

**МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААН,
СПОРТЫН ЯАМ**

**МОНГОЛ УЛСЫН ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ЯАМ
ЭХ ХҮҮХДИЙН ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ҮНДЭСНИЙ ТӨВ**

ДУУССАН АЖЛЫН ТАЙЛАН

Сэдвийн нэр: Бодисын солилцооны төрөлхийн зарим эмгэгийг илрүүлэх,
оношлох

Дэд сэдвийн удирдагч: П.Жамъян, АУ-ы доктор, Анагаахын удамзүйн
лабораторийн эмч

Дэд сэдвийн зөвлөх: Д.Энэбиш, АУ-ы доктор, Профессор, АШУҮИС-ийн
Эмзүй, Био-Анагаахын сургуулийн Биохими-
Лабораторийн тэнхимийн багш

Гүйцэтгэгчид: Р.Батсолонго, АУ-ы магистр, Хүүхдийн эрчимт
эмчилгээний тасгийн эрхлэгч
Ч.Наранцэцэг, АШУ-ы магистр, Нярайн эрчимт
эмчилгээний тасгийн эрхлэгч
О.Энхчимэг, АУ-ы магистр, Мэдрэлийн эмгэг судлалын
тасгийн эрхлэгч
Б.Болормаа, АУ-ы магистр, Мэдрэлийн эмч

**Бодисын солилцооны төрөлхийн зарим эмгэгийг
эрсдэлтэй бүлэгт илрүүлэх, оношлох
(Монгол хураангуй)**

Удирдтгал: Бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэг гэдэг нь нэг генийн мутаци өөрчлөлтөөс үүдэн бодисын солилцооны замд эмнэлзүйн холбогдол бүхий саатал үүсдэг ховор тохиолдох удамшлын өвчин юм. Эмнэлзүйн шинж тэмдэг нь субстрат бие махбодод хуримтлагдсанаас хэвийн үйл ажиллагааг саатуулж, хордлого үүсгэснээс эсвэл амин чухал бодисуудын нийлэгшилд оролцох бодисуудын дутмагшлаас үүсдэг. Манай улсад бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэгийн лаборатори, генетикийн шинжилгээгээр батлагдсан тохиолдол одоогоор бүртгэгдээгүй байна.

Судалгааны зорилго: Органик ба амин хүчлийн солилцооны төрөлхийн эмгэгийг илрүүлж, оношлох

Судалгааны зорилт:

1. Хийн хроматограф масс спектрометрийн шинжилгээг эрсдэлтэй бүлэгт хийн органик ба амин хүчлийн солилцооны төрөлхийн эмгэгийг илрүүлэх
2. Хийн хроматограф масс спектрометрийн шинжилгээгээр оношлогдсон тохиолдлуудад мутаци илрүүлэх шинжилгээ хийж оношийг баталгаажуулах

Аргачлал: Эмнэлзүйд шалтгаан тодорхойгүй сэтгэц, хөдөлгөөн, биеийн хөгжлийн хоцрогдол, таталт, гипотони, элэгний үйл ажиллагааны өөрчлөлттэй 223 хүүхдийг судалгаанд хамруулсан. Бүх өвчтөний шээсэнд хийн хроматограф масс спектрометрийн шинжилгээгээр органик хүчлийн харьцаа, хэмжээг тодорхойлсон ба шээсний шинжилгээнд өөрчлөлттэй тохиолдолд цусанд амин хүчил, ацилкарнитины түвшинг тодорхойлсон. Масс спектрометрийн шинжилгээнд бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэг оношлогдсон тохиолдолд мутаци илрүүлэх шинжилгээг хийсэн.

Үр дүн: Судалгаанд хамрагдсан өвчтөнүүдээс 139-д нь шээсний органик хүчлийн шинжилгээнд ямар нэг эмгэг өөрчлөлт илрээгүй ба 31-д нь

вальпроатын хүчлийн завсрын бүтээгдэхүүнүүд, 17-д нь кетозгүй, дикарбоксилын хүчлүүд, 14-д нь тирозилури, 12-д нь кетоз, 4-д нь лактат, пируват ихэссэн, 3-д нь глицерол, метилмалонат ихэссэн, 2-д нь фенилацетат ба фениллактат ихэссэн ба фенилацетат ба фениллактат ихэссэн нь Фенилкетонури өвчнийг зааж байсан. Шээсний органик хүчлийн шинжилгээнд өөрчлөлттэй 38 өвчтөнд цусны амин хүчил ба ацилкарнитиныг тодорхойлсноос 2 өвчтөнд фенилаланин ихэссэн нь шээсний шинжилгээтэй дүйж байна. Төрөлхийн цитрин дутагдал 1 өвчтөнд сэжиглэгдсэн. Масс спектрометрийн шинжилгээгээр Фенилкетонури оношлогдсон 2 өвчтөнд *PAH* генд мутаци илрүүлэх шинжилгээ хийсэн ба p.R243Q, p.Y356X, p.V399V, p.A403V мутациуд илэрсэн. Фенилкетонури илэрсэн 2 өвчтөн хоёул сэтгэц, хөдөлгөөний хоцрогдолтой шалтгаанаар шинжилгээнд хамрагдсан байсан.

Дүгнэлт: Эдгээр нь масс спектрометрийн шинжилгээ ба мутаци илрүүлэх шинжилгээгээр онош батлагдсан фенилкетонури өвчний Монгол дах анхны тохиолдол ба өндөр эрсдэлтэй бүлэгт хийгдсэн илрүүлэг шинжилгээгээр фенилкетонури өвчин 1/112 байна. Шинжилгээгээр илэрсэн 2 тохиолдол хоёулаа сэтгэцийн хоцрогдолд хэдийн хүрсэн байгаа нь уг өвчнийг тархины эргэшгүй өөрчлөлт, сэтгэцийн хоцрогдолд хүргэхээс өмнө эрт хугацаанд илрүүлж, өвчтөнийг дэглэм ба эмийн эмчилгээнд хамруулах шаардлагатайг харуулж байна.

Results of selective screening of inborn errors of metabolism in Mongolia

Background: Inborn errors of metabolism (IEM) are rare genetic disorders in which a single gene defect causes a clinically significant block in a metabolic pathway. Clinical problems arise due to either accumulation of substrates that are toxic or interfere with normal function, or deficiency of the products that are used to synthesize essential compounds. There is no report of screening results or confirmed cases of IEM in Mongolia. Only pilot study of newborn screening for congenital hypothyroidism was implemented in Mongolia, where the incidence of congenital hypothyroidism is calculated to be 1:3057 in Mongolia.

Goal: To determine the organic acidemias and aminoacidopathias in Mongolia

Aims:

1. To detect the organic acidemias and aminoacidopathias in high risk group using gas chromatography mass spectrometry
2. To confirm the diagnosis of the patients using molecular genetic analysis

Methods: Two hundred twenty-three Mongolian patients, who had developmental delay, psychomotor retardation with unknown cause, seizures, hypotonia or liver dysfunction, were studied. Urinary organic acid analysis was performed in all cases using gas chromatography mass spectrometric (GC/MS) analysis. Blood amino acids and acylcarnitines were checked in the patients who had abnormal GC/MS analyses. Mutation analysis was done in the patients, who were suspected having specific inborn errors of metabolism by mass spectrometric analysis.

Results: One hundred thirty-nine children had normal urinary organic acid analyses. Thirty one had metabolites of valproic acid, 17 had non- or hypoketotic dicarboxylic aciduria, 14 had tyrosiluria, 12 had ketosis, 4 had elevation of lactate and pyruvate, 3 had increased excretion of urinary glycerol or methylmalonic acids, respectively, and 2 had elevation of phenylacetate and phenyllactate. We checked blood amino acids and acylcarnitines in 38

patients, which revealed phenylketonuria (PKU) in 2 patients, and one with suspected citrin deficiency. Mutation analysis in *PAH* was done in 2 patients with PKU, and previously reported p.R243Q, p.Y356X, p.V399V, p.A403V mutations were detected.

Discussion:In conclusion, these were the first genetically confirmed cases of PKU in Mongolia, and the study suggested that the newborn screening program for PKU was significant because it enabled early treatment dietary restriction, specialized formulas and other medical management for prevention of neurological handicaps in these children.

Дэд сэдвийн нэр: Бодисын солилцооны төрөлхийн зарим эмгэгийг илрүүлэх, оношлох

Төслийг санхүүжүүлэгч: Шинжлэх ухаан технологийн сан

Захиалагч: ЭМЯ

Хугацаа: 2013-2016 он

Дэд сэдвийн удирдагч: П.Жамъян, АУ-ы доктор, Анагаахын удамзүйн лабораторийн эмч

Дэд сэдвийн зөвлөх: Д.Энэбиш, АУ-ы доктор, Профессор, АШУҮИС-ийн Эмзүй, Био-Анагаахын сургуулийн Биохими-Лабораторийн тэнхимийн багш

Гүйцэтгэгчид: Р.Батсолонго, АУ-ы магистр, Хүүхдийн эрчимт эмчилгээний тасгийн эрхлэгч
Ч.Наранцэцэг, АШУ-ы магистр, Нярайн эрчимт эмчилгээний тасгийн эрхлэгч
О.Энхчимэг, АУ-ы магистр, Мэдрэлийн эмгэг судлалын тасгийн эрхлэгч
Б.Болормаа, АУ-ы магистр, Мэдрэлийн эмч

Дэд сэдвийн үр дүнгийн даалгавар:

1. Бодисын солилцооны буюу органик хүчлийн солилцооны эмгэгийн зонхилох хэлбэрүүд, давтамжийг тодорхойлсон үр дүн - Эрдэм шинжилгээний өгүүлэл
2. Бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэгийг масс спектрометрийн шинжилгээний аргаар илрүүлэх оношилгооны удирдамж

Төслийн үр дүнгийн даалгавар 1-ийн хүрээнд Америкийн “Molecular Genetics and Metabolism Reports” сэтгүүлд “The first Mongolian cases of phenylketonuria in selective screening of inborn errors of metabolism” сэдэвт өгүүлийг хэвлүүлж (Хавсралт 1) www.ncbi.nlm.nih.gov www.sciencedirect.com-д цахим хэлбэрээр байршуулсан.

1. Purevsuren J, Bolormaa B, Narantsetseg C, Batsolongo R, Enkhchimeg O, Munkhuu B, Hasegawa Y, Shintaku H, Seiji Yamaguchi. The first Mongolian cases of phenylketonuria in selective screening of inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab Rep.* 2016 Oct 28;9:71-74. PMID:7830119
2. Д.Энэбиш, П.Жамьян. Фенилаланин, тирозины солилцооны төрөлхийн алдагдал, оношилгоо. (Хэвлэлийн тойм) Эх барих эмэгтэйчүүд, хүүхэд судлал, 2015.02 (18). 1232-1236.

Хэвлэлийн тойм

Монгол улсын мянганы хөгжлийн зорилтуудад “Тав хүртэлх насны хүүхдийн эндэгдлийг 2015 он гэхэд 1990 онтой харьцуулахад 4 дахин бууруулах”-аар заасан ба НҮБ-ийн хүүхдийн сангийн мэдээнээс үзвэл үндэсний хэмжээний бодлого, хөтөлбөрүүдийг хэрэгжүүлж эхэлснээр 1990 оныг 2010 онтой харьцуулахад 5 хүртэлх насны хүүхдийн нас баралт 1000 амьд төрөлтөнд 107-гоос 32 болж 3.3 дахин буурчээ [1]. Хэдийгээр хүүхдийн эндэгдэл буурч байгаа ч хөгжсөн орнуудтай харьцуулахад өндөр байна. Үүний шалтгаанд бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэгүүд тодорхой байр эзэлж байгааг үгүйсгэхгүй. Бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэгүүдийг эрт илрүүлж, зөв оношилж, эмчилгээний зохистой удирдамж гаргах нь манай оронд тохиолдож байгаа нялхас, хүүхдийн эндэгдлийг тодорхой хувиар бууруулах, эмгэгээс үүсэж болох хожуу үеийн үлдэц, хөгжлийн бэрхшээлээс сэргийлэх ач холбогдолтой тулгамдсан асуудал юм.

Бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэг нь бие махбод дахь чухал үүрэг бүхий ферментийг хариуцсан ихэвчлэн нэг гений гажгаар үүсгэгддэг эмгэг. Энэ эмгэгийн үедбие махбодод бодисын солилцооны завсрын хорт бодис ихээр хуримтлагдсанаас эсвэл бие махбодод чухал хэрэгцээтэй бодисууд дутагдсанаас эмнэлзүйн шинж тэмдгүүд илэрдэг. Өвчний нийт тохиолдол улс орон бүрт харилцан адилгүй байдаг ба азийн орнуудад хийгдсэн судалгаагаар нийт амьд төрөлтөнд тохиолдох тоо 1:2000-9000 байна. Эх барихын үеийн гэмтэл, төрөлхийн хөгжлийн гажиг, хромосомын эмгэг гэх мэт мэдэгдэхүйц шалтгаангүйгээр өсөлт хөгжлийн доройтол, хоцрогдол, оюунухааны хомсдол, энцефалопати, уналт, таталт, цохиулалт, зүрхний ба бусад төрлийн булчингийн эмгэг, элэг дэлүү томролт, давтан бөөлжилт, бодисын солилцооны хүчилшил, цусан дахь чихрийн багасалт, аммон, кетон биеийн ихсэлт гэх мэт эмнэл зүйн шинж тэмдэг илэрсэн сэжигтэй буюу өндөр эрсдэлтэй бүлэгт хийгдсэн Азийн орнуудын судалгаагаар эдгээр бүлэг өвчнүүд Вьетнамд 1:11, Энэтхэгт 1:19, Хятадад 1:54, Японд 1:66 тохиолдсон байна [2-11]. Үүнд фенилкетонури, лейциноз (MSUD), гомоцистинури гэх мэт амин хүчлийн солилцооны эмгэгүүд, метилмалонат ацидеми, пропионат ацидеми, 1-р

хэлбэрийн глутарат ацидеми гэх мэт органик хүчлийн солилцооны эмгэгүүд зонхилон тохиолдсон байна. Хөгжсөн орнуудад эдгээр эмгэгийг оролцуулаад нийт 20 гаруй нэр төрлийн органик, амин хүчлийн солилцооны эмгэгүүдийг масс спектрометрийн шинжилгээгээр шээсэндэх органик хүчлийг тодорхойлон илрүүлж байгаа ба энэ нь нэг сорьцноос, нэг шинжилгээний аргаар бодисын солилцооны олон нэр төрлийн эмгэгийг оношлох боломж бүхий инвазив бус арга юм. Одоогийн байдлаар Монголд эмнэлзүйн хувьд органик, амин хүчлийн солилцооны эмгэгийн сэжигтэй тохиолдол илэрч байгаа боловч үйл ажиллагаа, удамзүйн шинжилгээгээр оношлогдсон тохиолдол үгүй, энэ талын судалгаа шинжилгээ ховор байна. Н.Мөнхтүвшин нарын фенилкетонурийг илрүүлэх зорилгоор оюун ухааны хомсдолтой 620 өвчтөнд Гутрийн аргаар фенилаланины түвшинг тодорхойлсон судалгаагаар 10 өвчтөнд (1.63%) [12] хэвийн хэмжээнээс өндөр гарсан ба гадаадын судлаачдынхаас 2 дахин өндөр байгаа нь үүнийг нарийвчлан судалж, оношийг батлах шаардлагатайг харуулж байна. Бамбай булчирхайн төрөлхийн дутагдал Монгол улсад 1:3057 байна [13, 14]. Эдгээр өвчнийг эрт оношилсноор дэглэм барих, бодисын солилцооны оврого үүсэж болох нөхцөл байдлын үед урьдчилан сэргийлэх эмчилгээний удирдамж гаргаснаар түүнээс үүдэж болох хөгжлийн бэрхшээлүүдээс сэргийлэх боломжтой. Бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэг нь эрт үед оношлогдож эмчлэгдээгүй тохиолдолд хөгжлийн бэрхшээлд хүргэдгээс хүүхдийн амьдралын чанарыг бууруулж, гэр бүлийн хувьд сэтгэлзүйн ба эдийн засгийн дарамтанд хүргэдэг нийгмийн тулгамдсан асуудал юм.

Судалгааны зорилго: Органик ба амин хүчлийн солилцооны төрөлхийн эмгэгийг илрүүлж, оношлох

Судалгааны зорилт:

1. Хийн хроматограф масс спектрометрийн шинжилгээг эрсдэлтэй бүлэгт хийн органик ба амин хүчлийн солилцооны төрөлхийн эмгэгийг илрүүлэх

2. Хийн хроматограф масс спектрометрийн шинжилгээгээр оношлогдсон тохиолдлуудад мутаци илрүүлэх шинжилгээ хийж оношийг баталгаажуулах

Судалгааны шинэлэг буюу дэвшилттэй тал

1. Аминхүчил ба органик хүчлийн солилцооны эмгэгийг оношлох дэвшилтэт аргыг өөрийн орны нөхцөлд анх удаа эмнэлзүйн практикт нэвтрүүлсэн.
2. Аминхүчил ба органик хүчлийн солилцооны эмгэгийг оношилдог болсноор эмчилгээний арга барилд дэвшил гарна.

Судалгааны эдийн засаг, шинжлэх ухаан, нийгмийн ач холбогдол

Өнөөгийн нөхцөлд оношилж, шалтгааныг тодруулж чадахгүй байгаа хүүхдийн бодисын солилцооны төрөлхийн зарим эмгэгийг дэвшилтэт аргаар оношилж, эмчлэх боломжтой болсноор гарах хүндрэлийг бууруулан, урьдчилан сэргийлэлтийн асуудлыг боловсронгуй болгож, улмаар хүүхдийн эндэгдлийг бодитойгоор бууруулах ач холбогдолтой.

Сэдрэлээс урьдчилан сэргийлэх боломжтой бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэгийг эрт оношилж, эмчилгээний удирдамж гаргаснаар эмгэгийн хүндрэлийн улмаас хүүхэд оюун ухааны хомсдол, хөгжлийн бэрхшээлтэй болж амьдралын чанар буурахаас сэргийлнэ.

Судалгааны материал арга зүй

Судалгааны объект

Судалгаа нь нэг агшны аргаар хийгдсэн. Судалгааны түүвэрт Эх хүүхдийн эрүүл мэндийн үндэсний төвийн (ЭХЭМҮТ) Хүүхдийн эрчимт эмчилгээний тасаг (ХЭЭТ), Нярайн эрчимт эмчилгээний тасаг (НЭЭТ), Мэдрэлийн эмгэг судлалын тасагт (МЭСТ) 2014 – 2016 онд хэвтэж эмчлэгдэж байсанбиеийн хөгжлийн хоцрогдол, сэтгэц хөдөлгөөний хоцрогдол, таталт, гипотони зэрэг Хавсралт 1 дэх асуумж, эмнэлзүй, лабораторийн үзүүлэлтэд өөрчлөлт бүхий 1 хоногтойгоос 16 насны 223 (124 хүү, 99 охин) хүүхдийг хамруулсан. Судалгаанд хамрагдагсад дотор

цусан төрлийн гэр бүлээс төрсөн хүүхэд байгаагүй ба 19 хүүхэд гэр бүлийн асуумжтай буюу ах дүү, ойрын төрөл төрөгсөд нь ижил эмнэл зүйн шинж тэмдэг, сэтгэц хөдөлгөөний хоцрогдолтой байсан. Бүх хүүхдэд хийн хроматограф масс спектрометрийн багажаар шээсэнд органик хүчил тодорхойлох шинжилгээг хийсэн. Бодисын солилцооны эмгэгийн оношилгоо нь хийн хроматограф масс спектрометрийн шинжилгээний оношлох чадвараар хязгаарлагдсан ба зөвхөн Хавсралт 2 дахь өвчнүүд оношлогдох боломжтой байсан. Митохондрийн өөхний хүчлийн исэлдэлтийн эмгэгийг илрүүлэх, хийн хроматограф масс спектрометрийн шинжилгээгээр илэрсэн өөрчлөлтийг баталгаажуулах зорилгоор тандем масс спектрометрийн багажаар цусанд амин хүчил, ацилкарнитин тодорхойлох шинжилгээг хийсэн. Масс спектрометрийн шинжилгээгээр бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэг оношлогдсон тохиолдлуудад мутаци илрүүлэх шинжилгээг хийсэн. Судалгаанд хамрагдсан бүх хүүхдийн эцэг эх, асран хамгаалагчдаас таниулсан зөвшөөрөл авсан ба Эрүүл мэндийн яамны Анагаахын ёс зүйн хяналтын хорооноос уг судалгааг хэрэгжүүлэх зөвшөөрөл авсан.

Судалгааны арга зүй

Хийн хроматограф масс спектрометрийн багажаар шээсэнд органик хүчил тодорхойлох

Хүүхдийн шээсэн дэх 134 органик хүчлийг “Шингэнд хандлах” аргаар [15-17] цэвэршүүлж, хэмжээг ЭХЭМҮТ-ийн Анагаахын удамзүйн лабораторид АНУ-д үйлдвэрлэсэн Perkin Elmer үйлдвэрийн Clarus 680 хийн хроматограф масс спектрометрийн багажаар тодорхойлсон [15, 16]. Шинжилгээнд хэрэглэгдэх шээсний хэмжээ нь дээж тус бүрд 0.2 мг креатинин агуулж байхаар тооцоолж, органик хүчлийн концентраци нь дотоод хяналтад харьцуулсан пик талбай (relative peak area) нэгжээр хэмжигдсэн. Өдөр тутмын шинжилгээнд алкан (C10-C26)-ы холимгийг хяналтын бүлэг болгож, гептадеканы хүчил (маргарины хүчил), 3-гидрокси-2-фенилпропаны хүчил (тропикийн хүчил) ба тетракосан (C24) -ыг дотоод хяналт болгон сорьц бүрт ашигласан. Гадаад хяналтыг Япон

улсын Шиманэ их сургуулийн Масс спектрометрийн лабораторид шингээгч цаасанд шингээж хатаасан шээсийг илгээж хийсэн.

Тандем масс спектрометрийн багажаар цусанд амин хүчил, ацилкарнитин тодорхойлох

Цусанд амин хүчил, ацилкарнитин тодорхойлох шинжилгээг Япон улсын Шиманэ их сургуульд Шимадзу үйлдвэрийн LC-MSMS 8030 тандэм масс спектрометрийн багажийг ашиглан гүйцэтгэсэн. Цусны дээжийг шүүлтүүр цаасанд дусаан хатааж, хүргүүлсэн. Изотоп холбоот дотоод хяналт (Cambridge Isotope Laboratories, Kit NSK-A/B, Cambridge, UK) агуулсан метанолын 200 мкл уусмалыг 3 мм диаметр бүхий цусны дээжийг хатаасан шүүлтүүр цаасан дээр нэмж, шүүлтүүр цааснаас амин хүчил ба ацилкарнитиныг хандалж авсан. Хандалсан шингэнийг азотын хийн урсгал доор хуурайшуулж, 3N n-butanol-HCl-ын 50 мкл уусмалыг нэмж бутилжуулсаны дараа дахин хуурайшуулсан. Бутилжуулж, хуурайшуулсан дээжийг 80% ацетонитрилын уусмалд хандалсны дараа тандэм масс спектрометрийн багажаар шинжилсэн. Шинжилгээний дүнг ChemoView™ програм ашиглан тооцооллыг хийж гүйцэтгэсэн Biosystems/MDS SCIEX, Торонто, Канад) [18].

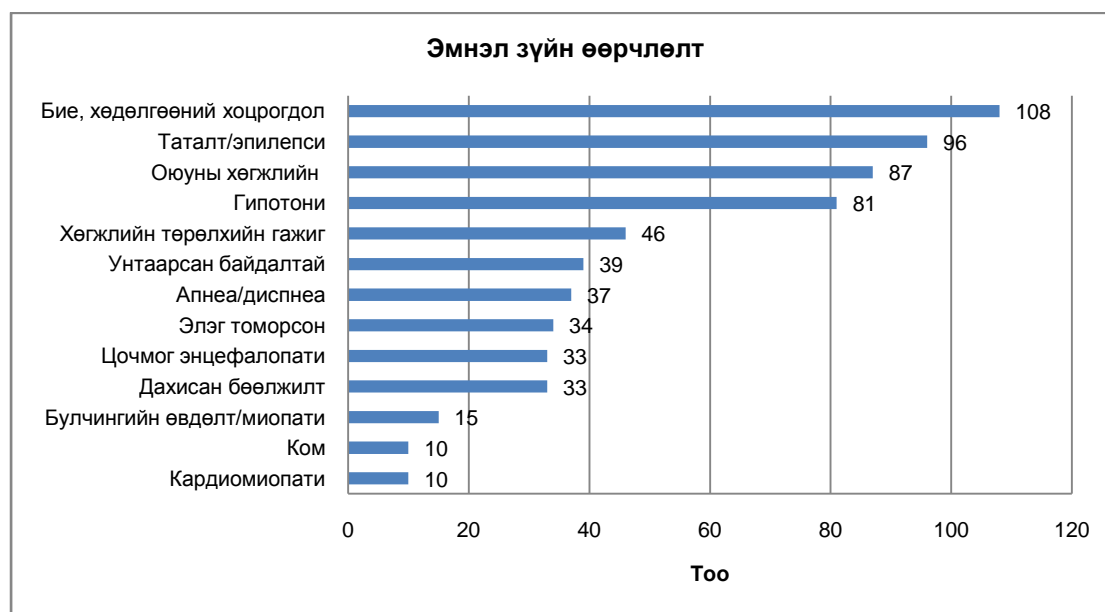
Мутац илрүүлэх шинжилгээ

Өвчтөн ба өвчтөний эцэг эхийн захын цусны цагаан эсээс QIAamp DNA Micro Kit багц цомгийг ашиглан (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) геномын ДНХ-ийг ялган авсан. Фенилаланин гидроксилаз (PAH) гений 13 экзон тус бүрт 13 хос праймер ашиглан полимеразын гинжин урвалыг хийж гүйцэтгэсэн. Полимеразын гинжин урвалаар олшруулсан Фенилаланин гидроксилаз (PAH) гений фрагментуудын нуклеотидын дарааллыг ABI PRISM 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems) багаж ашиглан тодорхойлсон.

