

NOI VIZIUNI ÎN TRATAMENTUL CONTEMPORAN AL DEREGLĂRILOR FUNCȚIEI MENSTRUALE LA PACIENTELE CU HEPATITE VIRALE

Ludmila Stavinskaia, asistent universitar,
USMF „Nicolae Testemițanu”

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 hemoragiile uterine patologice, fie, în alte cazuri, amenoree.

Problema hepatitei virale și a dereglărilor ciclului menstrual rămâne actuală, fiind determinată de incidența înaltă și de severitatea tulburărilor fiziopatologice, caracteristice acestei asocieri. Hepatita virală constituie o problemă serioasă de sănătate, atât pe plan mondial, cât și pe plan național. În lume, afecțiunile hepatice ocupă un loc important printre cauzele incapacității de muncă și ale mortalității. Mai mult, se constată tendința de creștere a incidenței patologiilor hepatice, în special a hepatitelor virale, care anual afectează circa 1 mln. de locuitori ai planetei [24].

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

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

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

Este cunoscut mecanismul de inactivare a estrogenilor prin interconversia cu ajutorul unor enzime hepatice [15, 19, 22]. Ficatul intervine în procesul de conjugare a estrogenilor, cu formarea produșilor solubili [8, 25]. Metabolismul estrogenilor suferă însă, în anumite condiții, și un proces de reactivare, ficatul fiind capabil, printr-un proces de re-hidrogenare, să realizeze sinteza estradiolului. Reactivarea estradiolului și conversia metabolică a estronei în estriol pot să aibă loc numai în prezența progesteronului. Estradiolul se găsește în plasmă sub formă liberă, care constituie fracțiunea activă a hormonului, și sub o formă legată de o globulină plasmatică SHBG (*sex steroid binding globuline*) [12, 17]. Această globulină este sintetizată în ficat sub influența hormonilor estrogeni naturali, etinilestradiolului și a hormonilor tiroidieni. Afecțiunile hepatice, prin deficitul de sinteză hepatică de SHBG și de glicuronoconjugare, determină, la o rată de secreție normală de estradiol, manifestări de hiperestrogenie la femei [5, 8, 10, 17]. În legătură cu rolul menționat al ficatului, unul din simptomele insuficienței sale funcționale sunt modificările hormonale, sub aspectul dereglărilor de ciclu menstrual, amenoree și hipermenoree, meno- și metroragii [7,11,14].

În pofida faptului ca în prezent există lucrări dedicate hepatitei virale și schimbărilor hormonale (T. Libova, Fredberg et Engel, Grun R, Cruetz, Longcope C. et Simmons), influența hepatitei virale asupra ciclului menstrual feminin nu este studiată deplin. Rămân puțin cercetate structura acestei patologii și dependența dereglărilor funcției menstruale de severitatea bolii și a manifestărilor sale biochimice. Nesoluționată rămâne problema reglării optime a ciclului menstrual la femeile

cu hepatită cronică și termenul de restabilire a funcției reproductive în diverse încercări de terapie a acestei patologii severe [6, 9, 13, 20, 21].

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

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

Pacientele au fost divizate în trei subgrupuri în funcție de metoda tratamentului aplicat. Către momentul cercetărilor, toate pacientele au primit o terapie de bază a hepatitei virale (de dezintoxicare, imunomodulator, vitaminoterapie). Pacientele din primul subgrup au primit un tratament tradițional hepatoprotector (Hepatofalk, Ursofalk), cele din subgrupurile 2 și 3 - un tratament hormonal (Duphaston sau Femoston) pe fondul tratamentului hepatoprotector. Alegerea preparatului hormonal s-a efectuat în funcție de dereglările ciclului menstrual, profilul hormonal și rezultatele ultrasonografiei organelor bazinului mic. Analiza comparativă a rezultatelor tratamentului a fost efectuată peste 3 luni de la debutul tratamentului. Drept indici pentru aprecierea eficacității tratamentului au servit succesul clinic al acestuia, indicii biochimici ai sângelui, probele hepatice, restabilirea ciclului menstrual, temperatura bazală, concentrația serică de E2 și progesteron.

