

DOI: 10.21802/gmj.2017.1.12

УДК 616.37-002-036.1-06:575.113.2

Іващук С.І., Сидорчук Л.П.

Оцінка супутньої патології як чинника ризику розвитку набрякового панкреатиту з позиції поліморфізму гена *IL-4* (C-590T)

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці, Україна

ivserge@i.ua

Резюме. На перебіг панкреатиту суттєво впливає супутня патологія, проте цей вплив залишається не оціненим з позиції генетичної складової.

Мета дослідження: проаналізувати супутню хронічну патологію як потенційні чинники ризику набрякового панкреатиту з урахуванням генетичних предикторів.

Матеріал і методи дослідження. Епідеміологічний аналіз супутніх захворювань (холелітіаз, уролітіаз, ішемічна хвороба серця, перенесена вірусна інфекція) як чинників ризику набрякового панкреатиту виконали із залученням поліморфних варіантів гена *IL-4* (rs 2243250), що були визначені в 123 хворих і 40 здорових осіб.

Результати. Уролітіаз у хворих на набряковий панкреатит виявляли на 37,30% частіше ($\chi^2=18,62$, $p<0,001$), ніж у контролі. Наявність холелітіазу невірогідно підвищує ризик розвитку набрякового панкреатиту в майбутньому ($RR=1,156$; $95\%CI: 0,972-1,374$). Наявність уролітіазу вдвічі збільшує ризик розвитку набрякового панкреатиту ($RR=2,039$; $95\%CI: 1,346-3,090$; $p<0,05$).

Висновки. 1. Холелітіаз у 3,7 рази підвищує ймовірність розвитку набрякового панкреатиту в носіїв мутантного *T*-алеля гена *IL-4* ($RR=3,69$; $OR=10,13$; $95\% CI OR: 3,17-32,42$; $p<0,05$). 2. У носіїв *C*-алеля гена *IL-4* (C-590T) ризик розвитку панкреатиту вдвічі вищий за наявності уролітіазу, чи ішемічної хвороби серця, та майже в п'ять разів – за перенесеної вірусної інфекції ($p<0,05$).

Ключові слова: ген, поліморфізм, *IL-4*, супутні захворювання.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

У численних медичних дослідженнях встановлено понад 200 причин розвитку панкреатиту, серед яких найбільш вагомими (класифікаційними) визнані алкоголь та жовчокам'яна хвороба [2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12].

У патогенезі панкреатиту превалюють полісистемні прояви дезінтеграції органів і систем, що пов'язані з порушенням денерогапатичної циркуляції вільних жирних кислот, пасажу жовчі у гепатобіліарній системі, формуванням жовчокам'яної хвороби (ЖКХ), захворюваннями серцево-судинної системи (атеросклероз судин, ішемічна хвороба серця (ІХС), гіпертонічна хвороба), сечовидільної системи (сечокам'яна хвороба (СКХ), запальні захворювання), метаболічними порушеннями (цукровий діабет) тощо. Проте вони залишаються не оціненими з позиції генетичної складової – поліморфізму кандидатних генів, що асоціюють з розвитком панкреатиту (*PRSS1* (rs111033565), *SPINK1* (ID 6690), *CFTR* (rs113993960)) і генів, що регулюють запальну відповідь на розвиток останнього (*IL-4* (rs 2243250), *TNF- α* (rs1800629)) як додаткові можливі фактори ризику гострого панкреатиту (ГП) і загострення хронічного панкреатиту (ЗХП).

Мета дослідження: проаналізувати супутню хронічну патологію, як потенційні чинники ризику набрякового панкреатиту з урахуванням генетичних предикторів.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження увійшли 123 хворих на ГП і ЗХП (набрякова форма), що знаходилися на лікуванні в лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці. Діагноз ГП виставляли згідно з чинним вітчизняним наказом МОЗ України [1] і рекомендаціями Європейських товариств із діагностики та лікування гострих панкреатитів [7]. Хворі підписали інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні із наступним проведенням комплексу клінічно-лабораторно-діагностичних досліджень. Серед обстежених було 23 (18,7%) жінки і 100 (81,3%) чоловіків. Вік пацієнтів становив у середньому $45,1\pm 5,19$ року для чоловіків, $53,2\pm 7,07$ року для жінок (від 23 до 77 років). Групу контролю склали 40 практично здорових осіб відповідного віку і статі.