Судалгааны үр дүн

Судалгаанд хамрагдагсдын эмнэл зүйн шинж тэмдгүүд нь хөгжлийн хоцрогдол 108, таталт 96, сэтгэцийн хоцрогдол 87, гипотони 81, хөгжлийн төрөлхийн гажиг 46, унтаарсан байдал 39, апнеа/диспнеа 37, элэг томорсон 34, энцефалопати 33, дахисан бөөлжилт 33, булчингийн өвдөлт 15, ком сома, кардиомиопати 10 тус тус байлаа (Зураг 1).

Зураг 1.



Шээсний органик хүчлийн шинжилгээний үр дүн: 139 хүүхдийн шээсэнд эмгэг өөрчлөлт илрээгүй ба бусад хүүхдэд дараах өөрчлөлт давхардсан байдлаар илэрсэн. Үүнд: таталтын эсрэг эм ууж байсан асуумж бүхий 31 өвчтөнд вальпроат ба түүний задралын бүтээгдэхүүн, 17 өвчтөнд кетозгүй дикарбоксилат, 14 өвчтөнд тирозилури, 12 өвчтөнд кетоз, 4 өвчтөнд лактат ба пируват, 3 өвчтөнд глицерол ба метилмалонат, 2 өвчтөнд фенилацетат ба фениллактат тус тус илэрсэн (Хүснэгт 1).

Шээсний шинжилгээнд кетозгүй дикарбоксилат, тирозилури, метилмалонат, фенилацетат, фениллактат зэрэг өөрчлөлт илэрсэн 38 өвчтөнд оношийг баталгаажуулах, митохондрийн өөхний хүчлийн солилцооны эмгэгийг үгүйсгэх зорилгоор цусанд амин хүчил, ацилкарнитиныг тодорхойлох шинжилгээ хийсэн. 2 өвчтөнд фенилкетонури өвчнийг баталсан ба тирозилури илэрсэн 1 өвчтөнд

цитруллинеми өвчнийг сэжиглэх өөрчлөлт илэрсэн. Шээсэнд метилмалонат илэрсэн өвчтөнүүдэд ацилкарнитины хэмжээ хэвийн түвшинд тодорхойлогдсон. Кетозгүй дикарбоксилат өөрчлөлт бүхий өвчтөнүүдэд митохондрийн өөхний хүчлийн солилцооны өвчин илэрсэнгүй.

Хүснэгт 1. Хийн хроматограф масс спектрометр шинжилгээний өөрчлөлт

Өөрчлөлт/эмгэг	Органик хүчлийн шинжилгээний өөрчлөлт /GCMS	Тоо	Сэжиглэх эмгэг
1 Вальпроат задралын бүтээгдэхүүн	Valproic-1, 2-Propyl-3-OH-pentanoic, 2-Propyl-3-OH-ketopentanoic, 2-Propyl-5-OH-pentanoic, 2-Propyl-hydroxyglutaric	31	Эмийн нөлөө
2 Кетозгүй дикарбоксилат ацидури	Adipic-2, Octenedioic-2, Suberic-2, Sebacic-2, Decadienedioic-2, 3-OH-octenedioic-3, 3-OH-suberic-3, 3-OH-Sebacic-3, 3-OH-dodecanedioic-3	17	Өөхний хүчлийн солилцооны эмгэг
3 Тирозилури	4-OH-phenylacetic, 4-OH-phenyllactic, 4-OH-phenylpyruvic-OX-2	14	Элэгний үйл ажиллагааны өөрчлөлт Цитрин дутагдал, Гомоцистинури
4 Кетоз	3-OH-butyric-2, Acetoacetic	12	Катаболизм
5 Лактатури	Lactic-2, Pyruvic-OX-2	4	Лактатацидеми Катаболизм
6 Метилмалонат ихэссэн	Methylmalonic-2	3	Метилмалонат ацидеми
7 Фенилкетонури	Phenylacetic-1, Phenyllactic-2	2	Фенилкетонури

Фенилкетонуритай 2 өвчтөний эмнэлзүйн өөрчлөлтийг нэгтгэн харуулбал:

Өвчтөн 1: 2 нас 9 сартай, эмэгтэй. Цусан төрлийн бус гэр бүлийн анхны хүүхэд. Жирэмсэн ба төрөлтийн явцад анхаарал татах зүйлгүй. Өвчтөн анх 9 сартайдаа таталтын улмаас харьяа эмнэлэгт хэвтэж, таталтын эсрэг депакин эмийг эмчийн заавраар ууж эхэлсэн. Хэдий тийм ч өвчтөний таталт хоорондын хугацаа ойртож, өвчин даамжирсан тул хордлогот энцефалопати оноштойгоор ЭХЭМҮТ-ийн Мэдрэлийн эмгэг

судлалын тасагт шилжиж ирсэн. Өвчтөн үе үе татах ба сэтгэц, хөдөлгөөн, хэл ярианы хоцрогдолтой байсан. Эмнэл зүйн үзлэгээр хүүхэд илэрхий гипопигментацитай ба хэдий эцэг эх нь ердийн бор арьс, хар үстэй ч өвчтөн алтлаг шар үс, цайвар цагаан арьстай байсан. Цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээ, биохимийн шинжилгээнд эмгэг өөрчлөлт үгүй. Хийн хроматограф масс спектрометрийн шинжилгээгээр шээсэнд фенилацетат (58.4%, RPA, (хэвийн үед илрэх ёсгүй), фениллактат (261.1%, RPA, (хэвийн үед илрэх ёсгүй), фенилпируват (379.4%, RPA, (хэвийн үед илрэх ёсгүй) илэрхий ихэссэн (Хүснэгт 2). Тандем масс спектрометрийн шинжилгээгээр цусанд фенилаланин ихэссэн(1015.9 нмол/мл; хэвийн хэмжээ < 100 нмол/мл), тирозинхарьцангуй бага (44.9 нмол/мл; хэвийн хэмжээ< 250 нмол/мл), фенилаланин ба тирозины харьцаа ихэссэн (22.6; хэвийн хэмжээ<2.5) өөрчлөлт илэрсэн. Гэр бүлд *PAH* генд мутаци илрүүлэх шинжилгээ хийсэн ба өвчтөнд эцгээс дамжсан p.R243Q (с.728 G>A), эхээс дамжсан p.V399V (с.1197 A>T)мутациуд илэрсэн (Зураг 2).

Хүснэгт 2: Өвчтөн 1-ийн шээсний органик хүчлийн шинжилгээний үр дүн

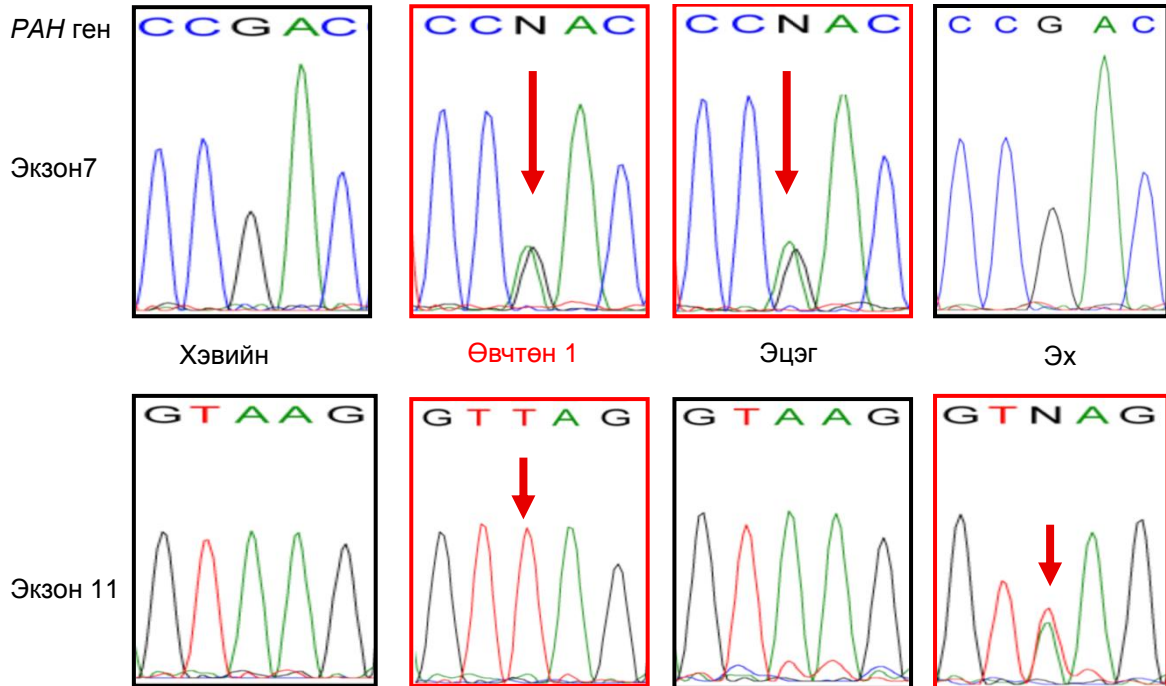
ID	Органик хүчил	Үр дүн (%)	Хэвийн	хэлбэлчэл	Фактор
1	Lactic-2	2.61	(0.80	0.00 - 4.70)	3.26
10	Valproic (VPA)-1	10.14	(0.00	0.00 - 0.00)	#DIV/0!
32	Phosphoric-3	353.99	(6.60	0.00 - 43.00)	53.63
37	Phenylacetic-1	58.40	*** (0.10	0.00 - 0.40)	584.00
39	Succinic-2	16.61	(32.70	6.50 - 65.80)	0.51
42	Uracil-2	0.39	(2.80	0.00 - 7.00)	0.14
49	2-Propyl-3-OH-pentanoic-2	1.92	(0.00	0.00 - 0.00)	#DIV/0!
51	Glutaric-2	1.24	(1.90	0.00 - 4.00)	0.65
59	3-Methylglutaconic-2	0.82	(1.10	0.00 - 4.20)	0.75
63	2-Propyl-5-OH-pentanoic-2	7.09	(0.10	0.00 - 1.60)	70.90
68	Adipic-2	4.76	(3.00	0.50 - 5.00)	1.59
74	2-Propyl-hydroxyglutaric-2	14.97	(0.00	0.00 - 0.00)	#DIV/0!
83	Phenyllactic-2	261.06	*** (0.30	0.00 - 4.90)	870.20
87	2-Ketoglutaric-OX-2 (1)	76.07	(26.10	3.00 - 102.90)	2.91
88	4-OH-benzoic-2	7.49	(3.80	0.00 - 7.80)	1.97
89	4-OH-phenylacetic	106.22	(27.10	8.60 - 73.20)	3.92
90	2-Ketoglutaric-OX-2 (2)	1.82	(3.50	0.30 - 21.30)	0.52
92	Phenylpyruvic-OX-2	379.40	*** (0.00	0.00 - 0.00)	#DIV/0!
93	N-Acetylaspartic-2	1.63	(1.50	0.00 - 3.70)	1.09
100	Aconitic-3	59.54	(64.70	15.10 - 86.10)	0.92
106	Isocitric-4	38.92	(22.90	8.30 - 29.00)	1.70
107	Citric-4	1095.25	(441.10	31.40 - 572.30)	2.48
109	Hippuric-1	72.57	(30.10	6.20 - 284.10)	2.41
115	Vanilmandelic-3 (VMA)	18.47	(46.60	11.70 - 84.60)	0.40
118	4-OH-phenyllactic-2	40.65	(1.80	0.00 - 7.00)	22.58
119	4-OH-phenylpyruvic-OX-2	8.08	(0.20	0.00 - 0.90)	40.40

133	Tetracosane (C24)	30.68	(0.00	0.00	-	0.00)	#DIV/0!
134	IS-2 (tropic acid)	33.72	(0.00	0.00	-	0.00)	#DIV/0!

No . Сэжиглэх өвчин
 37 Фенилкетонури
 25 Тирозилури
 32 Вальпроат хүчил эмчилгээ

Зураг 2. Өвчтөн 1-ийн генетик шинжилгээний үр дүн

p.R243Q Arg243Gln (CGA→CAA) Сонгомол фенилкетонури



p.V399V, Val399Val (GTA>GTT) Сонгомол фенилкетонури

Өвчтөн 2: Эрүүл эхээс төрсөн, 3 нас 10 сартай, охин. Өвчтөн сэтгэц хөдөлгөөний хоцрогдол, гипотони, чихний дэлбэнгийн гаж хөгжил, артерийн цорго битүүрээгүй, зан төрхийн өөрчлөлттэй. Арьс, үсний нөсөөжилтөнд илэрхий өөрчлөлтгүй. Цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээ, биохимийн шинжилгээнд эмгэг өөрчлөлт үгүй. Хийн хроматограф масс спектрометрийн шинжилгээгээр шээсэнд фенилацетат (6.21%, RPA, (хэвийн үед илрэх ёсгүй), фениллактат (6.19%, RPA, (хэвийн үед илрэх ёсгүй) бага зэрэг ихэссэн (Хүснэгт 3). Тандем масс спектрометрийн шинжилгээгээр цусанд фенилаланин бага зэрэг ихэссэн (654.5 нмол/мл; хэвийн хэмжээ < 100 нмол/мл), тирозин харьцангуй бага (59.6 нмол/мл; хэвийн хэмжээ < 250 нмол/мл), фенилаланин ба тирозины харьцаа ихэссэн (10.97; хэвийн хэмжээ <2.5) зэрэг өөрчлөлт илэрсэн. Өвчтөнд

РАН генд р.У356Х (с.1068 С>А) ба р.А403V (с.1208 С>Т) хавсарсан гетерозигот мутациуд илэрсэн ба эхэд хийсэн шинжилгээгээр р.А403V (с.1208 С>Т) гетерозигот мутаци тодорхойлогдсон (Зураг 3). Эцгээс нь ДНХ-ийн дээж авах боломжгүй байсан.