Rezultatele au fost prelucrate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice Microsoft Excel. Autenticitatea diferențelor parametrilor dintre grupurile și subgrupurile de paciente s-a apreciat pe baza criteriului Pierson (X^2), cu o probabilitate de cel puțin 95% ($p < 0,05$), pe baza riscului relativ (RR) și a intervalului de încredere.

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

Tabelul 1

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

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

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

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

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

Tabelul 2

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

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

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

Tabelul 3

Caracteristica analizelor de bază ale ficatului la bolnavii cu hepatită virală la începutul studiului

Indici	Lotul de control	Loturi de studiu					
		Hepatita B		Hepatita B+D		Hepatita B+C	HepatitaC
Repartizarea pacientelor	n=15	n=15	n=9	n=15	n=10	n=13	n=16
Activitatea hepatitei	Norma	Minim. și medie	Gravă	Minim. și medie	Gravă	Minim. și medie	Minim. și medie
Bilirubinămc- mol/l	18,20±0,91	64,4± 6,7***	200,0± 10,8***	218,0± 13,9***	267,1± 17,0***	283,5± 19,2***	37,8± 5,4***
ALAT Mmol/l	0,57±0,05	12,5±0,8	18,8± 1,4 ***	22,9± 1,6 ***	39,2± 1,5 ***	41,5± 2,9 ***	26,4± 1,3***
ASAT Mmol/l	0,69±0,14	4,00± 0, 11 ***	5,60± 0,12***	5,91± 0,18***	7,05± 0,22***	7,70± 0,57***	6,02± 0,15***
Proba timol Un	2,12±0,70	6,80± 0,20***	7,60± 0,23***	8,90± 0,33***	8,00± 0,53***	9,71± 0,58***	7,6± 0,24***
Fosfatază al- calină Un/l	80,80±14,31	26,50± 1,59**	28,70± 1,55**	27,81± 1,33**	27,59± 1,20**	25,96±] 49**	28,74± 1,21**
Protrombină	91,25±2,73	72,80± 1,36***	74,30± 1,32***	70,00± 1,01***	72,70± 1,08***	72,75± 1,02***	73,85± 1,04***
Proteina totală g/l	74,14±3,40	62,40± 1,22**	60,00± 1,26**	60,00± 1,48**	62,92± 1,60**	62,59± 1,87**	61,6± 1,52**
Albumină g/%	61,76±1,35	40,30± 1,82***	40,00± 1, 90***	42,00± 2,22***	40,79± 2,20***	40,26± 2,41***	41,03± 2,21***
Globulină g/%	38,24±1,35	60,40± 1,22***	61,80± 1,20***	58,20± 1,11***	60,21± 2,20***	60,74± 2,41***	59,43± 1,32***
Glucoză mmol/l	4,52±0,31	4,20± 0,20	4,40± 0,40	3,90± 0,12	4,10± 0,50	4,20± 0,35	4,38± 0,5

Uree mmol/l	5,95±1,21	3,50± 0,83	3,23± 0,96	3,98± 0,71	3,61± 0,58	3,60± 0,76	4,02± 0,68
Colesterol mmol/l	4,78±0,56	2,90± 0,33**	2,80± 0,32**	2,60± 0,21**	3,02± 0,25**	2,91± 0,30**	3,1± 0,22**
LPDJ Un	503,9± 46,7	257,0± 23,6***	190,0± 15,4***	195,0± 25,3***	200,0± 28,3***	189,0± 32,1***	213,4± 26,1***

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

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

Datele prezentate vorbesc despre o dereglare a funcției hepatice de detoxifiere (nivelul bilirubinei), sintetice (micșorarea nivelurilor albuminei și protrombinei) și enzimatică (creșterea transaminazelor). De asemenea, sunt importante tulburările grave în sinteza globulinelor și metabolismul lipidelor, care participă neconținut la biosinteza hormonilor steroizi și a progesteronului, precum și la transportarea lor.

