

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ: НОВЫЕ ФАКТЫ И ПОДВОДНЫЕ КАМНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Паршин Д. С.¹, Михайличенко В. Ю.², Абдуллаев А. Я.¹

¹ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет, 414000, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия

²Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 294006, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Паршин Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования, e-mail: parshin.doc@gmail.com

For correspondence: Dmitry S. Parshin, MD, ass.-professor of the Department of General Surgery, e-mail: parshin.doc@gmail.com

Information about authors:

Parshin D. S., <http://orcid.org/0000-0002-1050-7716>

Mykhaylichenko V. Yu., <http://orcid.org/0000-0003-4204-5912>

Abdullaev A. Ya., <http://orsid.org/0000-0002-3584-1876>

РЕЗЮМЕ

В обзоре приводятся данные о заболеваемости острым панкреатитом. Рассматриваются вопросы этиологии заболевания, новые представления о факторах риска развития острого панкреатита. Анализируются новые данные о патогенезе, в частности описывается роль DAMPs и NETs, и их взаимодействие в патологическом развитии острого панкреатита, а также потенциальные целевые терапевтические методы против DAMPs и NETs. Рассматривается роль toll-подобного рецептора 2 (TLR2), который может опосредовать нарушение регуляции воспалительной реакции при остром панкреатите и может быть новой терапевтической мишенью для лечения этих пациентов. В качестве прогностических маркеров рассматривается эффективность ИЛ-6, СРБ, соотношения ферритин/лактоферин, а также возможности искусственного интеллекта для индивидуального прогнозирования. Приводятся данные о высокой терапевтической эффективности раннего эндоскопического транспапиллярного дренирования и энтерального питания при тяжелых формах острого панкреатита в том числе осложненного формированием свища. Рассматриваются актуальные данные по микробиологии инфицированного панкреонекроза, делается акцент на энтеральную транслокацию патогенов, их антибиотикорезистентность, а также новые гипотезы о значении грибковой суперинфекции изолятами рода *Candida* и их роль в патогенезе и развитии тяжелого острого панкреатита.

Ключевые слова: острый панкреатит; факторы риска острого панкреатита; патофизиология острого панкреатита; прогноз острого панкреатита; лечение острого панкреатита

ACUTE PANCREATITIS: NEW FACTS AND REEFS

Parshin D. S.¹, Mykhaylichenko V. Yu.², Abdullaev A. Ya.¹

¹Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 414000, st. Bakuskaya, 121, Astrakhan, Russia

²Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, 295006, Simferopol, Russia

SUMMARY

The review provides data on the incidence of acute pancreatitis. The issues of the etiology of the disease, new ideas about the risk factors for the development of acute pancreatitis are considered. New data on pathogenesis are analyzed, in particular, the role of DAMPs and NETs, and their interaction in the pathological development of acute pancreatitis, as well as potential targeted therapeutic methods against DAMPs and NETs are described. The role of toll-like receptor 2 (TLR2), which may mediate the dysregulation of the inflammatory response in acute pancreatitis and may be a new therapeutic target for the treatment of these patients, is considered. The efficiency of IL-6, CRP, ferritin/lactoferrin ratio, as well as the possibilities of artificial intelligence for individual forecasting are considered as prognostic markers. Data are presented on the high therapeutic efficacy of early endoscopic transpapillary drainage and enteral nutrition in severe forms of acute pancreatitis, including those complicated by fistula formation. Current data on the microbiology of infected pancreatic necrosis are considered, emphasis is placed on enteral translocation of pathogens, their antibiotic resistance, as well as new hypotheses about the significance of fungal superinfection with *Candida* isolates and their role in the pathogenesis and development of severe acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis; risk factors for acute pancreatitis; pathophysiology of acute pancreatitis; prognosis of acute pancreatitis; treatment of acute pancreatitis

Острый панкреатит (ОП) является одним из наиболее частых и острых заболеваний желудочно-кишечного тракта, приводящих к госпитализации во всем мире [1]. Глобальная заболеваемость

и смертность от острого панкреатита оценивается в 34 случая на 100 000 человек и 1,6 случая смерти на 100 000 человек соответственно, и в последние годы отмечается рост заболеваемости [2-4].

В России заболеваемость ОП в 2019 г. составила 132,9, в 2020 г. – 119,2 и в 2021 г. – 118,9 на 100 000 населения [5; 6].

Цель: анализ заболеваемости, уточнение этиологии и факторов риска развития, особенностей патогенеза, прогноза, диагностики и лечения ОП.

Поиск по запросу «острый панкреатит» в июле 2023 года дает более 77 000 ссылок в PubMed, включая статьи, касающиеся диагностики, классификации и терапии, с небольшой, но важной долей, сообщающей о рандомизированных исследованиях и новых методах лечения. Несмотря на это, не существует специальной лекарственной терапии, входящей в международный консенсусный стандарт, который бы мог изменить результаты лечения ОП. Среди причин этих неудач стоят недостаточное понимание этиологии, патофизиологии, диагностики и как следствие неправильный выбор лекарственной терапии, а также стратегии лечения.

Проведено изучение и анализ научных исследований по распространенности, этиологии, патогенезу, прогнозу, особенностям диагностики и лечения ОП, находящихся в базах данных eLibrary, PubMed, Scopus, в 2009-2023 гг.

