

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ У ОДНОЙ ПАЦИЕНТКИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ (СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1 ТИПА И СИНДРОМА ВИЛЬЯМСА)



© Е.Е. Филькина*, Е.Г. Пржиялковская, А.А. Лазарева, М.Ю. Юкина

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

Синдром Вильямса является редким генетическим заболеванием, возникающим в результате микроделеции хромосомной области 7q11.23, предположительно, с аутосомно-доминантным типом наследования. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) является наследственной патологией, возникающей в связи с аутосомно-доминантным дефектом в гене-супрессоре опухолей *MEN1*, который расположен на хромосоме 11q13. На сегодняшний день распространенность синдрома Вильямса составляет 1 случай на 7500 новорожденных, а МЭН-1 — 3–20 случаев на 100 000 населения. Сочетание двух генетических синдромов у одного пациента — достаточно редкая ситуация. В статье представлено описание клинического случая сочетания синдрома Вильямса и синдрома МЭН-1 у одной пациентки, что, учитывая низкую частоту встречаемости обоих заболеваний, представляет научный интерес. В работе обсуждаются трудности своевременной диагностики редкого сочетания синдромов, патофизиологические механизмы сочетанного воздействия данных синдромов на сердечно-сосудистую систему, а также последствия неоправданно отложенного кардиохирургического лечения, которые привели к декомпенсации сердечной недостаточности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Вильямса; синдром множественных эндокринных неоплазий 1-типа; ELN; MEN1.

A RARE CASE OF A COMBINATION OF METABOLIC AND GENETIC CHANGES IN ONE PATIENT (MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1 SYNDROME AND WILLIAMS SYNDROME)

© Ekaterina E. Filkina*, Elena G. Przhiyalkovskaya, Anna A. Lazareva, Marina Yu. Yukina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Asthma and obesity are diseases characterized by variability in the course and possible complications, the frequency of which is steadily increasing from year to year. The correlation between obesity and asthma is still an acute problem of the health care system. Representing very common diseases, they aggravate each other's course and significantly worsen the quality of life. Polyphenols are a promising option to solve the existing problem. These low molecular weight compounds are biologically active substances capable of influencing on many metabolic processes in the body. This review demonstrates the multiple properties of these unique micronutrients, including antioxidant, anti-carcinogenic, anti-inflammatory, metabolic, neuroprotective and many others. The integration of polyphenols into the daily diet can contribute to strengthening public health, reducing the frequency and progression of socially significant diseases, and using these compounds in diseases such as asthma and obesity, according to numerous modern studies, it is possible to achieve a significant therapeutic effect at all. The purpose of this literature review is to trace the correlation between the effect of using polyphenols and changes in the course of the disease and quality of life in patients with asthma on the background of obesity, based on facts from advanced sources.

KEYWORDS: Williams syndrome; multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome; ELN; MEN1.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наследственная патология включает в себя обширный круг нозологических форм, одной из которых являются наследственные эндокринопатии. На данный момент база данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) содержит информацию о 16 500 нозологических единицах наследственной патологии, из которых около 200 составляют наследственные эндокринопатии [1].

Синдром Вильямса является редким, предположительно, аутосомно-доминантным заболеванием с частотой 1 на 7500 новорожденных. В его основе лежит микроделеция критической области, охватывающей

25–27 генов на хромосоме 7q11.23. Описанные в литературе фенотип-генотипические корреляции наиболее известны для гена *ELN*, кодирующего белок эластин, что может объяснять характерную для синдрома сердечно-сосудистую патологию и соединительнотканную аномалии. На развитие синдрома также влияют мутации генов *FZD9*, *BAZ1B*, *STX1A*, *GTF2I* и *GTF2IRD1*. Роль остальных генов пока изучена недостаточно.

Клинические проявления включают в себя характерные черты лица (в литературе описанные как «лицо эльфа»): широкий лоб, плоская переносица, полные щеки, макростомия, большие и толстые губы, маленький заостренный подбородок, своеобразный разрез глаз [2, 3, 4].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Эластическая артериопатия, выявляемая у 75–80% пациентов с синдромом Вильямса, приводит к развитию сосудистых стенозов артерий среднего и крупного размера. Наиболее распространенными врожденными пороками развития являются надклапанный стеноз аорты и стеноз легочной артерии. Кроме того, описаны и другие сердечно-сосудистые аномалии, ассоциированные с синдромом Вильямса, такие как дефект межжелудочковой перегородки, пролапс митрального клапана, аортальная недостаточность, стеноз почечных артерий [4, 5]. Врожденные пороки сердечно-сосудистой системы являются основной причиной смертности при синдроме Вильямса; частота внезапной смерти пациентов с синдромом Вильямса составляет 1:1000 пациентов [6].