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

Tabelul 4

Datele rezultatelor ultrasonore ale uterului la femeile cu HV până la tratament

Loturile Indice	Lotul de control	Loturi de studiu					
		Hepatita B		Hepatita B+D		Hepatita B+C	Hepatita C
Activitate	Norma	Minim. și medie	gravă	Minim. și medie	gravă	Minim. și medie	Minim. și medie
	n=15	n=15	n=15	n=9	n=15	n=10	n=13
Lungime, mm	72±12,0	76±12,0	74±11,0	70±12,0	72±12,0	72±13,0	71±12,0
Lățime, mm	23±10,0	21±10,0	22±10,0	23±13,0	22±10,0	22±10,0	23±12,0
Grosime, mm	35±21,0	33±15,0	35±11,0	34±10,0	33±10,0	34±10,0	33±11,0
Ecostructura	Omogenă	Omogenă	Omogenă	Omogenă	Omogenă	Omogenă	Omogenă
Ecogenitatea	Neshim-bată	Neshim-bată	Neshim-bată	Neshim-bată	Neshim-bată	Neshim-bată	Neshim-bată
M-eco, mm	10,0±0,9	4,0±0,9 ***	4,2±0,5 ***	3,0±1,1 ***	3,2±1,1 ***	3,2±0,8 ***	3,0±0,8 ***

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

În cadrul examenului ultrasonor s-a constatat o micșorare a M-eco, apreciată la a 13-a zi a ciclului menstrual până la 4,0±0,9 mm la pacientele cu hepatită B, 3,0±1,1 mm la cele cu hepatită C și 3,2±0,8 mm la cele cu forme mixte ale hepatitelor. În grupul de control grosimea endometrului în

această perioadă a fost de $10,0 \pm 0,9$ mm. Examenul ecografic al ovarelor a descoperit existența unei multitudini de foliculi mici, cu diametrul de 3-4 mm, lipsa foliculului dominant și a corpului galben la majoritatea bolnavelor cu hepatită virală. Datele cercetărilor ultrasonore ale organelor bazinului mic au fost comparate cu nivelul gonadotropinelor și al hormonilor ovarieni. Rezultatele cercetărilor hormonale sunt prezentate în *tabelul 5*.

Tabelul 5

Corelația hormonilor hipofizari în funcție de tipul hepatitei

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

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

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

Analiza detaliată a profilului hormonal al pacientelor examinate reflectă un spectru larg de variații individuale ale conținutului de estradiol (de la 70,3 până la 670 nmol/l) și progesteron (de la 1,42 până la 5,5 nmol/l). Hipoestrogenia predomină la bolnavele cu HBV cu activitate gravă și la cele cu forme etiologice mixte. Concentrația de progesteron a variat de la 1,42 până la 7,42 nmol /l la 67,5% (54 de paciente), ceea ce indică o hipoprogesteronemie esențială (*tab. 6*).

Tabelul 6

Concentrația plasmatică de estradiol și progesteron (până la tratament)

<i>Parametri</i>	<i>Faza ciclului</i>	<i>Norma</i>	<i>Nr. de cazuri</i>	<i>Valoare minim.</i>	<i>Nr. de cazuri</i>	<i>Valoare max.</i>
Estradiol, nmol/l	Foliculară	$0,17 \pm 0,01$	17(24,28%)	$0,21 \pm 0,026^{***}$	9 (12,85%)	$0,46 \pm 0,03^{**}$
	Luteinică	$0,51 \pm 0,007$	28 (40%)	$0,58 \pm 0,06^{**}$	12(17,14%)	$0,67 \pm 0,005^{***}$
Progesteron nmol/l	Foliculară	$1,59 \pm 0,3$	13(18,57%)	$1,12 \pm 0,2^*$	4 (10%)	$1,49 \pm 0,3^*$
	Luteinică	$29,6 \pm 5,8$	32 (45,71%)	$18,7 \pm 3,6^*$	9 (22,5%)	$23,4 \pm 3,2^*$

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

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

Administrarea tratamentului tradițional hepatoprotector în lotul I (N-26) a permis ameliorarea la maxim a funcției hepatice, deja după trei luni de tratament urmărindu-se o dinamică satisfăcătoare a indicatorilor biochimici (*tab. 7*).