Этиология и факторы риска. Желчнокаменная болезнь, гипертриглицеридемия и алкоголь являются наиболее распространенными причинами ОП [7]. Однако этиологический состав варьирует по всему миру. Так в одном из исследований, зарегистрировали 5146 взрослых пациентов с ОП с 2011 по 2017 год для изучения вариантов этиологии заболевания. Авторы обнаружили тенденцию к увеличению диагностики острого алкогольного панкреатита (ОАП) при одновременном снижении заболеваемости острым билиарным панкреатитом (ОБП) [8]. Кроме того, на соотношение ОАП и гипертриглицеридемического ОП (ГОП) влияли сезоны и праздники, что могло быть связано с увеличением потребления жирной пищи [9].

И все же желчнокаменная болезнь являются наиболее распространенной этиологией ОП в мире, который может прогрессировать до тяжелого сепсиса или шока, если его своевременно не лечить. Однако не у всех пациентов с желчнокаменной болезнью в течение жизни развивается ОП. Мало имеющихся данных о развитии ОБП у пациентов с симптомными желчнокаменными заболеваниями, такими как холецистит и холедохолитиаз. Guo X. et al., провели ретроспективное исследование «случай-контроль» и обнаружили, что возраст, сахарный диабет, толщина стенки желчного пузыря, диаметр желчного камня, сопутствующий холедохолитиаз, прямой билирубин и количество лейкоцитов в значительной степени связаны с повышенным риском сопутствующего ОБП у пациентов с симптомными

камнями в желчном пузыре. Они разработали номограмму, состоящую из этих индексов, с хорошей дискриминацией, предсказывающую возникновение ОП [10].

Характеризуя факторы риска ОП следует обратить внимание на риск-факторы хронического панкреатита (ХП), который представляет собой фиброзно-воспалительное заболевание с необратимым рубцеванием паренхимы поджелудочной железы [11]. Его общие симптомы включают боль в животе, тошноту, потерю веса, стеаторею и диабет [12]. Хорошо известно, что как алкоголь, так и табак являются общими факторами риска развития ХП. Hao L. et al., сравнили клинические характеристики курения и алкогольного хронического панкреатита. Они обнаружили, что развитие диабета и псевдокист значительно чаще и раньше возникает у курильщиков, чем у больных алкоголизмом. Кроме того, было обнаружено, что стеаторея значительно чаще встречается у курильщиков. Результаты этого исследования показывают, что ХП, связанный с курением, развивается рано и имеет более высокий риск развития осложнений, чем идиопатический ХП. Авторы считают, что ХП, связанный с курением, следует рассматривать как новый независимый подтип ХП, и таких пациентов следует лечить более активно, чтобы предотвратить развитие ОП и его осложнений [13].

Патофизиология. Асептическое воспаление является начальным проявлением повреждения при ОП. Однако патогенез ОП до конца не изучен, несмотря на то, что трипсиноцентрическая теория ОП является основной уже более века. Для понимания патогенеза и механизмов развития ОП было проведено множество клинико-экспериментальных исследований. Было обнаружено, что помимо патологической передачи сигналов кальциевых каналов и манифестации эндоплазматического ретикула роль связанных с повреждением молекулярных паттернов (damage associated molecular patterns – DAMPs) и нейтрофильных внеклеточных ловушек (Neutrophil Extracellular Traps – NETs) играет важную роль в активации, передаче сигналов и привлечении воспалительных клеток, а также в адаптивном иммунном ответе, приводящем к возникновению асептического воспаления. В своем исследовании Zhou et al., предлагают свое понимание патофизиологического механизма и новые идеи для исследовательских вариантов лечения ОП. Исследование описывает роль DAMPs и NETs, их взаимодействие в патологическом развитии ОП и потенциальные целевые методы воздействия против DAMPs и NETs. Они предположили, что DAMPs могут влиять на активацию и рекрутирование врожденных иммунных клеток, опосредовать образование инфламмосомы

– пиринового домена 3 семейства NLR (NLRP3), которая участвует в формировании NETs активированных нейтрофилов. Целенаправленные препараты против DAMPs и NETs, такие как блокаторы передачи сигналов DAMPs, приводят к снижению экспрессии внеклеточных DAMPs, повышение экспрессии внутриклеточных DAMPs и блокирование образования NETs, могут быть перспективным методом лечения при тяжелом ОП [14]. ОП представляет собой воспалительное заболевание, часто сопровождающееся возникновением синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) и синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS). Тем не менее, это предмет споров, происходят ли SIRS и CARS последовательно или параллельно, когда возникает ОП. С помощью биоинформатического анализа в исследовании Liu et al. установлено, что SIRS и CARS возникают параллельно. Они также обнаружили, что toll-подобный рецептор 2 (TLR2) может опосредовать нарушение регуляции воспалительной реакции при ОП и может быть новой терапевтической мишенью для лечения этих пациентов [15].

Прогноз тяжести заболевания. Как правило большинство пациентов ОП переносят его в легкой или средней/тяжелой форме, однако, примерно у 20% пациентов ОП прогрессирует до тяжелой формы [16]. Пациенты с тяжелым острым панкреатитом (ТОП) в случае развития полиорганной недостаточности, часто нуждаются в переводе в отделение интенсивной терапии. Поэтому важно распознавать предикторы тяжелого заболевания на ранней стадии ОП, чтобы прогнозировать его течение и возможное оперативное вмешательство [17]. В исследовании Li et al., сравнили эффективность интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) в качестве потенциальных предикторов ТОП, полиорганной недостаточности, панкреонекроза, инфицированного панкреонекроза и смертности. Их исследование показало, что ИЛ-6 является лучшим предиктором смертности и инфицированного панкреонекроза при ОП (AUC 0,75 против 0,70 и 0,81 против 0,65 соответственно) [18]. Многочисленные проведенные исследования показали, что повторяющиеся повышенные уровни амилазы в сыворотке не имеют значения для оценки клинического прогрессирования и прогноза ОП. Однако исследование Hong et al., обнаружили нелинейную связь между соотношением амилазы на 2-й день, ее уровнем на 1-й день и частотой ТОП. С помощью логистической регрессии с ограниченным кубическим сплайн-анализом, оказалось, что интеграция отношения амилазы $\geq 0,3$ в день 2/день 1 в качестве 1 балла к прикроватному индексу тяжести острого панкреатита (BISAP) (оценка BISAP-A) значительно

улучшила его диагностическую ценность по сравнению с исходной оценкой BISAP (AUC, 0,86 по сравнению с 0,83) [19].

