

Синдром Маккьюна-Олбрайта-Брайцева: патогенез и подходы к терапии



Фиброзная дисплазия / синдром Маккьюна-Олбрайта-Брайцева: патогенез и перспективные направления исследований

Фиброзная дисплазия / синдром Маккьюна-Олбрайта-Брайцева (ФД/МОБ) - редкое генетическое заболевание, вызванное активирующими мутациями в гене *GNAS* (кодирует Gαs-белок). Это приводит к постоянной, стимуляции внутриклеточного сигнального пути цАМФ в пораженных тканях вне зависимости от того, есть ли внешняя стимуляция рецептора лигандом или ее нет. Болезнь проявляется триадой: фиброзной дисплазией скелета, гиперфункцией различных эндокринных органов (гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие, тиреотоксикоз, гиперсекреция гормона роста) и пигментными пятнами на коже по типу “кофе с молоком”.

Из-за сложности патогенеза и разнообразия клинических проявлений для врачей данное заболевания остается мало понятным. В журнале редких заболеваний Orphanet вышел обзор, резюмирующий известную в настоящее время информацию о патогенезе

этого заболевания и о перспективных исследованиях и способах его терапии. Представляем вашему вниманию выжимку из данного обзора.

Патогенез заболевания

- Причина: постзиготическая (соматическая) мутация в кодоне R201 или Q227 гена *GNAS*. Герминальные мутации летальны, по этой причине заболевание не передается по наследству.
- Вследствие мутации в гене *GNAS* кодируемый этим геном белок Gas становится постоянно активным.
- Постоянная активация аденилатциклазы приводит к хроническому повышению уровня вторичного мессенджера цАМФ. Это приводит к гиперстимуляции протеинкиназы А и нарушению регуляции транскрипции различных генов.
- Клинический результат: аномальная пролиферация и дифференцировка пораженных клеток-предшественников. В кости это вызывает формирование патологической фиброзно-кистозной ткани, в эндокринных железах - автономную гиперфункцию.

Клиническая картина

1. Костные поражения (ФД): деформации костей, часто черепа, бедренной кости по типу «пастушего посоха», патологические переломы, хроническая боль.
2. Эндокринные проявления:
 - Наиболее часто: гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие
 - Тиреотоксикоз (узловой/многоузловой токсический зоб), гиперсекреция гормона роста, гиперкортицизм (синдром Кушинга развивается только у детей первого года жизни, у детей старшего возраста не встречается).
 - Гипофосфатемия из-за избыточной продукции фактора роста фибробластов 23(ФРФ23) тканью ФД.
3. Пятна цвета «кофе с молоком» с неровными границами, часто располагаются на стороне больших костных поражений.
4. Тахикардия: активация адреналовых рецепторов в сердце или проявление тиреотоксикоза

Подходы к терапии

- Эндокринопатии: стандартная терапия, подавляющая гиперфункцию (ингибиторы ароматазы, блокаторы рецепторов эстрогена для

преждевременного полового развития, аналоги соматостатина для гиперсекреции гормона роста, тиреостатики для тиреотоксикоза и др.).

- Гипофосфатемия: препараты фосфатного буфера, изучается применение анти-FGF23 антител (бурсумаб).
- Костные поражения:
 - Антирезорбтивная терапия: Деносумаб (анти-RANKL антитела) показал эффективность в снижении активности поражений и улучшении структуры кости, но возможен рикошет после отмены (на основе клинического исследования препарата на взрослых пациентах, данные по детям в настоящее время недостаточны).
 - Перспективные мишени: ингибиторы пути Wnt/ β -катенина
- Боль: патогенез боли изучен плохо, боль часто не коррелирует с объемом поражения. Требуются новые подходы, таргетированные на нейроиммунные механизмы. Используют бисфосфонаты, которые дают непостоянный обезболивающий эффект, но не влияют на прогрессию ФД и переломы.

Направления перспективных исследований

- Взаимодействие мутировавших и нормальных клеток в очаге
- Роль микроокружения костного мозга в развитии фиброзной ткани.
- Точные механизмы хронической боли при ФД.
- Поиск ингибиторов сигнального пути cAMP ниже мутированной *Gas* в качестве нового метода лечения заболевания.

В статье очень подробно разобран патогенез заболевания, в том числе формирование фиброзной ткани, а также перспективные направления изучения заболевания. С полной версией статьи можно ознакомиться на сайте журнала.

Ссылка:

Palmisano, B., Berry, C., Boyce, A. *et al.* Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: state-of-the-art advances, pathogenesis, and basic/translational research. *Orphanet J Rare Dis* 20, 414 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03909-8>

URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-025-03909-8>