Tabelul 7

Indicatorii de baza ai funcției ficatului după 3 luni de la începutul tratamentului hepatoprotector în lotul I (N-26)

<i>Indici</i>	<i>Lot de control</i>	<i>Tip B</i>	<i>Tip C</i>	<i>Tip B+C,B+D</i>
	<i>n=15</i>	<i>n=8</i>	<i>n=6</i>	<i>n=12</i>
Bilirubină MKMOЛЬ/Л	$18,20 \pm 0,91$	$17,80 \pm 1,25$	$24,60 \pm 0,50^{***}$	$28,47 \pm 0,28^{***}$

ALAT mmol/l.o	0,57+0,05	0,50+0,04	4,56+0,15***	6,54+0,08***
ASAT mmol/l.o	0,69+0,14	0,57+0,07	1,64±0,06***	3,58+0,07***
Pr. Timol Un	2,12+0,70	1,37+0,24	1,95+0,40	2,22+0,24
Fosf.alcal. Un/l	80,80+14,31	55,27+3,58	45,90±2,33*	37,40+5,01**
Protrombină %	91,25+2,73	90,50+0,21	96,50+0,91	96,00+0,99
Prot. gener. g/l	74,14+3,40	60,80+1,66**	61,50±1,50**	60,70+1,43**
Albumine g/%	61,76+1,35	54,50+0,51***	46,20+0,76***	42,00+0,35***
Globuline g/%	38,24+0,93	48,40+0,93***	52,50+0,90***	56,80+0,48***
Colester. mmol/l	4,78+0,56	3,70±0,Π	2,46+0,17**	2,21+0,23***

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

După trei luni de la debutul tratamentului, frecvența hemoragiilor aciclice s-a redus, remarcându-se ciclul menstrual regulat la 32% din bolnave. Nu a fost constatată însă o dinamică pozitivă a modificărilor ecografice ale organelor bazinului mic. La toate pacientele s-a observat o grosime mică a endometrului. În ovare s-au evidențiat foliculi atretici, absența foliculului dominant. Concentrația gonadotropinelor peste trei luni de tratament hepatoprotector a rămas neschimbată și corespundea nivelului din grupul de control. S-a înregistrat o majorare neveridică a estradiolului în prima fază a ciclului menstrual (la pacientele cu hepatită B nivelul estradiolului ajungea până la la 89,7±13,1 nmol/l, cu hepatită C - 82,5±9,8 nmol/l și la cele cu hepatite mixte 81,4±6,3 nmol/l), iar nivelul progesteronului a rămas scăzut comparativ cu grupul de control (5,55±2,20 nmol/l la hepatita C; 5,86±1,86 nmol/l la hepatita B+C).

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

În lotul III, corecția dereglărilor CM s-a efectuat conform schemei elaborate, utilizând preparatul combinat Femoston, cu adăugarea din ziua a 14-a până în ziua a 28-a a ciclului a 10 mg de Duphaston, pe fond de tratament hepatoprotector (Hepatofalk, Ursosofalk). În acest subgrup, la 28 de bolnave (90,3%) s-a evidențiat amenoree de durată diversă, la 3 paciente s-a descoperit sindromul hipomenstrual. Nivelul seric bazal al estradiolului la 90% din bolnavele grupului prezentat a fost veridic scăzut, constituind în medie 70,3±6,7nmol/l. În ceea ce privește nivelul progesteronului, s-a evidențiat o scădere importantă a acestuia până la 1,42±0,84 nmol/l. Nivelul gonadotropinelor nu se deosebea veridic de nivelul lor în grupul de control, cu excepția prolactinei, conținutul căreia depășea aproximativ de 2 ori valorile normale și constituia 586±23,86ng/ml ($p < 0,05$).