Хүснэгт 3: Өвчтөн 2-ын шээсний органик хүчлийн шинжилгээ

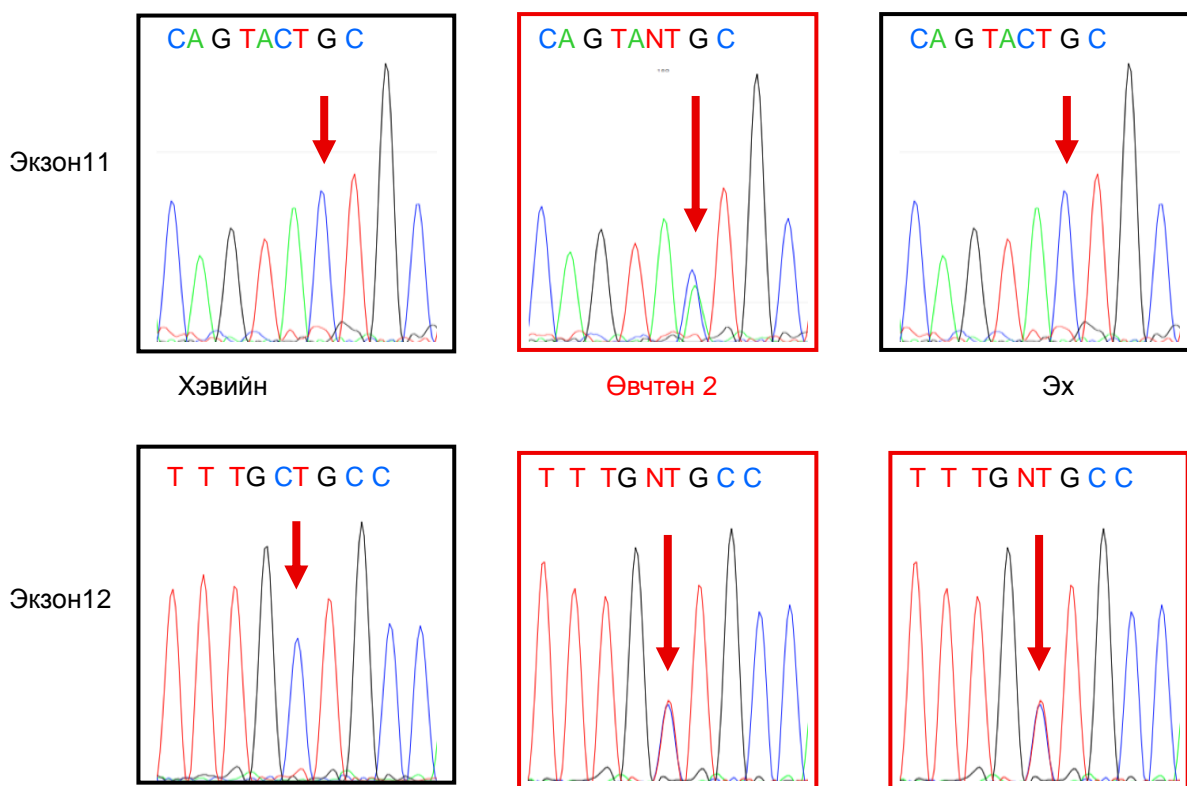
ID	Органик хүчил	Үр дүн (%)	Хэвийн	хэлбэлзэл	Фактор
1	Lactic-2	3.27	(0.80	0.00 - 4.70)	4.09
4	Glycolic-2	7.86	(0.70	0.00 - 2.20)	11.23
7	Glyoxylic—OX-2	3.84	(1.20	0.00 - 6.10)	3.20
9	Pyruvic-OX-2	3.49	(4.50	0.00 - 24.10)	0.78
12	3-OH-isobutyric-2	5.04	(2.50	0.00 - 9.00)	2.02
16	3-OH-isovaleric-2	1.64	(0.80	0.00 - 2.30)	2.05
20	Urea-2	293.2	(376.1	104.6 - 763.0)	0.78
26	Benzoic-1	1.70	(4.40	0.00 - 18.70)	0.39
32	Phosphoric-3	5.89	(6.60	0.00 - 43.00)	0.89
34	Ethylmalonic-2	1.50	(0.90	0.00 - 6.20)	1.67
37	Phenylacetic-1	6.21 *	(0.10	0.00 - 0.40)	62.10
39	Succinic-2	7.56	(32.70	6.50 - 65.80)	0.23
51	Glutaric-2	1.14	(1.90	0.00 - 4.00)	0.60
57	2-Deoxyteronic	2.53	(2.40	0.00 - 6.30)	1.05
70	2-hexenedioic-2	1.83	(1.00	0.00 - 16.40)	1.83
81	2-OH-glutaric-3	1.28	(2.30	0.60 - 5.90)	0.56
83	Phenyllactic-2	6.19 *	(0.30	0.00 - 4.90)	20.63
84	Pimelic-2	1.74	(3.00	0.00 - 9.30)	0.58
88	4-OH-benzoic-2	5.19	(3.80	0.00 - 7.80)	1.37
89	4-OH-phenylacetic	85.95	(27.10	8.60 - 73.20)	3.17
100	Aconitic-3	37.99	(64.70	15.10 - 86.10)	0.59
102	Vanillic-2	1.72	(0.90	0.00 - 0.00)	1.91
103	Homovanillic-2 (HVA)	8.48	(16.30	5.80 - 24.90)	0.52
105	Hippuric-2	4.71	(2.20	0.00 - 11.70)	2.14
106	Isocitric-4	13.54	(22.90	8.30 - 29.00)	0.59
107	Citric-4	37.48	(441.1	31.40 - 572.3)	0.08
109	Hippuric-1	83.47	(30.10	6.20 - 284.1)	2.77
115	Vanilmandelic-3 (VMA)	28.92	(46.60	11.70 - 84.60)	0.62
117	Decadienedionic-2	0.38	(0.70	0.00 - 2.30)	0.54
118	4-OH-phenyllactic-2	63.66	(1.80	0.00 - 7.00)	35.37
129	Uric-4	3.89	(2.60	0.00 - 7.20)	1.50
133	Tetracosane (C24)	51.90	(0.00	0.00 - 0.00)	#DIV/0!
134	IS-2 (tropic acid)	217.6 2	(0.00	0.00 - 0.00)	#DIV/0!

No. Сэжиглэх өвчин

37 Фенилкетонури

Зураг 3. Өвчтөн 2-ын генетик шинжилгээний үр дүн

Tyr356Ter (TAC > TAA) Сонгомол фенилкетонури



Ala403Val (GCT > GTT: Хөнгөн хэлбэрийн гиперфенилаланинеми

Хэлцэмж

Эрсдэлтэй бүлэгт хийгдсэн бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэгүүдийг илрүүлэх судалгаагаар эдгээр өвчний тохиолдол нь Вьетнамд 1:11, Энэтхэгт 1:19, Хятадад 1:54, Японд 1:66 байсан [4, 8, 11, 19, 20], ба фенилкетонури, лейциноз, гомоцистеинури, метилмалонат ацидеми, пропионат ацидеми зэрэг өвчнүүд зонхилж байсан. Бидний судалгаагаар эрсдэл бүхий 223 өвчтөн хамрагдсанаас 2 өвчтөнд фенилкетонури оношлогдсон ба 1 өвчтөнд цитруллинэми 2-р хэлбэрийн сэжигтэй тохиолдол илэрсэн нь эрсдэлтэй бүлэгт хийгдсэн илрүүлэг шинжилгээнд фенилкетонури өвчний тохиолдол 1:112, бодисын солилцооны өвчний тохиолдол 1:72 байгааг илтгэж байна. Хэдийгээр уг судалгаанд хамрагдагсдын тоо цөөн боловч бусад улсын судалгаатай адил фенилкетонури өвчин зонхилон тохиолдож байлаа. Судалгаагаар

илэрсэн фенилкетонури өвчний тохиолдлууд нь масс спектрометр ба молекул генетикийн шинжилгээгээр оношлогдсон Монгол улсын анхны тохиолдлууд ба фенилкетонури оношлогдсон 2 тохиолдол хоёул хэдийн бие, сэтгэц, хөдөлгөөний хөгжлийн хоцрогдолтой байгаа нь бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэгийг илрүүлэх шинжилгээнд хөгжлийн хоцрогдолтой хүүхдүүдийг хамруулж байх, цаашлаад Монгол улсад нярайн бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэгийг илрүүлэххөтөлбөрийг эрчимтэй нэвтрүүлэх, тухайн өвчнүүдэд тохирсон оношилгоо, эмчилгээ, хяналтын тусгай удирдамж гаргах шаардлага байгааг харуулж байна. Фенилкетонури ба бусад амин хүчлийн солилцооны өвчнүүдийг шинж тэмдэг илрэхээс өмнө эрт нярай үед илрүүлж, урьдчилан сэргийлэх дэглэм эмчилгээ хийх нь мэдрэл танин мэдэхүйн өөрчлөлтөөс сэргийлэх ач холбогдолтой[21].

Фенилкетонури өвчний эмнэлзүйн олон янз байдал нь тухайн өвчний молекул генетик дэх өөрчлөлтүүдтэй холбоотой бөгөөд Хүний генийн мутацийн санд фенилаланин гидроксилаз (*PAH*) ген дээр 700 гаруй мутаци бүртгэгдсэн байна. Бидний судалгаагаар оношлогдсон 2 өвчтөний *PAH* ген дээр 4 төрлийн мутаци (p.R243Q, p.Y356X, p.V399V, A403V) тодорхойлогдсон бөгөөд p.R243Q, p.Y356X, p.V399V мутациуд өмнө нь БНХАУ, БНСУ, Япон зэрэг Азийн орнуудын сонгомол хэлбэрийн фенилкетонури өвчтэй өвчтөнүүдэд тодорхойлогдсон[22-25] бол A403V мутаци нь Европчууд дунд элбэг тохиолддог ба хөнгөн хэлбэрийн гиперфенилаланинемиг нөхцөлдүүлж байсан [26, 27]. V399V мутаци нь полиморфизм хэлбэртэй харагдаж байгаа хэдий ч транскрипцын үйл явцад нөлөөлсөнөөс хэвийн бус мэдээллийн PHX бий болж өвчин үүсэхэд нөлөөлдөг болох нь өмнөх судалгаануудаар батлагдсан[28].

Өмнөх судалгаануудад Y356X мутаци нь сонгодог ба хөнгөн хэлбэрийн фенилкетонури өвчнийг [24], A403V мутаци нь хөнгөн хэлбэрийн гиперфенилаланинеми өвчнийг нөхцөлдүүлдэг [27] болох нь мэдээлэгдсэн. Бидний судалгаагаар оношлогдсон өвчтөнд Y356X, A403V хавсарсан гетерозигот мутаци илэрсэн ба уг хавсарсан генотип нь эмнэлзүйд сэтгэц хөдөлгөөний хөнгөн хэлбэрийн хоцрогдол, шээсний органик хүчлийн шинжилгээнд фенилацетат ба фениллактат хүчлийн бага зэргийн илрэл, цусны амин хүчлийн шинжилгээнд дунд зэргийн

ихсэлт зэрэг хөнгөн хэлбэрийн фенилкетонури өвчний фенотипыг нөхцөлдүүлж байсан. p.R243Q, p.V399V хавсарсан мутаци бүхий өвчтөний хувьд генотип ба фенотипын хувьд сонгомол хэлбэрийн фенилкетонури өвчнийг нөхцөлдүүлж байгаа нь өмнө тэмдэглэгдсэн гадны өвчтөнүүдийнхтэй адил байсан. Уг судалгаагаар илэрсэн фенилкетонури өвчтэй хүүхдүүд тухайн гэр бүлийнхээ анхны хүүхэд байсан ба оношийг масс спектрометр ба молекул генетикийн шинжилгээгээр баталгаажуулснаар гэр бүл төлөвлөлт хийх, дараагийн хүүхдэд тухайн бодисын солилцооны өвчний эрсдэлийг тодорхойлох зэрэг удамзүйн зөвөлгөө өгөх, пренатал оношилгоо хийх боломжтой болсон.