Из эндокринных нарушений при синдроме Вильямса отмечаются раннее или преждевременное половое созревание, замедленный рост, заболевания щитовидной железы, нарушения кальций-фосфорного и углеводного обменов. Делеции генов *FZD9*, *BAZ1B* и *STX1A* и, как следствие, гемизиготность приводит к развитию остеопении, гиперкальциемии и нарушению углеводного обмена соответственно. Идиопатическая гиперкальциемия чаще наблюдается в раннем детском возрасте, но может сохраняться и у взрослых, приводя к нарушению минерализации костной ткани и развитию остеопороза.

Другие клинические проявления, характерные для синдрома Вильямса, включают в себя умственную отсталость разной степени выраженности, которая встречается в 75% случаев, социальную дезадаптацию, что обусловлено делецией генов факторов транскрипции *GTF2I* и *GTF2IRD1*, а также функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, изменения скелета, нарушения зрения и слуха [3, 4, 7].

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) или синдром Вермера — аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями в гене-супрессоре опухолей *MEN1*, расположенном на хромосоме 11q13, который кодирует белок менин, состоящий из 610 аминокислот. Заболеваемость составляет от 3 до 20 случаев на 100 000 человек в год [8, 9].

Синдром МЭН-1 характеризуется высокой степенью пенетрантности, но значительной фенотипической вариабельностью. Наиболее часто синхронно или последовательно развиваются опухоли околощитовидных желез (90%), поджелудочной железы или двенадцатиперстной кишки (50%) и передней доли гипофиза (40%). Кроме того, у некоторых пациентов с МЭН-1 могут развиваться опухоли коры надпочечников, липомы, карциноидные опухоли, ангиофибромы лица, коллагеномы и менингиомы [10].

В данной статье представлено клиническое описание крайне редкого сочетания синдрома Вильямса и синдрома МЭН-1 у одной пациентки, что, учитывая низкую частоту встречаемости обоих заболеваний, представляет научный интерес. Сочетание двух данных синдромов ранее в литературе не описано.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Е., 39 лет, поступила в отделение нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на выраженную слабость, су-

дороги, субъективное ощущение выкручивания верхних и нижних конечностей, эпизоды повышения давления до 160/100 мм рт.ст., эмоциональную лабильность, дискомфорт в эпигастральной области.

Из анамнеза известно, что с рождения диагностирован синдром Вильямса (диагноз подтвержден результатами молекулярно-генетического анализа: выявлена делеция сегмента 7q²³ хромосомы 7q11.1; тип наследования аутосомно-доминантный). Выявлен надклапанный стеноз аортального клапана, планировалось оперативное лечение, однако в связи с проведением ряда других операций (в трехмесячном возрасте операция по поводу удаления гемангиомы крыла носа; в возрасте 3,5 мес операция по поводу рефлюкса мочеоточника) кардиохирургическое лечение откладывалось. В 15 лет выявлена артериальная гипертензия с максимальным повышением АД до 180/100 мм рт.ст., назначена гипотензивная терапия (зофеноприл 15 мг 2 раза в день и эплеренон 25 мг 1 раз в день), на фоне которой адаптирована к АД 120–130/70 мм рт.ст.

В 32 года появились жалобы на снижение остроты зрения вплоть до полной потери, интенсивные головные боли, нарушение менструального цикла, в связи с чем была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, выявлена аденома гипофиза 38х22х37 мм с инфра- и параселлярным ростом, перекрест зрительных нервов сохранен. По данным лабораторных исследований, зафиксировано повышение пролактина до 16 074 мМЕ/л (норма до 750), диагностирована пролактин-секретирующая аденома гипофиза. Была инициирована терапия агонистами дофаминовых рецепторов (каберголин по 1 мг 3 раза в неделю) с положительной динамикой в виде нормализации менструального цикла, снижения пролактина до 1795 мМЕ/л (109–557), отсутствия определяемого ранее образования по данным МРТ головного мозга, в связи с чем доза каберголина снижена до 0,5 мг 3 раза в неделю. Переломы, мочекаменную болезнь отрицает. Наследственность, со слов, не отягощена.

