УДК 616.155.3-008.6-092:616-005.6/.7-037-085:616.24-006-06 DOI: 10.31655/2307-3373-2023-2-62-66

ГІПЕРЕОЗИНОФІЛІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ПРИ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ІНТЕРНІСТА

О. В. Мироненко[A,B,C,D], Ю. В. Губа*[C,D], Л. І. Конопкіна[E,F]

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Цитування: Астма та алергія. 2023. № 2. С. 62–66 ***Cited: Asthma and allergy. 2023; 2, P. 62–66***

Резюме. Тромбоемболія легеневої артерії є актуальною проблемою сьогодення. Факторами ризику посиленого тромбоутворення можуть бути захворювання серцево-судинної системи, спадкові фактори порушення гемостазу, пологи та вагітність, хірургічні втручання, травми, іммобілізація, зневоднення тощо. Крім того, одним з факторів, який суттєво підвищує ризик тромбозу, є злоякісні новоутворення. Слід зазначити, що існують фактори, про які нечасто згадується в науковій літературі як про фактор ризику тромбоутворення, наприклад, гіпереозинофілія крові. Підвищення рівня еозинофілів у периферичні крові виникають на тлі алергічних та аутоімунних захворювань, паразитарних та грибкових інфекцій, деяких захворювань шлунково-кишкового тракту, захворювань кісткового мозку. У статті розкриваються патогенетичні основи впливу гіпереозинофілії на ризик тромбозу. Синдром гіпереозинофілії тісно пов'язаний з тромбозом, який може повторюватися, незважаючи на адекватне антикоагулянте лікування або терапію варфарином. Еозинофіли накопичують і експресують тканинний фактор і після його активації можуть ініціювати коагуляцію. У статті описаний клінічний випадок пацієнтки, хворої на рак легень, який супроводжувався лейкемоїдною реакцією у вигляді гіпереозинофілії і ускладнився тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок та тромбемболією легеневої артерії. На прикладі клінічного випадку показаний складний механізм порушень гемостазу на тлі наявності злоякісного новоутворення, особливо за поєднання з паранеопластичною гіпереозинофілією, яка є додатковим фактором ризику розвитку резистентних до лікування венозних тромбозів різної локалізації та тромбоемболії легеневої артерії й потребує профілактичного призначення антикоагулятної терапії, а також більш інтенсивної та тривалої антикоагулянтної терапії при розвитку тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії.

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), гіпереозинофілія, паранеопластична гіпереозинофілія, рак легень, задишка, кровохаркання, тромбоз.

Вступ

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) — одна з найчастіших причин летальності дорослого населення, смертність при якій може досягати 17 % [1]. На теперішній час у науковій літературі зустрічається багато різних гіпотез стосовно факторів, які можуть спровокувати або підвищити ризик розвитку ТЕЛА та венозної тромбоемболії (ВТЕ). Так, факторами ризику посиленого тромбоутворення можуть бути:

1) інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, вади серця, дилятаційна кардіоміопатія, дифузні міокардити, інфекційний ендокардит, ожиріння, гіподинамія;
2) антифосфоліпідний синдром, дефіцит антитромбіну III, природжені дисфібриногенемії, гіпергомоцистеїнемія, надлишок інгібітору активатора плазміногену; дефіцит протеїну С та S, плазміногену, XII фактора; еритремія;
3) нефротичний синдром та хвороби, які потребують хронічного гемодіалізу;
4) великі хірургічні втручання на органах черевної порожнини чи малого тазу; протезування суглобів, переломи, тривала іммобілізація; постійний катетер у центральній вені, післяопераційний період;
5) зневоднення, тривалі переїзди у сидячому положенні;
6) вагітність та післяпологовий період, кесарів розтин, пологи, застосування пероральних контрацептивів, гормонозамісної терапії в жінок;
7) легенева гіпертензія та вазоконстрикція, правошлуночкова недостатність, шок, зменшення загальної площі поперечного перерізу судинного русла, тахіпное й гіпервентиляція, ХОЗЛ;
8) сепсис, запальні хвороби кишок;
9) інсульт, епілепсія, надуживання алкоголю;
10) тромбоз поверхневих вен та підтверджені венозні тромбоемболії в анамнезі.