В последние десятилетия в научном сообществе усилился интерес к металлопротеинам – ферритину и лактоферрину. Исследования показали, что эти протеины, являясь белками острой фазы воспаления, одновременно могут служить и биомаркерами степени интенсивности воспалительного процесса при остром панкреатите. Например, использование коэффициента ферритин/лактоферрин в практике, позволяет повысить точность дифференциальной диагностики, оптимизировать выбор лечебной программы и прогнозировать развитие тяжелых осложнений при ОП [20].

Искусственный интеллект все чаще используется в клинической практике для прогнозирования заболеваний или помощи в принятии решений. Однако реализация таких данных остается сложной задачей из-за низкой интерпретируемости результатов машинного обучения. В исследовании Hong et al., предложили «interpretable random forest model» с чувствительностью 93,8%, специфичностью 82,8% и диагностической точностью 83,9% [21]. Для объяснения индивидуального прогноза использовался график локальных интерпретируемых модельно-независимых объяснений (LIME). Одновременно для сравнения была разработана модель логистической регрессии с номограммой, состоящей из альбумина, креатинина сыворотки, глюкозы и плеврального выпота. В исследовании Yin et al., разработана модель автоматизированного машинного обучения, которая основана на машинном алгоритме повышения градиента, для прогнозирования тяжести ОП с чувствительностью 0,583, специфичностью и точностью $> 0,95$ [22].

Стратегии лечения. Хорошо известно, что раннее энтеральное питание (в течение 24–72 часов после поступления) у больных ОП приводит к снижению частоты осложнений и смертности [23]. Jin Z et al., провели ретроспективное исследование 98 пациентов с прогнозируемым тяжелым ОБП, которым была проведена ранняя терапевтическая эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) с последующим транспапиллярным дренированием и энтеральное питание. Они констатировали, что раннее начало энтерального питания (в течение 48 ч) приводило к снижению внутрибольничной летальности, продолжительности пребывания в стационаре, потребности и длительности интенсивной терапии и затрат на стационарное лечение [24].

Адекватная нутритивная поддержка имеет основополагающее значение в лечении ТОП. Это состояние характеризуется состоянием гипер-

метаболизма и высоким распадом белка. Присутствие множественных провоспалительных медиаторов и, как следствие, синдром системного воспалительного ответа (SIRS) могут быть объяснены этим явлением [25]. Нутритивная поддержка предотвращает недостаточность питания и предотвращает системное воспаление, что приводит к уменьшению осложнений панкреатита, что помогает изменить течение заболевания [26;27]. Первоначально голодание считалось необходимым, чтобы гарантировать отдых поджелудочной железы и уменьшить воспаление за счет стимуляции поджелудочной железы до тех пор, пока уровни ферментов в сыворотке не вернуться к норме. После этого парентеральная нутритивная терапия была признана оптимальным методом снабжения питательными веществами из-за ее способности предотвращать стимуляцию поджелудочной железы и одновременно обеспечивать нутритивную поддержку. Однако парентеральное питание сопряжено с рядом осложнений, включая возникновение инфекции, связанной с центральным венозным катетером, или метаболические осложнения, такие как гипергликемия и синдром гиперэлектролитного дисбаланса. Что еще более важно, парентеральное питание бесполезно для предотвращения атрофии энтероцитов. В этой связи многочисленные исследования показали, что энтеральное питание более эффективно в снижении риска ИПН у лиц с ТОП по сравнению с полным парентеральным питанием. Фактически, энтеральное питание сохраняет как барьерную функцию кишечника, так и микробиологическую флору кишечника, а также восстанавливает перистальтику кишечника. Hui et al. сравнивали энтеральное зондовое питание (ЭЗП) с полным парентеральное питание (ППП) и с группой энтерального плюс полного парентерального питания (ЭЗП + ППП). Они подчеркнули, что в группе пациентов с ЭЗП частота развития синдрома полиорганной дисфункции была ниже, чем в группах с ППП и ЭЗП+ППП [28]. Исследование RUTNOR не продемонстрировало превосходства между ранним энтеральным питанием в течение 24 часов через назоэнтеральный зонд и пероральным питанием через 72 часа в снижении заболеваемости или смертности, связанной с острым панкреатитом, у лиц с высоким риском побочных эффектов [29].

Подводя итог, можно сказать, что у пациентов с прогнозируемым легким ОП пероральное питание следует начинать как можно раньше, независимо от уровня сывороточной липазы и амилазы. В случае непереносимости перорального питания следует провести энтеральное питание в течение 24–74 ч для сохранения целостности слизистой оболочки кишечника и перистальтики

кишечника. У пациентов с тяжелым ОП, которые не могут питаться перорально, энтеральное питание должно быть введено в течение 48 ч после госпитализации. Вместо этого парентеральное питание следует назначать только пациентам, которым невозможна установка назоэнтерального зонда или имеются противопоказания. С точки зрения превосходства энтерального питания над парентеральным при панкреатите, рекомендации ESPEN рекомендуют кормление через зонд как лучший способ введения энтеральных смесей. Однако существование оптимального подхода все еще остается предметом дискуссий и необходимы дальнейшие исследования [30].

