

# ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

## КОМПАУНД-ГЕТЕРОЗИГОТНОСТЬ КАК ПРИЧИНА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТРУДНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Лобанов М.Е.<sup>1</sup>,  
Гуменюк О.И.<sup>1</sup>,  
Черненко Ю.В.<sup>1</sup>,  
Грознова О.С.<sup>2,3</sup>,  
Афаунова З.Г.<sup>1</sup>,  
Полякова П.Д.<sup>1</sup>,  
Суханова М.А.<sup>1</sup>,  
Капьев Р.А.<sup>1</sup>,  
Шемирзов Д.Н.<sup>1</sup>,  
Шипилова Л.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112., Россия)

<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1а, Россия)

<sup>3</sup> ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (125412, Москва, ул. Талдомская, дом 2, г. Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Гуменюк Ольга Игоревна**  
e-mail: saroshum@mail.ru

Статья поступила: 03.07.2025  
Статья принята: 02.02.2026  
Статья опубликована: 25.03.2026

### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** До 40 % пациентов с подозрением на моногенные заболевания не получают окончательного диагноза при использовании панельных и экзомных методов, особенно в случаях компаунд-гетерозиготности, когда один из вариантов остаётся нераспознанным.

**Цель исследования.** Изучить молекулярно-генетические и клинические особенности компаунд-гетерозиготных состояний у детей с наследственными заболеваниями и оценить эффективность полногеномного секвенирования (WGS) в их диагностике.

**Материалы и методы.** Проспективное обсервационное исследование проведено в 2023–2025 гг. Включены 7 пациентов (до 18 лет) с подозрением на наследственные заболевания, у которых при предыдущих методах выявлялся только один патогенный вариант. Всем пациентам выполнено WGS с последующим биоинформатическим анализом и интерпретацией вариантов по протоколам ACMG-AMP (2015). Медицинское вмешательство не проводилось. Основной исход — верификация компаунд-гетерозиготных мутаций и их фенотипическая интерпретация. Полногеномное секвенирование выполнено при поддержке Благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни».

**Результаты.** У всех пациентов выявлены компаунд-гетерозиготные мутации (всего 14 вариантов в 7 генах: PAH, GALT, DNAH5, CHRNA3, SLC26A2, LAMA2, IDUA). Ранее не описаны 50 % мутаций. У 5 пациентов выявлены варианты неопределённого клинического значения (VUS), сопровождающиеся характерной клинической картиной. Использование WGS позволило подтвердить диагноз, уточнить генотип, скорректировать тактику наблюдения и повысить диагностическую точность. Нежелательных явлений не зафиксировано.

**Заключение.** Полногеномное секвенирование показало высокую диагностическую значимость при компаунд-гетерозиготных состояниях, особенно в случаях, когда стандартные методы не выявляют второй мутации. Выявление ранее неописанных вариантов и VUS, сопряжённых с клиническим фенотипом, подчёркивает необходимость интеграции WGS в рутинную педиатрическую практику.

**Ключевые слова:** компаунд-гетерозиготность, полногеномное секвенирование, WGS, VUS, педиатрия

**Для цитирования:** Лобанов М.Е., Гуменюк О.И., Черненко Ю.В., Грознова О.С., Афаунова З.Г., Полякова П.Д., Суханова М.А., Капьев Р.А., Шемирзов Д.Н., Шипилова Л.М. Компаунд-гетерозиготность как причина диагностических трудностей у пациентов с наследственными заболеваниями. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 63-72. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.6

## COMPOUND HETEROZYGOSITY AS A CAUSE OF DIAGNOSTIC DIFFICULTIES IN PATIENTS WITH HEREDITARY DISEASES

Lobanov M.E.<sup>1</sup>,  
Gumenyuk O.I.<sup>1</sup>,  
Chernenkov Yu.V.<sup>1</sup>,  
Groznova O.S.<sup>2,3</sup>,  
Polyakova P.D.<sup>1</sup>  
Sukhanova M. A.<sup>1</sup>,  
Kapyov R.A.<sup>1</sup>,  
Shemirzov D.N.<sup>1</sup>,  
Shipilova L.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University), (Bolshaya Kazachya str., 112, Volga Federal District, Saratov 410012, Russian Federation)

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovitianova Str., 1/6, Moscow 117513, Russian Federation)

<sup>3</sup> Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Taldomskaya str., 2, Moscow 125412, Russian Federation)

Corresponding author:

**Olga I. Gumenyuk,**  
e-mail: saroshum@mail.ru

### RESUME

**Background.** Up to 40 % of patients with suspected monogenic disorders remain undiagnosed when using targeted gene panels or exome sequencing, particularly in cases of compound heterozygosity where one pathogenic variant goes undetected.

**The aim.** To investigate the molecular and clinical features of compound heterozygous conditions in children with suspected inherited diseases and to evaluate the diagnostic utility of whole genome sequencing (WGS).

**Materials and methods.** A prospective observational study was conducted between 2023 and 2025. The study included 7 pediatric patients (under 18 years old) with suspected genetic disorders in whom previous genetic testing identified only a single pathogenic variant. All patients underwent WGS followed by bioinformatic analysis and variant interpretation according to ACMG-AMP (2015) guidelines. No medical interventions were performed. The primary endpoint was the identification and phenotypic correlation of compound heterozygous mutations.