Окремим важливим фактором ризику ТЕЛА є наявність злоякісних новоутворень, особливо в розгорнутій стадії, метастази, злоякісні захворювання крові. Патогенез тромбозу при злоякісних новоутвореннях частково зумовлений, по-перше, стисненням вен пухлинною тка-

© Мироненко О. В., Губа Ю. В., Конопкіна Л. І., 2023
www.search.crossref.org

ниною, що іноді може прогресувати до прямої інфільтрації судин, по-друге, станом гіперкоагуляції, який, з одного боку, зумовлений продукцією пухлиною фактору проліферації тромбоцитів, а з іншого боку, характеризується підвищеним рівнем фібриногену в плазмі та підвищеним обміном фібрину, що призводить до дисемінованого внутрішньосудинного згортання [2, 12].

Крім цього, за даними літератури, існують інші, більш рідкісні фактори ризику розвитку ТЕЛА, зокрема гіпереозинофілія крові [5, 8].

Гіпереозинофілія крові характеризується збільшенням абсолютної кількості циркулюючих еозинофілів вище $1{,}5\times10^9$/л. Тривала підвищений рівень еозинофілів у периферичній крові може спричинити їх міграцію до шкіри, дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, серця та нервової системи, де вони можуть спричинити пошкодження органів головним чином через індукцію тромбозу та фіброзу [6].

Існує низка причин підвищення рівня еозинофілів: передусім це алергічні захворювання, а також грибкові, вірусні та паразитарні інфекції, імунодефіцитні стани, захворювання сполучної тканини та шлунково-кишкового тракту, хвороби шкіри, гематологічні захворювання тощо [6].

За даними літератури, однією з причин гіпереозинофілії у пацієнтів є злоякісні новоутворення. Паранеопластична гіпереозинофілія периферичної крові виявляється у 0,5–1,7 % пацієнтів з онкологічною патологією як прояв лейкемоїдної реакції [14]. Вона може виникати при новоутвореннях легень, підшлункової залози, матки, печінки, молочної залози, нирок і щитовидної залози [3, 14], при ліпосаркомі, лімфомах і Т-клітинних лейкозах [8], досить рідко при ураженні плеври (у тому числі при мезотеліомі плеври) [9]. Еозинофілія асоціюється з метастатичним поширенням, є предиктором поганого прогнозу, підвищеного тромбоутворення [5, 8]. Така гіпереозинофілія не відповідає на терапію антигістамінними та антилейкотрієновими препаратами, може зникати при лікуванні злоякісної пухлини та з'являтися знову при рецидиві пухлини [5, 7, 8]. У солідних пухлинах гіпереозинофілія є рідкісним явищем, частіше вона пов'язана з карциномами, що виникають з муцинсекретуючого епітелію (наприклад, бронхів, шлунково-кишкового тракту тощо) [4].

Синдром гіпереозинофілії тісно пов'язаний з тромбозом, який може повторюватися, незважаючи на адекватне антикоагулянте лікування або терапію варфарином. Еозинофіли накопичують і експресують тканинний фактор і після його активації можуть ініціювати коагуляцію [11]. Крім того, еозинофіли впливають на активність природних антикоагулянтів: еозинофільний катіонний білок (ЕКБ), що зв'язується з тромбомодуліном, запобігає тромбінзалежній активації антикоагулянтного протеїну С [10], а зв'язування з гепарансульфатом (або гепарином) запобігає конформаційним змінам, необхідним для антитромбіну, нейтралізації тромбіну. Тобто, надлишок ЕКБ може заважати зв'язуванню гепарину з антитромбіном [13]. Також, ЕКБ за рахунок власних проміжних продуктів викликає пошкодження поверхні клітин ендотелію або призводить до того, що поверхні стають прокоагулянтними, механізм цього явища ще не є достатньо вивченим [11].

З наведеного стає зрозумілим той факт, що причини підвищеного тромбоутворення можуть носити поліморфний характер, що суттєво збільшує ризик виникнення і тромбозу глибоких вен, і, як наслідок, ТЕЛА, а також ускладнює їх лікування та обтяжує прогноз.

Клінічний випадок

Пацієнтка 53 років звернулася амбулаторно до пульмонолога у зв'язку з кровохарканням, яке з'явилося напередодні звернення.

Анамнез захворювання: попередній місяць турбувала задишка при фізичному навантаженні, яка поступово прогресувала. Періодично турбував кашель помірної інтенсивності, малопродуктивний.

За два тижні до звернення у хворої був діагностований тромбоз глибоких вен лівої гомілки, з приводу чого пацієнтка проходила лікування у судинного хірурга (отримувала низькомолекулярні гепарини, пероральні антикоагулянти).