Молекулярно-генетичне дослідження, що включало визначення поліморфних варіантів гена *IL-4* (C-590T), виконали в лабораторії Державного закладу «Референс центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (Київ) та ЦНДЛ ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Поліморфні варіанти аналізованих генів вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із використанням олігонуклеотидних праймерів фірми «Metabion» (Німеччина) за модифікованими протоколами [9]. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена розщеплювали в реакції гідролізу за допомогою ендонуклеази рестрикції («Thermo Scientific», США): ензиму *AvaI* – для гена *IL-4*. Отримані фрагменти аналізували в агарозному гелі з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної ваги GeneRuler 50 bp (DNA Ladder, «Thermo Scientific», США) з наступною візуалізацією в трансільюмінаторі.

Відповідність розподілу генотипів за поліморфізму гена до закону *Hardy-Weinberg* у контрольній групі перевірялася за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса, а відмінність у розподілі генотипів у групі контролю і серед хворих – за допомогою тесту χ^2 із 2 ступенями свободи.

Результати дослідження та обговорення

Епідеміологічний аналіз супутніх захворювань, змін метаболізму, показників функції гепато-панкреато-біліарної системи, маркерів запалення як чинників ризику набрякового панкреатиту виконали із залученням поліморфних варіантів гена *IL-4* (rs 2243250).

Частоту найбільш частих супутніх захворювань як чинників ризику набрякового панкреатиту наведено в таблиці 1. Вірогідно частіше у хворих на набряковий ГП зустрічали СКХ, ніж у контролі – на 37,30% ($\chi^2=18,62$, $p<0,001$). Ультразвукове дослідження печінки і жовчовивідних шляхів засвідчило, що ЖКХ частіше наявна в групі хворих на ГП, проте статистично значимої різниці в розподілі показника не знайдено ($\chi^2=1,79$; $p>0,05$).

Атеросклеротичні зміни мезентеріальних судин, як один із проявів ІХС, є тригером розвитку трофічних змін органів травлення у т.ч. ПЗ і, відповідно, появи запального процесу та його хронізації, а також формування екзокринної недостатності ПЗ. Проте, хронічну ІХС однаково часто зустрічали як у пацієнтів із панкреатитом (36,58%), так і в контрольній групі (40,0%; $p>0,05$; табл. 1).

Етіологічним чинником розвитку запального процесу в ПЗ може бути різноманітна вірусна флора. Анамнестичні вказівки на перенесену вірусну інфекцію впродовж останніх 6-ти місяців відмічені в 31,71% хворих на ГП та в 22,5% представників контрольної групи (табл. 1), що, однак, статистично значимо між групами не відрізнялось ($p>0,05$).

Порушення прохідності Вірсунгової протоки, що лежить в основі розвитку панкреатиту, його хронізації та появи загострень, може бути викликане функціональними чи

Таблиця 1. Супутні захворювання у пацієнтів досліджуваних груп

Нозологія	Основна група n=123 (%)	Контроль n=40 (%)	χ^2 ; p
ЖКХ	31 (25,20)	6 (15,0)	$\chi^2=1,79$; $p>0,05$
СКХ	92 (74,80)	15 (37,50)	$\chi^2=18,62$; $p<0,001$
ІХС	45 (36,58)	16 (40,0)	$\chi^2<1,0$; $p>0,05$
Вірусна інфекція	39 (31,71)	9 (22,50)	$\chi^2=1,23$; $p>0,05$

Примітка. ЖКХ – жовчокам'яна хвороба; СКХ – сечокам'яна хвороба; ІХС – ішемічна хвороба серця

Таблиця 2. Епідеміологічна оцінка супутніх захворювань як чинників ризику розвитку набрякового панкреатиту у обстеженій популяції

