

НА ЗАКІНЧЕННЯ НОМЕРА

МУКОВІСЦИДОЗ — МОЖЛИВА ПРИЧИНА СМЕРТІ ФРИДЕРИКА ШОПЕНА?

Скорочений виклад

L. Majka, J. Gozdzik, M. Witt
J. Appl. Genet. 44 (1), 2003, pp. 77-84

ВСТУП

Муковісцидоз (МВ) — найпоширеніше автосомно-рецесивне захворювання в європеїдній популяції, воно уражає приблизно 1 з 2500 новонароджених. Незважаючи на високу частоту, МВ описано лише в кінці 1930-х років. Лікарі не знали подібної хвороби як окремої клінічної одиниці до того часу, хоча й існують історичні її описи періоду Середньовіччя. Тому цілком можливо, що перед початком 20-го століття деяким пацієнтам, які мали МВ, ставили неправильний діагноз. Він міг бути причиною смерті також і багатьох відомих людей, зокрема, геніального польського композитора та піаніста — Фридерика Шопена.

У цій статті ми розглянемо диференціальну діагностику стану, у якому він перебував, і проаналізуємо можливі аргументи щодо того, чи був це МВ.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ФРИДЕРИКА ШОПЕНА

Є безсумнівним, що композитор страждав на хронічний поліорганний, імовірно, спадковий розлад. Нижче представлено коротке резюме його історії хвороби.

Дитинство

Існують певні суперечності щодо дати народження Шопена. Згідно з даними його батька це сталося 22 лютого чи 1 березня 1810 року в поселенні Желязова Воля біля Варшави. Як у спогадах сучасників, так і в його особистих листах наявні повідомлення про слабе здоров'я і різноманітні медичні скарги поліорганного генезу ще з часів раннього дитинства. Рецидивуючі проноси і часті гастроентерологічні захворювання мали за наслідок зменшення маси тіла і худорляву осанку дитини. Це часто супроводжувалося інфекціями дихальних шляхів. У 1826 році (у віці 16 років) композитор тяжко хворів 6 місяців, причому визначальними симптомами були респіраторні та болі голови. У повсякденній активності Шопен не міг змагатися із своїми ровесниками та виконувати рекомендації лікарів щодо фізичних вправ, зокрема — тривалих прогулянок по сільській місцевості. Після них він був "дуже виснажений і майже бездиханний". Один із сучасників описав композитора як "ослабленого, дуже худого чоловіка із запалими щоками, котрий, подібно до багатьох геніїв, мабуть, помре передчасно".

Доросле життя

Політична нестабільність у Польщі і бажання Шопена вдосконалити свої музичні здібності змусили його покинути батьківщину в 1830 році (йому тоді було 20 років). На шляху до Франції медичні проблеми композитора не зникли. Він мав загострення інфекційного процесу носа із неможливістю дихати через

нього (поліпи?), інфекційне ураження легень із продуктивним кашлем, кровохарканням і рецидивуючою гарячкою. Також у нього були прояви сповільненого статевого дозрівання. У віці 22 років Шопен писав у розпачі: “У мене лише одні бічна борода — з другого боку вона просто не росте”. Композитор так і не став батьком, хоча й мав статеві зносини з кількома жінками, включаючи тривалий контакт із Жорж Занд (матір двох дітей від попереднього шлюбу). Це може підтверджувати його неплідність. Гастроентерологічні проблеми Шопена лише поглиблювалися, тому знайти для нього адекватну їжу було дуже важко. Згідно з записами Ж. Занд у композитора відзначали абдомінальні болі і проноси, особливо після вживання жирної свинини. Він часто настільки виснажувався, що після своїх концертів не міг піднятися по сходах і його треба було нести, крім того, мав схильність до теплових ударів, особливо під час поїздки на Майорку. Симптоми лише прогресували, приковуючи митця до ліжка на багато днів, а то й тижнів. Шопена лікували багато лікарів, більшість із яких не були впевнені у точності діагнозу.

Протягом останніх чотирьох років композитор став дуже інвалідизованою особою, залежною від допомоги і догляду своїх близьких друзів. Через загальну слабкість він навіть давав уроки навчання гри на фортепіано в положенні лежачи. У нього спостерігали ранкові приступи виснажливого кашлю із виділенням харкотиння з кров'янистими домішками, котрі не контролювалися навіть прийомом опіуму. Також Шопен страждав на дезорієнтацію і нічні марення, імовірно, унаслідок розвитку дихальної недостатності.