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

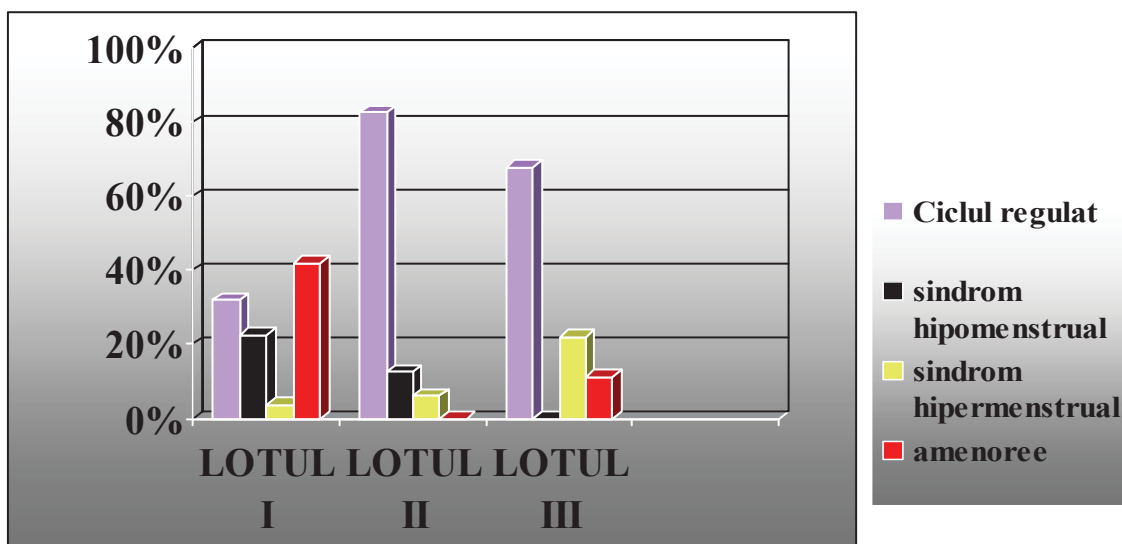


Fig. 1. Caracteristica funcției menstruale în funcție de tratamentul aplicat

S-a evidențiat dinamica satisfăcătoare a modificărilor ecografice ale organelor bazinului mic. A fost observată tendința de îngroșare a endometrului în faza foliculară tardivă. S-a constatat creșterea concentrației de estradiol, dar fără atingerea valorilor normale ($M=120,2\pm 5,9$ nmol/l). Nivelul progesteronului a prezentat, de asemenea, o tendință de creștere, atingând în medie $8,8\pm 2,9$ nmol/l.

Tabelul 8

Rezultatele comparative ale eficacității tratamentului pe loturi

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

Pe fond de tratament hormonal combinat Femoston-Duphaston nu s-au observat schimbări esențiale ale parametrilor funcției hepatice. Nivelul transaminazelor a avut tendința de a se mări la debutul tratamentului, dar au revenit la valorile inițiale după administrarea hepatoprotectoarelor timp de 3 luni. În decursul tratamentului s-a evidențiat tendința de micșorare a nivelului fosfatazei alcaline, iar concentrația de bilirubină a rămas nemodificată, ceea ce coincide cu datele din literatura de specialitate. Datele indicatorilor de bază ai funcției ficatului pe fond de terapie hormonală în loturile II și III sunt prezentate în tabelul 9.

Tabelul 9

Indicatorii de bază ai funcției hepatice după 3 luni de la începutul administrării terapiei combinate în loturile II și III

Indicele	Lotul de control n=15	Loturile de studiu		
		Lotul I n=26	Lotul II n=23	Lotul III n=31
Fosfatasa alcal.Un/l	80,80±14,31	85,38±6,94**	89,43±5,06*	90,00±5,81**
Protrombină %	91,25±2,73	90,76±1,19**	90,01±1,99**	90,32±2,02*

Prot.generală g/l	74,14±3,40	76,55±1,80**	72,86±1,62**	66,28±1,43**
Albumină g%	61,76±1,35	61,49±1,67***	60,04±1,55***	61,16±0,94***
Globuline g%	38,24±1,35	38,31±0,67***	32,99±0,99***	38,84±0,94***
Glucoză mmol/l	4,52±0,31	4,53±0,11*	4,55±0,12*	4,70±0,20**
Uree mmol/l	5,95±,21	5,73±0,35*	5,99±0,33**	5,37±0,43**
Colesterol mmol/l	4,78±0,56	4,74±0,23	4,51±0,23	4,54±0,38
LPDJ, Un	503,96±46,72	516,6±29,2*	526,7±25,7*	546,5±32,2*

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

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

După analiza individuală a pacientelor la care tratamentul hormonal ciclic a fost fără efect, s-au evidențiat progresia bolii de baza, replicarea virusului, creșterea transaminazelor, ceea ce ne permite să presupunem că este necesar tratamentul specific antiviral pentru compensarea afecțiunii de bază.