Дүгнэлт

1. Хийн хроматограф масс спектрометрийн шинжилгээг ашиглан бодисын солилцооны төрөлхийн зарим эмгэгийг илрүүлэх зорилгоор эрсдэлтэй бүлэгт хийгдсэн илрүүлэг шинжилгээнд амин хүчлийн солилцооны төрөлхийн эмгэг болох фенилкетонури өвчний тохиолдол 1:112 байгаа нь адил төстэй судалгааны үр дүнтэй харьцуулахад тохиолдлын тоо бага хэдий ч зонхилох өвчний хэлбэр нь адил байлаа.
2. Хийн хроматограф масс спектрометрийн шинжилгээгээр оношлогдсон фенилкетонури өвчний 2 тохиолдолд мутаци илрүүлэх шинжилгээ хийж оношийг баталгаажуулсан ба 4 төрлийн өвчин үүсгэгч мутаци илэрсэн нь бүгд Ази ба Европ өвчтөнүүдэд өмнө бүртгэгдсэн мутациуд байлаа.
3. Фенилкетонуритай өвчтөний эмнэл зүй ба удам зүйн хоорондын хамаарлыг харьцуулж үзэхэд өмнө бүртгэгдсэн сонгодог ба хөнгөн хэлбэрийн фенилкетонури өвчний фенотиптэй тухайн өвчтөний мутаци өөрчлөлтийн хэлбэр (генотипийн хэлбэр) нь дүйж байлаа.
4. Судалгаагаар илэрсэн фенилкетонуритай өвчтөнүүд нь масс спектрометр ба молекул генетикийн шинжилгээгээр оношийг баталгаажуулсан Монгол дахь анхны тохиолдол ба өвчтөнүүд хэдийн сэтгэц хөдөлгөөний хоцрогдолд хүрсэн байгаа нь бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэгийг илрүүлэх нярайн илрүүлгийн хөтөлбөрийг хэрэгжүүлж эхлэх нь чухал байгааг харууллаа.

**Бодисын солилцооны төрөлхийн зарим эмгэгийг илрүүлэх,
оношлох**

**Бодисын солилцооны төрөлхийн зарим эмгэгийг хийн
хроматограф масс спектрометрийн аргаар илрүүлэх, оношлох
удирдамж**

**Бодисын солилцооны төрөлхийн зарим эмгэгийг хийн
хроматограф масс спектрометрийн аргаар илрүүлэх, оношлох
удирдамж**

Үндэслэл

Хүүхдийн эндэгдлийн шалтгаанд бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэгүүд тодорхой байр эзэлж байдаг. Бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэгүүдийг эрт илрүүлж, зөв оношилж, эмчилгээний зохистой удирдамж гаргах нь манай оронд тохиолдож байгаа хүүхдийн эндэгдлийг тодорхой хувиар бууруулах, эмгэгээс үүсэж болох хожуу үеийн үлдэц, хөгжлийн бэрхшээлээс сэргийлэх ач холбогдолтой. Иймээс зонхилон тохиолдох бодисын солилцооны эмгэгийг эрт илрүүлэх, нярайн эндэгдлийг бууруулах зорилгоор олон оронд нярайн скринингийн хөтөлбөрийг хэрэгжүүлж байна.

Бодисын солилцооны төрөлхийн эмгэг нь бие махбод дахь чухал үүрэг бүхий ферментийг хариуцсан ихэвчлэн нэг гений гажгаар үүсгэгддэг эмгэг. Энэ эмгэгийн үедбие махбодод бодисын солилцооны завсрын хорт бодис ихээр хуримтлагдсанаас эсвэл бие махбодод чухал хэрэгцээтэй бодисууд дутагдсанаас эмнэлзүйн шинж тэмдгүүд илэрдэг. Өвчний нийт тохиолдол улс орон бүрт харилцан адилгүй байдаг ба Азийн орнуудад хийсэн судалгаагаар нийт амьд төрөлтөнд тохиолдох тоо 1:2000-9000 байна. Эх барихын үеийн гэмтэл, төрөлхийн хөгжлийн гажиг, хромосомын эмгэг гэх мэт мэдэгдэхүйц шалтгаангүйгээр өсөлт хөгжлийн доройтол, хоцрогдол, оюунухааны хомсдол, энцефалопати, уналт, таталт, зүрхний ба бусад төрлийн булчингийн эмгэг, элэг дэлүү томролт, бодисын солилцооны хүчилшил, цусан дахь чихрийн багасалт, аммон, кетон биеийн ихсэлт гэх мэт эмнэл зүйн шинж тэмдэг илэрсэн буюу өндөр эрсдэлтэй бүлэгт хийгдсэн Азийн орнуудын судалгаагаар эдгээр бүлэг өвчнүүд Энэтхэгт 1:19, Хятадад 1:54, Японд 1:66 тохиолдсон байна[2-11]. Үүнд фенилкетонури, лейциноз (MSUD), гомоцистинури гэх мэт амин хүчлийн солилцооны эмгэгүүд, метилмалонат ацидеми, пропионат ацидеми, 1-р хэлбэрийн глутарат ацидеми гэх мэт органик хүчлийн

солилцооны эмгэгүүд зонхилон тохиолдсон байна. Хөгжсөн орнуудад эдгээр эмгэгийг оролцуулаад нийт 20 гаруй нэр төрлийн органик, амин хүчлийн солилцооны эмгэгүүдийг хийн хроматограф масс спектрометрийн шинжилгээгээр шээсэн дэх органик хүчлийг тодорхойлонилрүүлж байгаа ба энэ нь нэг сорьцноос, нэг шинжилгээний аргаар бодисын солилцооны олон нэр төрлийн эмгэгийг зэрэг оношлох боломж бүхий инвазив бус арга юм.

П.Жамъян нарын судалгаагаар 223 өвчтөнд Фенилкетонури өвчний 2 тохиолдол масс спектрометрийн шинжилгээгээр оношлогдсон ба удамзүйн шинжилгээгээр батлагдсан. Энэ нь бусад орныхтой төстэй байна. [11]

Энэ удирдамж нь ЭХЭМҮТ-ийн Анагаахын удамзүйн лабораторид Хийн хроматограф масс спектрометрийн аппарат ашиглан тодорхой шинж тэмдэг бүхий өвчтөнүүдэд төрөлхийн амин хүчил, органик хүчил, өөхний хүчлийн солилцооны эмгэгүүдийг илрүүлэх зорилгоор ашиглагдана.

Шинжилгээнд хамруулах заалт

Шалтгаан тодорхойгүй, сэтгэц, хөдөлгөөний гүнзгий хоцрогдол, хордлогот энцефалопати, бодисын солилцооны хүчилшил, гипераммонеми, олон дахисан гүнзгий гипогликеми, кетоз зэрэг эмнэлзүй, лабораторийн хавсарсан өөрчлөлтөөс 3 ба түүнээс олон илэрсэн эсвэл эмнэлзүйн шинж тэмдгээр бодисын солилцооны эмгэгүүдийг сэжиглэж байгаа тохиолдолд шинжилгээнд хамруулна. Бодисын солилцооны эмгэгийн оношилгоонд дээж авах хуудсыг заавал бөглөнө (Хавсралт 2).

**Хийн хроматограф масс спектрометрийн шинжилгээ ашиглан
шээсний органик хүчлийг тодорхойлох ажиллагааны заавар**

Дагаж мөрдөх ажилтан:

Албан тушаал	Лаборант, их эмч
Хэрэглэгч	Лаборант, техникч нар
Хянаж баталгаажуулах	Лабораторийн эмч, тасгийн эрхлэгч

Эрх, Хязгаарлалт: Эх хүүхдийн эрүүл мэндийн үндэсний төвийн Анагаах ухааны удамзүйн лабораторид мөрдөгдөнө.

Шинжилгээний зорилго: Дараах амин хүчил, органик хүчил, өөхний хүчлийн солилцооны эмгэгүүдийг оношлох зорилготой.

Амин хүчлийн солилцоо

1. Фенилкетонури (E70.0) #261600
2. Лейциноз (E71.0) #248600
3. Гомоцистинури (E72.1) #236200

Органик хүчлийн солилцоо

4. Пропионат ацидеми (E71.1) #606054
5. Метилмалонат ацидеми (E71.1) #251100
6. Глутарат ацидеми 1-р хэлбэр (E72.3) #231670
7. Изовалерат ацидеми (E71.1) #243500
8. 2-ОН-глутарат ацидеми #236792
9. 3-ОН-3-метилглутарат ацидеми #246450
10. 3-метилглутаконат ацидеми #302060
11. Мультикарбоксилазын дутагдал #253270
12. 3-МСС дутагдал #210200
13. 3-кетотиолазын дутагдал #203750

Өөхний хүчлийн солилцоо

14. Глутарат ацидеми 2-р хэлбэр #231680
15. Дунд гинжит ацил-КоА дегидрогеназын дутагдал #201450
16. Богино гинжит ацил-КоА дегидрогеназын дутагдал #201470

Бусад

17. 5-оксопролинеми #266130
18. Алкаптонури (E70.2) #203500

19. ОСТ дутагдал #311250
20. Зеллвегер хам шинж (Q87.8) #214100
21. Канаваны өвчин (E75.2) #271900
22. Лактат ацидеми (E73.0) #312170
23. Дикарбоксилат ацидури

Шинжилгээний зарчим: Үйлчлүүлэгчийн шээсэнд органик хүчлүүд эмгэгээр илрэх ба ихсэх нь бодисын солилцооны төрөлхийн зарим эмгэгийг заадаг.

Шээсэнд агуулагдах органик хүчлүүдийг шээсний креатининтай харьцуулан тооцоолох ба шинжилгээнд хэрэглэгдэх шээсний хэмжээг дээж тус бүрд 0.2 мг/дл креатинин агуулж байхаар тооцоолж хэрэглэнэ. Шээсэн дэх органик хүчлүүдийг органик бус агууламжаас цэвэрлэхийн тулд органик шингэнд (этилацетат) хандална. Шээсэнд агуулагдах альдегидын бүлгийг исэлдүүлэн органик хүчилд шилжүүлснээр хийн хроматограф масс спектрометрийн шинжилгээгээр шинжлэх боломжийг олгоно. Шинжилгээнд гептадеканы хүчлийг дотоод хяналт болгон ашиглах ба шээсэнд агуулагдаж буй органик хүчлийн хэмжээг дотоод хяналтад харьцуулсан пик талбайгхувиар илэрхийлсэн нэгжээр хэмжинэ.

Сорьцын төрөл, хэмжээ:Өглөөний өлөн үеийн шээс 15-30 мл хэмжээтэйг цуглуулна. Сорьцыг авсан даруйд лабораторид 1 цагийн дотор хүргүүлнэ, эсвэл лабораторид илгээх хүртлээ -20°C-д хөлдөөнө.

Сорьц авах сав:15 мл-ийн ариун сав

Хадгалах, тээвэрлэх заавар:Хөлдөөсөн сорьцоо харанхуй нөхцөлд хуурай мөсөн дээр хөлдүү хэвээр нь тээвэрлэнэ.

Хэрэглэгдэх багаж, тоног, төхөөрөмж:

1. Хийн хроматограф масс спектрометрийн аппарат
2. Сорох шүүгээ
3. Ууршуулан, өтгөрүүлэгч (концентратор)
4. Холигч

5. Хөргүүртэй хурилдуур (центрифуг)
6. Халаагч блок
7. Электрон жин
8. Бичил холигч (Микромиксер)
9. Бичил дусаагуур (Микропипетик) 100 мкл, 1000 мкл

Хэрэглэгдэх шилэн сав суулга, бусад:

1. Хуванцар хуруу шил, 15 мл, эрэгддэг тагтай
2. Шилэн хуруу шил, 15 мл, эрэгддэг тагтай
3. Шилэн хуруу шил, 15мм х 150мм
4. Шилэн хуруу шиль, 50 мл, бөөрөнхий ёроолтой, эргэддэг тагтай
5. 1.8 мл бортого (таславч бүхий эргэддэг тагтай) - 2
6. Микроинсерт -1
7. Пастеурын шилэн гуурс - 1
8. Шилэн цилиндр, мензурк

Хэрэглэгдэх урвалж, хадгалалт:

1. Уреаза (Urease): 2 – 8°C хэмд хөргөгчинд хадгална.
2. Гептадеканы хүчил: 2 – 8°C хэмд хөргөгчинд хадгална.
3. Тетракосан (Tetracosane): 2 – 8°C хэмд хөргөгчинд хадгална.
4. 3-гидрокси-2-фенилпропионы хүчил (DL-Tropic acid): 2 – 8°C хэмд хөргөгчинд хадгална.
5. Гидроксилламин гидрохлорид (Hydroxylammonium chloride (5%)): 2 – 8°C хэмд хөргөгчинд хадгална.
6. N,O-Bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide (BSTFA with 1% TMCS) (>99.9%): 18 – 25°C өрөөний хэмд хадгална.
7. Натрийн сульфат (Sodium sulfate anhydrous, (>99%)): 18 – 25°C өрөөний хэмд хадгална.
8. Натрийн гидроксид (Sodium hydroxide, 2.5N): 2 – 8°C хэмд хөргөгчинд хадгална.
9. Гидрохлорид (Hydrochloric acid, HCl 6N): 2 – 8°C хэмд хөргөгчинд хадгална.
10. Этилацетат (Ethyl Acetate, >99.9%): 18 – 25°C өрөөний хэмд хадгална.