С 35 лет стала беспокоить одышка при физической нагрузке. Выполнена МСКТ аорты с контрастированием, по результатам которой выявлена ее коарктация в типичном месте, сужение восходящего отдела за счет «мембраны». Проведен врачебный консилиум, рекомендовано проведение супрааулярной пластики аорты в плановом порядке, однако кардиохирургическое лечение было отложено до проведения комплексного эндокринологического обследования по поводу пролактин-секретирующей аденомы гипофиза.

При объективном осмотре в рамках госпитализации в «НМИЦ эндокринологии» общее состояние удовлетворительное, обращают на себя внимание низкий рост (150 см) при весе 80 кг, индекс массы тела 35,6 кг/м², своеобразные черты лица, характерные для синдрома Вильямса: плоская переносица с округлым носом, увеличенный рот с приподнятыми вверх уголками, пухлые губы, полные щеки, небольшой заостренный подбородок (рис. 1). Галактореи нет, щитовидная железа не увеличена. Одышка при умеренной физической нагрузке. АД — 140/90 мм рт.ст., ЧСС — 60 в минуту, выслушивается грубый систолический шум над всеми точками аускультации с максимумом над аортой. Периферических отеков нет.



Рисунок 1. Пациентка Е. Типичные изменения внешности при синдроме Вильямса.

Figure 1. Patient E. Typical changes in appearance in Williams syndrome.

При гормональном исследовании сохраняется повышение уровня пролактина до 2887 мЕд/л (при норме до 500) на фоне приема каберголина в дозе 0,5 мг 3 раза в неделю. Феномен макропролактинемии исключен (биоактивный пролактин 2798 мЕд/л). В связи с наличием клаустрофобии у пациентки, с целью оценки динамики образования гипофиза, принято решение о проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга с контрастным усилением, по результатам которой выявлена диффузная неоднородность структуры гипофиза, гипоинтенсивный участок в левых отделах аденогипофиза размерами 10x5 мм. Пациентка консультирована нейрохирургом, рекомендовано продолжить медикаментозную терапию с постепенным увеличением дозы каберголина.

Учитывая развитие пролактиномы в молодом возрасте и наличие синдрома Вильямса, для которого характерно нарушение кальций-фосфорного обмена, проведена оценка показателей, по результатам которых выявлена гиперкальциемия: кальций, скорректированный на альбумин — 2,61 ммоль/л (2,15–2,55 ммоль/л), гиперкальциурия — 11,35 ммоль/сут (2,5–8), нормофосфатемия — фосфор 0,94 ммоль/л (0,74–1,52) на фоне повышения

паратгормона до 171,2 пг/мл (15–65) и дефицита витамина D (19 нг/мл). На основании полученных данных подтвержден диагноз «первичный гиперпаратиреоз». В рамках топической диагностики выполнено ультразвуковое исследование, описаны эхографические признаки аденом правой верхней околощитовидной железы размерами 1,5x0,7x0,4 см, правой нижней околощитовидной железы размерами 2,2x1,5x0,9 см и аденомы околощитовидной железы, расположенной атипично над верхним полюсом правой доли щитовидной железы размерами 2,0x0,9x0,5 см. Пациентка обследована на предмет осложнений первичного гиперпаратиреоза. По результатам рентгеновской денситометрии выявлено снижение минеральной плотности костной ткани ниже ожидаемой по возрасту во всех отделах, максимально в поясничном отделе позвоночника (L1-L4): -3,4 SD (по Z-критерию). По данным компьютерной томографии (КТ) почек, выявлены конкременты в чашечке левой почки.

Ввиду наличия у пациентки пролактин-секретирующей макроаденомы гипофиза, первичного гиперпаратиреоза проведено комплексное обследование в рамках диагностического поиска других возможных компонентов синдрома МЭН-1.