**Results.** Compound heterozygous mutations were identified in all patients, totaling 14 variants across 7 genes (PAH, GALT, DNAH5, CHRNA3, SLC26A2, LAMA2, IDUA). Fifty percent of the variants had not been previously reported. Five patients had variants of uncertain significance (VUS) that followed by syndromic clinical presentations. WGS enabled confirmation of the diagnosis, refinement of the genotypic profile, adjustment of clinical management strategies, and improved diagnostic precision. No adverse events related to diagnostic procedures were observed.

**Conclusion.** Whole genome sequencing demonstrated high diagnostic value in identifying compound heterozygous mutations, especially in cases where standard methods failed to detect the second variant. The detection of previously unreported mutations and clinically correlated VUS highlights the necessity of integrating WGS into routine pediatric genetic diagnostics.

**Keywords:** compound heterozygosity, whole genome sequencing, WGS, VUS, pediatrics

Received: 03.07.2025  
Accepted: 02.02.2026  
Published: 25.03.2026

**For citation:** Lobanov M.E., Gumenyuk O.I., Chernenkov Yu.V., Groznova O.S., Polyakova P.D., Sukhanova M. A., Kapyov R.A., Shemirzov D.N., Shipilova L.M. Compound heterozygosity as a cause of diagnostic difficulties in patients with hereditary diseases. *Acta bio-medica scientifica*. 2026; 11(1): 63-72. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.6

## ОБОСНОВАНИЕ

В начале XX века принципы наследования Менделя казались исчерпывающими. Однако развитие молекулярной биологии показало, что механизмы передачи наследственных заболеваний куда более многогранны и тонки, особенно в случае рецессивных состояний, обусловленных компаунд-гетерозиготными мутациями, когда два различных варианта одного и того же гена унаследованы от разных родителей [1]. Подобные случаи долгое время оставались «невидимками» молекулярной диагностики, ускользая от внимания врачей, особенно при использовании таргетных панелей, нацеленных на выявление одиночных, заранее известных патогенных изменений [2-5]. Компаунд-гетерозиготные комбинации могут включать один вариант, изменяющий аминокислотную последовательность белка, и другой — затрагивающий механизмы сплайсинга, регуляции транскрипции или посттрансляционных модификаций, формируя сложный, атипичный фенотип, не укладывающийся в каноническое описание синдрома [6, 7]. При этом каждая из точечных мутаций в изоляции может считаться доброкачественной [2], однако в совокупности они формируют патологический эффект — особенно у детей, где фенотип может быть мозаичным, а клиническая картина — неспецифичной [8]. По данным систематических обзоров, до 40 % пациентов с предполагаемыми моногенными заболеваниями не получают окончательного диагноза при использовании только панельных или экзомных методов [9, 10]. В условиях отсутствия полной молекулярной картины такие пациенты часто сталкиваются с диагностической одиссеей, включающей множественные визиты к специалистам, неверные диагнозы и отсроченное начало лечения, что влечет за собой существенные социальные и экономические последствия — от удорожания медицинской помощи до хронической психоэмоциональной нагрузки на семьи [11-14]. Компаунд-гетерозиготные состояния создают значительные трудности для молекулярной диагностики. Это связано с тем, что стандартные диагностические подходы, в частности экзомное секвенирование и панельное тестирование, в первую очередь нацелены на анализ кодирующих участков генов (экзонов). В результате могут не обнаруживаться патогенные варианты, локализованные в интронных областях, регуляторных элементах или сайтах сплайсинга. Существенная часть патологических изменений расположена за пределами зон, стандартно охватываемых экзомным секвенированием, приводя к их систематическому пропуску при использовании данного метода [15]. Наиболее показательными в данном контексте являются случаи фенилкетонурии: несмотря на высокую эффективность неонатального скрининга в выявлении биохимических признаков этого заболевания (гиперфенилаланинемии, соответственно), последующее целевое генетическое тестирование не всегда позволяет идентифицировать оба патологических аллеля [16], трактуя необходимость применения более совершенных и полных методов исследования

для окончательной верификации диагноза и характеристики всего спектра мутаций. В этой связи, полногеномное секвенирование (WGS) становится незаменимым инструментом, способным обеспечить наиболее полное покрытие генома: от экзонов до интронов, регуляторных элементов и сложных структурных участков [17, 18]. Принципиальное преимущество WGS — это возможность установления фазы расположения вариантов (цис/транс) путём анализа образцов родителей, что критически важно для верификации компаунд-гетерозиготности [19, 20]. Согласно данным UK Biobank, потенциально патогенные компаунд-гетерозиготные состояния выявлены у 6,5 % из более чем 175 000 обследованных взрослых [21]. Однако в педиатрической популяции с подозрением на редкие наследственные заболевания доля таких случаев может быть значительно выше — особенно у пациентов с врождёнными пороками, системными нарушениями и тяжёлыми формами задержки развития [22, 23]. В отечественной клинической практике диагностические возможности WGS пока ограничены, а интерпретация фазовых соотношений вариантов и клинических значений сочетаний мутаций остаётся методологически сложной. Особое внимание заслуживают варианты неопределённого клинического значения (VUS). Даже если только один из двух вариантов классифицирован как патогенный, второй — потенциально VUS — может быть ключом к формированию клинической картины, требуя интеграции углублённых *in silico* методов, курации литературы, фенотипической корреляции и, при возможности, функциональной валидации [5]. Исследование компаунд-гетерозиготных состояний у детей с подозрением на наследственные заболевания имеет не только теоретическое значение, но и высокую практическую значимость: оно позволяет сокращать диагностические задержки, избегать ненужных обследований, оптимизировать маршрутизацию и подходы к терапии. Это направление заслуживает отдельного внимания как с научной, так и с клинко-диагностической точки зрения.