Надано архів досліджень: звертає на себе увагу те, що в аналізі крові, який проводився з профілактичною метою за 2 місяці до звернення, підвищено рівень еозинофілів (12 %, $2{,}26\times10^9$ клітин/л), раніше таких змін не спостерігалось. Пацієнтка пройшла обстеження на наявність паразитарних інвазій, алергічних захворювань, результат — негативний.

Алергологічний анамнез не обтяжений.

Минулого року пацієнтка була оперована з приводу дивертикульозу кишечника. Проходила повне клінічне дослідження, у тому числі комп'ютерну томографію органів грудної клітки, патології не було виявлено.

Курить близько 20 років до 10 цигарок на день. Працює лікарем-стоматологом.

При обстеженні виявлено набряклість лівої гомілки та ступні, розсіяні хрипи над усією поверхнею легень, ослаблення дихання під лівою лопаткою, частота дихання 22 за хвилину, частота серцевих скорочень 100 на хвилину, SpO_2 = 96 %, артеріальний тиск 115/75 мм рт.ст.

Ультрасонографічне дослідження органів грудної клітки виявило рідину в лівій плевральній порожнині об'ємом до 150 мл.

Вентиляційні порушення, порушення дифузійної здатності легень не виявлено.

Загальний аналіз крові на першому візиті має такі патологічні зміни: тромбоцити 143 тис/мкл, еозинофіли 20 % ($4{,}08\times10^9$/л).

ISSN 2307-3373

ЕКГ: синусова тахікардія.

Тест на ВІЛ, маркери гепатитів В, С — негативні.

Підвищено рівень Д-димеру — 7500 нг/мл (нормальні значення до 285 нг/мл), С-реактивного білка — 76,52 мг/л (нормальні значення до 5 мг/л), рівень імуноглобуліну Е в межах референсних значень.

Скринінг на тромбофілію (включно вовчаковий антикоагулянт, ANA-профіль): негативний.

Враховуючи сукупність усіх клінічних даних, було запідозрено тромбоемболію гілок легеневої артерії, пацієнтку скеровано для проведення ангіопульмонографії.

При проведенні комп'ютерної томографії (КТ) з контрастуванням в ангіорежимі виявлено новоутворення в S10 лівої легені з множинними метастазами в обидві легені, плевру, печінку, лівобічний гідроторакс, ознаки тромбоемболії правої легеневої артерії (рис. 1).

Бронхоскопія підтвердила наявність новоутворення в головному та нижньочастковому бронхах лівої легені та правому головному бронху.

Гістологічне дослідження: карцинома з клітин кубічного епітелію з наявністю залозистих солідних структур. Рекомендоване імуногістохімічне дослідження для уточнення діагнозу та визначення подальшої тактики хіміотерапії.

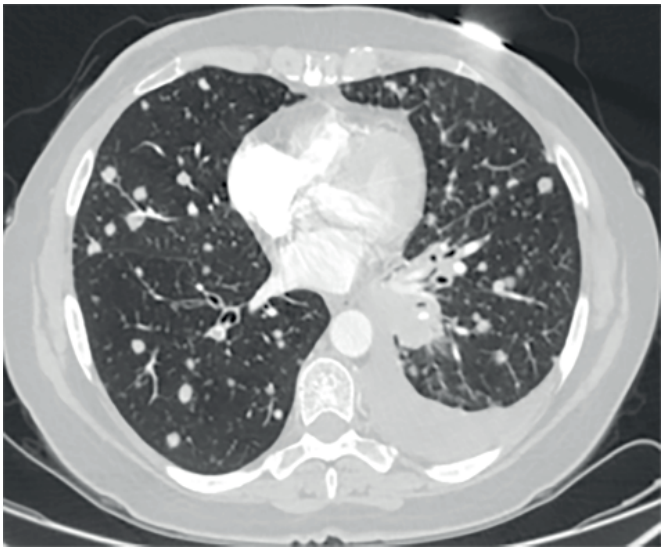

Рис. 1. Результати КТ органів грудної клітки: візуалізується пухлина в нижній долі лівої легені, множинні метастази в обидві легені, лівобічний гідроторакс.

Пацієнтка була госпіталізована у відділення судинної хірургії та отримувала лікування низькомолекулярними гепаринами в дозах, які відповідають наявності ТЕЛА та тромбозу глибоких вен відповідно до національних рекомендацій.

