

ТОЙМ

Өндгөвч эрт цуцах хам шинж: Олон улсын цэвэршилтийн нийгэмлэг

N. Panay^a, R. A. Anderson^b, R. E. Nappi^c, A. J. Vincent^{d,e}, S. Vujovic^f, L. Webber^g and W. Wolfman^h

^aQueen Charlotte's & Chelsea and Chelsea & Westminster Hospitals, Imperial College, London, UK;

^bMRC Centre for Reproductive Health, Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, UK;

^cResearch Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause, Obstetrics and Gynecology Unit, IRCCS S. Matteo Foundation, Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy;

^dDepartment of Endocrinology, Monash Health, Clayton, Victoria, Australia; ^eMonash Centre for Health Research and Implementation, School of Public Health and Preventative Medicine, Monash University, Clayton, Victoria, Australia;

^fFaculty of Medicine, Clinic of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical Center of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ^gSt. Mary's Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK; ^hDepartment of Obstetrics and Gynaecology, Mt. Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

CONTACT

Nick Panay, Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, Du Cane Road, London W12 0HS, UK; email: nickpanay@msn.com

Орчуулсан:

С. Энхээ ММАЗН, Тэргүүн

Ч. Батсүрэн ММАЗН, Гүйцэтгэх захирал

А. Оюун-Эрдэнэ Эх барих эмэгтэйчүүдийн эмч

Түлхүүр үгс

Өндгөвч эрт цуцах хам шинж; даавар эмчилгээ; зүрх судас бодисын солилцооны эрүүл мэнд; ясны эрүүл мэнд; танин мэдэхүйн эрүүл мэнд; нөхөн үржихүйн эрүүл мэнд; үр тогтолт; өндгөн эсийн донор

ТОЙМ

Энэхүү тоймын гол зорилго нь Өндгөвч эрт цуцах хам шинж (ӨЭЦХШ) хэмээх маш их стресс үүсгэдэг эмгэгийн тухай Олон улсын цэвэршилтийн нийгэмлэгийн зүгээс хамгийн сүүлийн үеийн мэдээллийг хүргэхэд оршиж байна. ӨЭЦХШ-ийн үр дагавар нь ерөнхий эрүүл мэнд, сэтгэл зүй, бэлгийн амьдрал, үр тогтолт, яс, зүрх судас, танин мэдэхүйн эрүүл мэндэд нөлөөлдөг. Өвчний шалтгаан, оношилгоо, хамгийн тохиромжтой менежментийн сонголт зэрэг нь одоогоор явцын шатанд байгаа ба өвчний цогц байдал, салангад судалгаа зэргээс хамаарч бодит үр дүнд хүрэх хүртэл цаг хугацаа шаардлагатай байна. Тархварзүй, генетикийн судалгааны сүүлийн үеийн үр дүнгүүд нь өвчний нөхцөл байдлын талаар тодорхой мэдээлэл өгч байгаа ч цаашид санамсаргүй түүвэрлэлтэд судалгаа хийх замаар эмчилгээний арга барилыг тодруулж урт хугацаанд амьдралын чанар ба эрүүл саруул амьдрах нөхцлийг бүрдүүлэх төлөвлөгөөт судалгааны шаардлага байсаар байна. Олон улсын цэвэршилтийн нийгэмлэг нь энэхүү эмгэгийн тухай ойлголтыг нэмэгдүүлэх, практик менежментийг тодорхойлох, ирээдүйн судалгааны чигийг тогтоох зорилгоор энэ чиглэлд баг бүрдүүлэн ажиллаж байна. Ингэснээр гол нийгэмлэгүүд хамтран мэдээлэл цуглуулах, судалгааг хийх, ӨЭЦХШ-ийн стратегийг тодорхойлох зэрэг олон талын ач холбогдолтой ахиц гарна гэж найдаж байна.

Тодорхойлолт

Өндгөвч эрт цуцах хам шинж оношлогдсон залуу эмэгтэйд амьдралын хэв хаяг, бие махбод, сэтгэл зүйн өөрчлөлт авч ирдэг эмгэг юм. Харамсалтай нь энэхүү эмгэг, түүний менемжентийн чиглэлээр буюу өндгөвч ажиллахгүйтэй холбоотой архаг гипоэстроген байдал үүссэнийг засах маш бага зардал олон улсад гардаг байна. Энэхүү эмгэгийн оношийг нэрлэх тал дээр ч одоогоор тогтоогүй байна. Fuller Albright, Харвардын их сургуулийн дотоод шүүрлийн эмч анх удаа анхдагч өндгөвч туйлдах гэж нэршил өгч ‘анхдагч’ гэдэг нь өндгөвчинд асуудал байгааг илтгэсэн байдаг. Олон улсын цэвэршилтийн нийгэмлэгийн өнцгөөс харахад өндгөвч эрт цуцах гэж нэрлэх нь анхдагч өндгөвчний дутмагшил төдийгүй өндгөвч эрт дутмагших, эрт цэвэрших гэсэн утга санааг илэрхийлж байна гэж үзэж байна. Өндгөвч эрт цуцах хам шинж (ӨЭЦХШ) – ийн “эрт” гэдэг нь аяндаа эсвэл иатрогений шалтгаанаар, “цуцах” гэдэг нь дутагдал гэдэг утгаараа өндгөвч завсарлагатайгаар ажиллах, ингэснээр овуляци болох, жирэмслэх болможтой болохыг харуулах утгыг илэрхийлнэ гэж үзэж байна. Энэхүү оношилгооны шалгуур, хамгийн тохиромжтой менежментийн талаар харилцан адилгүй байр суурь байдаг. Ингэснээр ӨЭЦХШ-ийн оношилгоо удааширдаг тал бий. Олон улсын цэвэршилтийн нийгэмлэг нь тиймээс энэхүү байдлыг илүү тодруулах үүднээс баг бүрдүүлэн ажиллаж байна.

Энэхүү тоймд дараах мэдээллийг багтаасан болно: газар зүй ба тархвар зүй; эмгэг жам ба шалтгаан; илрэл ба оношилгоо; сэтгэл зүй ба бэлгийн эрүүл мэнд; зүрх судасны эрүүл мэнд; ясны эрүүл мэнд; танин мэдэхүйн эрүүл мэнд; нөхөн үржихүйн эрүүл мэнд; практик менежмент; ӨЭЦХШ-ийг бүртгэх; үр дүн; дүгнэлт.

Газар зүй ба шалтгаан

ӨЭЦХШ, буюу гипергонадотропик гипогонадизм, гэдэг нь өндгөвчний үйл ажиллагаа 40 нас хүрэхээс өмнө алдагдах юм. Энэ нь өндгөвчний үйл ажиллагаа завсарлагатайгаар буюу 25%¹ – д ажиллах ба аменоррей, гипোэстроген байдалд орж байдаг. Энэхүү 40 хэмээх нас нь байгалийн цэвэршилтийн наснаас 2 стандарт хазайлтаар бага үзүүлэлт дээр тулгуурлаж гаргасан үзүүлэлт юм. ӨЭЦХШ нь нийт хүн амын 1%² –д тохиолддог ба улс орон бүрт харилцан адилгүй байна: Швед улсад 1.9%, ба 0.2% -нь иатроген шалтгаантай³ байдаг. Хамгийн сүүлд хийгдсэн ӨЭЦХШ ба эрт цэвэршилтийн тархалтын судалгаанд 3.7% хүртэл өндөр тоо гарсан ба (95% -ийн итгэлцүүртэй (CI) 3.1–4.3) ба дунд ба бага орлоготой орон байх тусам тохиолдол өндөр байсан⁴. Ерөнхийдөө 30 нас хүртэл 1/1000, 20 нас хүртэл 1/10,000⁵ тохиолддог. Нийт оношлогдсон эмэгтэйчүүдийн 70–90% -д шалтгаан тодорхойгүй байдаг⁶. Бусад шалтгаанд хэврэг Х хромосом (Х хромосом хамааралт, биеийн хромосомын), дархлааны, халдвар, бодисын солилцоо, хордлого ба иатрогений буюу хими болон туяа эмчилгээний дараах зэрэг шалтгаанууд орно^{7,8}.

Эмгэг жам

Эмэгтэй хүн төрөхдөө 700,000–1 сая примордиал өндгөн эстэй төрдөг. Энэхүү эсүүдийн амьдрах хугацаа нь ихэвчлэн 400 овуляцийн мөчлөг байдаг. ӨЭЦХШ нь эдгээр фолликулын алдагдал ба үргүйдэл, эстрогений дутмагшил үүсдэг. ӨЭЦХШ-ийн шалтгаанд примордиал фолликулын цөөрөлт нь атрези, деструкцын улмаас, эсвэл дэмжих процесс, примордиал эс эсвэл өсч байгаа фолликулын татан оролцуулалт ба боловсролт алдагдах зэрэг нөлөөлдөг. Удам зүй, эмийн хэрэглээ, дархлааны эмгэг, бага аарцгийн мэс засал, химийн бодис зэрэг нь өвчин эмгэгийн илрэх нөхцлийг бүрдүүлнэ⁹. ‘Өндгөвч тэсвэрлэж үлдэх хам шинж’ гэдэг нь фолликул сэдээгч даавар, лютеинжүүлэгч даавар өндөр хэмжээтэй байхад антимюллерийн даавар ба антрал фолликулын тоо хэвийн байдаг ховорхон тохиолддог нөхцөл юм. Өндгөвч нь дотоод ба гадаад ФСД, ЛД –д хариу урвал өгөхгүй ба энэ нь удам зүй болон дархлааны ФСД, ЛД-ийн рецепторын эмгэгтэй холбоотой байдаг (удам зүйн хэсгийг харах)¹⁰.

Мөн аяндаа үүсэх ӨЭЦХШ нь зарим эмэгтэйчүүдийн эрт насжилттай холбоотой байдаг. Сүүлийн үед эпигенетикийн насжилт буюу үр тогтноос хойш хэдэн долоо хоногийн дараанаас насжилт эхлэх боломжтой байдаг¹¹. Эрт хөгшрөх, өмнө нь цэвэр дааврын дутмагшил хамааралт

гэж тодорхойлогдож байсан нь ДНЭ-гээр зарим өөрчлөлтийг засах боломжтой болохыг харуулсан. Энэ бол ӨЭЦХШ-тэй холбоотой ясны сийрэгжилт, зүрх судасны эмгэг, тэнэгрэл зэрэг зарим нэг нийгмийн эрүүл мэндийн чухал асуудлууд юм. Илүү анхаарах ёстой зүйлс нь тухайлбал 11,000 Австрали эмэгтэйд ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд суурь ба хамааралт эрсдэлт хүчин зүйлсийг тохируулсны дараа ч 60 насанд олон төрлийн өвчин эмгэгт өртөх эрсдэл 3 дахин нэмэгдсэн байсан¹². ӨЭЦХШ-ийн эмгэг жамд эпигенетикийн насжилт нөлөөлж байгаа нь цаашид нарийн судалгааны хэрэгцээ шаардлага байгааг илтгэж байна.

Удам зүйн хүчин зүйлс

Шалтгаан тодорхойгүй ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдийн 30 хүртэл хувьд гэр бүлд эрт цэвэршилт ажиглагддаг нь үүнд удамзүйн шалтгаан нөлөөлдөг болохыг харуулдаг¹³. Анхдагч аменоррейн 21% кариотипын өөрчлөлт илэрдэг бол хоёрдогч аменоррейн 11%-д тохиолддог байна¹⁴. Геномыг бүхлээр нь секвенс хийх шинжилгээ хийдэг болсноор илүү олон генетикийн мутацыг илрүүлэх болсон¹⁵. Энэхүү байдалд нөлөөлөх ихэнх ген нь X хромосом дээр байрлалтай байдаг ба цөөн тохиолдолд биеийн хросом дээр байрлалтай байдаг. Үүнд ДНХ-ийн репликац болох, засагдах, мейоз хуваагдал, даавар ба дархлаа, бодисын солилцооны зэрэг замналын аль нэгэнд үүссэн алдаа нь бэлгийн булчирхайн хөгжил, үйл ажиллагаанд нөлөөлсөн байх боломжтой¹⁶.

X-хромосом хамааралтай өөрчлөлт

Тернерийн хам шинж: Тернерийн хам шинж нь 2500 төрөлтөд 1 тохиолдох ба X хромосом бүхлээрээ эсвэл хэсэгчлэн алдагдсан байна (делец, транслокац, инверц, изохромосом ба заримдаа мозайк тохиолдоно)¹⁷. X-хамааралтай генийн алдагдал нь X-хамааралт генийн бүтээгдэхүүний идэвхгүйжилт үүсгэдэг¹⁸. Эдгээр эмэгтэйчүүд нь хэвийн тооны примордиал фолликултай төрөх боловч маш хурдацтай атрези өөрчлөлтөд ордог¹⁹. Зарим анхдагч аменоррейтэй эмэгтэйд Y хромосомын кариотиптой ажиллагаагүй бэлгийн булчирхайтай байж болдог. Мозайк хэлбэрийн X хромосомтой эмэгтэйчүүдэд биений юм ирэх, янз бүрийн хугацаагаар биений юм ирэх боломжтой²⁰. Фенотипийн хувьд эмэгтэй намхан нуруу, лимфийн булчирхайн томрол, өргөн хүзүү, харааны өөрчлөлт, солир хараа, дунд чихний үрэвсэл, өндөр нумарсан тагнай, өргөн цээж, хол байрласан хөхний толгой, олон тооны мэнгэ, тохой гадагш эргэсэн, 4-р хуруу богино, зүрхний гажиг (коарктац буюу аортын гажиг) ба бөөрний замын гажиг тохиолддог. Тернерийн хам шинжтэй эмэгтэйд урт хугацаандаа жирэмслэлт, сонсгол, суралцах чадвар, чихрийн шижин, нарийн гэдэсний эмгэг, гипотиреодизм, элэгний үйл ажиллагааны алдагдал, титэм судасны эмгэг, дислипидеми, тархины судасны эмгэг зэрэг олон асуудал үүсэх эрсдэлтэй тул олон нарийн мэргэжлийн эмч нарын багтай эмнэлэгт урт хугацаанд

хянах шаардлагатай²¹. Хэрвээ аль нэг эсэд нь Y хромосомын материал байгаа бол гонадэктоми буюу төмсөг авах мэс засал хийхийг зөвлөдөг²².

Эмзэг X –ийн хам шинж: X хромосомын эмзэг байдлаас шалтгаалсан оюун ухааны хомсдолын I генийн (FMR-I) премутацтай эмэгтэй 250 эмэгтэйд 1 тохиолдох ба X хромосомын 5' хэсгийн CGG 3 нуклеар генийн дараалалд өөрчлөлт гардаг²³. Хэвийн үед энэхүү дараалал нь 5-45 удаа давтагддаг. Оюун ухааны хомсдол, аутизм нь эрэгтэй хүүхдэд 200 давталт үүсэхэд тохиолддог. Энэ дараалал 55–200 давтагдахад (үүнийг премутац гэдэг) 20%-д ӨЭЦХШ үүсэх ба нас ахих тусам атакси буюу тэнцвэр алдагдал үүсэх эрсдэл нэмэгддэг²⁴, тээгчдийн дунд 8–16% -д тохиолддог. Удам зүйн скрининг шинжилгээг гэр бүлийн гишүүдэд хийхийг зөвлөдөг ба энэ нь эрэгтэй хүйсний хүүхдэд хүнд хэлбэрийн оюуны хомсдол үүсэхээс сэргийлэх эмэгтэй гэр бүлд өндгөн эсийг хадгалах, гэр бүл төлөвлөх зэрэг тал дээр илүү анхаарахад тусладаг²⁵.

Бусад X-хамааралтай ба аутосомын мутац: X хромосомын мутац тухайлбал BMP-15 ба DIAPH2, эсвэл аутосомын гэмтэл болох GDF9, ESR 1, NOBOX, FSHR, LHR, FSH, ингибин A, GALT, AIRE, NOGGIN, POLG (митохондрийн эмгэг), CYP19A1, FOXL2 (блефарофимоз/птоз/эпикантус инверзусын хам шинж), FOXO3 ба стеройдогенийн хүчин зүйл 1 зэрэг нь ховор тохиолдолд ӨЭЦХШ-ийг үүсгэж болно. Зарим ховор мутац нь мэдрэлийн, олон төрлийн хам шинж, хавдрын эрсдэл өндөртэй ба, нөгөө талдаа ӨЭЦХШ хавсарч болдог. Жишээлбэл атакси телангиоэктази (бага тархины дегенерац, телангиактази, нүд хөдөлгөх булчингийн эмгэг ба дархлаа дутмагшил), ба Bloom-ийн хам шинж (намхан нуруу, өвөрмөц арьсны тууралт ба эрт хөгшрөлт) болон Perrault –ийн хам шинж (мэдрэхүйн мэдрэл сонсголын гажиг, өндгөвчний дигенези) зэргийн хэлж болно¹⁸. Бусад фенотипийн эмгэг нь ӨЭЦХШ-тэй хавсарч болох тул удамзүйн шинжилгээнд оруулахыг тухай бүрт нь зөвлөх шаардлагатай¹⁸.

Ховор тохиолдолд, анхдагч гипергонадотропийн гипогонадизмын үед гонадотропины рецепторын мутацын шалтгаантай байж болдог. ЛД дааврын ба стеройдогенийн ферментийн (StA R мутац, CYP17 ба ароматаз) генийн гажигаас фолликул үүсч томорсон ч эстрадиол үүсэхгүй, ингэснээр эстроген багатай, өндөр ФСД-тэй эмгэг үүсч болдог.

Аутоиммуны эмгэг/хамаарал

Аяндаа үүссэн ӨЭЦХШ нь аутоиммуны эмгэгтэй 4–30% -д хавсарсан байдаг. Тухайлбал, Хашимотогийн тиреойдит, ЧШӨ-ий 1-р хэлбэр, БДБ-н дутмагшил, Шегрений хам шинж, ревматоид артерит, бүдүүн гэдэсний үрэвсэлт эмгэг, мултипл склероз, нарийн гэдэсний эмгэг, миастени гравис, алопеци зэрэгтэй хавсарч байдаг. Гэхдээ, одоогоор аутоиммуны эмгэг

ӨЭЦХШ-тэй хавсарсан үед өндгөвчний үрэвсэлт үхжилт үүсгэдэг гэсэн нотолгоо одоогоор байхгүй байна.

ӨЭЦХШ нь удамшлын аутоиммуны эмгэг болох 1-р хэлбэрийн (AIRE mutation) ба 2-р хэлбэрийн олон булчирхайн аутоиммуны эмгэгийн үед бас хавсарч болдог. Аутоиммуны 1-р хэлбэрийн олон дотоод шүүрлийн булчирхайн эмгэг нь хүүхэд насанд илрэх ба арьс салстын мөөгөнцөр, Аддисоны хам шинж, гипопаратиреойдизмтэй хавсардаг. Энэхүү эмгэг нь 21-р хромосомын дархлааны зохицуулагч AIRE генийн мутацтай холбоотой. Стеройд генийн ауто-эсрэг биеийн шалтгаант олон дотоод шүүрлийн булчирхай ба эрхтэнд үүсдэг эмгэгийн үед нийт өвчтөнүүдийн 60%-д өндгөвчинд лимфоцитийн оофорит үүсч ӨЭЦХШ тохиолддог. 2-р хэлбэрийн эмгэгийн үед БДБ-н дутмагшил, 1-р хэлбэрийн ЧШӨ, гипотирейдизм эсвэл Грейвисийн өвчин дээр ӨЭЦХШ хавсарч болдог¹⁷.

ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйн БДБ буюу 21-гидроксилазын эсрэг эсрэг бие үүссэн байдаг (ойролцоогоор ӨЭЦХШ-ийн 4%). Эдгээр эсрэг бие нь өндгөвчний эдийг хамарсан цитокин, В ба Т эс давамгайлсан лимфоцитын нэвчилт, фолликулын гэмтэл явагдаж өндгөвчний үрэвсэл болдог²⁶ ба өвчний эрт үед өндгөвчинд том уйланхайт өөрчлөлт илэрдэг. ӨЭЦХШ нь БДБ-н дутмагшил үүсэхээс өмнө үүсэх тул БДБ-н эсрэг эсрэг бие тодорхойлогдсон тохиолдолд дотоод шүүрлийн эмчид үзүүлэхийг зөвлөнө^{27,28}.

Халдварын шалтгаан

ӨЭЦХШ нь ховор тохиолдолд салхин цэцэг²⁹ эсвэл ХДХВ-ийн үед үүсч болох ба аль аль нь вирус ба вирусын эсрэг эм³⁰, мөн сүрье, малари, цитомегаловирус, варицелла зэрэгтэй холбоотой байж болно.

Хорын шалтгаант

ӨЭЦХШ нь олон гинжит ароматик гидрокарбонь хордлогын үед тухайлбал тамхи^{31,32} үүсч болно. Хуванцар материал болон бусад орчны бохирдуулагчид агуулагдах флалатет, бисфенол-А зэргээр хордох нь байж болох шалтгаан юм³³.

Бодисын солилцооны шалтгаант

Галактоземи зэрэг аутосомын генийн эмгэгийн үед галактоз-1-фосфат уридилотрансферазын (GALT)-ын дутмагшилаас үүсдэг ба өндөр хэмжээгээр GALT илэрдэг эрхтэнд (элэг, бөөр, өндгөвч ба зүрх), өндгөвчинд хортой хэмжээний галактоз хуримтлагдснаар ӨЭЦХШ үүсч болно³⁴.

Иатрогений шалтгаант

ӨЭЦХШ нь хими, туяа, мэс засал эмчилгээний дараа үүснэ. Хими эмчилгээний үр нөлөө нь хими эмчилгээний хэлбэр, тун, өндгөвчний нөөц, хийлгэсэн нас зэргээс хамаарч харилцан адилгүй байна^{35,36}. Циклофосфамид, цисплатин, доксорубицин зэргийн үед хамгийн ихээр өндгөвч гэмтдэг³⁷. Гонадотропин чөлөөлөгч дааврын (GnRH) аналог нь өндгөвчний эдийг тодорхой хэмжээнд хамгаалах боловч үр дүн нь ихэнхдээ may provide some protection of the ovaries during chemotherapy but outcomes are often зөрчилддөг³⁸. Антрациклин ба шүлтжүүлэх бэлдмэлээр эмчилгээ хийлгэсэн болон аллоген үүдэл эсийн трансплант эмчилгээ (> 90%)³⁹ хийлгэсэн эмэгтэйд ӨЭЦХШ үүсэх эрсдэл маш өндөр. Хүүхдийн хавдрын үед гадна ба дотор туяа эмчилгээнд 1 Гр тун авсан байсан ч ӨЭЦХШ үүсч болно⁴⁰. Умайн артери бөглөх эмчилгээ, өндгөвчний уйланхай мушгирсан, эндометриома, өндгөвчний кистом, бага аарцгийн хавдар, BRCA генийн тээгч тул төлөвлөгөөтөөр бага аарцгийн мэс засал хийлгэсэн зэрэг бүх тохиолдолд ӨЭЦХШ үүсч болно.

ӨЭЦХШ-ийн зовиур, шинж тэмдэг ба оношилгоо

Асуумж- түлхүүр шинж тэмдэг

Хувь хүний болон гэр бүлийн түүхийг нарийн нямбай авна. Хамгийн сүүлийн нийгэмлэгийн зөвлөмж⁴¹ –д доорх зовиур, шинж тэмдгийг ӨЭЦХШ-ийн урьдчилан сэжиглэх шинж тэмдэг гэж тодорхойлсон (налуу бичгээр бичсэн нь илүү чухал шинж тэмдэг):

- *Удам зүйн эмгэг*
- *Гэр бүлийн эрт цэвэршилт*
- Олон жирэмслэлт
- Эрт биений юм ирэх
- Төрөөгүй/цөөн төрөлт
- Тамхидалт (тун хамааралт нөлөө)
- Бага жин

Шинж тэмдэг ба биомаркер

ӨЭЦХШ-ийн гол шинж тэмдэг нь хоёрдогч аменоррей, олигоменоррей, үр тогтоох чадвар бага байх, эстроген дутмагшлын хам шинж байдаг. Гэхдээ, аяндаа үүсэх ӨЭЦХШ-ийн үед зарим эмэгтэйд аменоррейгаас өөр ямар ч зовиургүй байж болдог. Шинж тэмдэгт олон хүчин зүйлс нөлөөлөх боломжтой. Шинж тэмдэг хүнд эсвэл чанарын хувьд өөр өөр байж болдог. Тухайлбал, иатрогенийн шалтгаант ӨЭЦХШ-ийн үед сэтгэц-нийгмийн, сэтгэц-бэлгийн шинж тэмдэг

давамгайлна⁴²⁻⁴⁴. Цэвэршилтийн насныхантай харицуулахад зовиур нь илүү хүнд явагдаж болно.

Зовиур нь хааяа ялгарах өндгөвчний даавраас хамаараад янз бүр байх ба хамгийн тогтвортой шинж тэмдэг нь өндгөвчний нөөц тогтвортой бага байх ба аменоррей эсвэл олигоменоррей хавсарна. Ихэнх удирдамжид 4-6 долоо хоногийн зайтай өгсөн 2 удаагийн шинжилгээнд ФСД өндөр гарах гэсэн шалгуурыг баримтладаг^{5,45-47}. Хамгийн элбэг хэрэглэх оношилгооны хязгаар нь > 40 ОУН/л, Их британи улсын NICE-д > 30 ОУН/л⁴⁷ гэдэг ба Европын холбооны нийгэмлэгээр > 25 ОУН/л⁵ зэрэг байна. Хэрвээ биений юм ямар нэг байдлаар ирж байгаа бол эдгээр шинжилгээг биений юмны 2-3 дахь хоногт хийнэ. ӨЭЦХШ –ийг хэвийн мөчлөгтэй буюу биений юм алдагддаггүй эмэгтэйд хэтрүүлж оношлох боломжгүй.

Хөгжиж байгаа антрал фолликул нь АМД-г нийглэгжүүлэх ба ялангуяа сүүлд гарсан ультрамэдрэг стандартчлагдсан тест зэрэг хэрэглээнд гарсантай холбогдуулан одоогоор өндгөвчний нөөцийг тодорхойлох хамгийн баталгаат хэмжээс гэж тооцогдож байна. ӨЭЦХШ-ийг оношлохын тулд АМД-г үзэж болох боловч одоогоор шинжилгээний хязгаарын ойлголт бүрэн тогтоогүй, АМД багассанаас хойш 5 жил биений юм ирэх боломжтой, дэлхий дахинд хүртээмж багатай, ялангуяа анхан шатны тусламжийн түвшинд ашиглахад өртөг өндөр зэрэг нь өдөр тутмын хэрэглээнд нэвтрэхэд саад учруулж байна⁴⁷.

АМД нь ӨЭЦХШ болон цэвэрших насыг урьдчилан тооцоход ашиглах боломжтой ч хэрэглээний тухайд яг тогтоогүй байна⁴⁷. Нөгөө талаас одоо байгаа судалгаанууд нь АМД-г хөхний хорт хавдрын хими эмчилгээ зэрэг иатрогенийн шалтгаант эмчилгээ хийсний дараах өндгөвчний нөөцийн бууралтыг ашиглахад хэрэглэх боломжтой болохыг нотлож байна⁴⁸. Үтрээний хэт авиагаар бүтцийн гажиг, эмгэг өөрчлөлт, өндгөвчний эзэлхүүн ба антрал фолликулыг тодорхойлох боломжтой. ӨЭЦХШ-ийн үед эдгээр нь бага байх ба ихэвчлэн АМД-ийн хэмжээтэй ижилхэн байдаг⁴⁹, гэхдээ хэдийгээр зарим тохиолдолд АМД бага боловч антрал фолликулын тоо харьцангуй хэвийн байж болдог. Үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээний үед АМД нь өндгөвчний нөөцийг хадгалах гонадотропины илүү давамгай заагч байдаг⁵⁰; нөгөө талаасаа, ӨЭЦХШ-ийн эхлэлийг тодорхойлох давуу маркер байж болох ч баталгаажуулах шаардлагаатай.

Бусад нэн чухал шинжилгээ

Хэрэв ӨЭЦХШ мөн болох нь илэрхий бол кариотипын шинжилгээ, FMR1 генийн премутац зэргийн санал болгох шаардлагатай. Шинжилгээ хийх боломжгүй бол хэт ӨЭЦХШ болж байгаа эмэгтэй (< 30 нас), суралцах чадвар сул, гэр бүлийн ӨЭЦХШ-тэй байгаа тохиолдлуудыг давамгайлан удам зүйн шинжилгээ хийх хэрэгтэй. Гэхдээ ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэй бүрт хийх нь

хамгийн зөв юм. Бусад шинжилгээнүүд нь ихэвчлэн удамзүйн нарийн лабораторийн түвшинд хийх боломжтой байдаг. Бүтэн геномын дарааллыг тогтоох шинжилгээг нь шалтгаан байж болох шинэ генетикийн хүчин зүйлийг илрүүлэх ач холбогдолтой.

ӨЭЦХШ-ийн үед аутоиммуны эмгэг хавсарсан байх нь элбэг байдгийг тооцоход эсрэг биеийн шинжилгээ ач холбогдолтой. Шинжилгээг хувь хүн ба гэр бүлийн асуумжинд тулгуурлаж, шийднэ. ӨЭЦХШ-ийн үеийн хамгийн ач холбогдолтой аутоиммуны эмгэг нь БДБ-н дутмагшил юм; ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдийн 2.5–20% нь эдийн шинжилгээнд БДБ-н эсрэг бие тодорхойлогдох ба аутоиммуны оофорит хавсардаг, бас Аддисоны эмгэгийн үед 10–20% -д ӨЭЦХШ хавсардаг⁵¹. БДБ-н холтослог давхар болон 21-гидроксилаз эсрэг биеийг захын цусанд илрүүлэх нь хамгийн мэдрэг бөгөөд ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэй бүрт илрүүлэх шаардлагатай. Хэрэв эерэг бол БДБ-н шинжилгээг хийлгэхийг зөвлөнө. Бамбайн пероксидаз эсрэг бие, бамбайн үйл ажиллагааны шинжилгээг мөн хийх ба бамбайн аутоиммуны эмгэг нилээдгүй давтамжтайгаар хавсардаг. Өндгөвчний эсрэг биеийн тестийг шинж тэмдэг болон эмнэл зүйтэй дааврын биомаркер нь өндөр хуурамч эерэг гаргадаг тул хийхийг зөвлөдөггүй⁵¹.

Ерөнхий эрүүл мэндийг шалгах шинжилгээ

ӨЭЦХШ-ийн үеийн зүрх судас, бодисын солилцоо, ясны солилцоонд нөлөөлөх сөрөг нөлөөг тооцож, эмгэгийн хамгийн тохиромжтой менежментийг хийхийн тулд суурь шинжилгээнүүдийг авдаг. Үүнд, суурь инсулин тэсвэржилтийг тодорхойлох, HbA1c, өөх тосны үзүүлэлт, DXA буюу ясны нягт тодорхойлох шинжилгээ зэргийг хийнэ. Эдгээр шинжилгээний хийх болон давах ач холбогдол нь тухайн орны боломж болон хувь хүн, гэр бүлийн түүх зэргээс хамаарч харилцан адилгүй байна. Хэдийгээр эдийн засгийн ач холбогдол нь тодорхойгүй боловч жилд нэг удаа зүрх судасны эрсдлийг тооцуулах нь ач холбогдолтой ба энэ нь хувь хүний нас ба эрсдлийн байдлаас хамаарч уян хатан байж болно. Ясны нягтшилын шинжилгээний давтамжийг эрсдэлт хүчин зүйлс, суурь ясны нягт, цаг хугацаанд хэрхэн өөрчлөгдөж байгаагаас хамаарч шийдвэрлэнэ ('Ясны эрүүл мэнд' хэсгийг хар).

Сэтгэц-нийгэм ба сэтгэц-бэлгийн эрүүл мэнд

ӨЭЦХШ нь амьдралыг өөрчлөх онош бөгөөд улбаалан сэтгэц-бэлгийн болон сэтгэц-нийгмийн өөрчлөлт дагуулах эрсдэл маш өндөр⁵². Дааврын эрт бууралт, дутмагшил нь төвийн болон захын бэлгийн хариу урвалыг удаашруулж, бэлгийн дур хүсэл буурах хам шинж (HSDD) ба биеийн үтрээ, хярзангийн хатингаршил өөрчлөлт (VVA)/цэвэршилтийн шалтгаант шээс бэлгийн замын хам шинж symptomatic (GSM)⁵³ үүсгэдэг. ӨЭЦХШ-ийн үед үргүйдэл, эрт хөгшрөлт, өөрийн үнэлгээний бууралт зэрэгээс үүдсэн сэтгэл хөдлөлийн болон танин мэдээхүйн “дахин

бүрдүүлэлт” –ийг хийх шаардлагатай⁵⁴. ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд андроген дааврын бууралт нь бэлгийн үйл ажиллагааны алдагдал, эрүүл саруул байгаа мэдрэмж болон бэлгийн сэтгэл ханамж бууралтын шалтгаан дангаараа болохгүй⁵⁵. Харин ойр дотно байдалд үүссэн сэрэл нь чухал ач холбогдолтой⁵⁶, бэлгийн фантаз бага, гар хангалага бага, бэлгийн дур хүсэл, чийгшил бууралт, бэлгийн харицааны үеийн өвдөлт зэрэг нь андроген дааврын бууралттай хавсарч байдаг⁵⁵. Эстроген даавар нь бэлгийн пасвейд амин чухал⁵⁷ ба ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд 2.8 дахин их бэлгийн үйл ажиллагааны алдагдал үүсдэг гол шалтгаан болж байдаг⁵⁸. Гэхдээ системийн ДНЭ нь бэлгийн шинж тэмдгийг бүрэн засч чаддаггүй⁵⁹. Эстроген ба андроген даавар хоёулаа тархи ба шээс бэлгийн физиологид хамтран үйлчилдэг⁶⁰, ба цэвэршилтийн дараах насны эмэгтэйд тэдгээрийн дутагдлыг нөхөж өгөх нь маш чухал болоод байна⁶¹.

Эмнэлгийн мэргэжилтнүүд энэ талаар зөв ойлголттой байх нь чухал бөгөөд ӨЭЦХШ оношлогдсоны дараа сэтгэл гутрал, стресс орох, өөрийн үнэлэмж буурах, амьдралын сэтгэл ханамж буурах нь элбэг байдаг^{62,63}. Мөн, ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэй нийгмийн зүгээс дэмжлэг бага авдаг⁶⁴ ба үйл ажиллагааны болон сүслэг эрүүл мэндийг эрүүл байлгах нь маш чухал юм⁶⁵. Цаашилбал, ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдийн дунд зан ааш, биеийн төсөөлөл, өөртөө итгэх байдал алдагддаг^{43,66}. Үргүйдэл нь ӨЭЦХШ-ийн хамгийн хүнд бүрэлдэхүүн хэсэг бөгөөд дараа нь биеийн болон сэтгэл зүйн эрүүл мэнд чухал байранд орно⁴⁴. Өөр нэг судалгаанд ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд сэтгэц-нийгмийн үйл ажиллагаа алдагдаж, амьдралын чанар буурах ба сэтгэл хөдлөлийн бууралт, амьд байдал буурах, сэтгэцийн эрүүл мэнд бууралт нь насандаа цэвэршиж байгаа эмэгтэйчүүдтэй харицуулахад хүнд байдаг⁶⁷. Нас, халуу оргилт ба шөнийн хөлрөлт, сэтгэл ханамж зэрэг нь сэтгэц-нийгмийн үйл ажиллагаанд сөрөгөөр нөлөөлөх хүчин зүйлс болдог.

Цэвэршилтийн наснаас нь өмнө хийгдсэн 2 талын өндгөвчийг авах⁶⁸, өндгөвчийг үлдээгээд зөвхөн умайг авсан байх⁶⁹ зэрэг нь урт хугацаандаа сэтгэл гутрал, түгшилтийн шинж тэмдэг илрэх, цаашилбал өндгөвч эрт цуцаж хангалттай даавар ялгаруулахгүй байх шалтгаан болдог.

Сэтгэц-нийгэм ба сэтгэц-бэлгийн эрүүл мэндийг сайжруулах

ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдэд үр хүүхэдгүй байгаа зэрэг өөрийн хэрэгцээгээ ярилцах, сэтгэлээ нээх сэтгэл зүйчтэй харицахад хялбар болгож өгөх шаардлагатай. Суурь сэтгэл зүйн зөвлөгөө нь ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд бэлгийн эрүүл мэндийн эмчилгээ болдог ба⁷⁰ үүнийг цэвэршилттэй эмэгтэйчүүдэд зөвлөдөгтэй адил нэг бүрчлэн зөвлөх нь зөв юм. Учир нь ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүд бэлгийн шинж тэмдгийн талаар хангалттай мэдээлэл авч чадахгүй байх нь элбэг бөгөөд залуу байх тусам маш их стресс үүсгэдэг⁴⁴. Мөн ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэй нь энэхүү оношид

сэтгэл хөдлөлийн хувьд бэлэн биш байх ба үүнд зөв дараалалтай тусламжийг багаар хүргэх нь хамгийн тохиромжтой юм^{71,72}.

Ямар нь байдлаар үр тогтоох чадварыг алдагдуулах эмийн болон мэс заслын эмчилгээ хийх гэж байгаа бол түүний өмнө ба дараа сэтгэл зүйн зөвлөгөө өгөх шаардлагатай бөгөөд ялангуяа хоргүй эмгэг, эрсдэл бууруулах эмчилгээний заалтаар хийх тохиолдолд илүү анхаарах нь чухал байдаг. Танин мэдэхүй зан үйлийн эмчилгээг бэлгийн эрүүл мэндийн эмчилгээтэй хамт хийх нь сайн жишээний нэг бөгөөд хавдрын эрсдэл бууруулах сальпинго-оофорэктомын үед сайн үр дүнтэй байсан⁷³. Дээрх төрлийн тусламжыг ӨЭЦХШ-ийн үед адилхан хийх нь бэлгийн үйл ажиллагааны алдагдлаа засахад чухал үүрэгтэй.