## ЦЕЛЬ

Изучить молекулярно-генетические и клинические особенности компаунд-гетерозиготных состояний у детей с наследственными заболеваниями и оценить эффективность полногеномного секвенирования в их диагностике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее проспективное исследование наблюдения проводилось в период с 2023 по 2025 год. За этот период была сформирована общая когорта из 120 педиатрических пациентов с подозрением на наследственную патологию, которым по направлению клиники было проведено полногеномное секвенирование (WGS) в рамках решения различных диагностических

задач (отсутствие каких-либо находок при предыдущем тестировании, поиск структурных вариантов и т.д.). Для углубленного анализа, соответствующего цели данного исследования, из этой общей когорты была сформирована целевая подгруппа из 7 пациентов. Критерием отбора послужило наличие подозрения именно на компаунд-гетерозиготность, основанное на следующих признаках: при предыдущем генетическом тестировании (панели генов или экзомное секвенирование) был выявлен ровно один гетерозиготный патогенный вариант; этот вариант был обнаружен в гене, ассоциированном с аутосомно-рецессивным заболеванием, полностью или частично соответствующем клиническому фенотипу пациента. Основной задачей являлось выявление компаунд-гетерозиготных состояний у пациентов, у которых при стандартных генетических обследованиях, включая панельные анализы и экзомное секвенирование, не была обнаружена вторая патологическая мутация. Исследование носило инициативный характер и было направлено на уточнение молекулярно-генетического статуса таких пациентов.

**Критерии включения:** возраст до 18 лет; подозрение на наследственное заболевание с характерными клиническими признаками, включая яркий фенотип и признаки дизэмбриогенеза; положительные результаты ферментодиагностики (при наличии); выявление при предыдущих генетических обследованиях только одного патогенного варианта в гене, связанном с клинической картиной пациента; а также наличие письменного информированного согласия законных представителей пациентов. **Критерии исключения:** отказ от участия в исследовании, тяжёлые сопутствующие заболевания, затрудняющие проведение молекулярно-генетического обследования, и невозможность получения информированного согласия.

Пациенты включались в исследование в период с 2023 по 2025 год. Исследование имело кросс-секционный характер, период наблюдения и промежуточные оценки не проводились. Основным исходом исследования было выявление и валидация компаунд-гетерозиготных мутаций у детей с подозрением на наследственные заболевания. Дополнительными исходами стали описание клинических проявлений и фенотипических особенностей пациентов, определение возможных корреляций между генотипом и клиническим фенотипом, а также оценка диагностической значимости применения полногеномного секвенирования в выявлении ранее нераспознанных мутаций. Исследование носило наблюдательный характер, медицинские вмешательства не проводились. После выявления генетических вариантов пациенты продолжали наблюдаться врачом-генетиком и при необходимости направлялись в специализированные федеральные центры. Подгрупповой анализ не проводился ввиду ограниченного размера выборки. Генетический анализ выполнялся с использованием специализированных лабораторных систем секвенирования и биоинформатического программного обеспечения.

Интерпретация вариантов осуществлялась в соответствии со стандартизированными протоколами ACMG-AMP (2015) с интеграцией данных из международных баз данных, таких как ClinVar и gnomAD. Для оценки патогенности выявленных вариантов проводился комплексный *in silico* анализ с применением инструментов REVEL, CADD, PolyPhen-2, PrimateAI и других, что позволило уточнить клиническое значение выявленных вариантов, включая варианты неопределённого клинического значения (VUS). Размер выборки формировался на основании доступных пациентов, классический статистический анализ не проводился, а данные анализировались преимущественно описательно и биоинформатически. Все процедуры исследования соответствовали международным этическим стандартам, получено письменное информированное согласие законных представителей пациентов на участие в исследовании и проведение молекулярно-генетического анализа (протокол экспертной комиссии № 7/2024 от 25.09. 2023 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Основные результаты.** В общей выборке выявлено 14 мутаций в 7 генах, ассоциированных с различными наследственными патологиями: фенилкетонурия, галактоземия, первичная цилиарная дискинезия, автономная дисфункция мочевого пузыря с урогенитальными аномалиями, ахондрогенез типа 1B, врожденная мышечная дистрофия с дефицитом мерозина и мукополисахаридоз типа 1. При этом 50 % мутаций ( $n = 7$ ) являются ранее неописанными, что указывает на расширение спектра известных вариантов, потенциально значимых для диагностики этих заболеваний. Классификация по ACMG-AMP 2015 показала, что большинство выявленных мутаций — патогенные (57 %,  $n = 8$ ), один вариант – вероятно патогенный, а значительная часть (36 %,  $n = 5$ ) – варианты неопределённого клинического значения. Пациенты с фенилкетонурией и галактоземией были диагностированы в рамках неонатального скрининга, однако стандартные методы выявляли лишь один из патогенных вариантов. Вторым патологическим вариантом, выявленным исключительно с помощью WGS, позволил уточнить диагноз и объяснить клиническую вариабельность проявлений. Аналогичная ситуация отмечена у пациентов с патогенными вариантами в генах *LAMA2* и *SLC26A2*, где экзомное секвенирование не дало полной картины, а WGS выявил критически важные мутации, ранее оставшиеся «невидимками». Интересно, что у пациентов с вариантами VUS наблюдалась клиническая картина, типичная для соответствующего генетического синдрома, что указывает на возможную патогенность этих вариантов в контексте компаунд-гетерозиготности. Это подтверждает необходимость интеграции молекулярных и клинических данных, а также важность функционального и биоинформационного анализа для верификации таких вариантов. Основные мутации,

