



## Дифференциальная диагностика тромбоцитозов

**Тромбоцитоз – это состояние, при котором отмечается чрезмерное увеличение количества тромбоцитов в периферической крови. Верхний предел их нормального содержания обычно находится между значениями  $350 \times 10^9/\text{л}$  и  $400 \times 10^9/\text{л}$ , что зависит от референтных интервалов, установленных в разных лабораториях.**

По данным А. Schafer [1], в образцах крови 10 тыс. здоровых взрослых в возрасте от 18 до 65 лет только 99 человек (1%) имели показатели тромбоцитов больше чем  $400 \times 10^9/\text{л}$ . Порог клинически значимого превышения нормы количества тромбоцитов, определяемого как тромбоцитоз, является переменной величиной и зависит от каждого конкретного пациента. В соответствии с данными литературы количество тромбоцитов  $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$  считается общепринятым значением превышения нормы [2]. Тромбоцитоз имеет много потенциальных этиологий, поэтому клиническая оценка пациента с тромбоцитозом требует внимательного рассмотрения истории его болезни, сопутствующих заболеваний и некоторых лабораторных параметров [3]. Исходя из показателя количества тромбоцитов в периферической крови, придерживаются следующей градации тромбоцитоза: мягкий ( $450-700 \times 10^9/\text{л}$ ), умеренный ( $700-900 \times 10^9/\text{л}$ ), тяжелый ( $900-1000 \times 10^9/\text{л}$ ), экстремальный тромбоцитоз ( $>1000 \times 10^9/\text{л}$ ).

У детей наблюдаются такие тенденции: количество тромбоцитов  $>500 \times 10^9/\text{л}$  при рождении отмечается у 13%; в течение первого месяца жизни – у 36% детей, родившихся с пониженным весом; на протяжении 6-11 мес жизни – также у 13%. Затем количество тромбоцитов постепенно снижается до нормального уровня примерно к 11-му году жизни или несколько позже.

Тромбоцитозы подразделяются на первичные (клональные, опухолевые), вторичные (реактивные), ложные (псевдотромбоцитоз) и наследственные (семейные) (табл. 1).

Существуют фундаментальные отличия между первичным и вторичным тромбоцитозом в отношении этиологии, патогенеза и клинических проявлений. Однако очень часто бывает

трудно отличить клональный тромбоцитоз от реактивного на основании исключительно клинических проявлений и лабораторных данных. Степень повышения количества тромбоцитов также четко не разграничивает эти виды тромбоцитозов [4].

### I. Первичный тромбоцитоз

Первичный тромбоцитоз составляет 10-15% в структуре пациентов с тромбоцитозом и обусловлен клональной пролиферацией мегакариоцитов при опухолях системы крови. Классические миелопролиферативные новообразования (MPNs – myeloproliferative neoplasms) включают эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ; 24,0%), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ; 19,3%), истинную полицитемию (ИП; 44,6%) и первичный миелофиброз (ПМФ; 10,4%) [5]. Эта группа заболеваний характеризуется клональной экспансией определенных линий зрелых и/или созревающих миелоидных клеток, которые образуются из гемопоэтических стволовых клеток.

### 1. Эссенциальная тромбоцитемия

ЭТ – хроническое миелопролиферативное заболевание клональной природы, проявлениями которого являются пролиферация мегакариоцитов и персистирующий тромбоз [8]. Впервые данные об ЭТ были представлены в работах G. de Guglielmo в 1920 г. [6] и E. Epstein, A. Goedel в 1934 г. [7]. Заболеваемость ЭТ составляет 2,53 случая на 100 тыс. населения [9]. Эта цифра, вероятно, увеличилась за последние годы в связи с внедрением в медицинскую практику новых методов лабораторной диагностики и изменением Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) количества тромбоцитов, необходимого для подтверждения диагноза ЭТ, с  $600 \times 10^9/\text{л}$  до  $450 \times 10^9/\text{л}$ . Болезнь проявляется во всех возрастных группах с медианой в 60 лет [10].

Клиническими осложнениями при ЭТ являются сосудистые события, включая тромбоз (чаще артериальный) и микрососудистые окклюзии. Неврологические симптомы, характерные для ЭТ, – головная боль, нарушение зрения и головокружение.