11. 2,4,6-Тринитрофенол (2,4,6-Trinitrophenol, Picric acid)

12. Давхар нэрсэн ус: 18 – 25°C өрөөний хэмд хадгална.

Ажлын уусмалын бэлтгэл

I. Натрийн гидроксидын 2.5N-ын уусмал бэлтгэх

Хэрэглэгдэх зүйлс:

-Тагтай шилэн сав (500 мл)

-Шилэн колбо (500 мл)

-Шилэн цилиндр (500 мл)

-Литмусын цаас

1. 500 мл-ын хэмжигч цилиндр ашиглан 500 мл нэрмэл ус тасалж авна.
2. Натрийн гидроксидын нунтгаас 50 гр-ыг хэмжиж авна.
3. Хэмжиж авсан нэрмэл ус ба натрийн гидроксидыг колбонд аажуухан хольж хийгээд соронзон хутгагчаар бүрэн уустал хутгана.
4. Уусмалыг тагтай шилэн саванд хийн сайтар таглаад, нэр, өтгөрүүлгийн хэмжээ, найруулсан огноо, найруулсан хүний нэрийг гаргацтай бичиж шошгыг хадаад хөргөгчинд хадгална.
5. Хэрэглэхийн өмнө улаан литмусын цаас хөх болж хувирч байгаа эсэхийг шалгана.

II. Гидроксиламмоны хлоридын 5%-ийн уусмал бэлтгэх

Хэрэглэгдэх зүйлс:

-Тагтай шилэн сав (500 мл)

-Шилэн колбо (500 мл)

-Шилэн колбо (1000 мл)

-Шилэн цилиндр (500 мл)

-Литмусын цаас

1. 500 мл-ын хэмжигч цилиндр ашиглан 500 мл нэрмэл ус таслаж авна.
2. Гидроксиламмоны хлоридын нунтгаас 25 гр-ыг хэмжиж авна.
3. Хэмжиж авсан нэрмэл ус ба гидроксиламмоны хлоридыг 1000 мл-ын багтаамж бүхий колбонд аажуухан хольж хийгээд соронзон хутгагчаар бүрэн уустал хутгана.

4. Уусмалыг тагтай шилэн саванд хийн сайтар таглаад, нэр, өтгөрүүлгийн хэмжээ, найруулсан огноо, найруулсан хүний нэрийг гаргацтай бичиж шошгыг хадаад хөргөгчинд хадгална.
5. Хэрэглэхийн өмнө хөх литмусын цаас улаан болж хувирч байгаа эсэхийг шалгана.

III. Гидрохлоратын 6N-ийн уусмал бэлтгэх

Хэрэглэгдэх зүйлс:

-Тагтай шилэн сав (500 мл)

-Шилэн колбо (500 мл)

-Шилэн колбо (1000 мл)

-Шилэн цилиндр (500 мл)

-Литмусын цаас

1. Хэмжигч цилиндр ашиглан 250 мл нэрмэл ус хэмжин 1000 мл-ын колбонд хийнэ.
2. Гидрохлорат (37%)-ын уусмалаас 250 мл-ыг хэмжиж 1000 мл-ын колботой нэрмэл усан дээр маш аажуухан хийж, соронзон хутгагчаар сайтар хутгана.
3. Уусмалыг тагтай шилэн саванд хийн сайтар таглаад, нэр, өтгөрүүлгийн хэмжээ, найруулсан огноо, найруулсан хүний нэрийг гаргацтай бичиж шошгыг хадаад хөргөгчинд хадгална.
4. Хэрэглэхийн өмнө хөх литмусын цаас улаан болж хувирч байгаа эсэхийг шалгана.

IV. Уреаза (1нэгж/мкл) ажлын уусмал бэлтгэх

13 мл нэрмэл усан дээр 13000 нэгж уреаза нэмнэ. Хэрэв уреаза 133 нэгж/мг-аар савлагдсан бол 13 мл нэрмэл усан дээр 100 мг уреаза нэмнэ.

V. Тропик хүчлийн (1мг/мл) ажлын уусмал бэлтгэх

Хэрэглэгдэх зүйлс:

-Тагтай шилэн сав (100 мл)

-Шилэн колбо (100 мл)

-Шилэн цилиндр (100 мл)

1. Тропикийн хүчлийн нунтгаас 100 мг-ыг хэмжин 1000 мл-ын колбонд хийнэ.

2. Хэмжигч цилиндр ашиглан 250 мл нэрмэл ус таслаж аван 1000 мл-ын колботой тропикийн хүчил дээр нэмж соронзон хутгагчаар тропикийн хүчил бүрэн уустал сайтар хутгана.
3. Уусмалыг тагтай шилэн саванд хийн сайтар таглаад, нэр, өтгөрүүлгийн хэмжээ, найруулсан огноо, найруулсан хүний нэрийг гаргацтай бичиж шошгыг хадаад хөргөгчинд хадгална.

VI. Маргарины хүчил ба тетракосаны (0.5мг/мл) ажлын уусмал бэлтгэх
Хэрэглэгдэх зүйлс:

-Тагтай шилэн сав (100 мл)

-Шилэн колбо (100 мл)

-Шилэн цилиндр (100 мл)

1. Гептадеканы хүчил, тетракосанаас тус бүр 50 мг-ыг хэмжин 100 мл-ын колбонд хийнэ.
2. Хэмжигч цилиндр ашиглан 100 мл этилацетатыг хэмжиж 100 мл-ын колботой урвалж дээр нэмж уусгана.
3. Уусмалыг тагтай шилэн саванд хийн сайтар таглаад, нэр, өтгөрүүлгийн хэмжээ, найруулсан огноо, найруулсан хүний нэрийг гаргацтай бичиж шошгыг хадаад хөргөгчинд хадгална.

VII. Пикрик хүчлийн ажлын уусмал бэлтгэх

Хэрэглэгдэх зүйлс:

-Тагтай шилэн сав (100 мл)

-Шилэн колбо (100 мл)

-Шилэн цилиндр (100 мл)

1. Хэмжигч цилиндр ашиглан 100 мл нэрмэл ус таслаж аван 100 мл-ын колбонд хийнэ.
2. Пикрик хүчлээс 1.4 гр-ыг хэмжин 100 мл-ын колботой нэрмэл усан дээр хийн соронзон хутгагчаар бүрэн уустал хутгана.
3. Уусмалыг тагтай шилэн саванд хийн сайтар таглаад, нэр, өтгөрүүлгийн хэмжээ, найруулсан огноо, найруулсан хүний нэрийг гаргацтай бичиж шошгыг хадаад хөргөгчинд хадгална.

VIII. Шүлтлэг пикрик хүчлийн ажлын уусмал бэлтгэх

Хэрэглэгдэх зүйлс:

-Тагтай шилэн сав (500 мл)

-Шилэн колбо (500 мл)

-Шилэн цилиндр (100 мл)

1. Хэмжигч цилиндрээр 185 мл нэрмэл ус хэмжин 500 мл-ын колбонд хийнэ.
2. Шүлтлэг пикрик хүчлийн ханасан уусмалаас 100 мл, натрийн гидроксидын 2.5N-ын уусмалаас 10 мл-ыг хэмжин 500 мл-ын колботой нэрмэл усан дээр нэмж хийн соронзон хутгагчаар бүрэн уустал хутгана.
3. Уусмалыг тагтай шилэн саванд хийн сайтар таглаад, нэр, өтгөрүүлгийн хэмжээ, найруулсан огноо, найруулсан хүний нэрийг гаргацтай бичиж шошгыг хадаад хөргөгчинд хадгална.

Шээсний сорьцыг бэлтгэх

1. Шээсийг хүлээж авмагц 4°C, минутанд 3000 эргэлтийн хурдаар 10 минутын турш эргүүлнэ.
2. Хуванцар хуруу шилэн (10 мл) дээр нэр, дугаар бүхий шошго хадна.
3. Центрифугаар эргүүлсэн шээсний дээд шингэн хэсгийг урьдчилан бэлдсэн хуванцар хуруу шилэнд шилжүүлэн, тунадас бүхий үлдэгдлийг асгана.

Шээсэн дэх креатинины хэмжээг хэмжих

1. Шээсийг холигчоор сайтар холино.
2. 96 худаг бүхий тавганд шээс бүрээс 5мкл-ийг тус бүр 2 худагт хийнэ.
3. Нэрмэл ус, 0.25%, 0.5%, 1.0%-ийн креатинин тус бүрээс 5мкл-ийг тус бүр 2 худагт хийнэ.
4. Пикрат хүчил 300 мкл-ийг сорьц болон стандарт уусмал тус бүр дээр нэмнэ.
5. Сорьцыг 15 секундын турш бичил холигчоор сайтар холино.
6. Өрөөний хэмд 25 минутын турш байлгана.
7. Спектрофотометрээр ($\lambda=510 \text{ nm}$) хэмжинэ.

Хүснэгт 4. Шинжилгээнд хэрэглэгдэх шээс, дотоод стандарт ба нэрмэл усны хэмжээг тооцоолох

Креатинин (мг/дл)	Шээсний сорьц (мкл)	Дотоод стандарт (мкл)	Нэрмэл ус (мкл)
125	$160 \times 2 = 320$	40	1640
13.83	1450	40	510
3	2000	12 (20)	-
5	2000	20	960

Хэрэв креатинины хэмжээ 10мг/дл-ээс их бол

шээсний хэмжээ=20000/креатинины өтгөрүүлгийн хэмжээ

Дотоод стандарт=4 х креатинины өтгөрүүлгийн хэмжээ

Гэвч дотоод стандартын хэмжээ хамгийн ихдээ 40мкл, хамгийн багадаа 20мкл байна. Холимгийн нийт хэмжээ нь 2000 мкл байна.

Хэрэв креатинины хэмжээ 10 мг/дл-ээс бага бол шээсний хэмжээ 2000 мкл, дотоод стандартын хэмжээ 20 мкл байна.

Шээсний органик хүчлийг шингэнд хандлах арга:

1. 10 мл-ын эрэгддэг тагтай центрифугийн шилэн хуруу шилийг сорьцын тоогоор дугаарлаж, бэлдэнэ.
2. Бэлдсэн хуруу шилэнд 0.2 мг/дл креатинин агуулагдахаар тооцож шээсийг хийнэ.
3. Сорьц тус бүр дээр уреаза 20 мкл-ийг нэмнэ.
4. Хуруу шилийг эрэгдэж таглан, холигчоор сайтар холин, 37°C-д тохируулсан халаагчид байрлуулан 30 минутын турш байлгана.
5. Урьдчилан тооцсон хэмжээний тропатын хүчил (1мг/мл)-ийг сорьц бүр дээр нэмнэ.
6. Урьдчилан тооцсон хэмжээний дотоод хяналтыг (0.5 мг/мл гептадеканы хүчил ба тетракосаны холимог) сорьц бүр дээр нэмнэ.

7. Урьдчилан тооцсон хэмжээний нэрмэл усыг нэмэн холигчоор сайтар холино.
8. 5%-ийн гидроксиламмоны хлоридийг сэгсэрч хольсоны дараа сорьц бүр дээр 500 мкл-ийг нэмнэ.
9. 2.5 N-NaOH уусмалаас 400 мкл-ийг нэмнэ.
10. Хуруу шилийг эргэдэж таглан, холигчоор сайтар холин, ерөөний хэмд 60 минутын турш байлгана.
11. 6N-HCL (11.3N : DWL 1:1) уусмалаас 350 мкл-ийг нэмнэ.
Энэ үеийн дараа сорьцыг хөргөгчинд хадгалан, завсарлаж болно.
12. Этилацетатын уусмалаас 6 мл-ийг сорьцон дээр нэмж, 30 секундын турш холигчоор сайтар холино.
13. Сорьцыг 4°C-д, минутанд 3000 эргэлтийн хурдтайгаар 5 минутын турш эргүүлнэ.
14. Дээд этилацетат давхаргыг 50 мл-ын центрифугийн шилэн хуруу шилэнд шилжүүлнэ.
15. 12,13,14-р үе шатыг 1 удаа давтана.
16. 50 мл-ын центрифугийн шилэн хуруу шил дэх шингэн дээр Натрийн сульфатын нунтгаас 5 гр-ыг нэмж, хуруу шилийг эргэдэж таглан, холигчоор 30 секундын турш сайтар холино.
17. Сорьцыг 4°C-д, минутанд 3000 эргэлтийн хурдтайгаар 5 минутын турш эргүүлнэ.
18. Шингэний ялгарсан дээд хэсгийг аль болох бүгдийг 10 мл-ийн хуруу шилэнд шилжүүлэн хийнэ.
19. Хуруу шилтэй шингэнийг 60°C-д урьдчилан тохируулсан халаагчид байрлуулан азотын хийгээр үлээлгэн (Азотын хийн урсгал 2л/мин) шингэний хэмжээ 1.5 мл орчим болтол өтгөрүүлнэ (Ойролцоогоор 20 минут орчим).
20. Өтгөрүүлсэн уусмалыг 1.5 мл-ын шилэн бортгонд шилжүүлэн, 60°C-ын халаагчид байрлуулан азотын хийгээр бүрэн хаттал нь үлээлгэнэ.
21. Бүрэн хатсаны дараа шилэн бортгонд 1%-ийн триметилхлоросилан бүхий BSTFA уусмалыг 100 мкл-ыг нэмэн, 80°C-ын халаагчид байрлуулан, 30 минутын турш байлгана.