ӨЭЦХШ-ийн үеийн сэтгэц-бэлгийн болон сэтгэц-бэлгийн шинж тэмдгийн талаар цаашид судлах шаардлагатай бөгөөд энэ үед хийх хувь хүнд тохирсон даавар болон дааврын бус эмчилгээний урт хугацааны стратегийг гаргах шаардлагатай байна^{53,74}. Эмнэлзүйн үнэлгээ нь эмчилгээний сонголт, андроген дутмагшил⁵³ зэргийг засахдаа цэвэршилтийн өмнөх хэмжээнд арьсны эстрадиолыг хангалттай тунгаар өгөх⁷⁵ ба/эсвэл арьсны тестостероны тунг тохируулах шаардлагатай^{76,77} байна. Бусад эмийн болон эмийн бус эмчилгээ нь цэвэршилтийн дараах насны эмэгтэйчүүдтэй ижил байна. Сэтгэц зан үйлийн болон бэлгийн эрүүл мэндэд чиглэсэн эмчилгээ нь ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйн шаардлагад тохируулан хийнэ⁵³.

Зүрх судас, бодисын солилцооны эрүүл мэнд

ӨЭЦХШ нь зүрх судас, тархины судасны эмгэгтэй шууд хамааралтай болох нь батлагдсан. Суурь ФСД > 7 ОУН/л байх нь зүрх судасны эрсдэлт маркер өөрчлөлт гэж үзэж байна⁷⁸. Тао нар⁷⁹ ӨЭЦХШ-ийн үед 50 настай цэвэршиж байгаа эмэгтэйтэй харьцуулахад зүрхний ишемийн өвчний эрсдэл 48% -р нэмэгддэг болохыг тогтоосон. 10 ажиглалт (1966–2012) судалгаанд хийсэн метаанализын дүнгээс харахад ӨЭЦХШ-тэй 190,588 эмэгтэйн 9440 тохиолдол гарсан нь ӨЭЦХШ нь дангаараа зүрхний ишеми өвчин, титэм судасны эмгэгийн эрсдэлт хүчин зүйл болж байна⁸⁰. Эмчилгээ хийгээгүй ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэй нь нас барах эрсдэл өндөр болох нь батлагдсан⁸¹⁻⁸³. Шанхайн эмэгтэйчүүдийн эрүүл мэндийн судалгаагаар 1003 ӨЭЦХШ-тэй тохиолдлоос нас баралтын эрсдэл нэмэгдсэн үр дүн гарсан (95% CI 1.08–1.54)⁸⁴.

Одоогоор хийгдсэн хамгийн том судалгааны үр дүн нь 301,438 эмэгтэйд хамруулсан 5 улсад хийгдсэн 15 ажиглалт судалгаа байна⁸⁵. 50–51 насандаа цэвэршсэн эмэгтэйтэй харьцуулахад ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэй нь зүрх судасны эмгэг (титэм судасны эмгэг эсвэл харвалт) –ийн эрсдэл нь өндөр (hazard ratio [HR] 1.55, 95% CI 1.38–1.73; $p < 0.0001$) байсан ба тун хамааралтай байсан. Өөрөөр хэлбэл, цэвэршилтийн нас буурах тусам зүрх судасны эмгэгийн эрсдэл 3% -р нэмэгдэж байсан⁸⁵.

Аяндаа эсвэл иатрогений цэвэршилт ба зүрх судасны эмгэг

Аяндаа эсвэл мэс заслын шалтгаант ӨЭЦХШ-ийн үед цэвэршилтийн нас ба титэм судасны эмгэг, зүрхний дутагдал, аортын стеноз, митрал хавхлагын дутмагшил, тосгуурын фибриляц, ишемийн харвалт, захын артерийн судасны эмгэг, венийн судасны тромбоэмболизм (VTE)⁸⁶ зэрэг нь шууд хамааралтай болох нь тогтоогдсон. 144,260 эмэгтэйг хамруулсан судалгаагаар 4904 (3.4%) аяндаа, 644 (0.4%) мэс заслын ӨЭЦХШ-д орсон байсан. Анхдагч үр дүнд 292 (6.0%) аяндаа цэвэршсэн эмэгтэй (8.78/1000 эмэгтэй-нас) ба 49 (7.6%) мэс заслын (11.27/1000 эмэгтэй-нас) байсан нь 5415 (3.9%) ӨЭЦХШ-гүй эмэгтэйтэй харьцуулахад (5.70/1000 эмэгтэй-нас) байснаас харж болно. Анхдагч үр дүнгээс харахад, зүрх судасны эмгэг үүсэх эрсдэл нь аяндаа ба мэс заслын ӨЭЦХШ нь 1.36 (95% CI 1.19–1.56; $p < 0.001$) ба 1.87 (95% CI 1.36–2.58; $p < 0.001$), дахин эрсдэлтэй ба энэ бол зүрх судасны эрсдэлт хүчин зүйлс, ДНЭ-г тооцсон үр дүн юм. 2 метаанализын ^{86,87} үр дүнгээс харахад аяндаа ба мэс заслын ӨЭЦХШ-ийн эрсдэл нь ойролцоо байсан. Тиймээс энэ 2-ын зүрх судасны эрсдлийн ялгааг тооцоход бэрх байна⁸⁷. Үүний шалтгаан нь магадгүй ялгаа байхгүй эсвэл тохиолдлын тооны хязгаарлагдмал байдал, арга зүйн алдаа зэргээс хуурамч –сөрөг гарч байж болох юм. Өөр нэг метаанализын үр дүнгээс харахад тэдний үзсэн судалгааны тоо хангалтгүй зэрэг нь нөлөөлж байна гэсэн байсан⁸⁸.

ДНЭ-ий аяндаа ба мэс заслын шалтгаант ӨЭЦХШ-д үзүүлэх нөлөө

Гипоэстрогенизм нь өөх тос, инсулин тэсвэржилт, таргалалт, үрэвсэл, даралт ихсэлт, судасны агчил, эндотелийн үйл ажиллагааны алдагдал, аутономт мэдрэлийн тогтолцоо, азотын оксидын өөрчлөлт, урсгал хамааралт тэлэлтийн алдагдлын шалтгаан болдог.⁸⁹ ДНЭ-г эрт эхлүүлэх нь сүүлийн үед хийгдсэн олон судалгаа болон метаанализын үр дүнгээс харахад ач холбогдол өндөртэй байна. Эмчилгээний тун ба хэлбэр нь зүрх судасны эмгэгийн эрсдлийг бууруулахад ач холбогдолтой байна⁹⁰. ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд хийсэн метаанализаар ДНЭ-г удаан буюу 10-с олон жил хэрэглэх, огт хэрэглээгүй эмэгтэйтэй харьцуулахад нь зүрх судасны эрсдэл хамгийн багатай байсан^{85,91}.

Эстроген нь холестеролыг бууруулах, ӨНЛП ба аполипопротеин А1-ийг нэмэгдүүлэх, БНЛП, ТГ, бууруулах, аполипопротеин В₁₀₀ рецепторыг нэмэгдүүлэх үйлдэлтэй. Эсторгений нөлөөнд БНЛП буурах ба эдгээр нь исэлдэх гэмтэл учруулах ба цэвэрлэх механизмаар замаар зайлуулагдаж эндотелийн дотор талд нэвтэрдэг. ДНЭ, ялангуяа прогестероныг дроспиринон хэлбэрээр сонгож хэрэглэхэд арьсаар хэрэглэх ДНЭ нь ангиотензин хувиргагч ферментийн идэхижилийг бууруулж, даралтыг бууруулах үйлдэлтэй⁹². Эстроген эмчилгээ нь хэт исэлдэлтийн эсрэг үйлдлийг эндотелийн азотын оксидыг нийлэгжүүлэх, бүтээгдэхүүнийг

нэмэгдүүлэх замаар эндотелин 1 –ийг бууруулж, цусны даралт, ялтас эсийн үйл ажиллагаа, судасны гөлгөр булчингийн пролефирац, наалдацын молекулын экспрессийг нэмэгдүүлэх замаар зохицуулдаг. 17β-эстрадиол эмчилгээ нь хэм алдагдлын эсрэг кальцийн сувгийг хориглох замаар үйлчилдэг⁹³.

Эндотелийн эсэд хийсэн судалгаагаар⁹⁴, ӨЭЦХШ-тэй 18 эмэгтэйд 6 сарын турш ДНЭ хийсэн. Хяналтыг 20 цэвэршилтийн өмнөх насны, биений юм нь тогтмол ирж байгаа эмэгтэйд хийсэн. Шууны артерийн урсгал-хамааралт өргөслийг хэмжихэд ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдийнх хэвийн эмэгтэйчүүдийнхээс илэрхий нарийн байсан. 6 сарын эмчилгээний дараа энэхүү хэмжээс нь хяналтын бүлгийнхтэй ижилхэн болсон байсан. Бас нэг судалгаанд эстрадиолын тунг нэмэхэд (1, 2, 4 мг) судасны дотор зузаан буурсан байсан⁹⁵.

Зүрх судасны тогтолцоонд нөлөөлөх нөлөөлөл нь эстрадиолын хэлбэрээс хамаарч байсан. ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд арьсны эстрадиолыг үтрээний болон уухаар прогестеронтой хавсруулах, эсвэл 30 мкг этинилэстрадиол агуулсан жирэмслэлтээс хамгаалах бэлдмэл (СОС) хэрэглэсэн. Дундаж агшилтын даралт (бүлгийн ялгаа 7.3 ммМУБ, 95% CI 2.5–12.00 ммМУБ) ба сулралын даралт (7.4 ммМУБ, 95% CI 2.5–12.00 ммМУБ) байсан. 12 сарын дараа сийвээнгийн ангиотензин II ба сийвээнгийн кератинин нь ДНЭ хийсэн бүлэгт илэрхий бага байсан⁹⁶.

ДНЭ-г ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд 10-с олон жил хийх нь зүрх судасны эмгэгийн эрсдлийг бууруулж байна гэсэн боловч бүх судалгаанд ижилхэн үр дүн гараагүй байна⁸⁶⁻⁸⁸. Когорт хэлбэрийн судалгаагаар ДНЭ-ий ӨЭЦХШ-ийн зүрх судасны эрсдэлийн хамаарлыг тогтооход бэрх яагаад гэвэл эмчилгээг эхлүүлэх хугацаа, тун, төрөл, ДНЭ хийсэн хугацаа зэргийг ижилсүүлэхэд төвөгтэй юм. Урт хугацааны проспектив санамсаргүй хуваасан судалгаа нь хамгийн төгс загвар боловч сайн чанартай глобал, бүртгэлтэй судалгааг зохион байгуулах шаардлагатай^{71,72}.

Бодисын солилцооны өөрчлөлт

Эстрадиол нь митохондрын биоэнергийн үүсэлтэд шаардлагатай олон ферментийг зохицуулдаг, тухайлбал глюкоз тээвэрлэлтэд эсийн дотогш глюкозыг тээвэрлэх зохицуулалтыг хийдэг. Гипоэстрогенизм нь төвийн таргалалт, өөхний эдийн үрэвсэл, элэгний өөхлөлт, глюкозыг захын цуснаас татах зэрэг бөгөөд ингэхдээ ‘de novo’чөлөөт өөхний хүчил үүсгэдэггүй. Kuylaksizoglu нар. ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдэд гипоэстрогенизмийн шалтгаант төвийн таргалалт байгааг тогтоосон⁹⁷. Глюкоз ба инсулинийн солилцоонд эстроген нь эерэг нөлөөтэй ба инсулин тэсвэржилтийг бууруулдаг⁹¹. Харин стресс нь инсулин ба кортизол⁹⁸ нь нэмэгдүүлдэг, инсулин тэсвэржилт, глюконеогенез, дархлааны үйл ажиллаанд метформин мөн адил эерэг нөлөөтэй⁹⁹⁻¹⁰¹. Нууцлалгүй, санамсаргүй түүвэрлэлтэд судалгаанд Тернерийн хам шинжтэй 17 эмэгтэй¹⁰² –

г хамруулсан ба эмэгтэйчүүдийг холбоот эхон эстроген 0.625 мг эсвэл 30 мкг этинил эстрадиол ба прогестерон эмчилгээгээр 6 сар эмчилсний дараа гиперинсулинеми засарсан байсан.

Ясны эрүүл мэнд ба ӨЭЦХШ

ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд ясны сийрэгжилт бол маш чухал^{43,44}, ӨЭЦХШ-ийн шалтгаант ясны нягтшил бууралт 8% - 27% (Ясны нягтшил бууралт буюу хугарал)^{12,103-105} тохиолддог. ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд ясны нягтшил илэрхий бага байдаг^{105,106} ба ясны сийрэгжилтийн эрсдэл насандаа цэвэршсэн эмэгтэйчүүдийнхээс бага байдаг (odds ratio 2.54; 95% CI 1.63–3.96)¹², ялангуяа 70 настай эмэгтэйчүүдийнх^{12,105}. Ясны нягтын бууралтын механизм нь: ясны массын хангалт гүйцээгүй; ясны резорпц ихэссэн; хавсарсан эмгэг; мөн ӨЭЦХШ-ийн үүсгэсэн бодит дутагдал¹⁰⁷.

Ясны нягт бага байхын бодит шалтгаанд, аяндаа үүссэн ӨЭЦХШ-тэй кариотип хэвийн бол: нас < 20 байхад үүссэн биений юмны алдагдал, > 1 жилээс удаан хугацааны дараа оношлогдох, сийвэнгийн витамин D дутмагшил, хоол тэжээлээр авах кальци бага байх, ДНЭ-гээ таслах, дасгал хөдөлгөөн дутмаг байх^{103,106}. Тернерийн хам шинжтэй эмэгтэйд үүнд нэмэгдээд генетикийн хувьд яс хугарамтгай байх, нарийн гэдэсний эмгэг ба сонсгол муутайгаас үүссэн унах эрсдэл ба харааны эмгэг¹⁰⁷ зэрэг орно. Нарийн гэдэсний эмгэг нь аутоиммуны ӨЭЦХШ-тэй хавсарч болно. Хамгийн чухал нь хугарлын эрсдэл тооцох тест тухайлбал FRAX зэрэг нь 40-с бага насанд баталгаажаагүй.

ӨЭЦХШ-ийн үеийн менежмент нь: ясны эрүүл мэндийг бусад шинжилгээтэй хавсруулан хийх, биохимийн болон дүрс оношилгоо (DXA); ДНЭ-г зөв хийх (эсрэг заалтгүй бол); зохистой амьдралын хэв маяг; эрүүл мэндийн боловсрол; тасралтгүй хяналт (Зураг 1). Гэхдээ олон хүчин зүйл, үүнд хэрэглэгч, эмчийн мэдлэгийн ялгаа, хангалтгүй скрининг, ясны сийрэгжилтийн тухай залуу хүмүүсийн ойлголтын зөрүү, эмчилгээг хойшлуулах буюу эмчилгээг таслах, ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйн ясны эрүүл мэндийг дутуу тооцох зэрэг олон хүчин зүйл нөлөөлнө^{97,108-112}.

ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд ясны сийрэгжилтийн тухай мэдлэгийн зөрүүтэй байдаг ба энэ нь скрининг хийхэд саад учруулах, кальци хэрэглэхээс татгалзах шалтгаан болдог¹¹⁰. Өрх сумын эмч, эмэгтэйчүүдийн эмч, дотоод шүүрлийн эмч, ӨЭЦХШ-ийн ясны эрүүл мэндий эмчилгээнд хамтран оролцох шаардлагатай.^{111,112}

Ясны нягтшил бага эсвэл сийрэгжилттэй гэдгийг 40-с залуу насанд тодорхойлоход төвөгтэй, яагаад гэвэл DXA –ийн T-score нь ясны нягтшилын дээд цэгтээ хүрснээс хойш тооцдог тооцоолол юм¹¹³. Мөн, ясны нягтшил нь намхан буюу Тернерийн хам шинжтэй эмэгтэйд дутуу үнэлэгдэх боломжтой¹⁰⁷. Гэхдээ шинэ тоног төхөөрөмж, тухайлбал эгэмний ясны үнэлгээ зэрэг

нь эдгээрийг даван гарах боломжтой байна¹¹⁴. 2019 онд Олон улсын эмнэлзүйн денситометрийн нийгэмлэгийн зааварт Z -scores < -2 байх нь цэвэршилтийн өмнөх насны эмэгтэйчүүдэд ясны масс багатай байгааг илэрхийлнэ гэсэн боловч ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдэд тохирох эсэх нь тодорхойгүй юм¹¹⁵.

Олон улсын ясны сийрэгжилтийн нийгэмлэг ч гэсэн Z -score < -2 (стандарт хазайлтаан 2 нэгж бага) байгаа нь ясны нягтшил нь гүйцээгүй залуу хүмүүст ясны нягтшил бага байгааг илэрхийлнэ гэсэн байдаг. Остеопени гэдэг үгийг хэрэглэхгүй байх нь чухал. Гэхдээ ДЭМБ-с гаргасан ясны сийрэгжилтийн тодорхойлолтод T -score < -2.5 (залуу хүн ясны нягтшил гүйцсэн бөгөөд байх хэмжээнээс 2.5 нэгж хазайсан) байх нь бэлгийн булчирхайн дутмагшил зэрэг ясны солилцоонд нөлөөлөх архаг өвчин эмгэгтэй залуу хүмүүст хэрэглэж болно гэсэн байдаг ба үүнд ӨЭЦХШ орох боломжтой¹¹³. Дүгнэж хэлэхэд, хэврэг байдлаас яс хугарсан, ялангуяа нурууны хугарал, эсвэл T -score < -2.5 (өсч байгаа насандаа биш бол) өсвөр нас/ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд ясны сийрэгжилт гэж үзнэ.