Ознака	ЖКХ	СКХ	ІХС	Вірусна інфекція
<i>EER</i>	0,842	0,746	0,365	0,317
<i>CER</i>	0,729	0,366	0,390	0,220
<i>RR</i>	1,156	2,039	0,936	1,446
<i>S (RR)</i>	0,0887	0,212	0,228	0,322
<i>95%CI RR</i>	0,972-1,374	1,346-3,090	0,599-1,462	0,769-2,719
<i>Se</i>	0,254	0,862	0,742	0,816
<i>Sp</i>	0,854	0,448	0,238	0,271
<i>OR</i>	1,986	5,092	1,902	1,654
<i>S (OR)</i>	0,487	0,383	0,419	0,423
<i>95%CI OR</i>	0,765-5,158	2,401-10,795	0,836-4,325	0,722-3,790
<i>p</i>	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Примітка. ЖКХ – жовчнокам’яна хвороба; СКХ – сечокам’яна хвороба; ІХС – ішемічна хвороба серця; *EER* – абсолютний ризик в основній групі; *CER* – абсолютний ризик в контрольній групі; *RR* – відносний ризик; *S (RR)* – стандартна похибка відносного ризику; *95%CI RR* – 95% довірчі інтервали відносного ризику; *Se* – чутливість; *Sp* – специфічність; *OR* – відношення шансів; *S (OR)* – стандартна похибка відношення шансів; *95%CI OR* – 95% довірчі інтервали відношення шансів

органічними змінами жовчовивідних шляхів. Останні часто спостерігаються за холелітазу, який разом з уролітазом може свідчити про індивідуальні особливості мінерального обміну і схильність до каменеутворення в порожнистих органах. Аналіз отриманих нами даних епідеміологічної статистики засвідчує, що наявність у хворого ЖКХ невірогідно підвищує ризик розвитку набрякового панкреатиту в майбутньому (*RR*-1,156; *95%CI*: 0,972-1,374; табл. 2).

Наявність СКХ збільшує ризик розвитку набрякового панкреатиту у пацієнтів удвічі (*RR*-2,039; *95%CI*: 1,346-3,090; *p*<0,05). Натомість, наявність ІХС не збільшувала ймовірність появи ГП у обстежених (*RR*-0,936; *95%CI*: 0,599-1,462; *p*>0,05), так само, як і обтяжений анамнез щодо захворювань вірусного генезу (*RR*-1,446; *95%CI*: 0,769-2,719; *p*>0,05; табл. 2).

У науковому аспекті цікавими, на наш погляд, є особливості реалізації запального процесу в ПЗ за умови, генетично зумовлених, високих чи низьких рівнів продукції основних медіаторів запалення, зокрема ІЛ-4 – одного з основних протизапальних інтерлейкінів, що, окрім того, асоціює з Т-хелпер-2-типом запальної реакції.

При визначенні анамnestичних особливостей у хворих на набряковий панкреатит із генетично зумовленою високою/низькою продукцією ІЛ-4, ЖКХ зустрічали статистично значимо частіше у носіїв мутантного Т-алеля на 29,28%, ніж у таких із С-алелем ($\chi^2=17,54$; *p*<0,001; табл. 3). Натомість

Таблиця 4. Матриця кореляцій між показниками супутньої патології та розвитком набрякового панкреатиту в носіїв Т-алеля гена ІЛ-4

Чинник	Статистичні критерії оцінки зв’язку між чинниками			
	<i>Sp</i>	χ^2	ДТКФ	ϕ ; сила зв’язку
ЖКХ	-0,311	19,315*	0,00000*	0,417; відносно сильний
СКХ	0,249	7,798*	0,01079*	0,249; середній
ІХС	0,186	5,697*	0,02251*	0,213; середній
Вірусна інфекція	0,23	9,232*	0,00248*	0,271; середній

Примітка. ЖКХ – жовчнокам’яна хвороба; СКХ – сечокам’яна хвороба; ІХС – ішемічна хвороба серця; *Sp* – коефіцієнт кореляції Спірмена; χ^2 – критерій оцінки значимості різниці результатів залежно від дії чинника ризику; ДТКФ – двобічний точний критерій Фішера; ϕ – критерій оцінки сили зв’язку між чинником ризику і результатом; * – різниця у розподілі показника статистично значима (*p*<0,05)

Таблиця 3. Супутні захворювання залежно від алельного стану гена ІЛ-4 у хворих на набряковий панкреатит