Поствоспалительный панкреатоплевральный свищ (ППС) — редкое, но серьезное осложнение острого и хронического панкреатита. Первичной патофизиологией является разрыв главного протока поджелудочной железы (ГПП) или более мелких протоков поджелудочной железы, что приводит к просачиванию панкреатического сока в плевральную полость. В проспективном исследовании Jagielski et al., на 22 пациентах с ППС обнаружили, что ЭРХПГ с размещением стента для пассивного транспиллярного дренирования эффективна, причем с показателем успешности процедуры 95,45%. Годичный успех эндоскопической терапии был достигнут у 86,36% пациентов. Результаты этого исследования показывают, что ППС можно эффективно излечить используя эндоскопическое дренирование ГПП [31].

Данные об антибиотикопрофилактике при эндоскопическом дренировании поствоспалительных панкреатических и перипанкреатических жидкостных скоплений при ОП немногочисленны. Jagielski et al., провели рандомизированное, двойное слепое и плацебо-контролируемое исследование для изучения роли периоперационной антибиотикопрофилактики при эндоскопическом трансмуральном дренировании у 62 пациентов с симптоматическими панкреатическими и перипанкреатическими скоплениями жидкости. Их результаты показали, что профилактические антибиотики не нужны для панкреатических и перипанкреатических скоплений жидкости, если эндоскопическое транспиллярное дренирование было успешно выполнено [32].

Инфекционный панкреонекроз (ИПН) является одной из основных детерминант тяжести течения ОП из-за высокой смертности до 32% [33]. Сопутствующая грамотрицательная бактериемия с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-GNB) зачастую возникает при ИПН. При критическом состоянии происходит апоптоз кишечного эпителия, возникают изменения в плотных эпителиальных соединениях, которые приводят к утрате барьерной функции кишечника и

слизистого иммунитета это приводит к повреждению слизистой оболочки и повышению ее проницаемости. Наконец, энтеральный микробиом трансформируется в патобиом, экспоненциально увеличению числа патогенных бактерий и индукции вирулентности у комменсальных кишечных бактерий. Начинается полиорганное поражение, вызванное выходом токсинов из кишечника через порталное кровообращение и брыжеечную лимфу. В исследованиях по изучению энтерального патобиома у больных ИПН и перитонитом, отмечено, что на фоне снижения роста сапрофитной микрофлоры (*Staphylococcus saprophyticus* и *Escherichia coli* более чем в 2 раза) выявляется достоверное увеличение присутствия *Klebsiella* spp., *Candida*, *Clostridium* spp. и *Citrobacter* ($p \leq 0,05$). По мере прогрессирования острой кишечной недостаточности у больных с ИПН изменяется энтеральный патобиом: на фоне снижения роста сапрофитной микрофлоры отмечается значительное увеличение патогенных изолятов, особенно *Staphylococcus aureus*, экспоненциально увеличивается количество антибиотикорезистентных форм [34].

Только в нескольких исследованиях изучалось влияние бактериемии MDR-GNB у пациентов с ИПН. В исследовании «случай-контроль» Wu et al., обнаружили, что у пациентов с ИПН с бактериемией MDR-GNB был более высокий уровень смертности, чем пациентов без бактериемии MDR-GNB (ОШ 8,976, 95% ДИ 1,805–44,620, $p = 0,007$) [35].

Учитывая тот факт, что микробиом кишечника состоит не только из бактерий, но и из грибов, логично предположить, что транслокация и колонизация кишечных грибов в поджелудочную железу связана с развитием ТОП. Действительно, хирурги часто сталкиваются со случаями ТОП, сопровождающимся кандидемией [36]. Хотя патогенная роль, которую играет инфекция поджелудочной железы кишечными бактериями, была установлена, особенности, которые играет колонизация поджелудочной железы кишечными грибами, не полностью понятна. Кроме того, остается спорным, является ли колонизация поджелудочной железы кишечными грибами обычным явлением или патогенным событием. Пациенты с ТОП и интраабдоминальной грибковой инфекцией имеют более высокую внутрибольничную смертность, чем пациенты только с интраабдоминальной бактериальной инфекцией [37]. Длительная терапия антибиотиками широкого спектра действия и длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, несомненно, связаны с повышенным риском грибковой инфекции [38]. Следует отметить, что клиническая картина грибковой инфекции при ТОП бывает очень вариабельна

и неспецифична [39]. Виды *Candida* были идентифицированы как наиболее распространенный микроорганизмы, связанные с ИПН. Так *Candida tropicalis* (43,9%) и *Candida albicans* (36,6%) оказались наиболее распространенными изолятами в ткани поджелудочной железы у 335 пациентов с грибковой инфекцией при ИПН. Как показывает исследование Otsuka et al., которое обобщает последние достижения в области клинических особенностей и молекулярных механизмов грибковой инфекции поджелудочной железы на развитие ТОП, а также эффективность противогрибковой терапии. В этой работе резюмируется, что нуклеотид-связывающий домен олигомеризации 1 (NOD1) и толл-подобный рецептор 4 (TLR4) распознают бактерии, что приводит к усиленной выработке провоспалительных цитокинов, вызывающих дисфункцию кишечного барьера и транслокацию кишечных бактерий в поджелудочную железу [40]. С другой стороны, распознавание β -d-глюканов дектином-1 играет важную роль в перемещении кишечных грибов в поджелудочную железу из-за нарушения кишечного барьера, поскольку клеточная стенка грибов *Candida* является сильными стимулятором для дектина-1, экспрессируемого в макрофагах и дендритных клетках. [41-43].