По данным МСКТ органов брюшной полости в области головки поджелудочной железы визуализировано образование округлой формы размерами 7х8 мм, активно накапливающее контрастный препарат в венозную фазу исследования, в головке и дистальной части хвоста описаны два кистозных участка размерами 7 и 6 мм, на фоне которых выявлены очаги накопления контрастного препарата. По данным лабораторных исследований, инсулин 13,83 мкЕ/мл (2,6–24,9), глюкоза после ночного голодания 4,81 ммоль/л, серологические маркеры нейроэндокринных опухолей — в пределах референсных значений (нейронспецифическая енолаза 14,4 нг/мл (<16,3), гастрин 38,0 пг/мл (13,0–115,0), хромогранин А 2,3 нмоль/л (<3,0)), клинических признаков гипогликемии нет. Кроме того, по данным МСКТ органов забрюшинного пространства, выявлены образования надпочечников максимальным размером 11х9 мм доброкачественного КТ-фенотипа. По результатам лабораторного исследования, исключена феохромоцитома (метанефрин плазмы — 5 пг/мл (0–100), норметанефрин плазмы — 34 пг/мл (0–160)), также исключен эндогенный гиперкортицизм (кортизол слюны вечером — 6,53 нмоль/л (0,5–9,65), кортизол крови вечером — 185,4 нмоль/л (64–327)). Учитывая показатели альдостерона и ренина, отсутствие гипокалиемии и влияние гипотензивных препаратов на показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), наличие первичного гиперальдостеронизма крайне маловероятно, для окончательного исключения пациентке было рекомендовано исследование уровня альдостерона и ренина на фоне возможной замены гипотензивного препарата с наименьшим влиянием на показатели после согласования с кардиологом. Результаты лабораторных исследований представлены в таблице 1.

Таким образом, клинически диагностирован синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа. Учитывая редкое сочетание вышеперечисленных заболеваний, принято решение провести молекулярно-генетическое исследование (полноэкзомное секвенирование с исследованием панели «Эндом», выявляющей генетические варианты кодирующих регионов 377 генов, связанных с эндокринными, в том числе опухолевыми заболеваниями), которое выявило гетерозиготную мутацию в гене *MEN1* (NM 001370259.2): HG38, chr11:64809909del, c.201del (p.Ala68ProfsTer51). Важно отметить, что наследственный анамнез, со слов пациентки и ее матери, по данным синдромам отягощен не был.

Пациентка консультирована хирургом, учитывая атипичное расположение аденомы околощитовидной железы, рекомендовано дообследование для более детальной топической диагностики выявленных аденом (сцинтиграфия околощитовидных желез с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией), а также заключение кардиолога о возможности проведения оперативного вмешательства по поводу первичного гиперпаратиреоза в плановом порядке.

После выписки запланирована госпитализация в кардиохирургическое отделение, однако пациентка погибла в течение 1 месяца по причине декомпенсации сердечной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует сочетание двух редких наследственных синдромов у молодой пациентки, которая длительное время находилась под наблюдением кардиолога, пока клинически не манифестировала пролактинома. Отсрочка кардиохирургиче-

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований, полученные во время госпитализации

Table 1. The results of the laboratory tests obtained during hospitalization

	Результат пациента	Референсный интервал
Пролактин, мЕд/л	2887	94–500
Пролактин биоактивный, мЕд/л	2798	64–365
Альбуминскорректированный кальций, ммоль/л	2,61	2,15–2,55
ПТГ, пг/мл	171,2	15–65
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	11,35	2,5–8
Инсулин, мкЕ/мл	13,83	2,6–24,9
Нейронспецифическая енолаза, нг/мл	14,4	<16,3
Гастрин, пг/мл	38,0	13,0–115,0
Хромогранин А, нмоль/л	2,3	<3,0
Метанефрин плазмы, пг/мл	5	0–100
Норметанефрин плазмы, пг/мл	34	0–160
Кортизол слюны вечером, нмоль/л	6,53	0,5–9,65
Кортизол крови вечером, нмоль/л	185,4	64–327
Альдостерон, в покое сидя, пмоль/л (на фоне приема Эплеренона 25 мг)	382	69,8–1085,8
Ренин, прямой (на фоне приема Эплеренона 25 мг)	7,599	2,8–39,9

ского вмешательства привела к декомпенсации заболевания, что стало причиной фатального исхода.

Наличие у пациентки делеции на хромосоме 7q11.23 в 75% случаев приводит к развитию врожденных пороков сердца и магистральных сосудов вследствие мутации в гене эластина. С течением времени наблюдается прогрессирование обструкции аорты, что при отсутствии своевременного хирургического лечения приводит к дисфункции аортального клапана, значительной гипертрофии левого желудочка и, как следствие, сердечной недостаточности [11]. Риск внезапной сердечной смерти у пациентов с синдромом Вильямса в 25–100 раз выше, чем в общей популяции, что обусловлено ишемией миокарда вследствие изменения коронарной перфузии [12].