### Этиология и патогенез

Одной из основных гипотез этиологии ЭТ является предрасположенность к заболеванию, которая реализуется под действием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки, что приводит к злокачественной трансформации [11]. Наследственная предрасположенность обусловлена носительством гена JAK2, что приводит к активации сигнального пути JAK-STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) [12, 13]. Семейство JAK-киназы представлено четырьмя белками: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Молекула JAK2 имеет молекулярный вес около 130 кДа и содержит в своем составе 1132 аминокислоты; структурно состоит из 7 гомологичных участков (JH1-JH7), формирующих 4 домена: киназный (JH1), псевдокиназный (JH2), домены SH2 и FERM. Домен JH1 является типичной тирозинкиназой, которая обладает каталитической активностью; следующий домен JH2 структурно похож на тирозинкиназный, но лишен каталитической активности и выполняет регуляторные функции [14]. Предназначение домена SH2 состоит в связывании других белков с JAK-киназой, а домен FERM взаимодействует с трансмембранными белками – рецепторами некоторых цитокинов, регулируя активность JAK-киназы (рис. 1) [15].

Мутация JAK-киназы вызывает замену 1849 нуклеотида G→T, которая, в свою очередь, приводит к замене

в 14 экзоне гена JAK2 фенилаланина на валин в кодоне 617, что сопровождается независимой активацией JAK-киназы.

Одним из наиболее важных процессов, в котором участвует JAK-киназа, является передача цитокинового сигнала в ядро с целью стимуляции пролиферации посредством сигнального пути JAK-STAT (рис. 2).

Механизм сигнального пути JAK-STAT состоит в следующем (рис. 2):

- присоединение цитокина к рецептору и объединение его мономеров;
- трансфосфорилирование JAK-киназы;
- присоединение STAT-фактора;
- фосфорилирование STAT-фактора;
- димеризация STAT-фактора и его перемещение в ядро;
- взаимодействие STAT-фактора с ДНК и активация транскрипции (регуляция экспрессии генов).

Это основной путь передачи сигнала от рецепторов эритропоэтина и тромбопоэтина (ТРО) посредством JAK2-киназы в клетках-предшественниках миелопоэза, что обуславливает общий патогенез хронических миелопролиферативных заболеваний [16].

У 4-8% больных ЭТ обнаружены мутации в гене MPL, кодирующем рецептор ТРО [17]. В норме цитоплазматическая часть рецептора при взаимодействии с ТРО формирует рецепторный комплекс с JAK-киназой. Мутации в положении 515 гена MPL, а именно W515L (замена триптофана на лейцин) и W515K (замена триптофана на лизин), приводят к изменению конформации белка, проявляющейся постоянной независимой от действия ТРО активацией сигнального пути JAK-STAT и гиперплазией миелоидного ростка.

### Диагностические критерии ЭТ [18]

- Постоянный тромбоцитоз более  $450 \times 10^9/\text{л}$ .

Таблица 1. Клинико-патологические категории тромбоцитоза

Первичный (клональный, опухолевый)	Вторичный (реактивный)	Ложный (псевдотромбоцитоз)	Наследственный (семейный тромбоцитоз)
Эссенциальная тромбоцитемия	Острые или хронические инфекционные заболевания	Микроцитозы (эритроциты малых размеров)	Мутация генов, кодирующих тромбопоэтин или его рецептор
Истинная полицитемия	Воспаление	Криоглобулинемия	
Первичный миелофиброз	Повреждение тканей	Шистозитоз	
Миелодисплазия	Гипоспленизм или отсутствие селезенки	Бактериальная инфекция	
Хроническая миелоидная лейкоз	Хирургические операции или травмы	Фрагментация клеток при новообразованиях крови	
Хроническая миеломоноцитарная лейкоз	Гемолитическая анемия	Фрагментация эритроцитов (маршевая гемоглобинурия, искусственные клапаны сердца и др.)	
Атипичная хроническая миелоидная лейкоз	Побочное действие лекарственных препаратов (винкристин, адреналин, третиноин, витамин B <sub>12</sub> , эритропоэтин, андрогены)		
	Феномен рикошета после миелосупрессии		
	Аутоиммунные заболевания		
	Железодефицитная анемия		