их классификация по ACMG-AMP 2015 представлены в таблице № 1.

При наличии вариантов неопределенного значения (VUS) у пациентов развивалась клиническая картина характерная для данного генетического синдрома (табл. 2).

**Дополнительные результаты.** У всех пациентов выявление второго варианта позволило не только уточнить генетический диагноз, но и оптимизировать план дальнейшего наблюдения и лечения. В частности, знание точного генотипа дало возможность прогнозировать течение заболевания, выявить риски осложнений и скорректировать терапевтические стратегии. Данные результаты демонстрируют высокую диагностическую и клиническую значимость применения WGS в педиатрической генетике.

**Нежелательные явления.** В ходе исследования медицинские вмешательства не проводились, нежелательных явлений, связанных с диагностическими процедурами, не зарегистрировано.

## ОБСУЖДЕНИЕ

**Резюме основных результатов.** Проведённое исследование продемонстрировало высокую диагностическую эффективность полногеномного секвенирования в выявлении компаунд-гетерозиготных мутаций у детей с подозрением на аутосомно-рецессивные наследственные заболевания, когда стандартные методы (панельное и экзомное секвенирование) обнаруживали лишь один патологический аллель. В нашем исследовании полногеномное секвенирование позволило выявить второй патогенный вариант у 100 % пациентов (7/7), у которых стандартные методы смогли идентифицировать лишь один аллель, что подчеркивает высокую эффективность WGS для решения данной диагностической задачи. Использование WGS позволило обнаружить второй вариант у всех пациентов, что обеспечило уточнение молекулярно-генетического диагноза и последующую корреляцию с клиническим фенотипом. Особое внимание уделено выявлению ранее

ТАБЛИЦА 1

ОСНОВНЫЕ МУТАЦИИ (ЗИГОТНОСТЬ: КОМПАУНД-ГЕТЕРОЗИГОТА), ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ACMG

TABLE 1

MAJOR MUTATIONS (ZYGOSITY: COMPOUND-HETEROZYGOTE), CLASSIFICATION ACCORDING TO ACMG

Пациент №	Ген	Мутация	Тип мутации	Статус мутации	Классификация (ACMG-AMP 2015)
1	<i>PAH</i>	c.688G>A (p.Val230Ile)	missense	Не описана ранее	Pathogenic
	<i>PAH</i>	c.754C>T (p.Arg252Trp)	missense	Описана	Pathogenic
2	<i>GALT</i>	c.563A>G (p.Gln188Arg)	missense	Описана	Pathogenic
	<i>GALT</i>	c.947G>A (p.Trp316Ter)	stop gained	Описана	Pathogenic
3	<i>DNAH5</i>	c.10045T>C (p.Ser3349Pro)	missense	Не описана ранее	VUS
	<i>DNAH5</i>	c.6268C>T (p.Arg2090Trp)	missense	Описана	VUS
4	<i>CHRNA3</i>	c.202A>G (p.Ser447Asn)	missense	Не описана ранее	VUS
	<i>CHRNA3</i>	c.1340G>A (p.Ser447Asn)	missense	Не описана ранее	VUS
5	<i>SLC26A2</i>	c.1957T>A (p.Cys653Ser)	missense	Описана	Pathogenic
	<i>SLC26A2</i>	c.-26+2T>C (-)	non coding splice-site variant	Описана	Pathogenic
6	<i>LAMA2</i>	c.7536del (p.Asp2513IlefsTer34)	frameshift	Не описана	Pathogenic
	<i>LAMA2</i>	c.3833G>T (p.Gly1278Val)	missense	Не описана	Likely pathogenic
7	<i>IDUA</i>	c.1688A>C (p.Gln563Pro)	missense	Не описана	VUS
	<i>IDUA</i>	c.1205G>A (p.Trp402Term)	nonsense	Описана	Pathogenic

неописанных мутаций и вариантов неопределённого клинического значения (VUS), клиническая значимость которых требует дальнейших исследований.