Следует отметить, что отсутствуют многоцентровые клинические исследования, где бы оценивалась эффективность противогрибковых средств при ИПН. Единичные статьи делают неоднозначные заключения. Например, в исследовании Takuma A. et al., приводится случай неэффективности амфотерицина В у 24-летней женщины с ИПН и грибковой суперинфекцией изолятом *Candida lusitanae* [44]. Фармакокинетические характеристики противогрибковых препаратов в некротических тканях поджелудочной железы практически неизвестны. Доза противогрибковых препаратов, продолжительность лечения и конечные точки для оценки клинической эффективности никогда не публиковались. Нужны дополнительные строго научные исследования с точными описаниями случаев и последующем проведении метаанализов.

Заключение. Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования *in vivo* и *in vitro* для выяснения основного механизма развития ОП и его осложнений, например, таких как инфицированный панкреонекроз. Кроме того, необходимы исследования с доказательствами высокого качества для разработки моделей прогнозирования ОП с использованием простых лабораторных маркеров и систем клинической оценки. Высококачественные многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования помогут определить, какую роль играет антибиотикопро-

филактика в конкретной группе ТОП, некротическом панкреатите и что является показанием к эндоскопическому дренированию поствоспалительных панкреатических и перипанкреатических скоплений жидкости или открытой операции. Также необходимы дополнительные исследования для определения схем оптимальной лекарственной терапии ИПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hong W., Lillemo K. D., Pan S., Zimmer V., Kontopantelis E., Stock S., Zippi M., Wang C., Zhou M. Development and validation of a risk prediction score for severe acute pancreatitis. *J. Transl. Med.* 2019;17:146. doi: 10.1186/s12967-019-1903-6/
2. Xiao A. Y., Tan M. L., Wu L. M., Asrani V. M., Windsor J. A., Yadav D., Petrov M. S. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:45-55. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8
3. Iannuzzi J. P., King J. A., Leong J. H., Quan J., Windsor J. W., Tanyingoh D., Coward S., Forbes N., Heitman S. J., Shaheen A. A., Swain M., Buie M., Underwood F. E., Kaplan G. G. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2022;162(10):122-134. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.043.
4. Sternby H., Bolado F., Canaval-Zuleta H. J., Marra-López C., Hernando-Alonso A. I., Del-Val-Antoñana A., García-Rayado G., Rivera-Irigoien R., Grau-García F. J., Oms L., Millastre-Bocos J., Pascual-Moreno I., Martínez-Ares D., Rodríguez-Oballe J.A., López-Serrano A., Ruiz-Rebollo M. L., Viejo-Almanzor A., González-de-la-Higuera B., Orive-Calzada A., Gómez-Anta I., Pamies-Guilabert J., Fernández-Gutiérrez-Del-Álamo F., Iranzo-González-Cruz I., Pérez-Muñante M. E., Esteba M.D., Pardillos-Tomé A., Zapater P., de-Madaria E. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg.* 2019;270(2):348-355. doi: 10.1097/SLA.0000000000002766.
5. Ревишвили А. Ш., Оловянный В. Е., Сажин В. П., Кузнецов А. В., Шелина Н. В., Овечкин А. И. Хирургическая помощь в Российской Федерации. М., 2022.
6. Sztatmary P., Grammatikopoulos T., Cai W., Huang W., Mukherjee R., Halloran C., Beyer G., Sutton R. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs.* 2022;82:1251-1276. doi:10.1007/s40265-022-01766-4
7. Lee P. J., Papachristou G. I. New insights into acute pancreatitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;16:479-496. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2
8. He W., Wang G., Yu B., Xia L., Zhu Y., Liu P., Chen H., Kong R., Zhu Y., Sun B., Lu N. Elevated hypertriglyceridemia and decreased gallstones in the etiological composition ratio of acute pancreatitis as affected by seasons and festivals: A two-center real-world study from China // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:976816. doi: 10.3389/fcimb.2022.976816
9. Petrov M. S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(3):175-184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.
10. Guo X., Li Y., Lin H., Cheng L., Huang Z., Lin Z., Mao N., Sun B., Wang G., Tang Q. A nomogram for clinical estimation of acute biliary pancreatitis risk among patients with symptomatic gallstones: A retrospective case-control study. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:935927. doi: 10.3389/fcimb.2022.935927
11. Kothari D., Ketwaroo G., Sheth S. G. Building a quality practice in chronic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2023;57:265-268. doi: 10.1097/MCG.0000000000001824
12. Gardner T. B., Adler D. G., Forsmark C. E., Sauer B. G., Taylor J. R., Whitcomb D. C. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(3):322-339. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535
13. Hao L., Liu Y., Dong Z-Q., Yi J-H., Wang D., Xin L., Guo H-L., He L., Bi Y-W., Ji J-T., Wang T., Du T-T., Lin J-H., Zhang D., Zeng X-P., Zou W-B., Chen H., Pan J., Liao Z., Xu G-Q., Li Z-S., Hu L-H. Clinical characteristics of smoking-related chronic pancreatitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;2:939910. doi: 10.3389/fcimb.2022.939910
14. Zhou X., Jin S., Pan J., Lin Q., Yang S., Ambe P.C., Basharat Z., Zimmer V., Wang W., Hong W. Damage associated molecular patterns and neutrophil extracellular traps in acute pancreatitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:927193. doi: 10.3389/fcimb.2022.927193
15. Liu Q., Li L., Xu D., Zhu J., Huang Z., Yang J., Cheng S., Gu Y., Zheng L., Zhang X., Shen H. Identification of novel immune-related targets mediating disease progression in acute pancreatitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:1052466. doi: 10.3389/fcimb.2022.1052466
16. Hong W., Zimmer V., Basharat Z., Zippi M., Stock S., Geng W., Bao X., Dong J., Pan J., Zhou M. Association of total cholesterol with severe acute pancreatitis: A U-shaped relationship. *Clin Nutr.* 2020;39(1):250-257. doi: 10.1016/j.clnu.2019.01.022.
17. Yang Q. Y., Hu J. W. Prediction of moderately severe and severe acute pancreatitis in