Сочетание синдрома Вильямса и синдрома множественных эндокринных неоплазий, очевидно, является случайным, поскольку в литературе отсутствуют подобные наблюдения. Само по себе сочетание двух генетических синдромов — достаточно редкая ситуация, однако наличие одного наследственного синдрома не исключает наличия других генетических изменений, в связи с чем нами было выполнено дополнительное молекулярно-генетическое исследование.

Нарушения кальций-фосфорного обмена, ассоциированные с синдромом Вильямса, могли привести к отсроченной диагностике второго моногенного заболевания — МЭН-1. Патогенез развития идиопатической гиперкальциемии при синдроме Вильямса до конца не изучен, однако в литературе есть предположение, что она связана с изменениями метаболизма витамина D и кальцитонина. Нарушение работы гена *BAZ1B*, связанного с его делецией, приводит к повышению чувствительности к витамину D и изменению синтеза или высвобождения кальцитонина [4, 13]. Но нельзя исключить, что гиперкальциемия и, как следствие, гиперкальциурия у пациентки первоначально были обусловлены избыточной продукцией паратиреоидного гормона околощитовидными железами.

Первичный гиперпаратиреоз в рамках МЭН-1 синдрома как правило характеризуется длительным малосимптомным течением с умеренной гиперкальциемией [15]. Однако, по данным литературы, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, повышение уровня паратгормона, могут приводить к структурным и функциональным изменениям сердечно-сосудистой системы. Степень выраженности сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с первичным гиперпаратиреозом остается неясной. Наиболее часто отмечают гипертрофию левого желудочка, нарушение диастолической функции левого желудочка, эндотелиальная дисфункция, увеличение ригидности и утолщение сосудистой стенки, кальцинаты в миокарде и клапанах сердца [14, 15], что могло усугубить течение сердечно-сосудистой патологии у пациентки.

Единственным эффективным и радикальным методом лечения первичного гиперпаратиреоза является хирургическое лечение, однако в связи с атипичным расположением одной из выявленных аденом околощитовидных желез, мягким течением гиперпаратиреоза у данной больной было принято решение придерживаться консервативной тактики ведения до полноценного топического обследования.

Синдром МЭН-1 в большинстве случаев манифестирует первичным гиперпаратиреозом [16, 17]. Однако в нашем случае первым клиническим проявлением, позволившем заподозрить наличие синдрома МЭН-1 у пациентки, являлась макроаденома гипофиза, секретирующая пролактин. Тактика ведения в отношении опухолей гипофиза при МЭН-1 не отличается от стандартной и предполагает у пациентки в качестве метода выбора медикаментозное лечение агонистами дофаминовых рецепторов [18]. Клиническая картина МЭН-1 синдрома у пациентки представляет собой классическую триаду заболевания: первичный гиперпаратиреоз с полигландулярным поражением околощитовидных желез, пролактин-секретирующая макроаденома гипофиза и функционально неактивные новообразования поджелудочной железы.

Вследствие высокого риска злокачественной прогрессии неоплазий дуоденопанкреатические опухоли являются основной причиной смерти среди пациентов с МЭН-1 [19, 20]. Хирургическая тактика остается основным методом лечения, однако согласно современным рекомендациям, абсолютным показанием к хирургическому лечению являются нефункционирующие панкреатические нейроэндокринные неоплазии размерами более 2 см, что предполагает возможность динамического наблюдения у пациентки [21].