Після того як його зв'язок із Ж. Занд був розірваний у 1847 році, стан здоров'я композитора різко погіршився — виникли проблеми з відходженням харкотиння, болі у грудній клітці і зниження маси тіла. Він припинив займатися музикою, що викликало виражену депресію. Протягом останнього року життя митець практично не вставав з ліжка, головним чином через сильні суглобові болі. Деяко пізніше приєдналися інші симптоми — набряки ніг, задуха при навантаженнях і охриплість голосу, він і надалі мусив лежати. За кілька днів до смерті Шопен казав своїм доглядальникам: “Дуже мучить задуха... благаю, не накривайте мене нічим, аби я не опинився похороненим живою”. Агонія композитора тривала чотири дні. Він був притомний і міг говорити, але мав набрякле і темне (ціаноз?) обличчя. В останню ніч перед смертю в нього виникли судоми невідомої етіології, сильні болі і виснажливий кашель.

Протягом останніх чотирьох місяців життя композитора лікував Жан Крювельє, один із найосвіченіших лікарів того часу. У Парижі його вважали провідним спеціалістом з патології і фтизіатрії, а написану ним “Патологічну анатомію людського тіла” ще досі трактують як один із найкращих підручників з цієї спеціальності. Саме він констатував смерть Шопена, зробив автопсію його тіла і видалив серце, яке, згідно з заповітом митця, мало бути поховане в Польщі. Свідомство про смерть митця вказує як її причину “туберкульоз легень і гортані”. Висновки автопсії були загублені у пожежах воєн, жертвами яких згодом став Париж. Разом з тим збереглося три записи, які цитують доктора Крювельє, що причиною смерті Шопена була “хвороба, досі не знана”.

Сімейний анамнез

Обоє батьків композитора померли в пізньому віці; мати у віці 77 років (1784–1861), а батько — 73 (1770–1844). Мати була полькою і характеризувалася дуже добрим здоров'ям, тоді як батько, француз Ніколя Шопен, протягом життя мав рецидивуючі захворювання легень. Із трьох сестер митця лише одна, Ізабелла (1811–1881), серйозно не хворіла.

Його найстарша сестра, Людвіка (1807–1855), мала легеневі проблеми, котрі зрештою і стали причиною її передчасної смерті у віці 47 років; наймолодша ж сестра, Емілія (1813–1827), завжди була ослабленою, виснаженою дитиною, що страждала на рецидивуючі пневмонії та задуху, що супроводжувалися кашлем і кровохарканням. Вона померла від масивної шлунково-стравохідної кровотечі у віці лише 14 років.

Коли Шопен поступово вмирав, ніхто не сумнівався в діагнозі туберкульозу, хоча всі його лікарі-сучасники в один голос стверджували про труднощі у з'ясуванні точної причини смерті. Успіхи медицини і брак точних результатів *post mortem* привели до нових гіпотез щодо можливої хвороби композитора. Згідно з висновками різних дослідників це могли бути емфізема легень (недостатність α_1 -антитрипсину¹), бронхоектатична хвороба, МВ, туберкульоз легень, гіпогаммаглобулінемія, мітральний стеноз, алергічний бронхолегеневий аспергільоз², недостатність тристулкового клапана, синдром Чарга-Страусса³, гемосидероз легень⁴, легенева артеріовенозна мальформація. Більшість із них є дуже рідкісними клінічними одиницями і, на нашу думку, мають мало спільного з актуальним захворюванням митця.

Можна припустити лише два імовірні діагнози і обидва вони генетичні — МВ і недостатність α_1 -антитрипсину.

Таблиця 1. Резюме симптомів і проявів захворювання Фридерика Шопена

Сімейний анамнез	Симптоми	Соматичні прояви
Дві передчасно померлі сестри із подібними симптомами	Симптоми хронічного легеневого захворювання (продуктивний кашель, кровохаркання, задуха) з дитячого віку. Загальні скарги (непереносимість фізичних навантажень, загальна слабкість, знижена маса тіла). Безпліддя. Теплові удари. Артральгія (остеоартропатія?)	Невисокий зріст (170 см) і невелика вага (48 кг). Бочкоподібна грудна клітка, атрофічні кінцівки (периферичні набряки під кінець життя). Ціаноз? Відсутність симптому “барабаних паличок” ⁵ ?