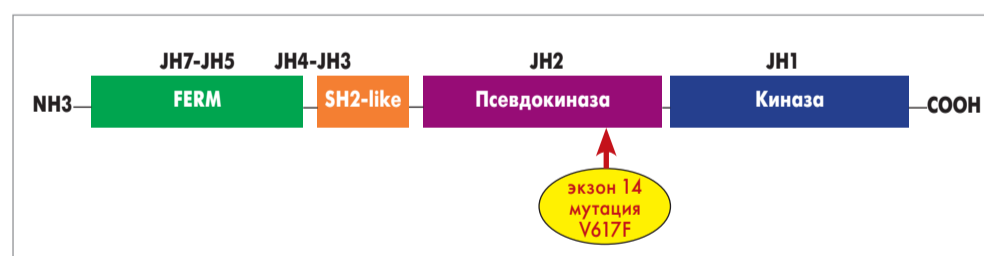


Рис. 1. Структура JAK2 и расположение точечной мутации

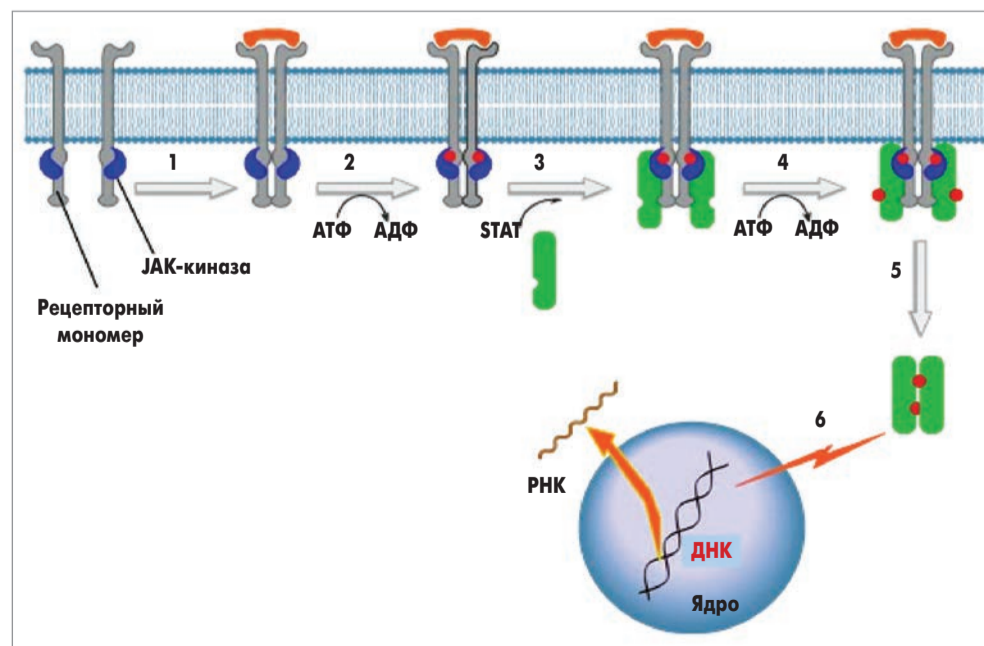


Рис. 2. Схема сигнального пути JAK-STAT

- В препарате костного мозга пролиферация в основном мегакариоцитарного ростка с повышенным количеством крупных зрелых мегакариоцитов.
- Не соответствует критериям ВОЗ для диагностики ИП, ПМФ, ХМЛ, миелодиспластического синдрома или других миелоидных новообразований.
- Наличие мутации JAK2 V617F.

**2. Хронический миелоидный лейкоз**

ХМЛ характеризуется дисрегуляцией клональной экспрессии всех клеток гранулоцитарного ростка. Диагностируют ХМЛ с помощью выявления филадельфийской хромосомы (Ph<sup>-</sup>-хромосомы) – цитогенетической аномалии, характеризующейся нарушением в локусе 22q11. Чаще всего она обнаруживается в виде реципрокной транслокации t(9; 22)(q34; q11). Образование филадельфийской хромосомы происходит по ошибке, когда часть хромосомы 9 (ген ABL) присоединяется к хромосоме 22 (ген BCR). В результате этого образуется новый ген BCR-ABL [19]. В зависимости от точки разрыва гена BCR могут возникать три основных типа гена BCR-ABL. Основной гибридный ген, характерный для классического миелолейкоза, возникает при разрыве в области M-bcr (major breakpoint cluster region). Его считывание приводит к образованию двух типов химерной мРНК: b2a2 или b3a2. В итоге такой генной перестройки образуется цитоплазматический белок p210BCR-ABL с молекулярной массой 210 кДа, который является онкопротеином, ответственным за фенотипические аномалии, возникающие при ХМЛ. Ген BCR-ABL определяется у всех пациентов с ХМЛ с помощью цитогенетических исследований методом FISH (флуоресцентная гибридизация in situ) или с использованием полимеразной цепной реакции [20]. Приблизительно у 50% пациентов с ХМЛ отмечается тромбоцитоз в сочетании с лейкоцитозом.

**3. Истинная полицитемия**

ИП – клональное миелопролиферативное заболевание, которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков миелопоэза с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения, увеличением числа эритроцитов и повышением уровня гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом. Почти все больные с ИП являются носителями мутации JAK2 V617F. Патогенез тромботических осложнений ИП состоит в увеличении массы циркулирующих эритроцитов, замедлении тока крови и повышении ее вязкости. Их развитию способствуют тромбоцитоз и качественные нарушения тромбоцитов. В плазме крови больных с ИП нередко определяются циркулирующие агрегаты тромбоцитов.