Таким образом, эндокринные нарушения, выявленные у пациентки в рамках МЭН-1, не являлись противопоказаниями к проведению кардиохирургического лечения. Сочетанное патофизиологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему, неоправданно отложенное кардиохирургическое лечение привело к декомпенсации сердечной недостаточности и гибели пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье представлен случай ранее не описанного сочетания двух редких генетически детерминированных синдромов с неблагоприятным исходом у одной пациентки. Сочетание двух наследственных патологий не только большая редкость, но и сложнейшая задача на этапе диагностики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена за счет НИР 123021300096-3 «Новые генетические предикторы (варианты) опухолевых и неопухолевых эндокринных заболеваний у взрослых, определяемые методом полноэкзомного секвенирования, в том числе в ядерных семьях» (2023–2025 гг.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Авторы настоящей статьи получили информированное согласие от пациентки на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Online Mendelian inheritance in man. McKusickNathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, 2023. URL: <https://www.omim.org/help/copyright> [date of access: 02.10.2023]
2. Ghaffari M, Tahmasebi Birgani M, Kariminejad R, Saberi A. Genotype-phenotype correlation and the size of microdeletion or microduplication of 7q11.23 region in patients with Williams-Beuren syndrome. *Ann Hum Genet.* 2018;82(6):469-476. doi: <https://doi.org/10.1111/ahg.12278>
3. Kozel BA, Barak B, Kim CA, Mervis CB, Osborne LR, Porter M, Pober BR. Williams syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):42. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00276-z>
4. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med.* 2010;362:239-252. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0903074>
5. Collins RT 2nd. Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(5):609-615. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000664>
6. Collins T 2nd, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ. Longterm outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams syndrome. *Am J Cardiol.* 2010;105:874-878. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.069>
7. Twite MD, Stenquist S, Ing RJ. Williams syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2019;29(5):483-490. doi: <https://doi.org/10.1111/pan.13620>
8. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990-3011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
9. Manoharan J, Albers MB, Rinke A, Adelmeyer J, Görlach J, Bartsch DK. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: The Current Status of Disease Management. *Dtsch Arztebl Int.* 2024;(Forthcoming):arztebl.m2024.0094. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0094>
10. Effraimidis G, Knigge U, Rossing M, Oturai P, Rasmussen ÅK, Feldt-Rasmussen U. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) and neuroendocrine neoplasms (NENs). *Semin Cancer Biol.* 2022;79:141-162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.04.011>
11. Cha SG, Song MK, Lee SY, Kim GB, Kwak JG, Kim WH, Bae EJ. Long-term cardiovascular outcome of Williams syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(5):684-690. doi: <https://doi.org/10.1111/chd.12810>
12. Collins RT 2nd. Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Circulation.* 2013;127(21):2125-34. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000064>
13. Kruse K, Pankau R, Gosch A, Wohlfahrt K. Calcium metabolism in Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr.* 1992;121(6):902-7. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)80336-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)80336-1)
14. Silverberg SJ. Editorial: cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3513-4. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6927>
15. Stefanelli T, Mayr H, Bergler-Klein J, Globits S, Woloszczuk W, Niederle B. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. *Am J Med.* 1993;95(2):197-202. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90260-v](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90260-v)
16. Jensen RT, Norton JA. Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Some Clarity But Continued Controversy. *Pancreas.* 2017;46(5):589-594. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000825>
17. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, Viti R, Mascia ML, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res.* 2009;24(8):1404-10. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090304>
18. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990-3011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
19. Mele C, Mencarelli M, Caputo M, Mai S, Pagano L, et al. Phenotypes Associated With MEN1 Syndrome: A Focus on Genotype-Phenotype Correlations. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:591501. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.591501>
20. Akerström G, Stålberg P, Hellman P. Surgical management of pancreaticoduodenal tumors in multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):173-8. doi: [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(sup01\)29](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(sup01)29)
21. Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, Brandt ML, Doherty GM, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome - An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology.* 2021;111(7):609-630. doi: <https://doi.org/10.1159/000511791>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Филькина Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Filkina]; адрес: Россия, 117292, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4490-8880>; e-mail: katia.v.e@mail.ru

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhlyalkovskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: przhlyalkovskaya.elena@gmail.com

Лазарева Анна Александровна [Anna A. Lazareva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1974-7564>; e-mail: Lazareva.Anna@endocrincentr.ru

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; Researcher ID: P-5181-2015; Scopus Author ID: 57109367700; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: yukina.marina@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Филькина Е.Е., Пржиялковская Е.Г., Лазарева А.А., Юкина М.Ю. Редкий случай сочетания у одной пациентки метаболических и генетических изменений (синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа и синдрома Вильямса) // *Ожирение и метаболизм.* — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 425-430. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13195>

TO CITE THIS ARTICLE:

Filkina EE, Przhlyalkovskaya EG, Lazareva AA, Yukina MYu. A rare case of a combination of metabolic and genetic changes in one patient (multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome and Williams syndrome) *Obesity and metabolism.* 2024;21(4):425-430. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13195>