**Обсуждение основных результатов.** Наши данные подтверждают, что традиционные методы молекулярной диагностики могут упускать ключевые

**ТАБЛИЦА 2**  
**ОСНОВНЫЕ ГЕНЫ И МУТАЦИИ, ВЫЯВЛЕННЫЕ**  
**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ И ИХ КЛИНИЧЕСКАЯ**  
**КАРТИНА**

**TABLE 2**  
**MAJOR GENES AND MUTATIONS, IDENTIFIED**  
**GENETIC SYNDROMES AND CLINICAL PRESENTATION**

Пациент №	Ген/Мутация	Синдром (OMIM)	Клиническая картина
1	<i>PAH</i> / c.688G>A (p.Val230Ile) <i>PAH</i> / c.754C>T (p.Arg252Trp)	Фенилкетонурия (261600)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Гиперфенилаланинемия в динамике от 1,8 до 3,7 мг/дл (норма до 2 мг/дл).</li> <li>- Задержка психо-речевого развития.</li> <li>- Ожирение I степени.</li> </ul>
2	<i>GALT</i> / c.563A>G (p.Gln188Arg) <i>GALT</i> / c.947G>A (p.Trp316Ter)	Галактоземия (230400)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Задержка моторного развития.</li> <li>- Нарушения мышечного тонуса.</li> <li>- Галактоза 77,7 мг/дл (норма до 7,2 мг/дл).</li> <li>- ЭЭГ: во время сна периодические островолновые изменения в левой лобно-височной области, низким индексом.</li> </ul>
3	<i>DNAH5</i> / c.10045T>C (p.Ser3349Pro) <i>DNAH5</i> / c.6268C>T (p.Arg2090Trp)	Первичная цилиарная дискинезия, тип 3 (608644)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Частые бронхиты и риниты, синуситы, приступообразный кашель.</li> <li>- ЭКГ: декстрокardia.</li> </ul>
4	<i>CHRNA3</i> / c.202A>G (p.Ser447Asn) <i>CHRNA3</i> / c.1340G>A (p.Ser447Asn)	Автономная дисфункция мочевого пузыря с нарушением зрачкового рефлекса и вторичными врожденными аномалиями почек и урогенитальной системы (191800)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Множественные врожденные пороки развития: двухсторонний гидронефроз, атрезия влаглища с гидрокальпосом.</li> <li>- ЭХО-КГ: мелкий мышечный ДМЖП.</li> </ul>
5	<i>SLC26A2</i> / c.1957T>A (p.Cys653Ser) <i>SLC26A2</i> / c.-26+2T>C (-)	Ахондрогенез, тип 1b (600972)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Боль в коленных, тазобедренных, локтевых суставах, особенно при физической нагрузке, ходьбе. Частая выраженная боль в шейном отделе позвоночника</li> <li>- Абдоминальный синдром.</li> <li>- МРТ суставов: структурные изменения связок коленных суставов, киста Бейкера справа, дисплазия левого коленного сустава, признаки хондродисплазии, признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, экструзия головок бедренных костей.</li> <li>- Плечевые суставы: теносиновит.</li> </ul>
6	<i>LAMA2</i> / c.7536del (p.Asp2513IlefsTer34) <i>LAMA2</i> / c.3833G>T (p.Gly1278Val)	Врожденная мышечная дистрофия, с дефицитом или частичным дефицитом мерозина (607855)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ходьба на пальцах стоп, деформация стоп, непереносимость физических нагрузок, утренняя скованность в нижних конечностях, боли в нижних конечностях по утрам, снижение остроты зрения. Не может бегать. Приседание с опорой на носочки. Из положения сидя поднимается при помощи миопатических приемов.</li> <li>- Мышечная гипотония 4 балла (слабость кистей: трудности при удерживании посуды, портфеля).</li> <li>- Псевдогипертрофия голеней.</li> <li>- Крыловидные лопатки.</li> </ul>
7	<i>IDUA</i> / c.1688A>C (p.Gln563Pro) <i>IDUA</i> / c.1205G>A (p.Trp402Term)	Мукополисахаридоз, тип 1 (252800)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Огрубление черт лица. Задержка физического развития, диспропорциональность телосложения, быстрая утомляемость при ходьбе.</li> <li>- ЭХО-КГ: недостаточность митрального клапана III степени, миксоматозная дегенерация митрального клапана с умеренной митральной недостаточностью.</li> <li>- Первая энзимодиагностика: резкое снижение активности альфа-L-идуридазы до 0,01 (норма 1–25 мкМ/л/ч). УЗИ ОБП: увеличение печени (+3,5 см от края реберной дуги).</li> <li>- Воронкообразная грудная клетка, пупочная грыжа, деформация кистей по типу «когтистая кисть», деформация суставов нижних конечностей.</li> </ul>

мутации, особенно когда речь идёт о сложных генетических состояниях, таких как компунд-гетерозиготность. WGS, покрывая не только экзоны, но и интроны, регуляторные участки и сплайсинговые сайты, обеспечивает полноту анализа и возможность выявления вариантов, влияющих на экспрессию и структуру белка, что критически важно для точной диагностики и понимания патогенеза заболеваний. Наличие ранее описанных мутаций в 50 % случаев подчеркивает недостаточную полноту текущих генетических баз данных и необходимость постоянного расширения и курации информации о генетических вариантах. В то же время, обнаружение вариантов неопределённого значения, сопровождающихся характерной клинической картиной, акцентирует внимание на сложностях интерпретации данных и важности комплексного подхода, включающего клиническую, биоинформатическую и функциональную оценку. Результаты демонстрируют, что в клинической практике не всегда достаточно ориентироваться только на жёсткие критерии ACMG, особенно в случаях компунд-гетерозиготных состояний, где эффект двух мутаций может быть синергическим или комплементарным.