Нозологія	Носії Т-алеля (52 алеля), n=26 (%)	Носії С-алеля (150 алелей), n=75 (%)	χ^2 ; <i>p</i>
ЖКХ	9 (34,61)	4 (5,33)	$\chi^2=17,54$; <i>p</i> <0,001
СКХ	15 (57,69)	61 (81,33)	$\chi^2=5,79$; <i>p</i> =0,016
ІХС	5 (19,23)	32 (42,67)	$\chi^2=4,57$; <i>p</i> =0,033
Вірусна інфекція	3 (11,54)	30 (40,0)	$\chi^2=7,11$; <i>p</i> =0,008

Примітка. ЖКХ – жовчнокам’яна хвороба; СКХ – сечокам’яна хвороба; ІХС – ішемічна хвороба серця

СКХ, ІХС та перенесені вірусні інфекції зустрічали вірогідно частіше у носіїв С-алеля, ніж у власників Т-алеля гена ІЛ-4 – на 23,64% ($\chi^2=5,79$; *p*=0,016), на 23,44% ($\chi^2=4,57$; *p*=0,033) та 28,46% ($\chi^2=7,11$; *p*=0,008), відповідно (табл. 3).

Між наявністю ЖКХ і розвитком панкреатиту у носіїв Т-алеля гена ІЛ-4 встановили відносно сильний зв’язок ($\phi=0,417$; табл. 4). Окрім того, ЖКХ збільшує ризик розвитку набрякового панкреатиту майже в 4 рази у пацієнтів із низькою продукцією ІЛ-4, зумовленою мутацією в 590 позиції промотора гена ІЛ-4 (*RR*-3,686; *95%CI*: 2,199- 6,178; табл. 5). Виявили прямий позитивний кореляційний зв’язок середньої сили між СКХ і розвитком панкреатиту (*Sp*-0,249), ІХС та ГП (ϕ -0,213), а також вірусною флорою та ГП (ϕ -0,271) за гомозиготного носійства домінуючого С-алеля гена ІЛ-4 (табл. 4). Натомість СКХ, ІХС і вірусна інфекція не збільшували ризик розвитку ГП у носіїв мутації в 590 позиції промотора гена ІЛ-4 (*RR*-0,454; *95%CI*: 0,266-0,776), (*RR*-0,435; *95%CI*: 0,206-0,916) і (*RR*-0,277; *95%CI*: 0,105-0,723) відповідно (табл. 5).

Таким чином, у загальній вибірці пацієнтів наявність СКХ є чинником ризику розвитку набрякового панкреатиту, натомість на ризик розвитку запального процесу у ПЗ не впливали наявність холелітазу, перенесеної вірусної інфекції, чи атеросклерозу судин із клінічною маніфестацією у вигляді ІХС. Залежно від генетично успадкованої підвищеної чи пригніченої продукції ІЛ-4 встановили, що за наявності мутантного тиміну в 590 позиції промотора гена ІЛ-4 (С-590Т), асоційованого зі зниженням рівня продукції

Таблиця 5. Епідеміологічна оцінка супутніх захворювань, як чинників ризику розвитку набрякового панкреатиту в носіїв Т-алеля гена ІЛ-4

Ознака	ЖКХ	СКХ	ІХС	Вірусна інфекція
<i>EER</i>	0,706	0,213	0,152	0,100
<i>CER</i>	0,191	0,469	0,350	0,360
<i>RR</i>	3,686	0,454	0,435	0,277
<i>S (RR)</i>	0,263	0,273	0,380	0,496
<i>95%CI RR</i>	2,199-6,178	0,266-0,776	0,206-0,916	0,105-0,733
<i>Se</i>	0,400	0,571	0,200	0,114
<i>Sp</i>	0,938	0,187	0,571	0,604
<i>OR</i>	10,133	0,306	0,333	0,197
<i>S (OR)</i>	0,593	0,435	0,473	0,573
<i>95%CI OR</i>	3,167-32,420	0,131-0,718	0,132-0,842	0,064-0,606
<i>p</i>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка. ЖКХ – жовчнокам’яна хвороба; СКХ – сечокам’яна хвороба; ІХС – ішемічна хвороба серця; *EER* – абсолютний ризик в основній групі; *CER* – абсолютний ризик у контрольній групі; *RR* – відносний ризик; *S (RR)* – стандартна похибка відносного ризику; *95%CI RR* – 95% довірчі інтервали відносного ризику; *Se* – чутливість; *Sp* – специфічність; *OR* – відношення шансів; *S (OR)* – стандартна похибка відношення шансів; *95%CI OR* – 95% довірчі інтервали відношення шансів

кодованого протизапального цитокіна, реалізація запального процесу в підшлунковій залозі можлива за наявності ЖКХ і не потребує інших чинників ризику. При цьому холелітіаз в 3,7 раза підвищує ймовірність розвитку набрякового панкреатиту у носіїв мутантного *T*-алеля гена *IL-4*.