Эмнэлзүйн удирдамжуудаас ӨЭЦХШ-ийн ясны эрүүл мэндийн менежментийн талаар өндөр чанартай нотолгоо чанар ба тооны хувьд цөөн байна¹¹⁶. Бүх удирдамжууд ДНЭ-г дундаж цэвэршилтийн нас хүртэл үргэлжлүүлэх дээр зөвшөөрсөн ба скрининг, хяналтын тал дээр бүгд харилцан адилгүй байгаа ба хамгийн зохистой ДНЭ-ий тал дээр зөвшилцөөгүй байна. ДНЭ-ий тал дээр тохиолдлын тоо цөөтэй, янз бүрийн хүн ам орсон, арга зүйн хувьд ялгаатай ӨЭЦХШ ба ясны нягтшилын тоймууд байгаа плацебо бүлэгтэй харицуулахад ДНЭ хийсэн эмэгтэйчүүдэд ясны алдагдал нь бага буюу тогтвортой байжээ^{117,118}. Гэрдээ ӨЭЦХШ-ийн шалтгаан, хэлбэр нь ДНЭ-ийн нөлөө ба ясны нягтшилтын сайжралд нөлөөлөх магадлалтай. Санамсаргүй түүвэрлэлтэт, хяналтат судалгаагаар (RCTs) ‘физиологийн’ 100–150 мкг тунтай арьсны эсвэл 2 мг уух эстрадиол нь 30 мг этинилэстрадиолтой харьцуулахад нугаламын ясны нягтралд давуутай болохыг харуулсан^{119,120}. Ясны нягтшилын судалгаанд Тернерийн хам шинжтэй эмэгтэйд 4 ба 2 мг эстрадиол агуулсан уух жирэмслэлтээс хамгаалах эмийн судалгаагаар 20 эмэгтэйд 5 жил хэрэглэхэд ясны нягтшил ялгаагүй байсан ба тун нэмэгдэхэд нарийн масс нэмэгдэж байсан¹²¹. 1 жилийн хяналттай үүдэл эс шилжүүлэн суулгасны дараа үүссэн хоёрдогч ӨЭЦХШ-тэй 60 эмэгтэй хамруулсан судалгаанд¹²² витамин Д ба Кальци нэмэлт нь ясны нягтшил буурсан бол 2мг эстрадиол уухаар өгөхөд өөрчлөлт гараагүй, харин 35 мг ризедронатыг долоо хоног бүр эсвэл 3 удаагийн золендронатыг тарьсан тохиолдолд нягтшил ихэссэн байсан.

Тестостерон эмчилгээтэй хавсруулсан судалгаанд холимог үр дүн гарсан бөгөөд Тернер хам шинжтэй 14 эмэгтэйд 1.5 мг метилтестостерон хэрэглэсэн урьдчилсан судалгаанд эерэг үр дүн

гарсан¹²³, харин шалтгаан тодорхойгүй ӨЭЦХШ-тэй 145 эмэгтэйг хамруулж арьсаар тестостероныг нөхөх эмчилгээ хийхэд ач холбогдолтой үр дүн гараагүй байна¹²⁴.

ӨЭЦХШ-тэй ДНЭ эсрэг заалттай эмэгтэйн тохиолдолд, тухайлбал хөхний хорт хавдартай үед зохих мэргэжлийн эмчийн зөвлөгөө шаардлагатай ба өөр ясны нягт бууралтын эсрэг бисфосфонат, денозумаб зэрэг эмчилгээг хийх шаардлагатай⁵.

Ясны нягтшилын давтан үнэлгээг эмчилгээ эхэлснээс 5 жил дотор хийхийг зөвлөж байгаа⁵ боловч хяналтын хугацаа давтамж, зөв аргын талаар нотолгоо байхгүй байна. Сийвэнгийн ясны маркер ихсэх нь судалгаа хооронд эрс ялгаатай байна^{119,124,125} тиймээс клиникт тогтмол хэрэглэхэд зөвлөх боломжгүй байна.

Танин мэдэхүйн өөрчлөлт ба ӨЭЦХШ

ӨЭЦХШ-ээс үүдэлтэй гипоэстроген байдалд удаан байх нь танин мэдэхүйн өөрчлөлт, харвалт, паркинсоны өвчний эрсдлийг нэмэгдүүлдэг; гэхдээ мэс заслын шалтгаант ӨЭЦХШ –ийн үеийн мэдээлэл ихэнх хувийг эзлэж байна¹²⁶⁻¹²⁹. Эрт үед нь зохих ДНЭ-г хийх нь өвчний явцыг өөрчилж байна.

Гипоэстроген байдалд удаан байх болон танин мэдэхүйн өөрчлөлт/тэнэгрэлийн талаар *Rossa нар*.¹²⁶ Маёо клиникийн өндгөвч авсны дараах эмэгтэйчүүд ба насжилтын судалгаанд үндэслэж гаргасан байдаг. 1 талын өндгөвч тайруулсан 813 эмэгтэй, 2 талын өндгөвч тайруулсан 676 эмэгтэй, болон 1472 эмэгтэйтэй хяналтын бүлэгт цэвэршилтийн наснаасаа өмнө мэс засал хийлгэсэн эмэгтэйчүүдэд танин мэдэхүйн өөрчлөлт ба тэнэгрэл хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад үүсэх эрсдэл нэмэгдсэн байсан (HR 1.46; 95% CI 1.13–1.90), өндгөвч авахуулсан нас залуужих тусам эрсдэл нэмэгдэж байсан ($p < 0.0001$).

50 наснаас өмнө 2 талын өндгөвч тайрах мэс засал хийлгэсэн эмэгтэйчүүдийг хамруулсан 3 ажиглалт судалгааны үр дүнд үндэслэж *Rossa нар*.¹²⁷ нь цус харвалтын эрсдэл мөн адил нэмэгдсэн болохыг зарласан. 1 судалгаанд эстроген нөхөх эмчилгээ нь эрсдлийг бууруулж байна гэжээ.

Танин мэдэхүйн бууралтын урт хугацааны 2 дагах судалгааны үр дүн (Religious Orders Study and Rush Memory and Aging Project) мэс засал хийлгэх үеийн нас ба танин мэдэхүйн бууралт ба Алцгеймерийн өвчин, нейропатологийн өвчин зэрэг нь хамааралтай байсан¹²⁹. Мэс заслын цэвэршилтийн залуу нас нь ерөнхий танин мэдэхүйн чанар хурдан буурах ($p = 0.0007$), тодорхой нэг үйл явдлын ой санамж ($p = 0.0003$) ба утгын ой санамж ($p = 0.002$) зэрэг буурч байсан. Цэвэршилтийн нас залуу байх тусам Алцгеймерийн өвчин нейропатологийн эмгэг үүсэх эрсдэл нэмэгдэж байсан ($p = 0.038$), ялангуяа нейвритийн товруу ($p = 0.013$) үүсэх эрсдэл нэмэгдэж байсан. ДНЭ –г 10 жил хамгийн багадаа хийх нь танин мэдэхүйн бууралтыг удаашруулах ач

тустай байсан энэ нь перименопаузын үеэс эхлэн 5 жил дотор хийхэд илүү ач холбогдолтой байжээ.

Нөхөн үржихүй ба ӨЭЦХШ

Хүсээгүй хүүхэдгүй байх шалтгаан үүсэх нь ӨЭЦХШ оношлогдсон эмэгтэйчүүдэд тохиолддог. Энэ нь сэтгэлзүйн эрүүл мэндэд сөрөг нөлөө үзүүлээд тогтохгүй дэлхий дахинд эмэгтэйчүүдийн нийгмийн байр суурийг дарах, эдийн засгийн тогтворгүй байдал үүсэх шалтгаан болдог⁵. Гонадотропин рецепторын мутацаас үүдэлтэй ӨЭЦХШ-ийн үргүйдэл нь өндөр хэмжээтэй гонадотропин байсан ч өндгөн эсийн тоо маш бага байх, фолликулын хөгжил явагдахгүй, өндгөн эс ялгарахгүй байх шинжээр илэрнэ. Гэхдээ, өндгөвчний хэвийн үйл ажиллагаа 25% хүртэл тохиолдож болох ба аяндаа жирэмслэлт 5% -д тохиолдож болдог¹³⁰. Ихэнх тохиолдолд оношлогдсноос 1 жил дотор энэхүү жирэмслэлт тохиолддог¹³¹ ба өндгөвчний идэвхжил оношлох үед илэрсэн бол эерэг үзүүлэлт гэж үзнэ¹³².

Эмчилгээ

Өөрийн өндгөн эсээр жирэмслэх боломжийг нэмэгдүүлэх эмчилгээ гэж байхгүй болохыг 20 жилийн зайтай хийсэн 2 системт тойм судалгаанаас харж болно^{132,133}. Одоогийн байдлаар 3 санамсаргүй түүвэрлэлтэд судалгаа хийгдсэн байгаа ч тохиолдлын тоо нь дэндүү жижиг байна. 2 эстроген эмчилгээ хийсэн клиник судалгаа байгаа ба эндоген ФСД багатай, энэ нь ФСД рецептор нь архаг өндөр ФСД-р байгаад мэдрэг биш болсноос шалтгаалсан байх магадлалтай. 37 эмэгтэй хамруулсан хамгийн эхний судалгаанд 2 мг уудаг эстрадиолыг хэрэглэх эсвэл огт эмчилгээ хийхгүй байх гэсэн 6 долоо хоногийн солилцох эмчилгээ хийж, овуляци болохыг төгсгөлийн үр дүн гэж үзсэн. Эстрадиолын үр дүн багатай байсан ч, 46% нь туршилтын хугацаанд ядаж 1 удаа овуляци болсон бол 2 хүн жирэмслэсэн¹³⁴. Бусад 2 судалгаа нь гонадотропины сэдээлтэй хавсарсан байсан. Нэг нь ӨЭЦХШ-тэй 50 эмэгтэйг хамруулсан ба гонадотропины сэдээлтээс өмнө 14 хоног этинилэстрадиол хэрэглэсэн¹³⁵. Нөгөө нь 58 эмэгтэйд 6 мг уудаг дексаметазоныг өдөр бүр хэрэглэх эсвэл 28 хоног плацебо эмийг хэрэглээд Гонадотропины аналогоор өндгөвчийг дарангуйлаад дараа нь гонадотропиноор сэдээсэн¹³⁶. Этинилэстрадиолын судалгаанд 4 жирэмслэлт тохиолдсон боловч дексаметазоны туршилтанд 2 байсан ба бүгд эмчилгээний бүлэгт тохиолдсон боловч статистикийн хувьд баталгаажаагүй. Аль ч судалгаа нь жирэмслэлтийг дэмжихийг батлаагүй боловч эмчилгээний бүлэгт статистикийн хувьд овуляци болох нь баталгаажсан.

Дегидроэпиандростерон

Кохрайны системт тойм судалгаагаар үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээнд үр дүн багатай эмэгтэйчүүдэд дегидроэпиандростерон (DHEA) ба түүний уламжлалын тестостерон нь эмчилгээ хийх нь амьд төрөлтийг сайжруулах магадлалтай гэж үзсэн бөгөөд судлаачид байж болох эрсдэлт хүчин зүйлсээр засч үзэхэд ач тустай болох нь батлагдаагүй¹³⁷. Преантрал шатны фолликулын хөгжилд андроген нь сайн нөлөөтэй ба гонадотропины үйлчлэлд хариу урвал үзүүлэх магадлалтай гэж үзсэн. Энэ утгаараа ӨЭЦХШ-тэй 38 эмэгтэйг ажиглалтын шат руу оруулж, 12 сар DHEA нэмэлтээр (25 мг өдөрт 3 удаа) хэрэглэсэн, зорилго нь фолликулын хөгжилд нөлөөлөх хангалттай хугацаа өгөх байсан. 31 эмэгтэй судалгааг дуусгасан боловч өндгөвчний нөөц ба биений юмны мөчлөгт өөрчлөлт ороогүй¹³⁸.

Шүүмж

ӨЭЦХШ-ийн жирэмслэлтийн хувь нь энэ чиглэлийн судалгаа маш байгаа тул үр дүнг маш болгоомжтой задлан ойлгох шаардлагатай болгодог. Өөрөөр хэлбэл, инвазив эмчилгээ болох тусам болгоомжтой хандах шаардлагатай. Нөхөн үржихүйн анагаах ухааны эмч нар нь ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдэд туслаж үр хүүхэдтэй болгохыг хүссэнээсээ хил хязгаарыг давах, хуурамч найдлагад автуулах магадлалтай болдог. Энэхүү байдлын талаар эндометрийг зурах тухай бичигдсэн хяналтын тоймд гарсан байна¹³⁹. Энэ нь имплантацын тохиолдлыг сайжруулдаг гэх үндэслэлээр элбэг хийгдэх болсон ба жижиг судалгаанд найдвар төрүүлэх үр дүн гарч байгаа ч том олон төвт санамсаргүй түүвэрлэлтэт судалгаагаар үр дүнгүй гэж гарсан.

Өндгөн эсийн донор ба хөлдөөж хадгалах

Өндгөн эсийн донор нь ӨЭЦХШ-ийн үед хэрэглэх гол арга бөгөөд энэ төрлийн эмчилгээний мөчлөг элбэг болж байна. Өндгөн эсийн донор эмчилгээ нь аутологи өнгөн эсийг хэрэглэхээс ялгаатай бөгөөд бүх хүнд хийхэд зөвшөөрөгдөхгүй. Тохирох донорыг олоход төвөгтэй, өндөр үнэтэй, орон орны хязгаарлалтад захирагддаг.

Өндгөн эсийг хөлдөөж ирээдүйн үр тогтоох чадвараа хадгалах нь ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд тохиромжгүй. Гэхдээ иатрогений ӨЭЦХШ-ийн үед голлосон хөлдөөсөн өндгөн эс, үр хөврөлийг ашиглан амжилттай төрсөн олон тохиолдол бий. Бусад тохиолдолд хэрвээ урьдчилан ӨЭЦХШ-ийг оношлох боломжтой бол илүү олон эмэгтэйд боломж бүрдэх юм. Жижиг антрал фолликулаас соруулж авсан өндгөн эсийг *In vitro* орчинд боловсруулах нь бас нэг сонголт юм. Эдгээр нь энэхүү стресстэй эмгэгийн шалтгаан байгалийн гарал үүслийг илрүүлэхэд чухал байж болох юм.

ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдийн нөхөн үржихүйн практикт гарсан шинэчлэл

Үүдэл эсийн эмчилгээний талаар нилээд сонирхол үүсээд байна. Ясны чөмөгний эсвэл захын цусны үүдэл эсийн шилжүүлэн суулгалтын дараа 4 жирэмслэлт тохиолдсон тухай бичигдсэн байна¹⁴⁰ мөн хулгана болон харх дээр хийсэн хэд хэдэн судалгаагаар мезенхимийн үүдэл эсийг хийсний дараа өндгөвчний үйл ажиллагаа сэргэсэн тухай судалгаа гараад байна¹⁴¹. Ялтас баялаг сийвэнг примордиал ба анхдагч фолликулын *in vitro* орчинд матурац болгоход ашигласан¹⁴² ба ЯБС-г 1 удаа өндгөвч рүү тарьж, гонадотропин эмчилгээ ба 2 удаагийн мөчлөгт үтрээ рүү хийж өндгөвчийг сэдээхэд 1 амьд төрөлт бүтсэн тухай тохиолдыг нийтлүүлсэн байна¹⁴³.

Примордиал фолликулын идэвхжилт нь ӨЭЦХШ-ийн шинэ эмчилгээ болж байна. 37 эмэгтэйг хамруулсан судалгаанд үлдэгдэл унтаа фолликулыг эдийн шинжилгээгээр тодорхойлсон. Тэдний авсан өндгөвчний эдийг фосфатаз, тензин гомолог хориглогчийг тарьц, үрийн хоолойтой ойрхон дахин суулгасан. 20 эмэгтэйн 9-д фолликулын өсөлт ажиглагдсан ба 2 амьд төрөлтөд хүрсэн¹⁴⁴. Энэхүү техникийн аюулгүй байдал, дахин давтагдах эсэхийг баталгаажуулах шаардлагатай¹⁴⁵.

Өндгөвчний эдийг хөлдөөж хадгалах

Өндгөвчний эдийг хөлдөөж хадгалах (ОТС) нь гонад-д хортой хавдрын эмчилгээний гаж нөлөөнөөс сэргийлэх зэрэг иатрогенийн шалтгаант ӨЭЦХШ-ээс сэргийлэхийн тулд ашиглагдаж байгаа эмчилгээний арга юм. Анх 1990-д онд зарлагдсан ба 2004 онд шилжүүлэн суулгасны дараах анхны амьд төрөлтөөс хойш, энэхүү аргыг дэлхий дахинд ашиглаж байна. Гэхдээ төрөлтийн тоо хязгаарлагдмал байгаа ба ойролцоогоор 200 орчим тэмдэглэгдээд байна^{146,147}. Яг тодорхой тоо нь байхгүй боловч тасралтгүй нэмэгдэж байна. Амжилтын зэргийг нарийвчлан тогтооход бас бэрх бөгөөд том төвүүдийн мэдээгээр амьд төрөлтийн хувийг 25-30% гэж үзэж байна. Гэхдээ мэдээж 30 ба түүнээс дээш насанд хадгалуулах нь амжилтын хувийг бууруулах нь ойлгомжтой юм.

Энэхүү эмчилгээг охид болон залуу эмэгтэй хавдар оношлогдож, ӨЭЦХШ үүсэх эрсдэл үүссэн тохиолдолд илүүтэй хийдэг. Тернерийн хам шинжийн үед хэрэглэх эсэх нь тухай олон жил яригдаж байгаа ч одоогоор ямар нэг тохиолдол бүртгэгдээгүй байна. X хромосомын мозайктай эмэгтэйд илүү тохиромжтой байх магадлалтай боловч үр дүнтэй өндгөвчний эдийн хадгалалт болох нь эдийн шинжилгээгээр батлахад бэрх юм¹⁴⁸. Зарим залуу эмэгтэйд эрүүл фолликул хангалттай байх боловч бусдад нь маш цөөн фолликул байх, эсвэл олон тооны илэрхий өөрчлөлттэй фолликул байх магадлалтай ч эдгээрийг дотоод шүүрлийн шинжилгээ болон хэт авиагаар нягтлах боломжгүй. Тиймээс хувь хүнийг сайтар үнэлэх шаардлагатай ба үүнд

Тернерийн хам шинжийн үед ялангуяа жирэмслэлтийг амжилттай тээх чадвар байгаа эсэхийг сайтар нягтлах шаардлагатай.

Ирээдүйн судлагаагаар энэ чиглэлийн заалт улам нэмэгдэх ба тухайлбал генетикийн хувьд эрсдэлтэй бүлэг болох FOXL2 генийн мутац нь блефарофимоз, птоз, тохойн гадагш эргэлт зэрэг нь байж болох буюу эмчилгээ авах боломжтой бүлэг болох магадлалтай. Эдгээр эмэгтэйчүүдэд хорт хавдрын эс дамжих эрсдэл байхгүй ба зарим үед цусны хавдар зэргийн үед эмгэг эс өндгөвчинд байрлаж байсан байх магадлалтай ажилбарыг хийх нь зөв заалт байж болох юм.