*Диагностические критерии ИП*

Диагноз ИП должен быть установлен в соответствии с критериями ВОЗ на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей:

- гемоглобин более 185 г/л для мужчин и 165 г/л для женщин или другие признаки повышения объема циркулирующих эритроцитов;
- мутации гена JAK2 (V617F или мутация в 12 экзоне).

**4. Первичный миелофиброз**

Для ПМФ характерны клональная пролиферация стволовых клеток, аномальная экспрессия цитокинов, фиброз костного мозга, гепатоспленомегалия. Диагноз ПМФ согласно классификации ВОЗ должен быть основан на сочетании клинических, морфологических, молекулярных, цитогенетических характеристик, в т. ч.:

- пролиферация мегакариоцитов, сочетающаяся с коллагеновым фиброзом костного мозга;
- отсутствие критериев ИП, ХМЛ или других миелопролиферативных заболеваний;
- наличие мутаций (JAK2 V617F, MPL W515L или MPL W515K, CALR (кальретикулина), в случае их отсутствия – исключение реактивного фиброза.

**II. Реактивный тромбоцитоз**

Реактивный/вторичный тромбоцитоз (РТ) – результат повышенной активации мегакариопоэза, который составляет 80-90% случаев всех тромбоцитозов [21]. Причинами РТ могут быть воспалительные процессы (язвенный колит, ревматоидный артрит, остеомиелит, инфекции, стресс, повреждение тканей (травмы, операции, ожоги), острая/хроническая кровопотеря, железодефицитные состояния, злокачественные новообразования (рак почки, рак предстательной железы, неходжкинские лимфомы), гемолитическая анемия, состояние после спленэктомии.

Факторами, стимулирующими мегакариопоэз, являются интерлейкины (IL) и колониестимулирующие ростовые факторы. ТРО – основной регулятор тромбоцитов, однако такие цитокины, как IL-1 [22], IL-4 [23], IL-6 [24], IL-11 [25] и фактор некроза опухоли (TNF), также играют важную роль в тромбоцитопоэзе. В частности, уровень IL-6 значительно увеличен у пациентов с РТ, индуцированным острой инфекцией, злокачественным новообразованием, хроническим воспалительным процессом, в то время как у больных с ЭТ он низкий. В связи с этим определение IL-6 может быть использовано для дифференциальной диагностики тромбоцитозов [26].

Одна из сложностей использования циркулирующих цитокинов в качестве диагностического инструмента для

дифференцировки тромбоцитозов состоит в том, что их уровень к моменту возникновения тромбоцитоза может быть нормальным. Это привело к поиску суррогатных маркеров, которые могли бы коррелировать с концентрацией цитокинов (особенно с IL-6). Такими маркерами стали С-реактивный белок (СРБ), ферритин и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). А. Tefferi и соавт. [27] показали корреляцию между IL-6 и СРБ в исследовании 91 пациента с тромбоцитозом (независимо от этиологии). 76% участников с РТ имели повышенный уровень СРБ (>1,0 мг/дл), в то время как в группе пациентов с клональным тромбоцитозом повышение СРБ было зафиксировано лишь у 10%. Таким образом, СРБ и другие острофазовые показатели могут служить суррогатными маркерами измененных цитокинов.

**1. Железодефицитная анемия**

Железодефицитная анемия является одной из причин РТ (5% случаев) [28]. Поэтому при обследовании каждого пациента с подозрением на РТ необходимо измерение содержания в крови ферритина и железа. Патофизиология РТ при железодефицитной анемии остается до сих пор не совсем ясной. Так, по данным Н. Akan и соавт. [29], уровни цитокинов (IL-6, IL-11 и ТРО) не были повышены у больных с дефицитом железа и РТ по сравнению с пациентами с дефицитом железа и нормальным уровнем тромбоцитов. В других исследованиях отмечалось, что количество тромбоцитов было выше нормы у лиц со сниженными показателями сыровоточного железа, ферритина, среднего объема тромбоцитов и увеличенной общей железосвязывающей способностью сыворотки.

**2. Инфекционные и воспалительные заболевания**

При инфекционных и воспалительных заболеваниях в 40% случаев отмечается повышение количества тромбоцитов [30]. Кроме своей главной функции, которая заключается в участии в системе гемостаза, тромбоциты также активно проявляют себя в антимикробной защите организма. Они могут захватывать и нейтрализовать патогены, продуцировать бактерицидные вещества, способные уничтожить некоторые виды бактерий и грибов. Обеспечивая межклеточные взаимодействия эндотелиальных клеток

и лейкоцитов, тромбоциты помогают последним осуществлять миграцию к очагу воспаления. Стимулированные бактериями тромбоциты синтезируют альфа-гранулы, которые содержат целый арсенал активных пептидов, таких как хемокины и факторы роста эндотелиальных, гладкомышечных клеток и фибробластов [31].