Натомість, для клінічної маніфестації ГП власникам домінантного цитозину у 590 позиції промотора гена *IL-4*, асоційованого з високою продукцією *IL-4*, потрібні чинники ризику, які віддзеркалюють судинні, метаболічні порушення в організмі, чи свідчать про дію певних етіологічних факторів. Так, у носіїв *C*-алеля гена *IL-4* (*C-590T*) наявність СКХ, чи ІХС вдвічі підвищує ризик розвитку ГП. Перенесена вірусна інфекція майже в п'ять разів збільшує ймовірність розвитку ГП у носіїв *C*-алеля гена *IL-4*.

Висновки

1. За наявності мутантного тиміну в 590 позиції промотора гена *IL-4* (*C-590T*), асоційованого зі зниженням рівня продукції кодованого протизапального цитокіну, реалізація запального процесу в ПЗ можлива за наявності ЖКХ і не потребує інших чинників ризику.

2. Холелітіаз у 3,7 раза підвищує ймовірність розвитку набрякового панкреатиту у носіїв мутантного *T*-алеля гена *IL-4* ($RR=3,69$; $OR=10,13$; $95\% CI OR: 3,17-32,42$; $p<0,05$).

3. У носіїв *C*-алеля гена *IL-4* (*C-590T*) ризик розвитку ГП вдвічі вищий за наявності СКХ, чи ІХС, та майже в п'ять разів – за перенесеної вірусної інфекції ($p<0,05$).

Перспективи подальших досліджень

Проаналізували маркери запалення як чинники ризику розвитку хронічного панкреатиту за умов генетичної детермінації продукції *IL-4*.

Література

- Наказ МОЗ України від 02.04.2010 №297 «Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія» / МОЗ. – К.: МОЗ, 2010. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100402_297.html.
- Acute binge drinking increases serum endotoxin and bacterial DNA levels in healthy individuals / S. Bala, M. Marcos, A. Gattu [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(5): e96864. DOI: [10.1371/journal.pone.0096864](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096864).
- Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis / G.A. Cote, D. Yadav, A. Slivka / *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2011. – Vol. 9(3). – P. 266-273.
- Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis / J. Maleth, A. Balazs, P. Pallagi [et al.] // *Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 148(2). – P. 427-439.
- Apte M.V. Mechanisms of alcoholic pancreatitis / M.V. Apte, R.C. Pirola, J.S. Wilson // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2010. – Vol. 25(12). – P. 1816-1826.
- Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis / R. Law, M. Parsi, R. Lopez [et al.] // *Pancreatol*. – 2010. – Vol. 10(1). – P. 54-59.
- Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas / R. Pezzilli, A. Andriulli, C. Bassi [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 19(44). – P. 7930-7946.
- Expression pattern, ethanol-metabolizing activities, and cellular localization of alcohol and aldehyde dehydrogenases in human pancreas: implications for pathogenesis of alcohol-induced pancreatic injury / C.P. Chiang, C.W. Wu, S.P. Lee [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2009. – Vol. 33(6). – P. 1059-1068.
- Ivashchuk S.I. Cholestatic syndrome activity in patients with acute edematous pancreatitis and genes *IL-4* (*C-590T*), *TNF- α* (*G-308A*), *PRSS1* (*R122H*) and *CFTR* (*DEL508C*) polymorphism [Published in Ukrainian]. / S.I. Ivashchuk, L.P. Sydorчук // *J Clin Exp Med Res*. – 2016. – Vol. 4(1). – P. 56–64.
- Lerch M.M. The role of bile acids in gallstone-induced pancreatitis / M.M. Lerch, A.A. Aghdassi // *Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 138(2). – P. 429-433.
- Long-term effectiveness of cholecystectomy and endoscopic

sphincterotomy in the management of gallstone pancreatitis / A. Mustafa, I. Begaj, M. Deakin [et al.] // *Surg Endosc*. – 2014. – Vol. 28(1). – P. 127-133.