¹ α_1 -антитрипсин — білок плазми з молекулярною масою близько 53 000, що синтезується в печінці, гальмує активність еластази, катепсину G, трипсину та інших протеолітичних ферментів.

² Алергічний бронхолегеневий аспергільоз — бронхолегеневий аспергільоз із алергічним компонентом, проявляється симптомами подразнення бронхів, інколи відхаркуванням жовтих або коричневих бронхіальних пробок, утворених еозинофілами і грибовими гіфами. Часто нашаровується на астму або МВ, може викликати утворення бронхоектазів або бронхіальний гранульоматоз.

³ Синдром Чарга-Страусса — форма системного некротичного васкуліту із вираженим ураженням легень, тяжкою астмою, еозинофілією і гранульоматозними реакціями. Проявляються також шкірні ураження — вузлики, великі екзімотичні бляшки та інфаркти.

⁴ Гемосидероз легень — відкладення великих кількостей гемосидерину в легенях унаслідок крововиливів у них. Гемосидерин трапляється переважно у макрофагах повітряних проміжків, а також в інтерстиції. Проявляється при багатьох станах, зокрема досить часто — при тяжкій застійній серцевій недостатності з повторними крововиливами в легені.

⁵ Симптом “барабаних паличок” — деформація пальців, викликана проліферацією м'яких тканин біля кінцевих фаланг без стійких кісткових змін. Спостерігається при різних хронічних захворюваннях органів грудної клітки.

ЧОМУ САМЕ ГЕНЕТИЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ?

Аргументи на користь генетичного підґрунтя медичних проблем Шопена переконливі і збігаються з даними сучасної науки. По-перше, згідно з сімейним анамнезом дві з його трьох сестер мали схожі симптоми і передчасно померли. По-друге, всі три члени родини (композитор і знову ж таки дві його сестри) мали прогресуючі симптоми поліорганного залучення, що почалися в молодому віці і не були спричинені іншою відомою причиною.

ЧОМУ САМЕ МВ?

Аналізуючи докази за і проти МВ і недостатності α_1 -антитрипсину в митця, ми, скоріше підтримали би перший діагноз, оскільки він пояснює всі наявні симптоми (таблиця 1).

Головними (хоч і не абсолютними) контраргументами проти недостатності α_1 -антитрипсину є: (1) анамнестичні дані щодо хронічної діареї, спричиненої недостатністю підшлункової залози, і (2) відсутність жовтяниці і асцити, якщо смерть Шопена і його сестри Емілії викликана кровотечею з розширених вен стравоходу після розвитку портальної гіпертензії.

Останні ж дослідження легко спростовують докази проти діагнозу МВ, як головної причини страждань і смерті композитора. Визначальним з них є те, що в епоху доклінічного впровадження антибіотиків рівень виживання пацієнтів із цієї хворобою був дуже низький і більшість із них вмирили в перші 10 років після народження внаслідок легеневих інфекцій і правошлункової серцевої недостатності. Сьогодні ми знаємо, що спектр клінічних проявів МВ коливається від швидкого летального наслідку через респіраторні або печінкові ускладнення на початку першої декади життя до розвитку реальних клінічних проблем у віці аж близько 50 років. Тепер ми також розуміємо, що важкість симптомів МВ головним чином визначається генетичним підґрунтям.