**3. Аутоиммунные заболевания**

Тромбоцитоз также имеет место в ряде случаев хронических аутоиммунных заболеваний (ювенильный хронический артрит, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, ревматоидный артрит, ревматизм, системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит, болезнь Крона, синдром Бехчета, гранулематоз Вегенера) [32].

**4. Солидные опухоли**

У больных с солидными опухолями нередко отмечается развитие РТ, при этом механизм данного явления длительного времени оставался не вполне понятным [33]. Однако недавние исследования показали, что одной из основных причин опухолевого тромбоцитоза является увеличение продукции как тканями хозяина, так и самой опухолью тромбоцитопоэтических цитокинов. В частности, этот процесс опосредован синтезом ТРО печенью, который увеличивается в ответ на чрезмерную продукцию опухолью IL-6. Усиленный синтез ТРО ведет к увеличению количества тромбоцитов, которые, в свою очередь, способствуют росту опухоли.

**5. Травмы и операции**

У посттравматических пациентов количество тромбоцитов демонстрирует бимодальное изменение со снижением этого показателя ниже базового уровня и последующим нарастанием выше нормального уровня после 1-й недели от момента получения травмы [34]. В клинических исследованиях продемонстрировано, что примерно у 25% больных с травмой развивается тромбоцитоз >450×10<sup>9</sup>/л. Однако на сегодняшний день имеется недостаточное представление об этиологии и клиническом значении тромбоцитоза у пациентов с травмой.

**6. Спленэктомия**

Селезенка является органом, регулирующим кроветворение. Известно ее

Продолжение на стр. 58.

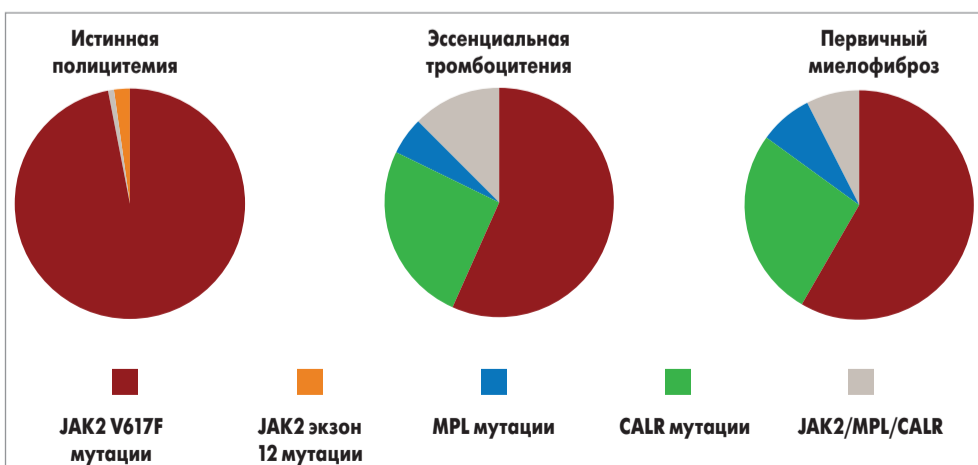


Рис. 3. Генотипирование JAK2 V617F, характерное для миелопролиферативных заболеваний