12. Lugea A. Pancreatic adaptive responses in alcohol abuse: Role of the unfolded protein response / A. Lugea, R.T. Waldron, S.J. Pandolf // *Pancreatol*. – 2015. – Vol. 15(4 Suppl). – P. S1-5.

Иващук С.И., Сидорчук Л.П.

Оценка сопутствующей патологии, как фактора риска развития отёчного панкреатита с позиции полиморфизма гена *IL-4* (*C-590T*)

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

Резюме. На течение панкреатита существенно влияет сопутствующая патология, однако это влияние остаётся не оценённым с позиции генетической составляющей.

Цель исследования: проанализировать сопутствующую хроническую патологию, как потенциальные факторы риска отёчного панкреатита с учётом генетических предикторов.

Материал и методы исследования. Эпидемиологический анализ сопутствующих заболеваний (холелитиаз, уролитиаз, ишемическая болезнь сердца, перенесенная вирусная инфекция), как факторы риска отёчного панкреатита выполнили с вовлечением полиморфных вариантов гена *IL-4* (*rs 2243250*), которые были определены у 123 больных и 40 здоровых людей.

Результаты. Уролитиаз, у больных с отёчным панкреатитом, выявляли на 37,30% чаще ($\chi^2=18,62$, $p<0,001$), нежели в контроле. Наличие холелитиаза недостоверно повышает риск развития отёчного панкреатита в будущем ($RR-1,156$; $95\%CI: 0,972-1,374$). Наличие уролитиаза вдвое увеличивает риск развития отёчного панкреатита ($RR-2,039$; $95\%CI: 1,346-3,090$; $p<0,05$).

Выводы. 1. Холелитиаз в 3,7 раза повышает вероятность развития отёчного панкреатита у носителей мутантной *T*-алели гена *IL-4* ($RR=3,69$; $OR=10,13$; $95\% CI OR: 3,17-32,42$; $p<0,05$). 2. У носителей *C*-алели гена *IL-4* (*C-590T*) риск развития панкреатита вдвое выше при наличии уролитиаза, или ишемической болезни сердца, и почти в пять раз – при перенесенной вирусной инфекции ($p<0,05$).

Ключевые слова: ген, полиморфизм, *IL-4*, сопутствующие заболевания.

S.I. Ivashchuk, L.P. Sydorчук

Assessment of Comorbidity as a Risk Factor for Edematous Pancreatitis Considering *IL-4* (*C-590T*) Gene Polymorphism

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

E-mail: ivserge@i.ua

Abstract. The comorbidities affect the course of pancreatitis significantly; however, this effect has not been evaluated from the perspective of genetic component.

The objective of the research was to analyse concomitant chronic diseases as potential risk factors for edematous pancreatitis considering genetic predictors.

Materials and methods. The epidemiological analysis of comorbidities (cholelithiasis, urolithiasis, ischemic heart disease, past viral infection) as risk factors for edematous pancreatitis was performed. Polymorphic variants of the *IL-4* (*rs 2243250*) gene being identified in 123 patients and 40 healthy individuals were also involved.

Results. In patients with edematous pancreatitis, urolithiasis was observed more frequently than in the control group - by 37.30% ($\chi^2=18.62$, $p<0.001$). The presence of cholelithiasis insignificantly increases the risk of edematous pancreatitis in the future ($RR-1.156$; $95\% CI: 0.972-1.374$). The presence of urolithiasis increased the risk of edematous pancreatitis twofold ($RR-2.039$; $95\% CI: 1.346-3.090$; $p<0.05$).

Conclusions. 1. Cholelithiasis increases the probability of developing edematous pancreatitis in carriers of the mutant *T*-allele of the *IL-4* gene by 3.7 times ($RR=3.69$; $OR=10.13$; $95\% CI OR: 3.17-32.42$; $p<0.05$). 2. In the *C*-allele carriers of the *IL-4* (*C-590T*) gene, the risk of developing acute pancreatitis is twice higher in the presence of urolithiasis or ischemic heart disease, and almost five times higher in case of past viral infection ($p<0.05$).

Keywords: gene; polymorphism; *IL-4*; comorbidities

Надійшла: 4.01.2017

Завершено рецензування: 6.03.2017

Прийнято: 16.03.2017