Дополнительно важно подчеркнуть, что описанные случаи представляют собой классический пример так называемой «диагностической одиссеи». Все пациенты, включая детей с фенилкетонурией и галактоземией, проходили стандартные этапы неонатального скрининга и последующих целевых исследований, которые позволяли выявить только один патогенный вариант. Проблема заключалась не в качестве рутинного скрининга, а в методологических ограничениях: экзомное секвенирование и целевые панели не обеспечивают равномерного покрытия глубоких интронных областей, регуляторных участков и некоторых сплайсинговых сайтов, где и «прятались» вторые мутации.

Наши результаты наглядно демонстрируют два сценария таких ограничений. Во-первых, это варианты в некодирующих регионах, принципиально недоступные для WES, как в случае со сплайс-сайт мутацией с.-26+2T>C в гене *SLC26A2* у пациента 5. Во-вторых, это варианты в экзонах, которые могут ускользать из-за технических артефактов WES, таких как неравномерное покрытие определенных участков генома или ошибки биоинформатического анализа. Обе мутации у пациента 6 в гене *LAMA2*, хотя и находятся в экзонах, ранее не были выявлены, что, вероятно, иллюстрирует именно эту проблему. В наших наблюдениях целевое секвенирование кодирующих областей не позволило бы идентифицировать эти варианты, тогда как полногеномное секвенирование охватило весь геном и дало возможность определить фазы мутаций и установить их патогенное взаимодействие.

Отказ от слишком консервативной интерпретации и интеграция клинических данных позволяют повысить диагностическую точность и избежать «диагностической стагнации». Особое значение приобретает применение новых методов, таких как *in silico*

моделирование структуры белков, анализ сплайсинга и машинное обучение, которые помогают прогнозировать патогенность и механизмы действия мутаций, особенно VUS. В этом контексте участие в национальных и международных реестрах генетических данных становится ключевым для накопления опыта и улучшения интерпретации. Педиатрическая популяция требует особенно внимательного подхода, так как ранняя и точная диагностика позволяет своевременно начать терапию, оптимизировать наблюдение, проводить пренатальное и семейное консультирование, а также снижать бремя заболевания на пациентов и их семьи. Наше исследование подтверждает, что WGS должна рассматриваться как предпочтительный метод в сложных диагностических случаях, особенно при выявлении только одного патологического варианта традиционными методами.

Сопоставление наших наблюдений с данными отечественных и зарубежных коллег подтверждает выявленные тенденции. Так, Barbitoff и соавт. (2020) на материале российских клиник показали, что при использовании WGS, значительная часть патогенных вариантов располагается вне традиционно секвенируемых экзонных областей; именно глубокие интронные и регуляторные изменения нередко ускользают от целевых панелей и экзомного анализа [15]. Похожие выводы приводят Wu и соавт. (2020): использование WGS позволяет выявлять патогенные варианты вне традиционно секвенируемых экзонных областей, часто ускользающие от WES и целевых панелей, а раннее применение WGS сокращает «диагностическую одиссею» у детей с редкими наследственными заболеваниями [24]. Аналогичные данные представлены у Wigby и соавт. (2024), где подчеркивается, что своевременное использование WGS особенно важно в условиях появления целенаправленных терапий, подтверждая его ценность как первого диагностического теста для редких заболеваний [25]. Российские авторы подчеркивают стратегическую значимость геномных технологий: в обзоре Самсоновой и соавт. (2023) отмечается, что формирование национальной системы геномной медицины создаёт инфраструктуру для интеграции и анализа геномных данных, обеспечивая возможности для персонализированного подхода к диагностике и лечению пациентов, включая применение полногеномного секвенирования (WGS) [26]. Эти данные перекликаются с нашими результатами и усиливают вывод о том, что полногеномное секвенирование является оптимальным методом для пациентов, у которых стандартные панели и экзомный анализ не выявляют вторую патогенную мутацию.

**Ограничения исследования.** Несмотря на значимые результаты, исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, ограниченный размер выборки ( $n = 7$ ) снижает статистическую мощность и не позволяет проводить обширный подгрупповой анализ или делать широкие обобщения. Отсутствие данных по долгосрочному клиническому наблюдению и динамике заболевания не позволяет оценить влияние выявленных