Энэ чиглэлээр цаашид гарах хөгжил нь өндгөн эс хөлдөөх эмчилгээг туршилтын гэж үзсээр байх эсэхээс хамаарна. Америкийн нөхөн үржихүйн нийгэмлэг нь өндгөвч хөлдөөх эмчилгээг тогтсон эмчилгээний ажилбар бөгөөд үр дүн хязгаарлагдмал тул сонгогдсон өвчтөн болгоомжтой хэрэглэх гэсэн байсан¹⁴⁹. Тиймээс энэ чиглэлийн мэдээлэл маш бага, өсвөр наснаас өмнө хийгдсэн 2 тохиолдол амжилттай жирэмслэсэн тохиолдол бүртгэгдсэн ба аль аль нь бэлгийн бойжилтоос өмнө авсан тохиолдлууд байсан. Дээрх 2 өвчтөн 2-лаа цусны эмгэгтэй байсан ба хавдаргүй байсан. Аль нь ч байсан, ажилбарын тухай гарсан ойлголтын өөрчлөлт нь маш том алхам бөгөөд энэ төрлийн эмчилгээний хэрэглээ нэмэгдэх боломжийг бүрдүүлж байна. Өндгөвч хөлдөөж хадгалах нь үр тогтолтыг хадгалах зорилготой байсан ба дотоод шүүрлийн ач холбогдлыг тооцоогүй байсан. Гэхдээ нэг тодорхой давуу чанар нь өндгөн эсийг хөлдөөж хадгалснаас эдийг хөлдөөх нь хязгаарлагдмал хугацаанд дотоод шүүрлийн талаасаа засвар авах боломжийг бүрдүүлж байна. Үүний дааврын ач холбогдлын талаар ярилцах ба ямар ч объектив нотолгоо одоогоор бэлэн байхгүй буюу ясны нягтшилын өөрчлөлт зэрэг шинжилгээ хийгдээгүй байна. Одоогоор, өндгөвчний эдийг мэсийн аргаар авч, хадгалах нь үр тогтолтыг хадгалах бөгөөд дотоод шүүрлийн ач холбогдол нь үр тогтолт өвчтөнд хамаагүй болсноос хойш яригдах асуудал юм. Мөн ажилбар нь дурангийн мэс заслаар өндгөвчний эдийг авах ба буцааж тавих шаардлагатай тул ямар ч эрсдэлгүй эмчилгээ биш юм. Мэс заслын ажилбар ба шаардлагатай хадгалах нөхцөлд үндэслээд зохих лаборатори болон эмнэлзүйн ур чадвартай багтай төвийн түвшинд хийх ажилбар болох нь тодорхой юм.

Оогонийн үүдэл эс

Эрэгтэй, эмэгтэй нөхөн үржихүйн эрхтний ялгаа нь эрэгтэйд гаметогенез насан туршид нь болох бол эмэгтэйд хязгаарлагдмал хугацаатай, нас ахих тусам бэлгийн булчирхайн үйл ажиллагаа илэрхий буурдаг гэдэгт байдаг. Үүний шалтгаан нь сперматогенез нь төмсөгт явагддаг, охин сперматогонийг үүсгэхэд тэгш бус хуваагдалд ордог. Гэхдээ гол үүдэл эсийн хуваагдал нь тэрхүү хуваагдлын явцад хадгалагддагт байдаг. Харин эмэгтэйд, бүх өндгөн эс нь ураг байхад үүсч хөгжөөд, меоиз хуваагдалд хоёрдогч ба гуравдагч гурван сард орж, бүх оогони нь өндгөвч

дотор хадгалагдаж меойзын 1-р шатанд хөгжил нь зогсч, примордиал эсийн сан үүсгэдэг ба энэ нь өндгөвчний нөөц гэсэн ойлголтыг үүсгэдэг.

Өндгөвчинд байгаа үүдэл эсийн сан нь ӨЭЦХШ үүсэхээс сэргийлэх боломжийг бүрдүүлдэг. Өөр өөр хэлбэл, 2004¹⁵⁰ ба 2012¹⁵¹ хийгдсэн судалгаанд төрсөн хөхтөн амьтны өндгөвчийг авсан тухай судалгаа хэвлэгдсэн байдаг ч маш их саналын хуваагдалтай байдаг¹⁵². Гэхдээ, олон судалгааны багууд дээрх эсийг ‘оогонийн үүдэл эс’ (OSCs), гэдэг ба төрсөн хөхтөн амьтны өндгөвчнөөс гаргаж авч илрүүлсэн гэх ба хүнээс гэсэн авсан гэсэн байдаг^{153,154}.

Үйл ажиллагааны чадварын харуулсан олон судалгаанд хулганы өндгөвчний үүдэл эсийн хөгжлийн чадвар нь сайн боловч амьтны хэмжээ томрох тусам үр дүн багатай байсан. Хулгана, харх дээрх судалгаанд дээрх эсийг авч, олошруулаад эргүүлээд өндгөвч рүү тарих боломжтой байсан бөгөөд фолликулын сан нь хими эмчилгээгээр буурсан байсан ч үр тогтолт сэргэж, эрүүл үр удмаа үлдээсэн ба үүнийг эс-тэмдэглэх технологийн тусламжтайгаар илрүүлсэн¹⁵⁵. Үүнээс хамаагүй анхдагч нотолгоог хүнд хийсэн ба заримд нь хөгжлийн янз бүрийн түвшинд боловсорсон¹⁵⁶ байсан боловч эдгээр эсүүд нь нөхөн үржих чадвартай эсэх, фолликулын сан үүсгэж нөхөн үржих чадвар нь тодорхойгүй байна.

Хулганын өндгөвчний үүдэл эс нь хэвийн фолликулын санд нөлөөлсөн боловч нас хамааралтай буурч байсан¹⁵⁷. Эдгээр эсийг хөгшин хулганы өндгөвчнөөс авах боломжтой ч фолликул үүсгэх чадвараа алдсан байсан. Бусад туршилтаар хими эмчилгээний дараах фолликулын сангийн бууралттай үүдэл эс нь хими эмчилгээний дараа алдсан хугацаа урт байх тусам фолликул үүсэх чадвар нь буурсан байсан¹⁵⁸, аль аль нь өндөгчвний микро-орчны өөрчлөлт нь эндомен хөгжлийн чадварыг бууруулдаг болохыг харуулж байна. Гэхдээ, эдгээр туршилтын загвар нь хүнд ямар нэг нотолгоо болохгүй ба эмнэлзүйд шууд ашиглах боломжгүй зэрэг нь нийлэг гаметийн үүслийн судалгаатай ижилхэн байна¹⁵⁹.

Өндгөвчний дутуу хөгжилтэй эмэгтэйчүүдийн эмнэлзүйн менежмент

Тойм

ӨЭЦХШ нь бие махбодийн болон сэтгэл зүй зэрэг өөр өөр олон системүүдэд нөлөөлнө; иймээс үүнийг зохицуулах олон салбарыг хамарсан багууд эсвэл олон мэргэжлийн хамтын ажиллагаа шаардлагатай болдог.

Цэвэршилт, үр тогтоолт, сэтгэлзүйн чиглэлээр ажилладаг эрүүл мэндийн мэргэжилтнүүд нэг дор байх нь илүү хэрэгцээтэй байна. Дотоод шүүрлийн эмч, бэлэг бойжлийн охидын эмч, хавдрын эмч, цусны эмч, эм зүйч, хоолны мэргэжилтэн зэрэг олон нарийн мэргэжлийн эмч нарын харилцаа холбоог ойртуулах шаардлагатай The Daisy Network (<https://www.daisynetwork.org>). ӨЭЦХШ-ийн менежментэд нь мэргэжлийн төвүүд байх; дараа

нь мэдлэг чадварыг сайжруулах зэрэг орно. Хэрэв тусламж үйлчилгээг олон мэргэжлийн багаар хүргэх боломжгүй бол урт хугацааны хяналтыг цэвэршилтийн дундаж нас хүртэл мэргэжлийн төв хийдэг байх шаардлагатай. Эрүүл мэндэд нөлөөлөх ялангуяа ӨЭЦХШ оношлогдсон эмэгтэйчүүдэд тамхи татахаас зайлсхийх, согтууруулах ундааны хэрэглээг багасгахын зэрэгцээ зохистой хооллох, дасгал хөдөлгөөн хийж, жинг хэвийн хэмжээнд байлгахыг зөвлөж байх хэрэгтэй. Хэдийгээр кальци дутагтмагшил батлаагүй бол нэмэлтээр хэрэглэх шаардлагагүй ч D3 витамин хонгогт 800-1000 ОУН-р хэрэглэх, кальци, Д аминдэмээр баялаг хоол хүнснээс зөвлөж болно. Эдгээр нь тохирсон ДНЭ –тэй хавсарснаар зүрх судасны өвчин, остеопорозын эрсдлийг бууруулах боловч эмнэлзүйн туршилт судалгаа дутагдалтай байна.

Даавар нөхөх эмчилгээ

ДНЭ нь ӨЭЦХШ –үед олон хүчинд зүйл ач чухал хобогдолтой байдаг .

Нэгдүгээрт, анхдагч биений юмгүйдэлтэй бэлэг бойжилтын өмнөх охидын бэлгийн хоёрдогч шинжийг (умайн хөгжлийг оролцуулан) хөгжүүлэхэд нөлөөлнө. Хоёрдугаарт, энэ нь вазомоторын сонгомол шинж тэмдэг болох халуун оргих , хөлрөх, үтрээ хуурайших, шээс бэлгийн замын эрхтнүүдийн асуудал болох давсагны хатингаршил, үтрээний хуурайшилт, бэлгийн харьцаанн үед өвдөх, шээс задгайрал, шээсний замын халдвар зэрэг шинж тэмдэгүүдийг бууруулдаг. Гуравдугаарт, амьдралын чанарт нөлөөлдөг сэтгэлзүй /ой тогтоолт, танин мэдэхүйн асуудал, амьдарлын идэвхитэй байдал, яс булчингийн өвдөлт зэрэг шинж тэмдэгт эерэг үр нөлөөтэй байдаг. Дөрөвдүгээрт, ДНЭ нь үр хөврөл орох таатай орчныг бүрдүүлдэг бөгөөд өөрөөрөө жирэмслэх боломжыг нэмэгдүүлэх магадлалтай.

Эцсийн дүнд ДНЭ нь ӨЭЦХШ -ийн урт хугацааны эрдэл болох зүрх судасны өвчин, ясны сийрэгжилт зэргийг хамгийн бага түвшинд барьдаг¹⁶⁰.

ӨЭЦХШ-ийн үеийн даавар нөхөх эмчилгээний зарчим

Хэрвээ бид дааврын хэвийн физиологийн үйл ажиллагааг аль болох ойр ойрхон нөхөн сэргээх боломжтой гэж урьдчилан таамаглаж чадвал, ӨЭЦХШ-н эмчилгээний гарц шийдэлд хүрч болох юм (хамгийн их үр нөлөөтэй бөгөөд хамгийн бага эрсдэлтэй байх), ДНЭ -ийн зарчим дараах шаардлагыг хангах ёстой:

- (1) ДНЭ-г дутагдсан дааварын хэмжээтэй нь ижил даавраар нөхнө.
- (2) Эстрогенийг уухаас бусад аргаар хэрэглэхэд элэгний солилцоонд ордоггүй тул уухаар хэрэглэхтэй харицуулахад протромботик нөлөөг багасгах давуу талтай.
- (3) Физиологийн цэвэршилтийн үеийн эстрогений нөхөлтөөс өндөр тунгаар хэрэглэх шаардлагатай байдаг.

ӨЭЦХШ-ийн даавар нөхөх эмчилгээний хэрэглэх арга:

Практик дээр ӨЭЦХШ-ийг ДНЭ-ээр эмчлэх нь дараах шалтгаанаас хамааран улс орон бүрт харилцан адилгүй байдаг

- (1) ӨЭЦХШ-тэй тохиолдолд хийгдсэн санамсаргүй түүвэрлэлтэт судалгаа харицангуй цөөхөн багаа тул тодорхой нэг эмчилгээний схемийн амьдралын чанарт хэрхэн нөлөөлөх нь тодорхойгүй.
- (2) ӨЭЦХШ-ийн үед өндөр тунтай эстроген хэрэглэхэд умайн салтыг хамгаалах зорилгоор прогестроныг хангалттай тунгаар хэрэглэх талаар маргаантай байна
- (3) Дааврын хүртээмжтэй байдал төрөл болон үнэ өртөг нь улс орнуудад харилцан адилгүй ялгаатай байдаг
- (4) Жирэмслэлтээс хамгаалах хавсарсан даавар буюу цэвэршилтын үеийн ДНЭ эмчилгээний аль нэгийг хувь хүнд нь тохирсон байдлаар сонгох шаардлагатай болдог.

Эдгээр шалтгааны улмаас ӨЭЦХШ-ийн ДНЭ-ний арга барилын хувьд ашигтай давуу тал болон аюулгүй байдлын талаар одоог хүртэл зөвлөлдсөөр байна.

Багцлан хэлвэл ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдийн даавар эмчилгээг бэлгийн бойжилтоос нөхөн үржихүйн хожуу нас хүртэл хэрэглэхийг санал болгосон⁷¹. Үнэн хэрэгтээ дэлхий дахинд ӨЭЦХШ-тэй бүртгэгдсэн байгаа хүмүүсийн өөр өөр эмчилгээний схемийг хэрэглэж байгаад үндэслэсэн анализ хийж хамгийн тохиромжтой эмчилгээний арга барилыг нотолгоонд суурилсан байдлаар тодорхойлохыг дэмжих хэрэгтэй^{71,72}.

Эстроген

“Физиологийн” эстрогений схем нь наалтаар 75-100 мкг эстрадиол буюу гурваас дөрвөн метрт 0.75 мг эстрогел агуулсан байна (Хүснэгт 1).

Тромбоз үүсэх эрсдэлгүй ,таргалалтгүй эмэгтэйчүүдэд эстрадиолыг уухаар (2-4 мг /хоног) шууд хэрэглэж болно. Эстрадиолын 200-400 пмоль /л тун нь физиологийн түвшинд дүйцэж очдог. ДНЭ-ийн өндөр тунг санал болгох шалтгаан нь зовиурыг арилгахын зэрэгцээ яс болон зүрх судасны системд эергээр нөлөөлдөг хэдий ч ӨЭЦХШ-ийн ДНЭ-тунгийн талаарх судалгаа цөөхөн байна^{95,96,119,121} (Зүрх судас бодисын солилцооны эрүүл мэнд ба ясны эрүүл мэнд хэсгийг харна уу). Залуу эмэгтэйчүүдэд физиологийн эстроген тун өндөр байдгаас шалтгаалан зарим тохиолдолд нь хөхөөр өвдөх эсвэл мигрень зэрэг асуудлууд үүсч байдаг тул энэ тохиолдолд гаж нөлөө эрсдэл, ач холбогдлын талаар бодолцон тун тохируулах хэрэгтэй. Арьсаар хэрэглэх эстрогений фармакокинетик илүү тогтвортой учраас уухаас илүү хяналттай нарийн байж

чаддаг. Системийн ДНЭ -ээс хамаарахгүйгээр үтрээний хуурайшилт / ГБЭ өвдөлт гэх зэрэг шээс бэлгийн замын шинж тэмдэг илэрвэл бага тунгаар үтрээгээр эстроген эсвэл прастероныг өндөр тунгаар болгох нь гаж нөлөөнөөс үл хамаарч хэрэглэж болох арга юм. Хорт хавдрын эмчилгээ хийсний дараах ӨЭЦХШ –тэй залуу эмэгтэйчүүд болон ялангуяа хөхний хорт хавдрын дараа ароматаза дарангуйлагч хэрэглэх үед үтрээний хатингаршлийн шинж тэмдэг нь маш хүндээр илэрдэг.

Хэт бага тунгаар үтрээний эстрогенийг ароматаза дарангуйлагч хэрэглэж байгаа эмэгтэйчүүдэд хэрэглэх эсрэг заалттай.

Хөхний хорт хавдраар өвчилсөн тамоксифен хэрэглэж байгаа эмэгтэйчүүд эстрогенийг off-label буюу бүртгэлгүй эмийг хэрэглэж болох ч эстрогений рецепторыг тамоксифен хориглодог. Үтрээний эстрогенийг бусад хорт хавдрын өгуулэмжтэй эмэгтэйчүүдэд гадуур хэрэглэж болно, гэхдээ хавдар нь эстрогений рецептор эерэг байсан тохиолдолд болгоомжтой хэрэглэнэ. Прастеронын тухайд хөхний хорт хавдар, бусад хорт хавдрын өгүүлэмжтэй эмэгтэйчүүдэд баттай зөвлөмж хангалттай судлаагүй байна. Үтрээний хатингаршилтын эстрогенийн бус эмчилгээнд үтрээний эдийг нөхөн сэргээх, гидрофилик найрлагатай био адгезив чийгшүүлэгч зэргийг үтрээний эстрогений оронд хэрэглэгддэг. Энэ нь үтрээний гель / тос гэх мэт КҮ-ээс илүү үтрээний шүүрлийг орлуулах физиологийн арга юм.

Тос болон чийгшүүлэгч нь үтрээний физиологийн шүүрэлтэй ижил осмос ба рН –тэй байх шаардлагатай¹⁶⁴. Оспемифен, үтрээний лазер гэх мэт дааврын бус эмчилгээг үтрээний хатингаршилттай ӨЭЦХШ бүхий эмэгтэйчүүдэд албан ёсоор үнэлээгүй боловч магадгүй туслаж болох юм..

Прогестерон / прогестогенууд

Умай авхуулаагүй эмэгтэйчүүдэд эндометрийг хамгаалах зорилгоор физиологийн аргаар 200 мг микрожүүлсан прогестероныг мөчлөг бүрт 12 хоногийн турш уухаар эсвэл үтрээгээр хэрэглэнэ (Хүснэгт 1).

Физиологийн цэвэршилттэй эмэгтэйчүүдийн мэдээллээс харахад микрожүүлсан прогестероныг ДНЭ –тэй хавсарч хэрэглэх давуу талтай болохыг харуулж байна, эстрогений метаболит ач холбогдлыг хэвээр хадгалж, хавсарч хэрэглэх нь протромботикийн бус, физиологийн цэвэршилтийн үеийн хөхний хорт хавдрын эрсдлийг бууруулдаг¹⁶⁵. Гэсэн хэдий ч микрожүүлсан прогестероныг стандарт тунгаар хэрэглэхэд эндометрийг удаан хугацаанд хамгаалахад хангалттай байж чаддаггүй байна¹⁶¹. Ялангуяа ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдэд прогестероныг 200 мг-аас их тунгаар хэрэглэж байгаа нь ихэвчлэн эстрогений өндөр тунгаар

хэрэглэж байгаатай холбоотой. Дидрогестерон нь микронжуулсан прогестеронтой төстэй учраас бодисын солилцоо болон хөхөнд давуу талтай боловч дахин хэлэхэд физиологийн цэвэршилттэй эмэгтэйчүүд, болон ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдэд баталгаажуулах шаардлагатай байна¹⁶⁵. Эндрометрийг хамгаалахад норэтистерон ацетат, медроксипрогестерон ацетат¹⁶²; гэх мэт андроген үйлдэлтэй прогестогенүүдийн тун болон үргэлжлэх хугацаа хангалттай байх шаардлагатай; 1-р хүснэгтэд үзүүлэв.