ЩО СПРИЧИНЯЄ РІЗНОМАНІТНІСТЬ ПРОЯВІВ МВ? СУЧАСНЕ РОЗУМІННЯ ГЕНОТИПНО-ФЕНОТИПНИХ ВІДНОШЕНЬ ПРИ ЦЬОМУ ЗАХВОРЮВАННІ

Генотипно-фенотипні відношення при МВ досить комплексні, незважаючи на те, що це моногенний розлад. Фенотипічні прояви захворювання викликані патологічним функціонуванням хлоридних каналів, або CFTR (Регулятора трансмембранних провідників при МВ), локалізованих на апікальній мембрані епітелію, тому воно клінічно проявляється з боку дихальних шляхів, травної системи (головним чином підшлункової залози), потових залоз і чоловічих сім'явиносних проток. Ген МВ, що кодує білок CFTR, був ідентифікований на довгому плечі 7 хромосоми в 1989 році. Це відкриття також підтвердило автосомно-рецесивний тип успадкування хвороби, що припускали ще з часів клінічного її опису. За весь досліджуваний період при МВ описано понад 1000 мутацій. Вважають, що, наприклад, у європеїдній популяції частота їх носіїв сягає 5%. Незважаючи на інтенсивні молекулярні дослідження, значна кількість пов'язаних з МВ хромосом у різних групах населення залишається недостатньо охарактеризованою. Досліджені ж хромосоми розділені на 5 класів на основі молекулярних механізмів, що порушують утворення чи функціонування білка CFTR. Генотипно-фенотипні дослідження вказують, що зниження активності CFTR асоціюється з прогресуючим залученням інших систем. Виявлено, що мутації, які сприяють частковому функціонуванню CFTR, чітко полегшують важкість уражень підшлункової залози. Підгрупа цих мутацій сприяє достатній активності CFTR, щоб модулю-

вати ступінь дисфункції потових залоз, і деякі викликають відносно доброякісне ураження легень. При більшості з цих мутацій уражається розвиток репродуктивної системи в чоловіків — ймовірно, цей процес потребує найвищої активності CFTR. Варіабельність фенотипічних проявів МВ значною мірою пов'язана з мутаціями CFTR, хоча також модулюється (1) генами іншими, ніж ті, що стосуються CFTR, і (2) впливом зовнішнього середовища.

Розуміння генетики МВ і доступність його молекулярної діагностики розширили спектр цього захворювання до легких і атипових клінічних варіантів. Із поглибленням наших знань про МВ збільшується кількість пацієнтів, яким цей діагноз встановлюють у дорослому віці. Згідно з Реєстром пацієнтів Американської фундації з вивчення МВ відсоток таких хворих, котрим поставили діагноз у дорослому віці, за період 1994–1997 рр. збільшився з 5,8% до 11,5%, тобто подвоївся. Порівняльні когортні дослідження хворих на МВ залежно від віку встановлення діагнозу засвідчили, що ті, кому поставили діагноз пізно, достовірно відрізнялися від пацієнтів, діагноз яким встановлено в ранньому віці. У хворих з діагнозом, поставленим після 16–18 років життя, відсоток легких мутацій був вищим. Це також відобразалося в їхньому фенотипі: у них не виявляли недостатності підшлункової залози, а легеневі зміни були менш прогресуючі, разом з тим такі пацієнти зазвичай звертаються до лікаря з приводу пульмонологічних проблем (чи носових поліпів) або безпліддя. Порівняно з іншими європейськими групами хворих на МВ польська популяція характеризується значною генетичною гетерогенністю — у ній легкі мутації поширені більше, ніж деінде. У літературі немає аж надто багато даних про поляків, хворих на МВ, з діагнозом, поставленим у дорослому віці, разом з тим пацієнтів із легкими формами слід активно шукати саме в цій підгрупі. Багато таких дорослих хворих із доброякісним перебігом хвороби часто не лікуються антибіотиками в дитинстві, і саме їхній генетичний базис (а не інтенсивна терапія) визначає, що вони порівняно довго живуть.

ВИСНОВКИ

Не існує остаточного висновку щодо твердження в заголовку цієї статті і дуже важко знайти шлях до точного з'ясування діагнозу Фридерика Шопена. Навіть генетичний аналіз ДНК тканин композитора може призвести до оманливих тверджень, за винятком ситуації, коли буде виявлено дві мутації CFTR. Чи не настав час зробити такий крок? Чи є виправданим поглибити наші знання про геніального митця Польщі та Європи, але разом з тим дати надію і сенс життя тим, хто сьогодні страждає на генетичні захворювання? Чи не варто зробити спробу довести багатьом стражденим людям, що в житті багато речей важать набагато більше, ніж ослаблена плоть, і що їм наперед не визначено просто зникнути з землі, не залишивши щось таке, що впливатиме на них, надихатиме і збагачуватиме наступні покоління?

Підготував *Юрій Матвієнко*