- pregnancy: Several issues. *World J Gastroenterol.* 2022;28(33):4926-4928. doi: 10.3748/wjg.v28.i33.4926.
18. Li J., Chen Z., Li L., Lai T., Peng H., Gui L., He W. Interleukin-6 is better than C-reactive protein for the prediction of infected pancreatic necrosis and mortality in patients with acute pancreatitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:933221. doi: 10.3389/fcimb.2022.933221.
19. Hong W., Zheng L., Lu Y., Qiu M., Yan Y., Basharat Z., Zippi M., Zimmer V., Geng W. Non-linear correlation between amylase day 2 to day 1 ratio and incidence of severe acute pancreatitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:910760. doi:10.3389/fcimb.2022.910760
20. Топчиев М. А., Паршин Д. С., Кчибеков Э. А., Мисриханов М. К. Свойства и клинико-диагностическое значение определения лактоферрина и ферритина при остром панкреатите. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2018;6(4):55-61. doi:10.24411/2308-1198-2018-14008.
21. Hong W., Zhou X., Jin S., Lu Y., Pan J., Lin Q., Yang S., Xu T., Basharat Z., Zippi M., Fiorino S., Tsukanov V., Stock S., Grottesi A., Chen Q., Pan J. A Comparison of XGBoost, Random Forest, and Nomograph for the Prediction of Disease Severity in Patients With COVID-19 Pneumonia: Implications of Cytokine and Immune Cell Profile. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;112:819267. doi: 10.3389/fcimb.2022.819267.
22. Yin M., Zhang R., Zhou Z., Liu L., Gao J., Xu W., Yu C., Lin J., Liu X., Xu C., Zhu J Automated Machine Learning for the Early Prediction of the Severity of Acute Pancreatitis in Hospitals. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:886935. doi: 10.3389/fcimb.2022.886935.
23. Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M., Gianotti L., Krznicar Z., Lobo D. N. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin. Nutr.* 2020;39:612–631. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.004.
24. Jin Z., Wei Y., Hu S., Sun M., Fang M., Shen H., Yang J., Zhang X., Jin H. Early Versus Delayed Enteral Feeding in Predicted Severe Acute Gallstone Pancreatitis: A Retrospective Study. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:938581. doi: 10.3389/fcimb.2022.938581.
25. Wu P., Li L., Sun W. Efficacy Comparisons of Enteral Nutrition and Parenteral Nutrition in Patients with Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis from Randomized Controlled Trials. *BioSci. Rep.* 2018;38: BSR20181515. doi: 10.1042/BSR20181515.
26. Wu X. M., Ji K. Q., Wang H. Y., Li G. F., Zang B., Chen W. M. Total Enteral Nutrition in Prevention of Pancreatic Necrotic Infection in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2010;39:248–251. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bd6370.
27. Fostier R., Arvanitakis M., Gkolfakis P. Nutrition in acute pancreatitis: when, what and how. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2022;25(5):325-328. doi: 10.1097/MCO.0000000000000851.
28. Hui L., Zang K., Wang M., Shang F., Zhang G. Comparison of the Preference of Nutritional Support for Patients with Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterol. Nurs.* 2019;42:411–416. doi: 10.1097/SGA.0000000000000331.
29. Bakker O.J., van Brunschot S., van Santvoort H.C., Besselink M.G., Bollen T.L., Boermeester M.A., Dejong C.H., van Goor H., Bosscha K., Ahmed Ali U., Bouwense S., van Grevenstein W.M., Heisterkamp J, Houdijk AP, Jansen JM, Karsten TM, Manusama ER, Nieuwenhuijs VB, Schaapherder A.F., van der Schelling G.P., Schwartz M.P., Spanier B.W., Tan A., Vecht J., Weusten B.L., Witteman B.J., Akkermans L.M., Bruno M.J., Dijkgraaf M.G., van Ramshorst B., Gooszen H.G. Dutch Pancreatitis Study Group. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2014;371(21):1983-93. doi: 10.1056/NEJMoa1404393.
30. De Lucia S. S., Candelli M., Polito G., Maresca R., Mezza T., Schepis T., Pellegrino A., Zileri Dal Verme L., Nicoletti A., Franceschi F. Nutrition in Acute Pancreatitis: From the Old Paradigm to the New Evidence. *Nutrients.* 2023; 15(8):1939. doi: 10.3390/nu15081939
31. Jagielski M., Piątkowski J., Jackowski M. Endoscopic treatment of pancreaticopleural fistulas. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:939137. doi: 10.3389/fcimb.2022.939137.
32. Jagielski M., Kupczyk W., Piątkowski J., Jackowski M. The Role of Antibiotics in Endoscopic Transmural Drainage of Post-Inflammatory Pancreatic and Peripancreatic Fluid Collections. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:939138. doi: 10.3389/fcimb.2022.939138.
33. Petrov M. S., Shanbhag S., Chakraborty M., Phillips A. R., Windsor J. A. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2010;139:813–820. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.010
34. Паршин Д. С., Топчиев М. А., Мисриханов М. К., Топчиев А. М., Пятаков С. Н., Чечухина О. Б., Смирнягина Е. О. Характеристика энтерального патобиома при распространенном гнойном перитоните, осложненном синдромом острой энтеральной недостаточности. *Современные проблемы науки и образования.* 2021;4: doi:10.17513/spno.30960.
35. Wu D., Jia Y., Cai W., Huang Y., Kattakayam A., Latawiec D., Sutton R., Peng J. Impact of multiple