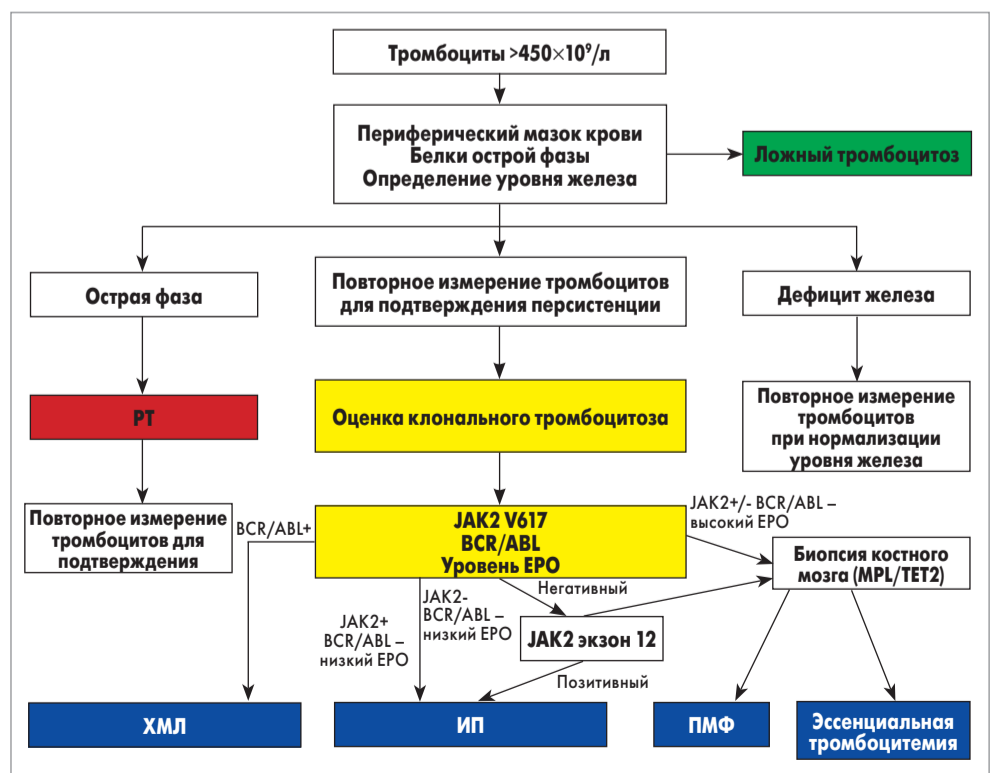


Рис. 4. Алгоритм дифференциальной диагностики тромбоцитоза



А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

## Дифференциальная диагностика тромбоцитозов

Продолжение. Начало на стр. 56.

влияние на тромбоцитопоз. Вырабатываемые этим органом гормоны воздействуют на выработку тромбоцитов. Участие селезенки в кроветворении подтверждают качественные и количественные изменения в гемограмме, возникающие после спленэктомии. Так, после удаления селезенки в крови увеличивается число ретикулоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Подобные изменения в гемограмме объясняются феноменом «растормаживания» костного мозга, усилением продукции форменных элементов крови и замедленным их разрушением. Увеличение числа тромбоцитов после спленэктомии происходит постепенно с максимальными цифрами  $400-600 \times 10^9/\text{л}$  на 7-10-е сутки. М. Steele и соавт. у 247 больных после спленэктомии по поводу повреждения селезенки наблюдали возрастание количества тромбоцитов в среднем до  $485 \times 10^9/\text{л}$ . Максимальное их увеличение в крови до  $976 \times 10^9/\text{л}$  отмечалось на 13-14-й день после операции. В последующем число тромбоцитов постепенно возвращалось к норме.

### III. Ложный тромбоцитоз

Гематологический анализатор может ошибочно сортировать мелкие частицы и относить их к тромбоцитам. Причинами подобного ложного тромбоцитоза могут быть фрагменты клеток (например, бластных клеток во время химиотерапии), эритроциты

малых размеров (сфероциты или фрагменты), шистоциты. Количество тромбоцитов возрастает также при криоглобулинемии.

### IV. Наследственный тромбоцитоз

В последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании биологии наследственного тромбоцитоза [35]. Сейчас известно, что его могут вызывать мутации в двух генах — TНРО и MPL. TНРО — ген, кодирующий TPO (при его мутации развивается вторичный тромбоцитоз с высоким уровнем TPO). MPL — ген, кодирующий рецептор TPO (при его мутации развивается первичный тромбоцитоз с низким или нормальным уровнем TPO).

Характеристиками наследственного тромбоцитоза являются:

- количество тромбоцитов  $>450 \times 10^9/\text{л}$ ;
- отсутствие ЭТ (отсутствие мутации JAK2 V617F);
- отсутствие вторичного тромбоцитоза вследствие воспаления, дефицита железа, асплении и т. д.;
- отсутствие миелодиспластического синдрома и острой миелоидной лейкемии;
- молодой возраст;
- наследственная предрасположенность.

### Дифференциальная диагностика тромбоцитозов

Для подтверждения случайно обнаруженного тромбоцитоза необходимо

проведение повторного анализа крови через несколько недель (особенно это относится к пограничным референтным значениям). Если количество тромбоцитов составляет  $>450 \times 10^9/\text{л}$ , первым шагом должно являться исключение любого сопутствующего заболевания, которое могло бы вызвать тромбоцитоз. В дифференциальной диагностике первичных и вторичных тромбоцитозов большое значение имеют лабораторные данные. Поэтому при отсутствии каких-либо клинических проявлений и отклонений в лабораторных показателях как диагностический тест первой линии рекомендуется генотипирование JAK2 V617F, характерное для истинной полицитемии, ЭТ и первичного миелофиброза (рис. 3) [36]. При отсутствии мутации JAK2 и клинико-лабораторных признаков, свидетельствующих о возможном миелолипролиферативном заболевании, требуется исследование костного мозга.

