Uterine Disorders (SEUD), Stockholm, Suedia, 9-12 decembrie 2021 with 16 European CME credits
  16. XXVIII Congress of Perinatal Medicine Lissabona, Portugalia, 22-25.06.2022 cu obținerea 23 European CME credits
  17. VIII Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (on-line) 10-12 februarie 2022, St-Peterburg, Russia, cu 36 de ore, cu primirea certificatului de confirmare
  18. II Congress IUSTI (on-line) 14-15.12.2021 cu 12 credite