мутаций на прогноз и эффективность терапии. Дополнительным ограничением является использование только стандартных биоинформатических инструментов без применения комплексных многоомных подходов, что могло бы расширить понимание молекулярных механизмов заболевания. Кроме того, результаты получены в одной клинической базе, что может влиять на генетическую гетерогенность выборки. Наконец, интерпретация данных зависит от доступных на момент исследования баз данных и знаний, что требует постоянного обновления и пересмотра данных по мере появления новых сведений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До 40 % пациентов с подозрением на моногенные заболевания не получают окончательного диагноза при использовании лишь панельных или экзомных методов. Одним из ключевых нерешённых аспектов остаётся недостаточная выявляемость компаунд-гетерозиготных мутаций, особенно при наличии вариантов неопределённого значения и отсутствии информации о фазовом расположении аллелей. Проведённое исследование подтвердило диагностическую значимость полногеномного секвенирования для пациентов, у которых традиционные методы (панельное или экзомное секвенирование) выявили только один патологический аллель. Метод продемонстрировал 100 % эффективность в идентификации вторых патогенных вариантов, которые оставались нераспознанными из-за их расположения вне экзонных областей (интроны, сайты сплайсинга) или из-за технических ограничений покрытия и анализа стандартных подходов. Во всех случаях была установлена компаунд-гетерозиготность, причём 50 % мутаций оказались ранее неописанными, а у трети пациентов VUS сопровождался характерным фенотипом. Эти данные подчёркивают необходимость комплексной интерпретации, сочетающей молекулярный, биоинформатический и клинический анализ, и показывают, что в случае компаунд-гетерозиготности даже вариант, классифицируемый как VUS, может иметь критическое клиническое значение. Результаты исследования демонстрируют, что WGS позволяет не только уточнять диагноз, но и персонализировать тактику наблюдения и генетического консультирования. Данные, полученные в исследовании, свидетельствуют в пользу применения WGS в качестве следующего шага диагностики для пациентов с подозрением на моногенное заболевание и одним выявленным патогенным вариантом. Полногеномное секвенирование даёт возможность сделать видимым то, что долго оставалось в диагностической тени, и превращает молекулярную неопределённость в осмысленную клиническую реальность.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. «Компаунд-гетерозигота» [Электронный ресурс] Генокарта. [Kompaund-geterozigota [Electronic resource]. Genokarta. (In Russ.)]. URL: <https://www.genokarta.ru/term/Kompaund-geterozigota>. [Date of access: Mar 07, 2025].
2. Cooper DN, Krawczak M, Polychronakos C, Tyler-Smith C, Kehrer-Sawatzki H. Where genotype is not predictive of phenotype: towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease. *Human genetics*. 2013; 132: 1077-1130. doi: 10.1007/s00439-013-1331-2
3. Saudi Mendeliome Group. Comprehensive gene panels provide advantages over clinical exome sequencing for Mendelian diseases. *Genome biology*. 2015; 16: 1-14. doi: 10.1186/s13059-015-0693-2
4. Yu ACS, Yim AKY, Chan AYY, Yuen LY, Au WC, et al. A targeted gene panel that covers coding, non-coding and short tandem repeat regions improves the diagnosis of patients with neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroscience*. 2019; 13: 1324. doi: 10.3389/fnins.2019.01324
5. Yu H, Zhang R, Peng D, Yan D, Gu Y, et al. Targeted gene panel provides advantages over whole-exome sequencing for diagnosing obesity and diabetes mellitus. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2023; 15(6): mjad040. doi: 10.1093/jmcb/mjad040
6. Udupa P, Ghosh DK. Implementation of Exome Sequencing to Identify Rare Genetic Diseases. Reverse Engineering of Regulatory Networks. *Methods in molecular biology*. 2024; (2719): 79-98. doi: 10.1007/978-1-0716-3461-5\_5
7. Pelin K, Sagath L, Lehtonen J, Kiiski K, Tynnenen O, et al. Novel compound heterozygous splice-site variants in TPM3 revealed by RNA sequencing in a patient with an unusual form of nemaline myopathy: A case report. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2023; 10(5): 977-984. doi: 10.3233/JND-230026
8. King DA, Jones WD, Crow YJ, Dominiczak AF, Foster NA, et al. Mosaic structural variation in children with developmental disorders. *Human molecular genetics*. 2015; 24(10): 2733-2745. doi: 10.1093/hmg/ddv033
9. Nurchis MC, Altamura G, Riccardi MT, Radio FC, Chillemi G, et al. Whole genome sequencing diagnostic yield for paediatric patients with suspected genetic disorders: systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *Archives of Public Health*. 2023; 81(1): 93. doi: 10.1186/s13690-023-01112-4
10. Wiener EK, Buchanan J, Krause A, Lombard Z. Retrospective file review shows limited genetic services fail most patients – an argument for the implementation of exome sequencing as a first-tier test in resource-constrained settings. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2023; 18(1): 81. doi: 10.1186/s13023-023-02642-4
11. Strasser S, McDonald IR, Uveges MK, Hesse-Biber S, Keels J, et al. Psychosocial Factors Involved in Genetic Testing for Rare Diseases: A Scoping Review. *Genes*. 2025; 16(6): 614. doi: 10.3390/genes16060614