Наступний аналіз крові пацієнтки, через 7 днів, показав суттєву негативну динаміку щодо тромбоцитів — 28 тис/мкл, еозинофілія також наростала — 28 % ($4{,}26\times10^9$/л).

Рис. 2. Гематома та набряк нижньої кінцівки.

Наступного дня стан пацієнтки раптово погіршився, посилився набряк лівої нижньої кінцівки, кінцівка стала холодною, на шкірі крововиливи, з'явилась задишка у спокої. Пацієнтка була ургентно прооперована, проведена ампутація обох кінцівок, здійснювалася інтенсивна терапія, однак врятувати пацієнтку не вдалося.

Обговорення та висновки

На всіх етапах спостереження описаної клінічної ситуації звертав на себе увагу суттєво підвищений рівень еозинофілів, якому не було пояснення поширеними причинами: алергія, наявність грибкового або паразитарного захворювання, імунодефіциту або захворювання системи крові тощо. Відповідно мала місце паранеопластична гіпереозинофілія.

Таким чином, у нашої пацієнтки існувало одночасно декілька взаємообтяжуючих факторів, які підвищували ризик тромбоутворення факторів, і, незважаючи на тромбоцитопенію, призвели до тромбозів глибоких вен, ускладнених резистентною до лікування ТЕЛА з летальним кінцем: злоякісне новоутворення, пов'язана з ним гіпереозинофілія, додатково — фактор куріння.

Дані нашого спостереження збігаються з думкою багатьох дослідників [2, 3, 4, 11, 13, 14] і свідчать про те, що паранеопластична гіпереозинофілія є додатковим фактором ризику венозних тромбозів різної локалізації та ТЕЛА у пацієнтів з злоякісними утвореннями та, ймовірно, потребує профілактичного призначення антикоагулятної терапії, а також більш інтенсивної та тривалої антикоагулянтної терапії при розвитку тромбозу глибоких вен і ТЕЛА.

ISSN 2307-3373

HYPEREOSINOPHILIA AS A RISK FACTOR OF PULMONARY EMBOLISM IN PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASES IN THE INTERNIST`S PRACTICE

O. V. Myronenko, Y. V. Huba, L. I. Konopkina
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Abstract. Pulmonary embolism is an urgent problem today. Diseases of the cardiovascular system, hereditary factors of impaired hemostasis, childbirth and pregnancy, surgical interventions, injuries, immobilization, dehydration, etc., can be risk factors for increased blood clot formation. In addition, one of the factors that significantly increases the risk of thrombosis is malignant neoplasms. It should be noted that there are factors that are rarely mentioned in the scientific literature as a risk factor for thrombosis, for example, blood hypereosinophilia. An increase in the level of eosinophils in peripheral blood can occur against the background of allergic and autoimmune diseases, parasitic and fungal infections, some diseases of the gastrointestinal tract, bone marrow diseases. The article reveals the pathogenetic basis of the influence of hypereosinophilia on the risk of thrombosis. Hypereosinophilia syndrome is closely associated with thrombosis, which may recur despite adequate anticoagulation or warfarin therapy. Eosinophils accumulate and express tissue factor and after its activation can initiate coagulation. The article describes the clinical case of a patient with lung cancer, which was accompanied by a leukemic reaction in the form of hypereosinophilia, and was complicated by deep vein thrombosis of the lower extremities and pulmonary embolism. The example of a clinical case shows the complex mechanism of hemostasis disorders against the background of the presence of a malignant neoplasm, especially when combined with paraneoplastic hypereosinophilia, which is an additional risk factor for the development of treatment-resistant venous thrombosis of various locations and thromboembolism of the pulmonary artery and requires preventive anticoagulation therapy, as well as more intensive and long-term anticoagulant therapy when deep vein thrombosis and pulmonary embolism has already developed.

Key words: Pulmonary embolism (PE), hypereosinophilia, paraneoplastic hypereosinophilia, pulmonary cancer, dyspnea, hemoptysis, thrombosis.

ГИПЕРЕОЗИНОФИЛИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ИНТЕРНИСТА

О. В. Мироненко, Ю. В. Губа, Л. И. Конопкина
Днепровский государственный медицинский университет, Днепр, Украина

Резюме. Тромбоэмболия легочной артерии является актуальной проблемой. Факторами риска усиленного тромбообразования могут быть заболевания сердечно-сосудистой системы, наследственные факторы нарушения гемостаза, роды и беременность, хирургические вмешательства, травмы, иммобилизация, обезвоживание и другие. Кроме того, одним из факторов, существенно повышающих риск тромбоза, являются злокачественные новообразования. Следует отметить, что существуют факторы, о которых нечасто упоминается в научной литературе как о факторе риска тромбообразования, например, гипереозинофилия крови. Повышение уровня эозинофилов в периферической крови может возникать на фоне аллергических и аутоиммунных заболеваний, паразитарных и грибковых инфекций, некоторых заболеваний желудочно-кишечного тракта, заболеваний костного мозга и других. В статье раскрываются патогенетические основы влияния гипереозинофилии на риск тромбоза. Синдром гипереозинофилии тесно связан с тромбозом, который может повторяться, несмотря на адекватную терапию антикоагулянтами или варфарином. Эозинофилы накапливают и экспрессируют тканевой фактор и после его активации могут инициировать коагуляцию. В статье описан клинический случай пациентки, больной раком легких, который сопровождался лейкемоидной реакцией в виде гипереозинофилии, и осложнился тромбозом глубоких вен нижних конечностей и тромбемболией легочной артерии. На примере клинического случая показан сложный механизм нарушений гемостаза на фоне наличия злокачественного новообразования, особенно при сочетании с паранеопластической гипереозинофилией, которая является дополнительным фактором риска развития резистентных к лечению венозных тромбозов различной локализации и тромбоэмболии легочной артерии и требует продолжительной антикоагулянтной терапии при развитии тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии (ТЕЛА), гипереозинофилия, паранеопластическая гипереозинофилия, рак легких, одышка, кровохарканье, тромбоз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тромбоемболія легеневої артерії. Клінічна настанова, заснована на доказах. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Київ, 2016 р. 103 с.
2. Ames PRJ, Aye WW. Pleural mesothelioma and venous thrombosis: the eosinophilia link. Thromb J. 2008;6:3. doi: 10.1186/1477-9560-6-3.
3. Balducci L, Chapman SW, Little DD, Hardy CL. Paraneoplastic eosinophilia. Cancer. 1989;64(11):2250–3. doi: 10.1002/1097-0142(19891201)64:11<2250::aid-cncr2820641111>3.0.co;2-x.
4. Beeson PB. Cancer and eosinophilia. N Engl J Med. 1981;309(13):792–3. doi: 10.1056/NEJM198309293091310.
5. Brick IB, Glazer LG. Marked eosinophilia with cancer: a poor prognostic sign. Ann Intern Med. 1951;35(1):213–8. doi: 10.7326/0003-4819-35-1-213.

REFERENCES

1. Tromboemboliia lehenevoi arterii. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh (Thromboembolism of the pulmonary artery. Evidence-based clinical practice). Derzhavnyi ekspertnyi tsentr Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy. Kyiv, 2016 r. 103 s.
2. Ames PRJ, Aye WW. Pleural mesothelioma and venous thrombosis: the eosinophilia link. Thromb J. 2008;6:3. doi: 10.1186/1477-9560-6-3.
3. Balducci L, Chapman SW, Little DD, Hardy CL. Paraneoplastic eosinophilia. Cancer. 1989;64(11):2250–3. doi: 10.1002/1097-0142(19891201)64:11<2250::aid-cncr2820641111>3.0.co;2-x.
4. Beeson PB. Cancer and eosinophilia. N Engl J Med. 1981;309(13):792–3. doi: 10.1056/NEJM198309293091310.
5. Brick IB, Glazer LG. Marked eosinophilia with cancer: a poor prognostic sign. Ann Intern Med. 1951;35(1):213–8. doi: 10.7326/0003-4819-35-1-213.

6. Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, Cross NCP, Duncombe A, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. Br J Haematol. 2017;176(4):553–72. doi: 10.1111/bjh.14488.
7. Catovsky D, Bernasconi C, Verdonck PJ, et al. The association of eosinophilia with lymphoblastic leukemia or lymphoma: A study of seven patients. Br J Haematol. 1980;45(4):523–34. doi: 10.1111/j.1365-2141.1980.tb07174.x.
8. Isaacson NH, Rapoport P. Eosinophilia in malignant tumors: its significance. Ann Intern Med. 1946;25(6):893–902. doi: 10.7326/0003-4819-25-6-893.
9. Isildak M, Guven GS, Emri S. Mesothelioma and venous thrombosis. CMAJ. 2004;171(1):11. doi: 10.1503/cmaj.1040664.
10. Fredens K, Dahl R, Venge P. In vitro studies of the interaction between heparin and eosinophil cationic protein. Allergy. 1991;46(1):27–9. doi: 10.1111/j.1398-9995.1991.tb00538.x.
11. Moosbauer C, Morgenstern E, Cuvelier SL, et al. Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure. Blood. 2007;109(3):995–1002. doi: 10.1182/blood-2006-02-004945.
12. Toshio N, Tsuneo N, Atsuo K, Koichi A, Rie K, Yukio T. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor-producing malignant pleural mesothelioma accompanied by eosinophilic pleural fluid. Lung Cancer. 2004;44:25–30. DOI:10.2482/haigan.44.25.
13. Santoro A, Ferrari G, Zucchelli P. Sensitivity to heparin anticoagulant response in eosinophilic patients. Kidney Int Suppl. 1988;24:S84–5.
14. Stefanini M, Claustro JC, Motos RA, Bendigo LL. Blood and bone marrow eosinophilia in malignant tumors. Cancer. 1991;68(3):543–8. doi: 10.1002/1097-0142(19910801)68:3<543::aid-cncr2820680317>3.0.co;2-3.

6. Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, Cross NCP, Duncombe A, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. Br J Haematol. 2017;176(4):553–72. doi: 10.1111/bjh.14488.
7. Catovsky D, Bernasconi C, Verdonck PJ, et al. The association of eosinophilia with lymphoblastic leukemia or lymphoma: A study of seven patients. Br J Haematol. 1980;45(4):523–34. doi: 10.1111/j.1365-2141.1980.tb07174.x.
8. Isaacson NH, Rapoport P. Eosinophilia in malignant tumors: its significance. Ann Intern Med. 1946;25(6):893–902. doi: 10.7326/0003-4819-25-6-893.
9. Isildak M, Guven GS, Emri S. Mesothelioma and venous thrombosis. CMAJ. 2004;171(1):11. doi: 10.1503/cmaj.1040664.
10. Fredens K, Dahl R, Venge P. In vitro studies of the interaction between heparin and eosinophil cationic protein. Allergy. 1991;46(1):27–9. doi: 10.1111/j.1398-9995.1991.tb00538.x.
11. Moosbauer C, Morgenstern E, Cuvelier SL, et al. Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure. Blood. 2007;109(3):995–1002. doi: 10.1182/blood-2006-02-004945.
12. Toshio N, Tsuneo N, Atsuo K, Koichi A, Rie K, Yukio T. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor-producing malignant pleural mesothelioma accompanied by eosinophilic pleural fluid. Lung Cancer. 2004;44:25–30. DOI:10.2482/haigan.44.25.
13. Santoro A, Ferrari G, Zucchelli P. Sensitivity to heparin anticoagulant response in eosinophilic patients. Kidney Int Suppl. 1988;24:S84–5.
14. Stefanini M, Claustro JC, Motos RA, Bendigo LL. Blood and bone marrow eosinophilia in malignant tumors. Cancer. 1991;68(3):543–8. doi: 10.1002/1097-0142(19910801)68:3<543::aid-cncr2820680317>3.0.co;2-3.

Відомості про авторів

О. В. Мироненко
доцент кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету, к. мед. н.
9 В. Вернадського, 49440, м. Дніпро, Україна
e-mail: drolenamyronenko@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3514-3338

Ю. В. Губа*
асистент кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету, к. мед. н.
9 В. Вернадського, 49440, м. Дніпро, Україна,
e-mail: yguba18@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2454-9367

Л. І. Конопкіна
професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету, д. мед. н.,
9 В. Вернадського, 49440, м. Дніпро, Україна
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2238-6501

Надійшла до редакції / Received: 09.05.2023 р.
Прийнято до друку / Accepted: 30.05.2023 р.

Information about autors

O. V. Myronenko
Associate Professor of Department of Internal Medicine 1, Dnipro State Medical University PhD,
9 V. Vernadsky, 49044, Dnipro, Ukraine
e-mail: drolenamyronenko@gmail.com

Yu. V. Huba
Assistant of professor of Department of Internal Medicine 1, Dnipro State Medical University, PhD
9 V. Vernadsky, 49044, Dnipro, Ukraine
e-mail: yguba18@gmail.com

L. I. Konopkina
Full Professor, Head of Department of Internal Medicine 1, Dnipro State Medical University Doctor of medical science, MD,
9 V. Vernadsky, 49044, Dnipro, Ukraine