22. 30 минутын дараа хандлагдсан уусмалыг микроинсерт бүхий 1.5мл-ын шилэн бортгонд шилжүүлж хийн, тусгай таславч бүхий тагаар эргэдэж таглана.
23. Хийн хроматограф масс спектрометрийн багажаар шинжилнэ.
24. Масс спектрометрийн шинжилгээний үр дүн дээр үндэслэн дүгнэлт гаргана.

Хүснэгт 5. Бодисын солилцооны өвчнийг оношлох масс спектрометрийн алгоритм

	Өвчин	Байна	Байхгүй
1	Метилмалонат ацидеми	018 Метилмалонат-2	
2	Пропионат ацидеми	110 Метилцитрат-4 (1) 112 Метилцитрат-4 (2)	018 Метилмалонат-2 078 3-Метилкротонилглицин-1
3	3-кетотиолаз дутагдал	014 2-Метил-3-ОН-бутират-1-2	018 Метилмалонат-2 044 Пропионилглицин-1 055 Пропионилглицин-2 110 Метилцитрат-4 (1) 112 Метилцитрат-4 (2)
4	Изовалерат ацидеми	065 Изовалерилглицин-1	018 Метилмалонат-2 034 Этилмалонат-2 044 Пропионилглицин-1 055 Пропионилглицин-2 110 Метилцитрат-4 (1) 112 Метилцитрат-4 (2)
5	3-метилкротонил-КоА карбоксилаз дутагдал	078 3-Метилкротонилглицин-1 080 3-Метилкротонилглицин-2	044 Пропионилглицин-1 052 3-Метилглутаконат-2 053 3-Метилглутарат-2 055 Пропионилглицин-2 059 3-Метилглутаконат-2 110 Метилцитрат-4 (1) 112 Метилцитрат-4 (2)
6	Мультикарбоксилазын дутагдал	078 3-Метилкротонилглицин-1 080 3-Метилкротонилглицин-2 110 Метилцитрат-4 (1) 112 Метилцитрат-4 (2)	018 Метилмалонат-2
7	3-ОН-3-метилглутарат ацидеми	085 3-ОН-3-метилглутарат-3	011 3-ОН-бутират-2
8	3-метилглутаконат ацидеми	052 3-Метилглутаконат-2 059 3-Метилглутаконат-2 064 3-Метилглутаконат-2 098 3-Метилглутаконат-2	018 Метилмалонат-2 044 Пропионилглицин-1 055 Пропионилглицин-2 081 2-ОН-глутарат-3 110 Метилцитрат-4 (1) 112 Метилцитрат-4 (2)
9	Глутарат ацидеми 1-р хэлбэр	051 Глутарат-2 081 3-ОН-глутарат-3	018 Метилмалонат-2 044 Пропионилглицин-1 055 Пропионилглицин-2 065 Изовалерилглицин-1 110 Метилцитрат-4 (1) 112 Метилцитрат-4 (2)
10	Глутарат ацидеми 2-р хэлбэр	034 Этилмалонат-2 065 Изовалерилглицин-1 081 2-ОН-глутарат-3	018 Метилмалонат-2 044 Пропионилглицин-1 055 Пропионилглицин-2 110 Метилцитрат-4 (1) 112 Метилцитрат-4 (2)

11	3-ОН-изобутират ацидеми	012 3-ОН-изобутират-2	
12	5-оксопролинеми	071 5-оксопролин-2(пироглутамат)	
13	2-ОН-глутарат ацидеми	081 2-ОН-глутарат-3	034 Этилмалонат-2 065 Изовалерилглицин-1 069 Изовалерилглицин-2
14	4-ОН-бутират ацидеми	021 4-ОН-бутират-2	
15	Мевалонат ацидеми	046 Мевалонолактон-2 047 Мевалонолактон-1	
16	Глицеролеми	031 Глицерол-3	
17	Оксалат ацидеми	004 Гликолат-2 005 Оксалат-2	
18	Алкаптонури	108 Гомоментисат-3	
19	Шүвтрийн солилцооны өвчин	042 Урацил-2 101 Оротат-3	
20	Оротат ацидури	101 Оротат-3	
21	Лейциноз (Maple syrup urine disease)	013 2-ОН-изовалерат-2 017 2-Кето-изовалерат-ОХ-2 022 2-ОН-изокапроат-2 035 2-Кето-изокапроат-ОХ-2	
22	Тирозинеми 1-р хэлбэр	061 Сукцинилацетон-ОХ-2(1)	
23	Лактат ацидеми	001 Лактат-2 009 Пируват-ОХ-2	
24	Кетоз	011 3-ОН-бутират-2 024 Ацетоацетат 027 Ацетеацетат-ОХ-2	
25	Дикарбоксилат ацидури	068 Адипат-2 097 Суберат-2 116 Себакат-2 127 Додеканедиоат-2	
26	3-ОН-дикарбоксилат ацидури	096 3-ОН-адипат-3 113 3-ОН-октенедиоат-3 125 3-ОН-себакат-3 131 3-ОН-додеканедиоат-3	
27	Зеллвегер хам шинж	118 4-ОН-фениллактат(PHPLA)-2 124 2-ОН-себакат-3 130 3,6-эпоксидодеканедиоат-2 132 3,6-эпокситетрадеканедиоат-2	
28	Канаваны өвчин	093 N-Ацетиласпартат-2	
29	Вальпроатын хүчлийн эмчилгээ	010 Вальпроат-1 049 2-Пропил-3-ОН-пентаноат-2 054 2-Пропил-3-кетопентаноат-2 063 2-Пропил-5-ОН-пентаноат-2 074 2-Пропил-гидроксиглутарат-2	
30	Фумаразын дутагдал	043 Фумарат-2 039 Сукцинат-2 001 Лактат-2	067 Малат-3
31	Дунд гинжит Ацил-КоА дегидрогеназын дутагдал	091 Гексаноилглицин-1 122 Суберилглицин-2	

32	Фенилкетонури	036 Фенилацетат-1 083 Фениллактат-2 092 Фенилпируват-ОХ-2	
----	---------------	---	--

Хүснэгт 6. Органик хүчлийн масс спектрометрийн үзүүлэлт

ID#	Органик хүчлийн нэр	Метилений нэгж	Илрэххугацаа	Q-ион	C-ион
1	лактат-2	1057	9.24	219	191
2	2-ОН-изобутират-2	1063	9.43	205	233
3	капроат-1	1067	9.55	173	132
4	гликолат-2	1070	9.65	205	177
5	глиоксилат-ох-2	1125	11.39	218	233
6	оксалат-2	1126	11.42	219	190
7	2-ОН-бутират-2	1126	11.42	205	233
8	3-ОН-пропионат-2	1142	11.93	177	219
9	пируват-ох-2	1149	12.15	232	247
10	валпроат-1	1150	12.18	201	174
11	3-ОН-бутират-2	1159	12.47	191	233
12	3-ОН-изобутират-2	1161	12.53	177	233
13	2-ОН-изовалерат-2	1167	12.72	219	247
14	2-метил-3-ОН-бутират-2	1202	13.83	247	218
15	малонат-2	1204	13.90	233	133
16	3-ОН-изовалерат-2	1212	14.16	247	205
17	2-кетоизовалерат-ох-2	1214	14.23	260	232
18	метилмалонат-2	1216	14.29	247	218
19	2-этил-3-ОН-пропионат-2	1232	14.82	247	177
20	уреа-2	1237	14.98	189	171
21	4-ОН-бутират-2	1238	15.02	204	233
22	2-ОН-изокапроат-2	1242	15.15	261	233
23	3-ОН-валерат-2	1242	15.15	233	247
24	ацетоацетат-2	1249	15.38	231	231
25	2-ОН-3-метилвалерат-2	1250	15.41	261	233
26	бензоат-1	1251	15.44	179	105
27	ацетоацетат-ох-2	1261	15.77	246	261
28	октаноат-1	1262	15.80	201	177
29	2-кето-3-метилвалерат-ох-2	1276	16.26	274	200
30	2-метил-3-ОН-валерат-2(1)	1276	16.26	203	115
31	глицерол-3	1278	16.33	205	218
32	фосфат-3	1279	16.36	299	314
36	ацетилглицин-1	1279	16.36	130	174
34	этилмалонат-2	1283	16.49	261	217
33	2-метил-3-ОН-валерат-2(2)	1284	16.53	203	115
35	2-кетоизокапроат-ох-2	1291	16.76	274	200
37	фенилацетат-1	1302	17.12	193	164

38	малеат-2	1306	17.25	245	170
39	сукцинат-2	1313	17.48	247	172
40	метилсукцинат-2	1327	17.94	261	217
41	глицерат-3	1339	18.33	292	307
42	фумарат-2	1345	18.53	143	245
43	урацил-2	1346	18.57	241	256
44	пропионилглицин-1	1359	18.99	188	159
45	ацетилглицин-2	1371	19.39	218	246
46	мевалонolakтон-1	1378	19.62	187	157
47	мевалонolakтон	1388	19.95	259	229
48	изобутирилглицин-1	1392	20.08	202	173
49	2-пропил-3-ОН-пентаноат-2 (VPA)	1393	20.11	275	289
50	месаконат-2	1399	20.31	259	184
51	глутарат-2	1403	20.43	261	158
52	3-метилглутаконат-2(1)	1417	20.85	273	183
53	3-метилглутарат-2	1426	21.13	275	247
54	2-пропил-3-кетопентаноат-2 (VPA)	1426	21.13	287	155
55	пропионилглицин-2	1428	21.19	260	232
56	изобутирилглицин-2	1430	21.25	274	100
57	2-деокситетронат-3	1439	21.52	233	321
58	бутирилглицин-1	1442	21.61	202	173
59	3-метилглутаконат-2(2)	1444	21.67	273	183
60	глутаконат-2	1448	21.79	259	230
61	сукцинилацетон-ох	1453	21.94	212	227
62	деканат-1	1457	22.06	229	145
63	2-пропил-5-ОН-пентаноат-2 (VPA)	1484	22.88	289	185
64	3-метилглутаконат-2(3)	1484	22.88	273	183
65	изовалерилглицин-1	1487	22.97	216	189
66	бутирилглицин-2	1492	23.12	274	289
67	малат-3	1496	23.24	335	233
68	адипат-2	1507	23.58	275	111
69	изовалерилглицин-2	1518	23.91	288	176
70	2-гексенедиаат-2	1522	24.03	273	288
71	5-оксопролин-2	1534	24.39	258	230
72	тиодигликолат-2	1537	24.48	204	294
73	3-метиладипат-2	1539	24.54	289	204
74	2-пропилглутарат-2 (VPA)	1551	24.91	303	259
75	7-ОН-октаноат-2	1551	24.91	289	260
76	5-ОН-метил-2-фураат-2	1556	25.06	271	197
77	тиглилглицин-2	1564	25.30	286	301
78	3-метилкротонилглицин-1	1564	25.30	214	229
79	тиглилглицин-1	1571	25.51	229	214
80	3-метилкротонилглицин-2	1578	25.72	286	184
81	3-ОН-глутарат-3	1583	25.88	247	349

82	2-ОН-глутарат-3	1582	25.85	349	203
83	фениллактат-2	1600	26.39	194	267
84	пимелат-2	1605	26.53	155	289
85	3-ОН-3-метилглутарат-3	1613	26.75	247	273
86	3-ОН-фенилацетат-2	1617	26.86	296	281
88	4-ОН-бензоат-2	1636	27.38	267	282
88	2-кетоглутарат-ох-3(1)	1637	27.40	362	377
89	4-ОН-фенилацетат-2	1647	27.68	296	281
90	2-кетоглутарат-ох-3(2)	1655	27.90	362	377
91	гексаноилглицин-2	1655	27.90	302	200
92	фенилпируват-ох-2	1662	28.09	308	147
93	N-ацетиласпартат-2	1665	28.17	202	304
94	2-ОН-адипат-3	1683	28.66	261	363
95	октенедиоат-2	1686	28.75	185	301
96	3-ОН-адипат-3	1691	28.88	363	247
97	суберат-2	1700	29.13	303	187
98	3-метилглутаконат-2(4)	1714	29.51	345	360
99	2-кетoadипат-ох-3	1724	29.79	302	258
100	аконитат-3	1754	30.61	229	375
101	оротат-3	1758	30.72	357	254
102	ваниллат-2	1775	31.19	312	297
103	гомованиллат-2	1782	31.38	326	311
104	азелат-2	1799	31.84	317	152
105	гиппурат-2	1819	32.34	323	308
106	изоцитрат-4	1839	32.84	245	465
107	цитрат-4	1839	32.84	273	465
108	гиппурат-1	1849	33.09	236	206
109	гоможентисат-3	1850	33.11	384	341
110	метилцитрат-4(1)	1862	33.41	389	479
111	3-(3-ОН-фенил)-3-ОН-пропионат-3	1864	33.46	280	398
112	метилцитрат-4	1871	33.63	389	479
113	3-ОН-октенедиоат-3	1879	33.83	233	389
114	3-ОН-суберат-3	1881	33.88	169	391
115	ванилманделат-3	1894	34.21	297	371
116	себакат-2	1896	34.26	331	215
117	декадиенедиоат-2	1905	34.48	342	327
118	4-ОН-фениллактат-3	1918	34.80	308	293
119	4-ОН-фенилпируват-ох-3	1954	35.70	396	179
120	2-ОН-гиппурат-3	1973	36.17	396	411
121	3-индол-ацетат-2	1984	36.44	202	319
122	суберилглицин-2	2026	37.43	360	229
123	палмитат-1	2046	37.88	313	269
124	2-ОН-себакат-3	2059	38.17	317	391
125	3-ОН-себакат-3	2074	38.51	303	233