При подозрении на хронический миелолейкоз проводится молекулярно-генетическое исследование гена BCR/ABL. На PT приходится большинство случаев экстремального тромбоцитоза (количество тромбоцитов  $>1000 \times 10^9/\text{л}$ ). Если в случае PT обычно наблюдается снижение среднего объема тромбоцитов, то при неопластическом тромбоцитозе происходит его увеличение. Мазок периферической крови может служить доказательством лежащего в основе инфекционного или воспалительного процесса. При PT обычно

фиксируется повышение следующих маркеров: СРБ, фибриногена, ферритина, фактора VIII, СОЭ. Уровень TPO сыворотки, как правило, увеличен, что является непосредственным результатом гиперпродукции TPO или увеличения уровня IL-6, который, в свою очередь, индуцирует экспрессию TPO в клетках печени (рис. 4).

### Выводы

1. Степень тромбоцитоза не является показателем его этиологии.
2. Дифференциальная диагностика тромбоцитоза проводится по совокупности результатов лабораторных исследований.
3. При первичном тромбоцитозе необходимо проведение лабораторно-генетического тестирования для определения мутаций в генах JAK2, BCL/ABL, MPL и CALR.
4. Для PT характерно увеличение СРБ, фибриногена, лейкоцитов, провоспалительных цитокинов, фактора Виллебранда и уменьшение концентрации гемоглобина.
5. При PT количество тромбоцитов нормализуется после лечения основного заболевания.
6. Пациентам с тромбоцитозом требуется активное диагностическое и лечебное вмешательство с неотложным определением причины тромбоцитоза.
7. При наличии у больного симптомов соматических, хирургических или опухолевых заболеваний увеличение количества тромбоцитов в подавляющем большинстве случаев носит реактивный характер.

Список литературы находится в редакции.

## Сто книг профессора Ивана Чекмана

### Штрихи к научной биографии

«Чувство собственного достоинства – вот загадочный инструмент» – эта строка Булата Окуджавы является очень уместной в ее проекциях на интеллектуальные черты и значимые достижения талантливого ученого-фармаколога Ивана Сергеевича Чекмана.



В нашем случае «инструмент» этот не загадочный, а глубоко доказательный. Перу исследователя и создателя лекарств принадлежит более 100 книг, среди которых 44 монографии, не просто охватывающие историческую динамику олицетворяемой Иваном

Чекманом дисциплины, но и абсолютно новые ориентиры и направления, в частности квантовую фармакологию и нанофармакологию.

Часть трудов опубликованы за рубежом, либо на английском языке в Украине: одна из таких книг относится к 2016 году (Киев-Харьков).

Подготовлено 27 учебников для студентов медицинских вузов. Среди справочников и пособий для врачей выделяются такие работы, как: «Вещества, применяемые при острых отравлениях», «Неотложные состояния у детей» (в соавторстве с В.М. Сидельниковым, А.Е. Депутатом), «Врачебная рецептура в педиатрической практике», «Рецепты сборов лекарственных растений. Нетрадиционные методы лечения» (в соавторстве с В.С. Даниленко).

Совершенно уникален путь и резонанс «Рецептурного справочника врача». Его редактор И.С. Чекман вовлек в авторский состав ряд ведущих специалистов. Книга выдержала 8 изданий, ее тираж превысил 1 млн экземпляров. В сущности, это свидетельствует о беспрецедентном внимании к труду, его огромной пользе и популярности.

Путеводителем для обычного читателя, вне медицинских кругов, предстает работа в соавторстве с И.А. Зупанцом «Ответственное

самолечение. Справочник безрецептурных препаратов» (6 изданий).

Привлекает внимание такая авторская черта И. Чекмана, как увлеченность палитрой природных лекарственных эликсиров. Вместе с Г.Н. Липканой в 1993 г. он выпустил книгу «Растительные лекарственные средства». Эту оду в честь даров природы хочется перечитать, ведь окружающие нас фрукты предстают кладезем оздоравливающего потенциала. В 2000 г. И. Чекман возвратился к этому камертону просвещенности, издав монографию «Клітинна фітотерапія. Природа лікує».

Издано 7 руководств для студентов: как своеобразные маршрутные карты для практических занятий. Это и ориентиры для лабораторных заданий, и фарватеры в системах дистанционного обучения, и указатель при назначении косметических средств, а также меморандум о возможных побочных реакциях при использовании сердечно-сосудистых препаратов.