Concluzii

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

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

3. Duphastonul reprezintă preparatul de elecție pentru reglarea funcției menstruale la pacientele cu hepatită cu grade minim și moderat de activitate, favorizând restabilirea rapidă a ciclului menstrual în 82,6% cazuri, în lipsa acțiunii negative asupra transaminazelor hepatice și a metabolismului lipidic.

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

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

Bibliografie selectivă

1. Bulijescu L, *Bolile ficatului*, vol 1,1981,Ed.Medicală, București, pp.121-129.
2. Carr BR, *Disorders of the ovary and reproductive tract*. In Williams' Textbook of Endocrinology 8-th ed I.D.Wilson DW Foster Philadelphia, 1992, pp. 733-798.
3. Copeland L.D., *Textbook of Gynecology W.B.Sanders*, Philadelphia, 1993.
4. EASL *International Congress Conference on Hepatitis C. Consensus Statement*// J. Hepatol, 1999, vol. 31 (Suppl.1), pp.3-8.
5. Granger R., *Changes in unbound sex steroids and SGBG capacity during oral and vaginal progesterone administration* AM J.Obste.Gynecol, 144:578, 1982.
6. Grun R., *Growth hormone in females with liver cirrhosis*. Z Gastroenterol, 1989 Jun; 27 (6):331-4.
7. Jabiry-Zieniewicz Z, Wiczynska-Zajac A, Cyganek A, Marianowski L., *Menstrual abnormal-*

lities in women with biliary cirrhosis treated with liver transplantation. Ginekol Pol., 2001, Dec; 72(12A):1513-7.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

21. Мошняга М., *Функциональное состояние яичников у больных инфекционным гепатитом*. Дисс.канд.мед.наук., Кишинев, 1972.

22. Розен В., *Рецепторы и стероидные гормоны*, Москва, 1981.

23. Садыкова М.Ш., Авезова У.А., Алимова Ш.Р., *Медицинские аспекты применения КОК у пациенток с хроническим вирусносительством гепатита В и С*// Журн. Геден Рихтер в СНГ, №3, 2001.

24. Серов В., Апросина З., Игнатова Т., *Вирусный гепатит – ведущая проблема современной медицины*, Врач, 2002, №10, с.3-4, 8-14.

25. Флиг Ф., Бакстер Дж. Д. и др., *Эндокринология и метаболизм*, М., Медицина, 1985.

26. Шерлок Ш., *Болезни печени и желчевыводящих путей*, Москва, 1999.

Rezumat

În studiul prezent au fost cercetate rezultatele tratamentului dereglărilor funcției menstruale la 80 de paciente alese aleator din totalul de 319 bolnave cu hepatită cronică virală. Alegerea preparatului hormonal s-a efectuat în funcție de dereglările ciclului menstrual, profilul hormonal și rezultatele ultrasonografiei organelor bazinului mic. Rezultatele studiului peste 3 luni de la debutul tratamentului au demonstrat că alegerea metodei pentru corecția dereglărilor funcției menstruale depinde de gradul activității hepatitei virale și de durata acestor dereglări. Duphastonul reprezintă preparatul de elecție pentru reglarea funcției menstruale la femeile cu hepatită cu grade minim și moderat de activitate, favorizând restabilirea rapidă a ciclului menstrual în 82,6% cazuri. Femostonul este un remediu indicat pentru redresarea dereglărilor hormonale grave, provocate de acutizarea hepatitei cronice B sau C sau de hepatita mixtă B+D, forma moderată sau gravă. Eficacitatea înaltă a terapiei cu Femoston a fost observată la 67,74% de bolnave [RR=0,51; IC=0,34±0,098; X²=5,02(p<0,05)]. Cercetările clinice au arătat lipsa efectelor nedorite ale Femostonului și Duphastonului asupra metabolismului glucidelor, lipidelor și a funcției hepatice, ceea ce este important în cazul administrării îndelungate a preparatelor pe fondul unei patologii hepatice cronice.