126	2-ОН-гиппурат-2	2086	38.78	324	206
127	додеканедиоат-2	2092	38.92	359	243
128	N-ацетилтирозин-3	2119	39.53	308	424
129	шээсний хүчил-4	2127	39.71	456	441
130	3,6-эпоксидодеканедиоат-2	2171	40.70	201	174
131	3-ОН-додеканедиоат-3	2262	42.65	233	447
132	3,6-эпокситетрадеканедиоат-2	2361	44.71	201	159
133	тропат-2	1600	26.39	280	295
134	гептадеканоат-1	2146	40.14	327	145
135	тетракосан	2400	45.52	99	67

Хавсралт 1. Шинжилгээний дагалдах хуудас

Бодисын солилцооны эмгэгийн оношилгоонд дээж авах хуудас				
Өвчтөний мэдээлэл			Шинжилгээ илгээгч байгууллага, эмч	
Өвчтөний овог, нэр			Эмнэлэг, тасгийн нэр	
Өвчтөний регистрийн дугаар			Байгууллагын хаяг	
Эрүүл мэндийн даатгалын дугаар			Эмчийн овог, нэр	
Төрсөн огноо			Холбогдох утас	
Нас			Холбогдох имэйл	
Хүйс			Сорьцын мэдээлэл	
Өвчтний хаяг			Сорьцын төрөл	<input type="checkbox"/> Шээс <input type="checkbox"/> Хатаасан цус
Холбогдох утас			Сорьц авсан огноо	он сар өдөр
Эмнэлзүйн онош (ICD-10 код)			Сорьц авсан цаг	цаг минут
			Сорьц илгээсэн огноо	он сар өдөр
Эмнэлзүй, лабораторийн шинж тэмдэгүүд:			Сорьц илгээсэн цаг	цаг минут
Асуумж, эмнэлзүй	тийм	үгүй	Сорьц илгээгчийн овог нэр, албан тушаал	
Цусан төрлийн гэр бүл	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Лабораторид сорьц хүлээж авах	
Удмын эмгэгийн асуумж	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Сорьц хүлээн авагчийн овог нэр, албан тушаал	
Оюуны хөгжлийн хоцрогдол	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Сорьц хүлээн авсан огноо	он сар өдөр
Биеийн хөгжлийн хоцрогдол	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Сорьц хүлээн авсан цаг	цаг минут
Хордлогот энцефалопати	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Сорьцын шинж чанар	
Диспнеа, апнеа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Илгээсэн температур	
Лаборатори өөрчлөлт			Сорьцын хэмжээ	
Бодисын солилцооны хүчилшил	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Сорьцын өнгө	
Кетоз	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Тоо ширхэг	
Лактат ацидеми	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Сорьц бүртгэгчийн овог нэр, албан тушаал	
Гипогликеми	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Бүртгэл	Бүрэн Бүрэн бус
Гипераммонеми	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Өвчтөний мэдээлэл	
Эмчилгээ			Эмнэлзүйн мэдээлэл	
Таталтын эсрэг	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Илгээгчийн мэдээлэл	
Антибиотик	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Сорьцын мэдээлэл	
Бусад	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Шинжилгээ хийхийг зөвшөөрсөн:	
Бодисын солилцооны эмгэгийн шинжилгээнд сорьц авах, хадгалах, тээвэрлэхэд тавигдах шаардлага				
Сорьцын төрөл (Сорьц авах сав)	Код	Сорьц цуглуулах заавар	Хадгалах, тээвэрлэх зааварболон онцгой нөхцөлтэй сорьцууд	
Өглөөний өлөн шээс (15 мл-ийн ариун коникол тيوب)	URN	Өглөөний өлөн үеийн шээс 15-30 мл хэмжээтэйг цуглуулна. Сорьцыг авсан даруйд - 20 С-д хөлдөөнө. Жич: Асуумж, эмнэлзүй, лабораторийн үзүүлэлтүүдээс 3 ба түүнээс дээш өөрчлөлттэй үед шинжилгээнд илгээнэ.	ЭХЭМҮТ-ийн АУ-ы Удамзүйн лабораторид сорьцыг цуглуулсан цагаас хойш 24 ЦАГИЙН ДОТОР дагалдах бичгийн хамт хүргүүлсэн байна. Хөлдөөсөн сорьцоо харанхуй нөхцөлд хуурай мөсөн дээр хөлдүү хэвээр нь тээвэрлэнэ. Гэсгээж, халааж болохгүй. Сорьцыг ЭХЭМҮТ-ийн АУ-ы Удамзүйн лабораторид Даваагаас Баасан гаригт 14 цагаас өмнө хүлээж авна.	

Хавсралт 2. Оношлогдох боломжтой бодисын солилцооны эмгэгийн жагсаалт

Амин хүчлийн солилцоо

1. Фенилкетонури (E70.0) #261600
2. Лейциноз (E71.0) #248600
3. Гомоцистинури (E72.1) #236200

Органик хүчлийн солилцоо

4. Пропионат ацидеми (E71.1) #606054
5. Метилмалонат ацидеми (E71.1) #251100
6. Глутарат ацидеми 1-р хэлбэр (E72.3) #231670
7. Изовалерат ацидеми (E71.1) #243500
8. 2-ОН-глутарат ацидеми #236792
9. 3-ОН-3-метилглутарат ацидеми #246450
10. 3-метилглутаконат ацидеми #302060
11. Мультикарбоксилазын дутагдал #253270
12. 3-МСС дутагдал #210200
13. 3-кетотиолазын дутагдал #203750

Өөхний хүчлийн солилцоо

14. Глутарат ацидеми 2-р хэлбэр #231680
15. Дунд гинжит ацил-КоА дегидрогеназын дутагдал #201450
16. Богино гинжит ацил-КоА дегидрогеназын дутагдал #201470

Бусад

17. 5-оксопролинеми #266130
18. Алкапонури (E70.2) #203500

Номзүй

1. http://www.unicef.org/infobycountry/mongolia_statistics.html.
2. Gu XF, Han LS, Gao XL, Yan YL, Ye J, Qiu WJ: [A pilot study of selective screening for high risk children with inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in China]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2004, 42(6):401-404.
3. Han LS, Gao XL, Ye J, Qiu WJ, Gu XF: [Application of tandem mass spectrometry in diagnosis of organic acidemias]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2005, 43(5):325-330.
4. Yang Y, Yao Z, Song J, Hasegawa Y, Kimura M, Yamaguchi S, Jiang Y, Qin J, Wu X: Outcome of organic acidurias in China. *Ann Acad Med Singapore* 2008, 37(12 Suppl):120-123.
5. Sun W, Wang Y, Yang Y, Wang J, Cao Y, Luo F, Lu W, Peng Y, Yao H, Qiu P: The screening of inborn errors of metabolism in sick Chinese infants by tandem mass spectrometry and gas chromatography/mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2011, 412(13-14):1270-1274.
6. Tu W, He J, Dai F, Wang X, Li Y: Impact of inborn errors of metabolism on admission in a neonatal intensive care unit--a prospective cohort study. *Indian J Pediatr* 2012, 79(4):494-500.
7. Wasant P, Naylor EW, Liammongkolkul S: Detection of inherited metabolic disorders via tandem mass spectrometry in Thai infants. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999, 30 Suppl 2:154-159.
8. Luo XP, Wang MT, Wei H, Liang Y, Wang HW, Lin HH, Dong YS, Liu WJ, Fang JM, Ning Q: [Application of gas chromatography-mass spectrometry analysis on urine filter paper in the high-risk screening and diagnosis of inherited metabolic diseases]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003, 41(4):245-248.
9. Wajner M, Coelho Dde M, Ingrassia R, de Oliveira AB, Busanello EN, Raymond K, Flores Pires R, de Souza CF, Giugliani R, Vargas CR: Selective screening for organic acidemias by urine organic acid GC-MS analysis in Brazil: fifteen-year experience. *Clin Chim Acta* 2009, 400(1-2):77-81.
10. Xu FL, Fan T, Duan JJ, Chen D: [Clinical analysis of organic acidemia in neonates from neonatal intensive care units]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2012, 14(5):336-339.
11. Nagaraja D, Mamatha SN, De T, Christopher R: Screening for inborn errors of metabolism using automated electrospray tandem mass spectrometry: study in high-risk Indian population. *Clin Biochem* 2010, 43(6):581-588.
12. Н. Мөнхтүвшин СА, П. Туул: Бодисын солилцооны төрөлхийн гажиг өөрчлөлтийн асуудалд. *Монголын анагаах ухаан* 1991, 2(78).
13. Д. Малчинхүү ТО: Оюуны хомсдолын нэгэн шалтгаан. *Монголын анагаах ухаан* 1992, 1(79).
14. Carmencita D, Padilla BLT: Newborn screening in the Asia Pacific region. *Journal of inherited metabolic disease* 2007, 30(4):490-506.
15. Yamaguchi S, Kimura M, Iga M, Fu XW, Ohie T, Yamamoto T: Automated, simplified GC/MS data processing system for organic acidemia screening and its application. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999, 30 Suppl 2:174-180.
16. Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Endo M, Yamaguchi S: Urinary organic metabolite screening of children with influenza-associated encephalopathy for inborn errors of metabolism using GC/MS. *Brain Dev* 2008, 30(8):520-526.
17. Nakagawa K, Kawana S, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Simplified method for the chemical diagnosis of organic aciduria using GC/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010, 878(13-14):942-948.

18. Kobayashi H, Hasegawa Y, Endo M, Purevsuren J, Yamaguchi S: ESI-MS/MS study of acylcarnitine profiles in urine from patients with organic acidemias and fatty acid oxidation disorders. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007, 855(1):80-87.
19. Kuhara T, Shinka T, Inoue Y, Ohse M, Zhen-wei X, Yoshida I, Inokuchi T, Yamaguchi S, Takayanagi M, Matsumoto I: Pilot study of gas chromatographic-mass spectrometric screening of newborn urine for inborn errors of metabolism after treatment with urease. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999, 731(1):141-147.
20. Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, Tajima T, Yamaguchi S: Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002, 776(1):39-48.
21. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL: Phenylketonuria. *Lancet* 2010, 376(9750):1417-1427.
22. Li N, Jia H, Liu Z, Tao J, Chen S, Li X, Deng Y, Jin X, Song J, Zhang L *et al*: Molecular characterisation of phenylketonuria in a Chinese mainland population using next-generation sequencing. *Sci Rep* 2015, 5:15769.
23. Okano Y, Asada M, Kang Y, Nishi Y, Hase Y, Oura T, Isshiki G: Molecular characterization of phenylketonuria in Japanese patients. *Hum Genet* 1998, 103(5):613-618.
24. Song F, Qu YJ, Yang YL, Jin YW, Zhang YM, Wang H, Yu WZ: [The mutant spectrum of phenylalanine hydroxylase gene in Northern Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2007, 24(3):241-246.
25. Wang T, Okano Y, Eisensmith RC, Lo WH, Huang SZ, Zeng YT, Yuan LF, Liu SR, Woo SL: Missense mutations prevalent in Orientals with phenylketonuria: molecular characterization and clinical implications. *Genomics* 1991, 10(2):449-456.
26. Guldberg P, Romano V, Ceratto N, Bosco P, Ciuna M, Indelicato A, Mollica F, Meli C, Giovannini M, Riva E *et al*: Mutational spectrum of phenylalanine hydroxylase deficiency in Sicily: implications for diagnosis of hyperphenylalaninemia in southern Europe. *Hum Mol Genet* 1993, 2(10):1703-1707.
27. Zekanowski C, Nowacka M, Cabalska B, Bal J: Molecular basis of mild hyperphenylalaninaemia in Poland. *J Med Genet* 1997, 34(12):1035-1036.
28. Chao HK, Hsiao KJ, Su TS: A silent mutation induces exon skipping in the phenylalanine hydroxylase gene in phenylketonuria. *Hum Genet* 2001, 108(1):14-19.