12. Bauskis A, Strange C, Molster C, Fisher C. The diagnostic odyssey: insights from parents of children living with an undiagnosed condition. *Orphanet journal of rare diseases*. 2022; 17(1):233. doi: 10.1186/s13023-022-02358-x
13. Glaubitz R, Heinrich L, Tesch F, Seifert M, Reber KC, et al. The cost of the diagnostic odyssey of patients with suspected rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2025; 20(1): 1-11. doi: 10.1186/s13023-025-03751-y
14. Willmen L, Völkel L, Willmen T, Deckersbach T, Geyer S, Wagner AD. The economic burden of diagnostic uncertainty on rare disease patients. *BMC Health Services Research*. 2024; 24(1): 1388. doi: 10.1186/s12913-024-11763-w
15. Barbitoff YuA, Polev DE, Glotov AS, Serebryakova EA, Shcherbakova IV, et al. Systematic dissection of biases in whole-exome and whole-genome sequencing reveals major determinants of coding sequence coverage. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 2057. doi: 10.1038/s41598-020-59026-y
16. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, et al. The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. *The American Journal of Human Genetics*. 2020; 107(2): 234-250. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.06.006
17. Fauvert D, Brun-Heath I, Lia-Baldini AS, Bellazi L, Taillandier A, et al. Mild forms of hypophosphatasia mostly result from dominant negative effect of severe alleles or from compound heterozygosity for severe and moderate alleles. *BMC medical genetics*. 2009; 10: 1-8. doi: 10.1186/1471-2350-10-51
18. Van Dijk FS, Hamel BC, Hilhorst-Hofstee Y, Mulder BJM, Timmermans J, et al. Compound-heterozygous Marfan syndrome. *European journal of medical genetics*. 2009; 52(1): 1-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2008.11.004
19. Miller DB, Piccolo SR. trioPhaser: using Mendelian inheritance logic to improve genomic phasing of trios. *BMC bioinformatics*. 2021; 22: 1-8. doi: 10.1186/s12859-021-04470-4
20. Cradic KW, Murphy SJ, Drucker TM, Sikkink RA, Eberhardt NL, et al. A simple method for gene phasing using mate pair sequencing. *BMC medical genetics*. 2014; 15: 1-8. doi: 10.1186/1471-2350-15-19
21. Lassen FH, Venkatesh SS, Baya N, Hill B, Zhou W, et al. Exome-wide evidence of compound heterozygous effects across common phenotypes in the UK Biobank. *Cell genomics*. 2024; 4(7): 100602. doi: 10.1016/j.xgen.2024.100602
22. Miller DB, Piccolo SR. A survey of compound heterozygous variants in pediatric cancers and structural birth defects. *Frontiers in Genetics*. 2021; 12: 640242. doi: 10.3389/fgene.2021.640242
23. Yan L, Cao J, Zhang Y, Liu Y, Zou J, et al. Prenatal diagnosis to identify compound heterozygous variants in PKDCC that causes rhizomelic limb shortening with dysmorphic features in a fetus from China. *BMC Medical Genomics*. 2023; 16(1): 190. doi: 10.1186/s12920-023-01631-7
24. Wu AC, McMahon P, Lu C. Ending the Diagnostic Odyssey-Is Whole-Genome Sequencing the Answer? *JAMA pediatrics*. 2020; 174(9): 821-822. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1522
25. Wigby KM, Brockman D, Costain G, Hale C, Taylor SL, et al. Evidence review and considerations for use of first line genome sequencing to diagnose rare genetic disorders. *NPJ Genomic Medicine*. 2024; 9(1): 15. doi: 10.1038/s41525-024-00396-x
26. Самсонова А.А., Канапин А.А., Черняева Е.Н., Абрамов И.С., Шипулин Г.А. Перспективы развития системы геномной медицины в России. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023; 3(3): 99-107. [Samsonova AA, Kanapin AA, Chernyaeva EN, Abramov IS, Shipulin GA. Genomic medicine in Russia: future perspectives. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023; 3(3): 99-107. (In Russ.)]. doi: 10.18705/2782-38062023-3-3-99-107

#### Сведения об авторах

**Лобанов Михаил Евгеньевич** – врач-педиатр, ординатор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mshalobanov2016@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1388-1842>

**Гуменюк Ольга Игоревна** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: saroshum@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5736-9624>

**Черненко Юрий Валентинович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: chernenkov64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6896-7563>

**Грознова Ольга Сергеевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии, ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: ogroznova@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>

**Афаунова Залина Гизовна** – студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: zalinaafaunova60@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-8621-1782>

**Полякова Полина Денисовна** – студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени

В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: zalinaafaunova60@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-3738-8656>  
**Суханова Мария Александровна** – студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: zalinaafaunova60@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-5550-7297>  
**Капыев Радик Аббясович** – студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: radikkapjovs@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-0149-3486>  
**Шемирзов Динур Нурдинович** – студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: radikkapjovs@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-3717-1168>  
**Шипилова Любовь Михайловна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lyubov0506@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8173-828X>

#### Information about the authors

**Mikhail E. Lobanov** – a pediatrician, resident of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: mishalobanov2016@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1388-1842>

**Olga I. Gumeniuk** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: saroshum@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5736-9624>

**Yuri V. Chernenkov** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: chernenkov64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6896-7563>

**Olga S. Groznova** – Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher of the Department of Pediatric Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University; chief researcher of the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: ogroznova@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>

**Zalina G. Afaunova** – student of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: zalinaafaunova60@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-8621-1782>

**Polina D. Polyakova** – student of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: zalinaafaunova60@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-3738-8656>

**Mariya A. Sukhanova** – student of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: zalinaafaunova60@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-5550-7297>

**Radik A. Kapjev** – student of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: e-mail: radikkapjovs@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-0149-3486>

**Dinur N. Shemirzov** – student of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: e-mail: radikkapjovs@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-3717-1168>

**Lyubov M. Shipilova** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University); e-mail: lyubov0506@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8173-828X>