Хэдийгээр микронжуулсан прогестерон агуулсан ДНЭ-ний арга нь метаболизмын хувьд андроген үйлдэлтэй прогестогенуудтай харьцуулахад илүү давуу талтай байдаг¹⁶⁶ ч ӨЭЦХШ-ийн үед эстрогенийг өндөр тунгаар хэрэглэхэд андроген үйлдэлтэй прогестогений нөлөөг сулруулдаг учир ач холбогдолгүй багатай байх магадлалтай.

ӨЭЦХШ-тэй стандарт тунгаар арьсаар эстрадиол хэрэглэж байгаа эмэгтэйчүүдэд прогестероныг медроксипрогестин ацетаттай харьцуулсан судалгааны мэдээлэл тун удахгүй нийтлэгдэнэ¹⁶⁷. ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүд хэрэв хүсвэл хэдэн жилийн дараа үргэлжилсэн схемд шилжиж болох ба > 1 жил биений юмгүйдэл болсон бол шууд эхэлж болно. Үргэлжилсэн хавсарсан ДНЭ нь эндометрийн аюулгүй байдлыг хангахдаа давуу боловч мөчлөгт схем нь хөхний хорт хавдрын эрсдэл бууруулдаг байна¹⁶⁸.

Хэрэв жирэмслэх хүсэлтэй, ойрын хугацаанд өндгөн эсийн донороос үр тогтоолгох эмчилгээ хийлгэхээр төлөвлөж байгаа бол мөчлөгт схемээр ДНЭ хэрэглэхийг зөвлөж байна. Эстрогенийг өндөр тунгаар үргэлжилсэн горимоор хэрэглэдэг эмэгтэйчүүдэд микронжуулсан прогестерон дааврын тунг 100 мг-аас дээш нэмэгдүүлэх шаардлагатай.

Хэрвээ үйлчлүүлэгч эмэнд тэсвэрлэхгүйгээс тун ба хугацааг багасгасан үед мөчлөгтэй схемийн цус гарсны дараах умайн салт зузаарсан, үргэлжилсэн схемийн бүхий л хугацаанд эндометрийн хяналтыг нэмэгдүүлэх шаардлагатай ба ямар нэг байдлаар цус гарсан тохиолдолд хэвээр байвал хэт авиа ба эдийн шинжилгээ хийнэ. Жирэмслэхээс сэргийлэх арга хэмжээ авах шаардлагатай эсвэл үтрээгээр цус алддаг бол умайд өдөрт 20 мкг левоноргестрелыг ялгаруулдаг ерөндгийг арьсаар болон уухаар хэрэглэх эстрогентэй хослуулан хэрэглэж болох ба энэ нь өндөр тунтай эстроген нөхөх эмчилгээний үед ч салстыг 5 жилийн хугацаанд хамгаалдаг.

Бага тунгаар левоноргестрол ялгаруулдаг ерөндөгийн эндометрийн хамгаалалтанд нөлөөлдөг талаар хараахан үнэлээ гараагүй байгаа ч хэт авианы хяналтанд прогестоген тэсвэрлэх чадваргүй эмэгтэйчүүдэд хангах боломжтой.

Жирэмслэлтээс хамгаалах эм \даавар эмчилгээ

Этинилэстрадиол агуулсан ЖХЭ нь бэлгийн бойжилтын үед болон ӨЭЦХШ-ийн дааврын эмчилгээнд өргөн хэрэглэгддэг. ЖСЭ нь хямд, хүртээмжтэй бөгөөд эмэгтэйчүүд болон эрүүл

мэндийн мэргэжилтнүүдэд зөвлөдөг шаардлагатай бол жирэмслэхээс хамгаалах хэрэгслээр ашиглагддаг. Энэ нь ӨЭЦХШ-ийн үед дааврын дэмжлэг шаардлагатай залуу эмэгтэйчүүдэд түгээмэл тохиолддог.

Гэсэн хэдий ч түүний хэрэглээ нь шинжлэх ухаанаас илүү практикт дээр тулгуурладаг¹⁶⁹. Этинилэстрадиол нь хүчтэй эстроген бөгөөд элгэн дэх хагас задралын хугацаа урт, арьсаар дамжуулж хэрэглэсэн ч протромботик үйлдэлтэй ба даралт ихэсгэх боломжтой. Энэхүү байдлыг үл харгалзан этинилэстрадиол нь хөхний болон умайн хөгжлийг бий болгодоггүй тул бэлэг бойжилтын үед хэрэглэх шаардлагагүйг нотолж байна⁵. Бодисын солилцоо, ясны үзүүлэлт буурахад ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдийн ДНЭ эмчилгээний оронд ЖСД-ийг шинж тэмдгийг арилгах зорилгоор, андагч урьдчилан сэргийлэлт байдлаар хэрэглэх нь ач холбогдол багатай талаарх баримт их байна^{102,119,120} (Зүрх судасны эрүүл мэнд, ясны эрүүл мэнд хэсгийг харна уу).

Мөн нийтлэг схемээр 21/7 эсвэл 24/4-р хэрэглэсэн тохиолдолд дааваргүй завсарлагааны үеэр болон анхдагч урьдчилан сэргийлэх эмчилгээний хугацаа алдаж шинж тэмдгүүд давтагддаг. Сүүлийн үед ЖСД схемийг тасралтгүй эсвэл дааваргүй хэсгийн хоорондын зай багасгаж хэрэглэж байна.

Зарим нь этинилэстрадиол гэхээсээ 17β-эстрадиол өгдөг, ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдэд зориулсан эмчилгээний уялдаатай сонголт албан ёсоор туршигдаагүй байгаа тул одоогийн хувилбарууд хангалтгүй байж магадгүй гэсэн болгоомжлол байна. Жирэмслэхээс хамгаалах умайн хүзүүнд тавьдаг бөгж нь өөр нэг хувилбар бөгөөд тасралтгүй ашиглаж болдог. Эдгээр бүх схемийг жирэмслэхээс хамгаална гэхээс илүүтэй ӨЭЦХШ—ийн үед ДНЭ болгож ашиглаж болох эсэх талаар цаашид нэмэлт судалгаа хийх шаардлагатай. Илүү сайн чанартай мэдээлэл цуглуулах зорилгоор ДНЭ болон ЖСД –ийн талаархи (ӨЭЦХШ-ийн ДНЭ талаарх судалгаа,) урт хугацааны, проспектив, олон төвт судалгааг АНУ–ын Эрүүл мэндийн үндэсний хүрээлэнгээс санхүүжүүлсэн бөгөөд 2020 оны сүүлчээр эхлэнэ. Судалгааны анхдагч үр дүнгийн үнэлгээ нь ясны нягтшил боловч ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдийн сэтгэлзүй, зүрх судасны эрсдлийн үзүүлэлтүүд зэргийг багтаасан байна. 5 жилийн дараа энэхүү урт хугацааны ажиглалт хяналтын судалгаа дуусах ба ингэснээр хугарлын түвшин, зүрх судасны өвчин, хөхний хорт хавдар зэрэг олон үр дүнг судлах боломжтой болно.

Жирэмслэхээс хамгаалах арга

ӨЭЦХШ-ийг оношлоход өндгөвчний идэвхитэй үе болон овуляци болох магадлалтай үеийг хасахгүйгээр оролцуулахад эмэгтэйчүүдийн 5% нь өөрөөрөө үр тогтно. ДНЭ хэрэглэх нь жирэмслэх магадлалыг ихэсгэж магадгүй бөгөөд FSH ба LH-ийн өндөр түвшинг багасгах

замаар бага зэрэг нэмэгдүүлж болох талтай, өөр тохиолдолд өндгөвчний рецептор, фолликулаас лютеинжилтийг арай эрт үүсгэж улмаар үлдсэн фолликулын овуляц болохыг дэмжинэ^{170,171}. Тиймээс жирэмслэхийг хүсээгүй тохиолдолд жирэмслэхээс хамгаалах эмийг хангалттай хэмжээгээр хэрэглэх нь чухал юм. Энэ тохиолдолд жирэмслэхийг хүсээгүй бол жирэмслэхээс хамгаалах эмийг хэрэглэх нь чухал юм.

Өмнө дурьдсанчлан, уухаар ЖСД эсвэл LNG-ерөндөгийг эстроген даавартай хэрэглэх. Эцэст нь хүсээгүй жирэмслэлт үүсэх магадлал бага ч, оношлогдсоноос хойш > 2 жилийн дараа ЖСД аргыг ДНЭ-д шилжүүлж болно.

Эмчилгээний хугацаа

Удирдамжинд^{5,41,45-47} ДНЭ эмчилгээг дор хаяж цэвэршилтийн дундаж нас (51 нас) хүртэл үргэлжлүүлэхийг зөвлөж байна. Өөрөөр хэлбэл, *өндгөвч хэвийн ажиллаж байгаа бол өөрөөсөө ялгаруулж байх ёстой дааврыг гаднаас нөхөж байгаа нь физиологийн цэвэршилтийн дараах даавар нөхөж байгаагаас ялгаатай юм. Энэхүү өгүүлэлд хэлэлцэгдсэний дагуу эмэгтэйчүүдэд богино хугацаанд хэрэглэх эсвэл ДНЭ-г огт хэрэглэхгүй бол зүрх судасны, яс, ой тогтоолт танин мэдэхүйн эмгэгийн эрсдэл ихэссэн байдаг болохыг олон баримтууд нотлож байна.*

Эмчилгээний эрсдэл

Хөхний хорт хавдар: ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдийг ахиу насны хүн амтай харицуулсан туршилтаар хөхний хорт хавдраар өвчлөх магадлал бага байдаг нь эстроген дааврын нөлөөлөл буурсантай холбоотой байж болох юм. Wu et al. нийт 36,402 эмэгтэй хамрагдсанаас ӨЭЦХШ-тэй 1003 эмэгтэйн мэдээлсэн мэдээлэлд; хөхний хорт хавдрын тохиолдол ӨЭЦХШ бүлэгт мэдэгдэхүйц бага байсан (харьцаа 0.59; 95% CI 0.38-0.91))⁸⁴. ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд удаан хугацаагаар ДНЭ хэрэглэхэд хөхний хорт хавдраар өвчлөх магадлал нь ӨЭЦХШ-гүй ахиу насны хүн амын дунд өндөр байсан^{84,172}.

Сүүлийн үеийн мэдээллээс үзэхэд ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүд ихэвчлэн ДНЭ-ний хуучин төрлүүдийг хэрэглэдэг байсан бөгөөд энэ бүлгийг ДНЭ-ийг хэрэглээгүй байсан ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдтэй харьцуулахад хөхний хорт хавдраар өвчлөх эрсдэл өндөр байсан¹⁶⁸. Гэхдээ энэ судалгааг цэвэршилтийн өмнөх ижил насны эмэгтэйчүүдийг хяналтын бүлэг болгон харьцуулвал илүү тохиромжтой байх байсан. Судалгааны аргачлалын хувьд ӨЭЦХШ-ийн үеийн ДНЭ-ний ач холбогдол бүхий давуу тал нь ДНЭ-г дор хаяж цэвэршилтийн дундаж нас хүртэл удаан хугацаагаар хэрэглэх нь амьдралын чанар, яс, зүрх судасны болон танин мэдэхүйн эрүүл мэндийн хувьд илүү давуу тал ажиглагдсан. BRCA1 эсвэл BRCA2 гентэй эмэгтэйчүүдэд

урьдчилан сэргийлж эрсдлийг бууруулах зорилгоор 2 талын өндгөвч авсан ба тухайн хөхний хорт хавдрын дааврын эерэг рецептор байхгүй тохиолдолд ДНЭ-ийг нэмэхэд аюулгүй байсан¹⁷⁴. Гэсэн хэдий ч хөхний хорт хавдрын эрсдэл нь зөвхөн эстроген хэрэглэх нь ЖСД- хавсарсан даавар эмчилгээ хийхтэй харьцуулахад багасаагүй.

Цэвэршилтийн дундаж наснаас цааш үргэлжлүүлэх эсэх нь амьдралын чанар, яс, зүрх судасны, танин мэдэхүйн эрүүл мэнд, хөхний хорт хавдар зэрэг олон хүчин зүйлээс шалтгаалан хувь хүний онцлог ба эрсдлийг тооцож шийдвэрлэнэ.

Венийн тромбозм

ДНЭ-г хэрэглэдэг ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүд болон хожуу цэвэршилтын үед ВТЭ үүсэх эрсдэлтэй холбоотой болохыг хязгаарлагдмал мэдээллээс харуулж байна. Canonico et al.⁷⁵ олон хувьсагчтай шинжилгээд дүгнэлт хийсний дараа цэвэршилтийн нас ба ВТЭ-ийн эрсдэлийн хооронд U хэлбэрийн хамааралтай байв ($p < 0.01$). Цэвэршилтийн үеийн 40-49 насны эмэгтэйчүүдийг харьцуулбал эрт цэвэршилттэй (40 нас) эмэгтэйчүүдээс хожуу цэвэршилттэй (55 нас) эмэгтэйчүүдэд ВТЭ \ажилбар хамааралгүй\ -ийн эрсдэл эрс нэмэгдсэн. (HR 1.8; 95% CI 1.2–2.7, and HR 1.5; 95% CI 1.0–2.4, respectively). Тиймээс эрсдэл ихтэй гэж үзэж буй эмэгтэйчүүдэд эстроген дааврыг арьсаар өгөх нь чухал юм. ВТЭ-ийн эрсдэл өндөртэй гэж үзэж байгаа бүх эмэгтэй, нэн ялангуяа физиологийн насандаа цэвэршиж байгаа эмэгтэй эхлээд элэгний өөрчлөлтөөс сэргийлэхийн тулд уухаас татгалзах буюу арьсаар эстрогенийг нөхөх нь маш чухал байна¹⁷⁶.

Андроген эмчилгээ

Эстроген ба прогестерон/прогестогены эмчилгээнээс гадна ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдэд андрогенийн хэрэглэх нь ач холбогдолтой байна. ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйг бүхий л насны эрүүл эмэгтэйчүүдэдтэй харьцуулахад андроген дааврын хэмжээ бага байгааг нотлосон байна. Энэ нь бэлгийн дур хүсэл, сэрэл, дур ханалтаас гадна, ядаргаа, ачаалал даах чадвар, остеопени, саркопени зэрэг эрүүл мэндийн бусад асуудалд нөлөөлдөг. Өөр өөр янзаар аяндаа үүссэн ӨЭЦХШ-тэй 529 эмэгтэйг 319 хяналтын бүлэгтэй харьцуулан тестостерон дааврын түвшинг системчилсэн тойм, мета-анализ хийхэд¹⁷⁷. ӨЭЦХШ (аяндаа болон иатроген) бүхий эмэгтэйчүүдийн ийлдэс дэх тестостерон дааврын түвшин хяналтын бүлгээс хамаагүй бага байсан (жингийн дундаж ялгаа [95% CI] -0.38 (-0.55 -0.22) nmol / l ба -0.29 [-0.39 to -0.18] тус тус nmol / l). Мэс заслаас үүдсэн эрт үеийн цэвэршилттэй эмэгтэйчүүдийн зарим өгөгдлийг эс тооцвол тестостерон орлуулах эм нь ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдийн бэлгийн харьцаанд үзүүлэх нөлөөллийг үнэлэх тохиолдол хяналтын проспектив судлагаа байхгүй байна. Энэ тохиолдолд

ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйчүүдэд андрогенийн дутагдал хэрхэн нөлөөлж байгаа судалгаа хийх шаардлагатай юм. Тестостерон дааврын бэлдмэлийн ясны нягтралд үзүүлэх нөлөөллийг судлахаар Олон улсын цэвэршилтийн нийгэмлэгийн ерөнхийлөгч, профессор С.Дэвис болон хамтран ажиллагсдын төлөвлөж буй шинэ туршилт (T Bone) нь бэлгийн болон амьдралын ерөнхий чанарт үзүүлэх нөлөөллийг судлахаар төлөвлөсөн .

Олон улсын цэвэршилтийн нийгэмлэгийн ⁷⁶ саяхан боловсруулсан Олон улсын цэвэршилтийн нийгэмлэгт холбогдох бүх тохиолдол хяналтын⁷⁷, мэдээллийг өгөгдлийг системчилсэн тойм, мета-анализыг боловсруулсан гэж саяхан гаргасан ОУ-ын зөвшилцлийн мэдэгдэлд, тестостерон дааврын физиологийн тун нь илүүдэл үс ургах, батга арилгахаас гадна бэлгийн дур хүслийг мэдэгдэхүйц сайжруулж чаддаг гэж дүнэсэн байна. Шаардлагатай физиологийн тунг 5 мг / хоног (эрэгтэйчүүдэд 50 мг / өдөр) ба гол асуудал нь Олон улсын зөвшилцөлд хүрсэн эмэгтэй хүний эмчилгээний тусгай сонголт байхгүй байгаа явдал юм. Энэ нь одоогоор эрэгтэй гелнээс титрлэлт хийх, эсвэл (Androfeme) 1% -ийн тестостероны тос хэрэглэх шаардлагатай бөгөөд эрэгтэй эмэгтэй хоёулаа өдөрт 0.5 мл-ийн тунгаар хэрэглэх заавартай байна.

Алтернатив эмчилгээ

ӨЭЦХШ-ийн үед алтернатив эмчилгээг ашиглах талаар хангалттай мэдээлэл байхгүй байна; Хангалттай зөвлөгөө авсны дараа нотолгоонд суурилсан шийдвэр гаргахад тодорхой эсрэг заалт байхгүй эсвэл тухайн эмэгтэй өөрийн хүслийн дагуу хийж болох ч ДНЭ нь нэгдүгээр сонголтын эмчилгээ байх ёстой. АНУ-ын NICE цэвэршилтийн удирдамжийн бүлгээс хийсэн мета-анализ нь St John's Wort ба зарим изофлавоны бэлдмэлүүд нь физиологийн цэвэршилтийн үеийн вазомотор шинж тэмдгүүдэд үр дүнтэй байж болохыг харуулсан боловч үр дүн, аюулгүй байдлыг баталгаажуулахын тулд илүү их нотолгоо шаардлагатай байна⁴⁷. Физиологийн эрт цэвэршилт ба ӨЭЦХШ-ийн аль алинд нь зүрхний титэм судасны өвчин, ясны хугарал гэх мэтээс гадна урт хугацааны эндометрийн аюулгүй байдлын талаар томоохон арга зам мэдээлэл байхгүй байна.

Эмийн эмчилгээний хувилбарууд

Дааврын бус эмийн сонголтууд, ж.нь пароксетин, венлафаксин, габапентин, оксибутинин, клонидин зэрэг нь вазомотор шинж тэмдгийг бууруулдаг эмүүд ордог ба зөвхөн ДНЭ-ний эсрэг заалттай хөхний хавдрын дааврын эерэг рецептортой эсвэл эрсдэл ач холбогдлыг талаар хангалттай зөвлөгөө өгсөнч ДНЭ-с татгалзсан тохиолдлуудад сонгоно.^{178,179}.