drug-resistant Gram-negative bacterial bacteraemia on infected pancreatic necrosis patients. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:1044188. doi: 10.3389/fcimb.2022.1044188.

36. Rasch S., Mayr U., Phillip V., Schmid R. M., Huber W., Algül H., Lahmer T. Increased risk of candidemia in patients with necrotising pancreatitis infected with candida species. *Pancreatology.* 2018;18(6):630-634. doi: 10.1016/j.pan.2018.07.005.

37. Trikudanathan G., Navaneethan U., Vege S. S. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106:1188–1192. doi: 10.1038/ajg.2010.497.

38. De Waele E., Malbrain M., Spapen H. D. How to deal with severe acute pancreatitis in the critically ill. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2019;25:150–156. doi: 10.1097/MCC.0000000000000596.

39. Vege S. S., Gardner T. B., Chari S. T., Baron T. H., Clain J. E., Pearson R. K., Petersen B. T., Farnell M. B., Sarr M. G. Outcomes of intra-abdominal fungal vs. bacterial infections in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(8):2065–70. doi: 10.1038/ajg.2009.280.

40. Otsuka Y., Kamata K., Minaga K., Watanabe T., Kudo M. Pancreatic colonization of fungi in the development of severe acute pancreatitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:940532. doi: 10.3389/fcimb.2022.940532.

41. Netea M. G., Joosten L. A., van der Meer J. W., Kullberg B. J., Van De Veerdonk F. L. Immune defence against candida fungal infections. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15:630–642. doi: 10.1038/nri3897.

42. Crockett S. D., Wani S., Gardner T. B., Falck-Ytter Y., Barkun A. N., American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018;154:1096–1101. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.

43. Working Group. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13:e1–15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063.

44. Takuma A., Inoue E., Momo K., Kuroki T., Uchikura T., Watanabe T., Sasaki T. Failure of liposomal amphotericin B therapy in patients with severe pancreatitis complicated by *Candida lusitanae* infection // *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2023;9(2):208-211. doi:10.1016/j.jiac.2022.10.011.

REFERENCES

1. Hong W., Lillemoek K. D., Pan S., Zimmer V., Kontopantelis E., Stock S., Zippi M., Wang C., Zhou M. Development and validation of a risk prediction score for severe acute pancreatitis. *J. Transl. Med.* 2019;17:146. doi: 10.1186/s12967-019-1903-6/

2. Xiao A. Y., Tan M. L., Wu L. M., Asrani V. M., Windsor J. A., Yadav D., Petrov M. S. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:45-55. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8

3. Iannuzzi J. P., King J. A., Leong J. H., Quan J., Windsor J. W., Tanyingoh D., Coward S., Forbes N., Heitman S. J., Shaheen A. A., Swain M., Buie M., Underwood F. E., Kaplan G. G. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2022;162(10):122-134. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.043.

4. Sternby H., Bolado F., Canaval-Zuleta H. J., Marra-López C., Hernando-Alonso A. I., Del-Val-Antoñana A., García-Rayado G., Rivera-Irigoin R., Grau-García F. J., Oms L., Millastre-Bocos J., Pascual-Moreno I., Martínez-Ares D., Rodríguez-Oballe J. A., López-Serrano A., Ruiz-Rebollo M. L., Viejo-Almanzor A., González-de-la-Higuera B., Orive-Calzada A., Gómez-Anta I., Pamies-Guilabert J., Fernández-Gutiérrez-Del-Álamo F., Iranzo-González-Cruz I., Pérez-Muñante M. E., Esteba M. D., Pardillos-Tomé A., Zapater P., de-Madaria E. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg.* 2019;270(2):348-355. doi: 10.1097/SLA.0000000000002766.

5. Revishvili A. Sh., Olovyanny V. E., Sazhin V. P., Kuznetsov A. V., Shelina N. V., Ovechkin A. I. Surgical care in the Russian Federation. M., 2022. (In Russ.).

6. Szatmary P., Grammatikopoulos T., Cai W., Huang W., Mukherjee R., Halloran C., Beyer G., Sutton R. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs.* 2022;82:1251–1276. doi:10.1007/s40265-022-01766-4

7. Lee P. J., Papachristou G. I. New insights into acute pancreatitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;16:479–496. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2

8. He W., Wang G., Yu B., Xia L., Zhu Y., Liu P., Chen H., Kong R., Zhu Y., Sun B., Lu N. Elevated hypertriglyceridemia and decreased gallstones in the etiological composition ratio of acute pancreatitis as affected by seasons and festivals: A two-center real-world study from China. *Front Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:976816. doi: 10.3389/fcimb.2022.976816

9. Petrov M. S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(3):175-184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.