Summary

In the present study, we considered the results of the menstrual dysfunctions treatment of 80 patients, accidentally selected out of a total of 319 patients suffering from viral chronic hepatitis. The selection of the hormonal preparation was made depending on the menstrual irregularities, hormonal profile and results of the genitals ultrasonography. The results of the study after 3 months from the beginning of the treatment showed that the selection of the method for correcting menstrual irregularities depends of the degree of the viral hepatitis activity and length of these abnormalities. Duphaston is the selected preparation for correcting the menstrual function at women with the minimum and moderate hepatitis activity degree, favouring the quick recovery of the menstrual cycle in 82.6% of cases. Femoston is recommended for the recovery of serious hormonal dysfunctions, caused by the acute condition of the B or C chronic hepatitis or B+D mixed hepatitis, moderate or severe forms. The high efficiency of the Femoston therapy was observed in 67.74% of cases [RI=0,51; IC=0,34±0,098; X²=5,02(p<0,05)].

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

PREMATURITATEA (Reviul literaturii)

Dorina Darii, doctorand, USMF „Nicolae Testemițanu”

Generalități

Luând în considerație tendințele descrescătoare ale indicatorilor de natalitate, reducerea prematurității este una din căile de majorare a natalității generale și de îmbunătățire a indicilor perinatale. Actualitatea acestei probleme este determinată de nivelul sporit al mortalității și morbidității perinatale [4, 5, 8, 12, 13, 20, 41, 63]. Conform numeroaselor surse (F. Arias, 1997, D. Cabrol, 2002, P. Ancel, 2002, R. Romero, 2004, P. Stratulat, 2004, V. Moșin, 2001, Gh. Paladi, 1993, I. Munteanu, 2000, P. Vîrtej, 1999, С. Дворянский, С. Арасланова, 2002, В. Серов, 1997, В. Сидельникова, 1995 - 2000), nașterea prematura este responsabilă de aproximativ 50% din mortalitatea perinatală, 70-80% din mortalitatea neonatală precoce, 65-75% din mortalitatea infantilă, 40% din morbiditatea neonatală.

În ultimele decenii, deși în medicină și farmacologie au fost obținute progrese tehnico-științifice considerabile, procentul nașterilor premature nu manifestă tendință spre diminuare și pe parcursul ultimilor 30 – 40 de ani rămâne la un nivel stabil. Incidența nașterii spontane premature este apreciată, în general, ca fiind în proporție de 10%, dar distribuirea indicilor este inegală, variind între 2,5 - 30%. Astfel, în unele țări industrial dezvoltate (țările din nordul Europei, Noua Zeelandă) indicii sunt deosebit de mici - 2—5%, în alte țări (SUA, Anglia, Franța, Belgia, Norvegia, Marea Britanie) evoluează între 6—10%, în țările subdezvoltate (ca India) ating 30%. (*OMS Planificarea familiei și populația, Departamentul Populații al Națiunilor Unite, UNICEF 2000 - 2004*). După alți autori, în țările industrializate incidența nașterilor premature variază între 5 – 10%, pentru Asia Centrală până la 25% [33, 53, 63]. În ultimul deceniu chiar în țările industrializate s-a constatat o creștere a ratei nașterilor premature, acest fapt fiind condiționat de o apreciere mai bună a vârstei de gestație [32]. Și Republica Moldova, comparativ cu alte state europene, are anumite particularități, determinate de problemele socioeconomice, politice, administrative cu care se confruntă populația ei începând cu anii '80. Valoarea medie a ponderii nașterilor premature în R. M. constituie 3,3% [13].

În fiecare an, în lume se nasc aproximativ 22 000 000 de copii cu greutate sub 2500 g (ceea ce reprezintă 1/6 din totalul copiilor născuți vii). Datorită riscurilor multiple pe care le comportă, prematuritatea influențează mult dinamica indicatorilor demografici [63, 64]. Prematuritatea ocupă al doilea loc printre cauzele majore ale mortalității neonatale [63, 64]. Îngrijirea copilului prematur este deosebit de dificilă și costisitoare (*OMS Copenhagen, 1999*). Prematurii necesită imense resurse