Жирэмсэн болох хүсэлтэй ч удаан хугацаад ясны нөөц буурсан гэсэн шаардлагыг харгалзан харьцангуй залуу хүн амд бифосфонатууд хэрэглэхээс зайлсхийх хэрэгтэй. Гэсэн хэдий ч ДНЭ-

ийн эсрэг заалттай эсвэл ясны нягтаршилийн хэмжээ ДНЭ-ний тунг ихэсгэсэн ч ясны нягт сайжрахгүй байгаа тохиолдолд бифосфонат шаардлагатай байж болно.

ӨЭЦХШ-ийн бүртгэл

ӨЭЦХШ-ийн асуудлыг ойлгох, хоорондоо уялдаагүй судалгаа хийхгүй байх үүднээс олон улсын дунд бүртгэлийн үйл ажиллагаа хийгдсэн. Ингэснээр өвчний шинж чанарыг ойлгох, урт хугацааны үр дагаварыг үнэлэх зорилготой^{71,72}. Бүртгэлжүүлснээр удамзүйн судалгааны биобанкыг бий болгож, ӨЭЦХШ-ийн янз бүрийн илрэлийг тэмдэглэж авах боломжтой болно. ӨЭЦХШ-ийн чиглэлээр том хэмжээний санамсаргүй түүвэрлэлтэт судалгаа аль нэг оронд дангаар нь хийгдэх боломжгүй. Тухайлбал хавдрын үеийн иатрогений шалтгаант ӨЭЦХШ-ийн чиглэлээр ч боломжгүй юм. Олон улсын хэмжээнд Их британи улсын Лондонгийн Хааны коллежийг <https://poiregistry.net> сайт дээр бүртгэл авч байна. Бэйжингийн Нийслэлийн анагаах ухааны сургуулиас 1000 тохиолдлыг бүртгүүлсэн байгаа. Энэ мэт хамтарсан байдлаар ажиллах нь удахгүй энэ эмгэгийн тухай илүү мэдээлэл авах боломжийг бүрдүүлэх юм.

Нэгдсэн дүгнэлт

Хүн амзүйн мэдээлэл/шалтгаан/эмгэг жам

- Оношийн тухай буруу ойлголт түрүүлэхгүйн тулд нэршил болон оношилгооны шалгуурыг тодорхой болгох.
- Аяндаа үүсэх ӨЭЦХШ-ийн голлох шалтгаан нь Тернерийн хам шинж, эмзэг Х хромосом, шалтгаан тодорхойгүй зэрэг бүгдийг оруулаад удам зүйн шалтгаан голлох хэсгийг эзэлдэг.
- Хүүхэд, залуучуудын хавдрын тохиолдол нэмэгдэж байгаатай холбоотой иатрогенийн шалтгаант ӨЭЦХШ-ийн тохиолдол нэмэгдэх хандлагатай байна.
- Шалтгаан, эмгэг жамын тухай мэдлэгийг дээшлүүлснээр оношилгоо, менежментийг сайжруулах боломжтой.
- Олон улсын, үндэстэн, соёлын ялгаатай холбоотой өвчний тархалт, шинж тэмдгийг тодорхой болгох шаардлагатай.

Оношилгоо

- Бүрэн зөв асуумж авах тухайлбал, биений юмний тухай тодруулах зэрэг нь оношийг зөв тавихад ач холбогдолтой.
- Оношийг ганц удаагийн ФСД-ийн хэмжээгээр тавихгүй байх.
- АМД шинжилгээг оношилгоонд эргэлзэж байгаа тохиолдолд хийнэ.

- ӨЭЦХШ-ийн шалтгааныг тодруулах шинжилгээг (кариотип, эмзэг Х ба БДБ-н эсрэг бие) хүн бүрт хийдэг байх.
- Суурь ясны нягтшилыг ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэй бүрт хийх

Сэтгэц-бэлгийн/сэтгэц-нийгмийн нөлөө

- ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэй сэтгэц-бэлгийн ба сэтгэц-нийгмийн асуудалтай тулгардаг.
- Сэтгэц-бэлгийн ба сэтгэц-нийгмийн тусламжийг олон нарийн мэргэжлийн баг хамтран хүргэх
- Үтрээ, хязангийн хатингаршил/Шээс бэлгийн шинж тэмдгийг нээлттэй асууж зохих тусламж үйлчилгээг хүргэх.
- Бэлгийн дур хүсэл бага байгаа бол андроген эмчилгээ хийж болно.

Зүрх судасны эрүүл мэнд

- Эмэгтэйд зүрх судасны эрүүл мэндийн эрсдлийг мэдэгдэж, эрүүл амьдралын хэв маягийн (Тамхи татахгүй байх, жингээ зохицуулах, архи согтууруулах ундааны хэрэглээг багасгах, гэх мэт.) ач холбогдлыг тайлбарлана.
- Эстроген дутмагшил, өөх тос, инсулины тэсвэржилтийн тухай мэдэгдэж, оношилгоо хийх, шаардлагатай бол эмчилгээ хийх.
- ДНЭ –г дундаж цэвэршилтийн нас хүртэл хийснээр зүрх судасны өвчлөл, эндэглээс сэргийлнэ.

Ясны эрүүл мэнд

- ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд ясны сийрэгжилтийн эрсдэл өндөр.
- Зохих эрсдлийн үнэлгээ, эрүүл мэндийн боловсрол ба ДНЭ –г зөвлөнө.
- ДНЭ хийхэд эсрэг заалттай эсвэл ДНЭ хийж байхад ясны хугарал болсон бол нарийн мэргэжлийн эмчээс зөвлөгөө авах.
- Гэхдээ ясны сийрэгжилтийн хамгийн тохиромжтой эмчилгээ, хяналт, хугарал зэргийн тухай нотолгоо янз бүр байгаа тул цаашид судалгаа шаардлагатай юм.

Танин мэдэхүйн эрүүл мэнд/тэнэгрэл

- Эмэгтэйчүүдийн Эрүүл мэндийн анхдагч судалгаанд оролцсон эмэгтэйчүүд нь хамаагүй ахимаг насныхан байсан тул ӨЭЦХШ-ийн эмэгтэйд тохирох эсэх нь тодорхойгүй байгаа тул цаашид судалгаа шаардлагатай.

- Гэхдээ ӨЭЦХШ-ийн үед зүрх судасны эмгэгээс сэргийлэхэд цэвэршилтийн шилжилтийн үеийн цонх үед эмчилгээ эхлүүлэхтэй адилхан танин мэдэхүйн ач тусыг авахын тулд ДНЭ-г хийх нь ач тустай гэж үзэж байна.
- 2 өндгөвчийг авсны дараах болон мэс заслын бус ӨЭЦХШ-ийн хооронд ялгаатай байх магадлалтай.
- ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйн тэнэгрэл үүсэх эрсдлийн тухай маш олон оролцогчтой, хэмжээний урт хугацааны проспектив санамсаргүй түүвэрлэлтэт судалгаа хийх шаардлагатай.

Үргүйдэл

- ӨЭЦХШ-ийн үе дэх үргүйдэл нь маш төвөгтэй ба аутолог ооцитын жирэмслэлтийн тоо нэмэгдэж байна.
- ӨЭЦХШ-ийн үед үргүйдлийн талын зөвлөгөө өгөх бол нотолгоонд суурилсан сонголтын тухай мэдээллийг өгөх нь маш чухал юм.
- ӨЭЦХШ-ийн үеийн жирэмслэлтэд хамгийн боломжтой сонголт нь өндгөн эсийн донор юм.
- Үүдэл эсийн эмчилгээ, ялтас баялаг сийвэнгийн эмчилгээ, примордиал фолликулын идвэхжил зэрэг шинэ эмчилгээнд үр дүн, аюулгүй байдлыг тодорхойлох нэмэлт судалгаа шаардлагатай.
- Стерилизац хийх, бэлгийн булчирхайд хортой эмчилгээ хийхийн өмнө өндгөн эс, үр хөврөл, өндгөвчний эдийн хөлдөөж хадгалах.

Менежмент

- ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд багаар тусламж үзүүлэх.
- Янз бүрийн эмчилгээ хийхийн өмнө үйлчлүүлэгчид урьдчилан таниулж зөвшөөрөл авах.
- Амьдралын хэв маяг, жин, хоол ба дасгал хөдөлгөөнийг тохируулж хийх.
- ДНЭ-г цэвэршилтийн дундаж нас хүртэл хийх нь нэгдүгээр сонголтын эмчилгээ байх ба эсрэг заалттай болон эмчилгээнээс татгалзах тохиолдолд сайтар зөвлөгөө өгсөн байх
- ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд нэмэлт болон дааврын бус эмчилгээний ач тусын талаар судалгаа хомс байна.
- Жирэмслэлтээс хамгаалах хүсэлтэй бол ЖСД-ийн эмчилгээг эмчилгээний эхэн үед хэрэглэх боломжтой боловч урт хугацаандаа ДНЭ-г хийх нь зүрх судас, ясны эрүүл мэндэд ач тустай.

ӨЭЦХШ-ийн судалгаа

- Олон улсын хамтарсан судалгаа хийх
- Удам зүйн шалтгааныг илрүүлэх зэрэг шалтгааны судалгаа
- ӨЭЦХШ-ийг оношлох, урьдчилан таамаглах маркер илрүүлэх судалгаа
- ДНЭ (ДНЭ ба ЖСД, ДНЭ ба ЖСД-ийн тун)-ий амьдралын чанар, сэтгэц-бэлгийн ба сэтгэц-нийгмийн, яс, зүрх судас, танин мэдэхүйн эрүүл мэндэд үзүүлэх нөлөөллийг судлах.
- ДНЭ-ий эстрогений өндөр тунгаас эндометрийг хамгаалах прогестероны тунг тодорхойлох.
- Андрогений нэмэлтийн амьдралын чанар, зүрх судас, яс, танин мэдэхүй, үргүйдэл зэргийн үр нөлө.
- Аяндаа үүссэн болон иатрогенийн шалтгаант ӨЭЦХШ-ийн хооронд менежментийн ялгаа.
- ӨЭЦХШ нь насжилтын хэсэг эсвэл ӨЭЦХШ-ийн улмаас дааврын дутмагшлын улмаас насжилт үүсч байгааг тодорхойлох.
- Үр тогтолтыг дээшлүүлэх техникийн үр дүн, аюулгүй байдлын судалгааг хийх.
- Оогонийн үүдэл эсийн үүрэг ба чадварыг судлах

Дүгнэлт

ӨЭЦХШ нь олон талаараа маш төвөгтэй асуудал юм. Аяндаа эсвэл мэс заслаар үүссэн ӨЭЦХШ-тэй, эрт цэвэршсэн эмэгтэйчүүд нь дундаж цэвэршилтийн нас буюу 51 настай цэвэршсэн эмэгтэйтэй харицуулахад зүрх судас, яс, танин мэдэхүй, бусад архаг нөхцөл байдлыг эрсдлийг нэмэгдүүлдэг. Мөн хүүхэд, залуучуудын хавдар нэмэгдсэнтэй холбоотой насан туршдаа иантрогенийн шалтгаант ӨЭЦХШ-тэй хүмүүсийн тоо нэмэгдэж байна¹⁸⁰. Дээрх эрүүл мэндийн асуудлуудыг оруулаад ӨЭЦХШ нь нийгмийн эрүүл мэндийн чухал асуудал байх ёстой бөгөөд аль болох эрт буюу хүүхэд насанд чадвал төрөх үед нь оношлох, эмчлэх, судлах нь ӨЭЦХШ-тэй эмэгтэйд дэмжих, мэдээллээр хангах, эмнэлгийн мэргэжилтнийг чадвахжуулах шаардлагатай. Амьдралын хэв маяг, хоол, дасгал хөдөлгөөн зэргээс гадна ДНЭ-г урт хугацаанд хийх замаар урьдчилан сэргийлэх арга хэмжээг аль болох эрт эхлүүлж цэвэршилтийн нас хүртэл хийх нь чухал байна.

Potential conflicts of interest Nick Panay has lectured and/or acted in an advisory capacity for Abbott, Besins, Lawley, Mithra, Mylan, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, SeCur, Shionogi and Theramex. Richard Anderson has undertaken consultancy work for Merck, IBSA, Roche Diagnostics, KaNDY Therapeutics, Sojournix Inc. Rossella Nappi had past financial relationships (lecturer, member of advisory boards and/or consultant) with Boehringer Ingelheim, Ely Lilly, Endoceutics, Gedeon Richter, HRA Pharma, Procter & Gamble Co, TEVA Women's Health Inc, and Zambon SpA. At present, she has an on-going relationship with Astellas, Bayer HealthCare AG, Exceltis, Fidia, Merck Sharpe & Dohme, Novo Nordisk, Palatin Technologies, Pfizer Inc, Shionogi Limited and Theramex. Amanda Vincent has received grant funding, speaker honorarium or travel support from Besins, Amgen and Merck. Svetlana Vujovic has no declarations relevant to this manuscript. Lisa Webber has no declarations relevant to this manuscript. Wendy Wolfman has undertaken advisory board work for Pfizer, Searchlight and BioSyent.

Source of funding Nil

References

1. Bachelot A, Nicolas C, Bidet M. *et al.* Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86:223–8
2. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604–6
3. Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsjö G. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Health Women's* 2018;18:175
4. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric* 2019;22:403–11
5. Webber L, Davies M, Anderson R, *et al.* European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926–37
6. Nelson LM. Clinical Practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606–14
7. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2009;113:1355–63
8. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int* 2009;15:72–5
9. Ford EA, Beckett EL, Roman SD, McLaughlin EA, Sutherland JM. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction* 2020;159:R15–R29
10. Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:561–76

11. Hoshino A, Horvath S, Sridhar A, Chitsazan A, Reh TA. Synchrony and asynchrony between an epigenetic clock and developmental timing. *Sci Rep* 2019;9:3770
12. Xu X, Jones M, Mishra GD. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort. *Hum Reprod* 2020;35:203–11
13. Van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod* 1999;14:2455–9
14. Jiao X, Qin C, Li J, *et al.* Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2012;27:2201–7
15. Heddar A, Dessen P, Flatters D, Misrahi M. Novel STAG3 mutations in a Caucasian family with primary ovarian insufficiency. *Mol Genet Genomics* 2019;294:1527–34
16. Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, Touraine P, Sinclair AH. Premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum. *Endocrine Rev* 2016;37:609–35
17. Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, *et al.* Genes and translocations involved in POF. *Am J Med Genet* 2002;111:328–33
18. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet* 2017;91:183–98
19. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966;155:369
20. Castonovo C, Rossetti R, Rusconi D, *et al.* Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome. *Hum Reprod* 2014;29:368–79
21. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, *et al.*; International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1–G70
22. Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, *et al.* Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod* 2014;29:1413–19
23. Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, *et al.* Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMR1 gene-and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1995;57:1006–18
24. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000;97:189–94
25. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion. No. 338: Screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol* 2006;107:1483–5

26. Hoek A, Shoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18:107–34
27. Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, *et al.* Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2005;84:958–65
28. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, *et al.* Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* 2014;13:427–30
29. Morrison JC, Givens JR, Wisner WL, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975;26:655–9
30. Tariq S, Anderson J, Burns F, Delpech V, Gilson R, Sabin C. The menopause transition in women living with HIV: current evidence and future avenues of research. *J Virus Erod* 2016;2:114–16
31. Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril* 2011;5:54–65
32. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, *et al.* Cigarette smoking, relative weight and menopause. *Am J Epidemiol* 1983;117:651–8
33. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, *et al.* Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health* 2017;16:37
34. Thakur M, Feldman G, Puscheck E. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *Assist Reprod Genet* 2018;35:3–16
35. Oktem O, Okay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 2007;110:2222–9
36. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, *et al.* Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25:673–93
37. Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, Findlay JK, Hickey M, Hutt KJ. Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. *Mol Hum Reprod* 2019;25:433–44
38. Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3(3):CD008018
39. Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: an update. *J Ovarian Res* 2016;9:72
40. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, *et al.* Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:890–6

41. Mishra GD, Chung HF, Cano A, *et al.* EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas* 2019;123:82–8
42. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:386–405
43. Deeks AA, Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects. *Climacteric* 2011;14:565–72
44. Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric* 2011;14:428–37
45. Vujovic S, Brincat M, Erel T, *et al.*; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010;67:91–3
46. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
47. NICE Guideline[NG23]: Menopause diagnosis and management.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23> (accessed 13.04.20)
48. Anderson RA, Mansi J, Coleman RE, Adamson DJA, Leonard RCF. The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2017;87:58–64
49. Nyström A, Mörse H, Nordlöf H, *et al.* Anti-müllerian hormone compared with other ovarian markers after childhood cancer treatment. *Acta Oncol* 2019;58:218–24
50. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertil Steril* 2015;103:923–30
51. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2207–15
52. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Women's Health (Lond)* 2015;11:169–82
53. Nappi RE, Cucinella L, Martini E, *et al.* Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2019;22:289–95
54. Graziottin A. Menopause and sexuality: key issues in premature menopause and beyond. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:254–61
55. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, *et al.* Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008;15:23–31

56. Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause* 2004;11:766–77
57. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME). *J Sex Med* 2009;6:603–16
58. De Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18:262–6
59. Pacello PC, Yela DA, Rabelo S, Giraldo PC, Benetti-Pinto CL. Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health. *Climacteric* 2014;17:342–7
60. Simon JA, Goldstein I, Kim NN, *et al.* The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018;25:837–47
61. Simon JA, Davis SR, Althof SE, *et al.* Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2018;21:415–27
62. Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000;21:167–74
63. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, *et al.* Depression in women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E278–87
64. Orshan SA, Ventura JL, Covington SN, Vanderhoof VH, Troendle JF, Nelson LM. Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women. *Fertil Steril* 2009;92:688–93
65. Ventura JL, Fitzgerald OR, Koziol DE, *et al.* Functional well-being is positively correlated with spiritual well-being in women who have spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2007;87:584–90
66. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, *et al.* Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA* 2006;295:1374–6
67. Mann E, Singer D, Pitkin J, Panay N, Hunter MS. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric* 2012;15:481–9
68. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, *et al.* Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2018;25:1275–85
69. Laughlin-Tommaso SK, Satish A, Khan Z, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA. Long-term risk of de novo mental health conditions after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause* 2020;27:33–42
70. Al-Azzawi F, Bitzer J, Brandenburg U, *et al.* Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction. *Climacteric* 2010;13:103–20

71. Panay N, Fenton A. Premature ovarian insufficiency: working towards an international database. *Climacteric* 2012;15:295–6
72. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, Ryan ME, Woodruff TK, Nelson LM. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2011;95:1890–7
73. Bober SL, Recklitis CJ, Bakan J, Garber JE, Patenaude AF. Addressing sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy: effects of a brief, psychosexual intervention. *J Sex Med* 2015;12:189–97
74. Yeganeh L, Boyle JA, Wood A, Teede H, Vincent AJ. Menopause guideline appraisal and algorithm development for premature ovarian insufficiency. *Maturitas* 2019;130:21–31
75. Fruzzetti F, Palla G, Gambacciani M, Simoncini T. Tailored hormonal approach in women with premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2020;23:3–8
76. Davis SR, Baber R, Panay N, *et al.* Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *Climacteric* 2019;22:429–34
77. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:754–66
78. Chu MC, Rath KM, Huie J, Taylor HS. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk. *Hum Reprod* 2003;18:1570–3
79. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effects of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric* 2016;19:27–36
80. Roeters van Lennep JE, Heida KV, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:178–86
81. Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E. Age at menopause and mortality in Japan. The Jichi Medical School Cohort study. *J Epidemiol* 2006;16:161–8
82. Gallagher LG, Davis LB, Ray RM, *et al.* Reproductive history and mortality from cardiovascular diseases among women textile workers in Shanghai, China. *Int J Epidemiol* 2011;40:1510–18
83. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G, *et al.* Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37 year follow up of 19 731 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2003;157:923–9
84. Wu X, Cai H, Kallianpur A, *et al.* Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One* 2014;9:e89597
85. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, *et al.* Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health* 2019;4:e553–e564

86. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, *et al.* Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA* 2019 Nov 18. doi: 10.1001/jama.2019.19191
87. Ley SH, Li Y, Tobias DK, *et al.* Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women. *J Am Heart Assoc* 2017;6;pii: e006713
88. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, *et al.* Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767–76
89. Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. The long-term risks of premature ovarian insufficiency. In: Genazzani AR, Tarlatzis B. Ed. *Frontiers in Gynecological Endocrinology*, vol 3. Ovarian Function and Reproduction – from need to possibilities. Switzerland: Springer, 2016;61–6
90. Gerval MO, Stevenson J. Establishing the risk related to hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. *Clin Pharm* 2017;5:7–24
91. Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC. Premature ovarian insufficiency and long-term health consequences. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:604–9
92. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, *et al.* Long term safety of drospirenone–estradiol for hormone therapy: a randomized, double blind multicenter trial. *Menopause* 2005;12:716–27
93. Canpolat U, Tokgözoğlu L, Yorgun H. The association of premature ovarian failure with ventricular repolarization dynamics evaluated by QT dynamicity. *Europace* 2013;15:1657–63
94. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, *et al.* Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907–13
95. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:557–64
96. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, *et al.* Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 2009;53:805–11
97. Kuylaksizoglu M, Ipeka S, Kebapcilar L, *et al.* Risk factors for diabetes mellitus in women with premature ovarian insufficiency. *Biol Trace Elem Res* 2013;154:312
98. Slijepcevic D, Stozinic S, Vujovic S. Stres i somatizacija. Strucna knjiga. Ur: Vlahovic Z. Beograd, 1994
99. Pernicova I, Korbonits M. Metformin – mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:143–56

100. Pearce EL. Enhancing CD-8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. *Nature* 2009;460:103–7
101. Marina LV, Ivovic M, Tancic-Gajic M, *et al.* Luteinizing hormone and insulin resistance in menopausal patients with adrenal incidentalomas. The cause-effect relationship? *Clin Endocrinol* 2018;88:541–8
102. Guttmann H, Weiner Z, Nikolski E, *et al.* Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:159–64
103. Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, *et al.* Poor compliance to hormone therapy and decreased bone mineral density in women with premature ovarian insufficiency. *PLoS One* 2016;11:e0164638
104. Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, Thomson CA, Howard BV. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium + vitamin D, hormone therapy, or the combination: results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. *Menopause* 2017;24:371–8
105. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14:567–71
106. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, *et al.* Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2277–83
107. Shah S, Nguyen HH, Vincent AJ. Care of the adult woman with Turner syndrome. *Climacteric* 2018;21:428–36
108. Mittal M, Kreatsa M, Narvekar N, Savvas M, Hamoda H. Fertility desires, choice of hormone replacement and the effect of length of time since menopause on bone density in women with premature ovarian insufficiency: a review of 223 consecutive new referrals to a tertiary centre. *Post Reprod Health* 2014;20:104–11
109. Vincent AJ, Nguyen HH, Ranasinha S, Vollenhoven B. Increased detection of co-morbidities with evaluation at a dedicated adult Turner syndrome clinic. *Climacteric* 2017;20:442–7
110. Goh M, Nguyen HH, Khan NN, Milat F, Boyle JA, Vincent AJ. Identifying and addressing osteoporosis knowledge gaps in women with premature ovarian insufficiency and early menopause: A mixed-methods study. *Clin Endocrinol* 2019;91:498–507
111. Yeganeh L, Boyle J, Teede H, Vincent A. Knowledge and attitudes of health professionals regarding menopausal hormone therapies. *Climacteric* 2017;20:348–55
112. Richardson A, Haridass S, Ward E, Ayres J, Baskind N. Investigation and treatment of premature ovarian insufficiency: A multi-disciplinary review of practice. *Post Reprod Health* 2018;24:155–62
113. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, *et al.* Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 2012;23:2735–48

114. Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, Ebeling PR, Milat F, Vincent A. A cross-sectional and longitudinal analysis of trabecular bone score in adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3792–800
115. 2019 International Society for Clinical Densitometry position statement. <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult> (accessed 7 February 2020)
116. Kiriakova V, Cooray SD, Yeganeh L, Somarajah G, Milat F, Vincent AJ. Management of bone health in women with premature ovarian insufficiency: Systematic appraisal of clinical practice guidelines and algorithm development. *Maturitas* 2019;128:70–80
117. Burgos N, Cintron D, Latortue-Albino P, *et al.* Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine* 2017;58:413–25
118. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55:366–75
119. Crofton PM, Evans N, Bath LE, *et al.* Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:707–14
120. Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3497–505
121. Cleemann L, Holm K, Kobbernagel H, *et al.* Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. *Eur J Endocrinol* 2017;176:233–42
122. Tauchmanova L, De Simone G, Musella T, *et al.* Effects of various anti-resorptive treatments on bone mineral density in hypogonadal young women after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2006;37:81–8
123. Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D, Levin M, Aharon-Peretz J, Hochberg Z. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4820–7
124. Papat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, *et al.* Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3418–26
125. Kurtoglu-Aksoy N, Akhan SE, Bastu E, *et al.* Implications of premature ovarian failure on bone turnover markers and bone mineral density. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41:149–53
126. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, *et al.* Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074–83

127. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19:272–7
128. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, *et al.* Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord* 2001;16:830–7
129. Bove R, Secor E, Chibnik LB, *et al.* Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 2014;82:222–9
130. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, *et al.* Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3864–72
131. Sauer MV. Spontaneous pregnancy in women awaiting oocyte donation. *J Reprod Med* 1995;40:630–2
132. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999;5:483–92
133. Fraison E, Crawford G, Casper G, Harris V, Ledger W. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2019;39:467–76
134. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF Jr. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3615–21
135. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, De Salvia MA, Lavopa C, Loverro G. Effects of pre-treatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007;87:858–61
136. Badawy A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod Biomed Online* 2007;15:215–19
137. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD009749
138. Wong QHY, Yeung TWY, Yung SSF, Ko JKY, Li HWR, Ng EHY. The effect of 12-month dehydroepiandrosterone supplementation on the menstrual pattern, ovarian reserve markers, and safety profile in women with premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:857–62
139. Mol BW, Barnhart KT. Scratching the endometrium in in vitro fertilization - time to stop. *N Engl J Med* 2019;380:391–2
140. Hershlag A, Schuster MW. Return of fertility after autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2002;77:419–21

141. Li J, Yu Q, Huang H, *et al.* Human chorionic plate-derived mesenchymal stem cells transplantation restores ovarian function in a chemotherapy-induced mouse model of premature ovarian failure. *Stem Cell Res Ther* 2018;9:81
142. Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, *et al.* Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. *Reprod Biomed Online* 2017;35:343–50
143. Hsu CC, Hsu L, Hsu I, Chiu YJ, Dorjee S. Live birth in woman with premature ovarian insufficiency receiving ovarian administration of platelet-rich plasma (PRP) in combination with gonadotropin: a case report. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:50
144. Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, *et al.* Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2015;30:608–15
145. Lee HN, Chang EM. Primordial follicle activation as new treatment for primary ovarian insufficiency. *Clin Exp Reprod Med* 2019;46:43–9
146. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2017;377:1657–65
147. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Bjorn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:561–70
148. Mamsen LS, Charkiewicz K, Anderson RA, *et al.* Characterization of follicles in girls and young women with Turner syndrome who underwent ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril* 2019;111:1217–25 e1213
149. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112:1022–33
150. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004;428:145–50
151. White YA, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* 2012;18:413–21
152. Telfer EE, Gosden RG, Byskov AG, *et al.* On regenerating the ovary and generating controversy. *Cell* 2005;122:821–2
153. Martin JJ, Woods DC, Tilly JL. Implications and current limitations of oogenesis from female germline or oogonial stem cells in adult mammalian ovaries. *Cells* 2019;8:93
154. Telfer EE, Anderson RA. The existence and potential of germline stem cells in the adult mammalian ovary. *Climacteric* 2019;22:22–6

155. Zou K, Yuan Z, Yang Z, *et al.* Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol* 2009;11:631–6
156. Clarkson YL, McLaughlin M, *et al.* Initial characterisation of adult human ovarian cell populations isolated by DDX4 expression and aldehyde dehydrogenase activity. *Sci Rep* 2018;8:6953
157. Wang N, Satirapod C, Ohguchi Y, Park ES, Woods DC, Tilly JL Genetic studies in mice directly link oocytes produced during adulthood to ovarian function and natural fertility. *Sci Rep* 2017;7:10011
158. Xiong J, Lu Z, Wu M, *et al.* Intraovarian transplantation of female germline stem cells rescue ovarian function in chemotherapy-injured ovaries. *PLoS One* 2015;10:e0139824
159. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, *et al.* Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 2016;539:299–303
160. Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open* 2017;(2):hox007
161. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, *et al.* Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992–2008. *Am J Epidemiol* 2014;180:508–17
162. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD000402
163. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509–22
164. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016;19:151–61
165. Panay N; Medical Advisory Council of the British Menopause Society. BMS - Consensus statement: Bioidentical HRT. *Post Reprod Health* 2019;25:61–3
166. Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, *et al.* The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 1997;27:261–74
167. Mittal M, Savvas M, Arya R, *et al.* A randomised controlled trial comparing the effects of micronized progesterone to medroxyprogesterone acetate on cardiovascular health, lipid metabolism and the coagulation cascade in women with premature ovarian insufficiency: study protocol and review of the literature. *Menopause Int* 2013;19:127–32
168. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159–68
169. Conway GS, Davies M, Merry A. Treatment of Turner's syndrome. *Lancet* 1996;348(9041):1590–

170. Ben-Nagi J, Panay N. Premature ovarian insufficiency: how to improve reproductive outcome? *Climacteric* 2014;17:242–6
171. Dragojević Dikić S, Vasiljević M, Jovanović A, *et al.* Premature ovarian insufficiency - novel hormonal approaches in optimizing fertility. *Gynecol Endocrinol* 2020;36:162–5
172. Bosze P, Toth A, Torok M. Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:2599–600
173. Stevenson JC, Farmer RDT. HRT and breast cancer: a million women ride again. *Climacteric* 2020;23:226–8
174. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol* 2019;153:192–200
175. Canonico M, Plu-Bureau G, O'Sullivan MJ, *et al.* Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Hormone Therapy clinical trials. *Menopause* 2014;21:214–20
176. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the Q Research and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810
177. Janse F, Tanahatoc SJ, Eijkemans MJ, Fauser BC. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:405–19
178. Sassarini J, Lumsden MA. Non-hormonal management of vasomotor symptoms. *Climacteric* 2013;16(Suppl 1):31–6
179. Szabo RA, Marino JL, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer. *Climacteric* 2019;22:572–8
180. Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action! *Climacteric* 2016;19:1–2

MANAGEMENT ALGORITHM FOR BONE HEALTH IN WOMEN WITH PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY (POI)

Women with diagnosed Premature Ovarian Insufficiency

Initial Bone Health Assessment

<p>Potential risk factors for low BMD with POI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary amenorrhea. • Longer duration of POI. • >1yr delay in diagnosis. • Age <20 years at onset of irregular menses • Childhood cancer survivors 	<p>General risk factors for low BMD†</p> <p>Non-modifiable</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age. • Prior fragility fracture. • Family history of osteoporosis. • Parental history of fracture. <p>Modifiable and lifestyle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multiple falls. • Low physical activity or immobility. • Low body weight. • Low muscle mass and strength. • Poor balance. • Vitamin D insufficiency. • Protein or calcium undernutrition. • Smoking. • Alcohol >2 standard drinks/day. 	<p>Diseases associated with low BMD +/- POI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rheumatoid arthritis. • Hyperthyroidism. • Hyperparathyroidism. • Chronic kidney disease. • Celiac disease or malabsorption. • Diabetes mellitus. • Myeloma or MGUS • Organ transplant. • Bone marrow transplant. • HIV infection. • Depression. <p>Medications associated with low BMD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoids. • Excess thyroid hormone replacement. • Aromatase inhibitors.
<p>Blood and urine tests</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum UEC, CMP, LFT, TSH, 25-hydroxy vitamin D • Bone turnover markers: not currently recommended for routine use. • If reduced bone mass is present, also consider the following: serum PTH, celiac serology, and 24-hour urine calcium excretion. 	<p>Imaging</p> <ul style="list-style-type: none"> • DXA: Indicated at initial diagnosis for all women with POI, 'Low bone mass' (Z score < -2) is the preferred term instead of osteopenia in this setting. T scores < -2.5 may be used to define osteoporosis[§] • Plain imaging: Vertebral fracture assessment should be considered on an individual basis particularly if concerns regarding height loss, back pain, chronic diseases associated with low BMD and current or past glucocorticoid use. 	

Management*

<p>Maintain healthy lifestyle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weight-bearing exercise. • Avoidance of smoking. • Maintenance of normal body weight. • Balanced diet containing the recommended intake of calcium and vitamin D – dietary supplements may be required if inadequate intake. • Avoid excess alcohol. 	<p>Hormone replacement therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Offer estrogen replacement therapy to all women diagnosed with POI unless contraindicated. • Both HT and COC are appropriate but COC may have less favorable effects on bone density. 17β-estradiol is preferred for estrogen replacement. • Give combined treatment with progesterone/progestogen to women with intact uterus. • Consider patient preference for route and method of administration as well as contraceptive needs. • Continue hormone replacement until at least the time of anticipated natural menopause (approx. 50/51yo), then reassess. 	<p>Anti-resorptive therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other pharmacological treatments, including bisphosphonates, should only be considered with advice from an osteoporosis specialist. 	<p>Education</p> <ul style="list-style-type: none"> • Provide information • Freely available co-designed fact sheet and infographic
---	--	---	--

Ongoing monitoring

<p>Subsequent assessment of bone health</p> <ul style="list-style-type: none"> • If BMD is normal and adequate systemic estrogen replacement is commenced, the value of repeated DXA scan is low. • If a diagnosis of low bone mass is made and estrogen replacement or other therapy initiated, repeat DXA in 2-3 years. 	<p>Specialist referral</p> <ul style="list-style-type: none"> • A decrease in BMD on subsequent scans (bone loss >5% and/or >0.05g/cm²) should prompt review of estrogen replacement therapy and of other potential factors. Review by a specialist in osteoporosis may be appropriate. • Development of a fragility fracture should prompt referral to an osteoporosis specialist.
--	---

Figure 1. Algorithm for management of bone health in premature ovarian insufficiency (POI). This figure was originally published in *Maturitas* 2019;128:70–80¹¹⁶ (©Elsevier, 2019); used with permission. HT, hormone therapy; COC, combined oral contraceptive pill; BMD, bone mineral density; DXA, dual X-ray absorptiometry; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; CMP, calcium, magnesium, phosphate; UEC, urea, electrolytes, creatinine; LFT, liver function tests; TSH, thyroid stimulating hormone.

†Fracture risk calculators (e.g. FRAX, Garvan) are not validated for use in women < 40 years old.

§Controversy exists regarding diagnosing low BMD in women with POI: the International Society for Clinical Bone Densitometry recommends use of Z -score <-2.0 to define low bone mass for age in women < 50 years old¹⁶; other guidelines have suggested the use of T -score <-2.5 to diagnose osteoporosis^{14,26}.

*Management is based on existing low- to moderate-quality evidence.

<https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/research/themes/womens-and-childrens-public-health/early-menopause-research>.

Table 1. Hormone therapy (HT) options: standard and ‘premature ovarian insufficiency (POI)’ regimens.

The table does not show all available options globally. Licensed (in at least one country) types/doses/regimens of HT shown in bold; other regimens are achieved off-label by halving/doubling/combining regimens.

Notes:

- Higher doses of estradiol usually required in POI but, to assess tolerance or in case of adverse effects, lower doses may be used initially.
 - Variation globally as to what doses perceived as low, medium and high, e.g. North America 0.5 mg E2 is low dose, 1 mg E2 is standard dose, and 2 mg E2 is high dose.
 - Sequential regimens require 12 days progesterone/progestogen per cycle for endometrial protection – this may need modification depending on tolerance.
 - Endometrial safety is less assured with micronized progesterone used for > 5 years¹⁶¹.
 - Progesterone/progestogen doses shown are the minimum effective for endometrial protection given current data¹⁶².
 - Endometrial safety data lacking for the minimum effective dose of progestogen/progesterone with higher estrogen doses.
- *A 1 mg dose of norethisterone acetate is adequate for standard-dose continuous combined HT, but not available separately from E2, hence 1.25–2.5 mg doses (0.25–0.5 of a 5 mg tablet).

HT type	Sequential combined HT		Continuous combined HT	
	Low/standard doses	Higher ‘POI’ doses	Low/standard doses	Higher ‘POI’ doses
Estradiol type				
Patch (transdermal, µg)	25–50	75–100	25–50	75–100
Gel sachet (transdermal, mg)	0.5–1.0	1.5–2.0	0.5–1.0	1.5–2.0
Gel pump (1 metered dose = 0.75 mg)	1–2	3–4	1–2	3–4
Oral (mg)	1.0–2.0	3.0–4.0	1.0–2.0	3.0–4.0
Progesterone/progestogen				
Micronized progesterone (oral/per vagina, mg)	100–200	≥ 200 (e.g. 300–400)	100	≥ 200
Dydrogesterone (oral, mg)	10	20	5.0	10
Medroxyprogesterone acetate (oral, mg)	5.0	10	2.5	5.0
Norethisterone acetate (oral, mg)	2.5– 5.0	2.5– 10	1.25–2.5*	5.0
E2/progesterone combined regimens				
E2/micronized progesterone (oral, mg)	1.0–2.0/ 100–200	> 2.0/> 200	1.0–2.0/100–200	3.0–4.0/300–400
E2/norethisterone acetate (transdermal) µg/24 h	25–50/85–170	75–100/255–340	25–50/85–170	75–100/255–340
E2/dydrogesterone (oral, mg)	1.0–2.0/10	3.0–4.0/20	0.5–1.0/2.5–5.0	3.0–4.0/7.5–10
E2/norethisterone acetate (oral, mg)	1.0–2.0/1.0	3.0–4.0/2.0–4.0	0.5–2.0/0.1–1.0	3.0–4.0/1.5–2.0
Levonorgestrel intrauterine system	n/a	n/a	20 µg/day sufficient for higher POI doses	