Вызывающее признательность увлечение И. Чекмана, интегрирующее его знания и являющееся прожекторными лучами для будущего, – тематические словари. В 1989 г. издательство «Вища школа» выпустило необходимейший инструмент познания, а именно «Термины в фармакологии и фармации» (в соавторстве с В. Тумановым, Н. Горчаковым, О. Усатенко), а в 2011 г. – англо-украинское учебно-методическое пособие «Глосарій з нанонауки» (в соавторстве с С. Радзиевской).

Выделяется в массиве начинаний, а также литературных свершений И. Чекмана и научно-популярная книга «Родина Нобелів» (2007). Встречаясь на международных научных форумах с нобелевскими лауреатами, чьи изыскания

перекликаются с его палитрами, Иван Сергеевич проникается интересом и к этим историческим параллелям. Книга, написанная в новом для автора ключе, читается словно увлекательный роман.

Всматриваясь во внушительный перечень изданий, включая «Медицину», «Шпрингер» (Германия), «Наукову думку», «Здоровье», издательства в Запорожье, Львове, Кишиневе, Ташкенте, понимаешь, что образовался, разумеется, и круг соавторов. Такое многолетнее сотрудничество не только напоминает о его возникшей школе, но и отражает синхронность позиций с рядом коллег в иных отраслях. Среди этих имен в единой связке – А. Гродзинский, А. Виктор, С. Николай, Л. Купраш, И. Мазур, Н. Волошин и Б. Зименковский, В. Мясоедов, В. Макаров, И. Загородний, А. Сыровал (в книге «Вода – источник жизни», 2012).

В 2014 г. И. Чекман выступил с экскурсом «Історія лікознавства», в 2013 и 2014 гг. – с научными обзорами «Аэрозоли – дисперсные системы», «Аминокислоты – наноразмерные молекулы. Клинико-лабораторные исследования» (в соавторстве, но при его инициировании).

В 2016 г., к своему юбилею, Иван Сергеевич издал аналитические воспоминания «Вчителі, учні, однодумці». Его оригинальный приход в фармакологию и сегодня предстает как самобытная повесть. Мальчик из сельской семьи, отец которого бесследно сгинул на полях сражений Второй мировой, всегда блестяще учился. После медучилища, как выдающийся по знаниям выпускник, попал в Винницкий институт, затем был переведен в Тернополь, самоотверженно работал как участковый врач. Мог остаться интернистом, но его сердце и разум очаровала фармакология. Поступил в аспирантуру в Киеве, чем-то сразу

завоевав душу классика современной фармакологии академика АМН СССР А.И. Черкеса, став со временем его молодым преемником.

Остальное в этом примере – создал сам себя – отражает лестницы работ и начинаний энтузиаста. В мемуарах «Однодумці» уважительно звучат имена его спутников и доброжелателей на магистральных судьбы, например Н. Дмитриевой, С. Лаврика, Л. Медведя, И. Трахтенберга, Н. Мохорта, К. Кульчицкого, И. Курилина, Н. Зазыбина, Н. Данилевского, В. Братуся, В. Кременуло. Они свидетельствуют и о кредо И. Чекмана как биографиста.

Упоминается в «Однодумцах» и автор этих размышлений, где в одном из интервью, отображающем панорамный портрет И. Чекмана, когда речь идет о наночастицах, приводится сравнение: липиды с энергетикой Гулливера. В данном контексте будет уместно и сравнение Ивана Сергеевича с одним из Гулливеров в фармакологии. И хотя эти страницы из-за черт и достижений персонажа могут прозвучать как дифирамб, в них необходим и иной оттенок. Иван Сергеевич относится сегодня к 80-летней когорте. Это особый феномен, когда ручки долголетия начинают питать научную реку. Значимость этого конгломерата исследователей и интеллектуалов выделяет, в частности, профессор Ольга Богомолец. И здесь нельзя не подчеркнуть: член-корреспондент НАН и НАМН Украины (хотя, по справедливости, давно должен быть увенчан статусом академика) И.С. Чекман принадлежит к научным колоссам, требующим педагогической и психологической сохранности, во многом как издатель и побудитель большой научной школы. Именно при таком отношении к ученым как символам антистарения обретает действенную силу призыв: «Помедли, помедли, вечерний день!».

В таком аккредитиве И. Чекман, вопреки житейским испытаниям и кадровым противоречиям, просто обязан не сдаваться, ибо его квадратура знаний – достояние медицинской науки сегодняшнего дня. И поэтому, следуя влечению к еще не исследованным берегам научных океанов, вперед, вперед!

Подготовил Юрий Виленский