10. Guo X., Li Y., Lin H., Cheng L., Huang Z., Lin Z., Mao N., Sun B., Wang G., Tang Q. A nomogram for clinical estimation of acute biliary

- pancreatitis risk among patients with symptomatic gallstones: A retrospective case-control study. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:935927. doi: 10.3389/fcimb.2022.935927
11. Kothari D., Ketwaroo G., Sheth S. G. Building a quality practice in chronic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2023;57:265–268. doi: 10.1097/MCG.0000000000001824
 12. Gardner T. B., Adler D. G., Forsmark C. E., Sauer B. G., Taylor J. R., Whitcomb D. C. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(3):322–339. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535
 13. Hao L., Liu Y., Dong Z-Q., Yi J-H., Wang D., Xin L., Guo H-L., He L., Bi Y-W., Ji J-T., Wang T., Du T-T., Lin J-H., Zhang D., Zeng X-P., Zou W-B., Chen H., Pan J., Liao Z., Xu G-Q., Li Z-S., Hu L-H. Clinical characteristics of smoking-related chronic pancreatitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;2:939910. doi: 10.3389/fcimb.2022.939910
 14. Zhou X., Jin S., Pan J., Lin Q., Yang S., Ambe P. C., Basharat Z., Zimmer V., Wang W., Hong W. Damage associated molecular patterns and neutrophil extracellular traps in acute pancreatitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:927193. doi: 10.3389/fcimb.2022.927193
 15. Liu Q., Li L., Xu D., Zhu J., Huang Z., Yang J., Cheng S., Gu Y., Zheng L., Zhang X., Shen H. Identification of novel immune-related targets mediating disease progression in acute pancreatitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:1052466. doi: 10.3389/fcimb.2022.1052466
 16. Hong W., Zimmer V., Basharat Z., Zippi M., Stock S., Geng W., Bao X., Dong J., Pan J., Zhou M. Association of total cholesterol with severe acute pancreatitis: A U-shaped relationship. *Clin Nutr.* 2020;39(1):250–257. doi: 10.1016/j.clnu.2019.01.022.
 17. Yang Q. Y., Hu J. W. Prediction of moderately severe and severe acute pancreatitis in pregnancy: Several issues. *World J Gastroenterol.* 2022;28(33):4926–4928. doi: 10.3748/wjg.v28.i33.4926.
 18. Li J., Chen Z., Li L., Lai T., Peng H., Gui L., He W. Interleukin-6 is better than C-reactive protein for the prediction of infected pancreatic necrosis and mortality in patients with acute pancreatitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:933221. doi: 10.3389/fcimb.2022.933221.
 19. Hong W., Zheng L., Lu Y., Qiu M., Yan Y., Basharat Z., Zippi M., Zimmer V., Geng W. Non-linear correlation between amylase day 2 to day 1 ratio and incidence of severe acute pancreatitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:910760. doi:10.3389/fcimb.2022.910760
 20. Topchiev M. A., Parshin D. S., Kchibekov E. A., Misrikhanov M. K. Properties and clinical diagnostic value of lactoferrine and ferritin assessment in acute pancreatitis. *Clin Experiment Surg. Petrovsky J.* 2018; 6 (4): 55–61. (In Russ.) doi: 10.24411/2308-1198-2018-14008.
 21. Hong W., Zhou X., Jin S., Lu Y., Pan J., Lin Q., Yang S., Xu T., Basharat Z., Zippi M., Fiorino S., Tsukanov V., Stock S., Grottesi A., Chen Q., Pan J. A Comparison of XGBoost, Random Forest, and Nomograph for the Prediction of Disease Severity in Patients With COVID-19 Pneumonia: Implications of Cytokine and Immune Cell Profile. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;112:819267. doi: 10.3389/fcimb.2022.819267.
 22. Yin M., Zhang R., Zhou Z., Liu L., Gao J., Xu W., Yu C., Lin J., Liu X., Xu C., Zhu J. Automated Machine Learning for the Early Prediction of the Severity of Acute Pancreatitis in Hospitals. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:886935. doi: 10.3389/fcimb.2022.886935.
 23. Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M., Gianotti L., Krznaric Z., Lobo D. N. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin. Nutr.* 2020;39:612–631. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.004.
 24. Jin Z., Wei Y., Hu S., Sun M., Fang M., Shen H., Yang J., Zhang X., Jin H. Early Versus Delayed Enteral Feeding in Predicted Severe Acute Gallstone Pancreatitis: A Retrospective Study. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:938581. doi: 10.3389/fcimb.2022.938581.
 25. Wu P., Li L., Sun W. Efficacy Comparisons of Enteral Nutrition and Parenteral Nutrition in Patients with Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis from Randomized Controlled Trials. *BioSci. Rep.* 2018;38: BSR20181515. doi: 10.1042/BSR20181515.
 26. Wu X. M., Ji K. Q., Wang H. Y., Li G. F., Zang B., Chen W. M. Total Enteral Nutrition in Prevention of Pancreatic Necrotic Infection in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2010;39:248–251. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bd6370.
 27. Fostier R., Arvanitakis M., Gkolfakis P. Nutrition in acute pancreatitis: when, what and how. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2022;25(5):325–328. doi: 10.1097/MCO.0000000000000851.
 28. Hui L., Zang K., Wang M., Shang F., Zhang G. Comparison of the Preference of Nutritional Support for Patients with Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterol. Nurs.* 2019;42:411–416. doi: 10.1097/SGA.0000000000000331.
 29. Bakker O. J., van Brunschot S., van Santvoort H.C., Besselink M. G., Bollen T. L., Boermeester M. A., Dejong C. H., van Goor H., Bosscha K., Ahmed Ali U., Bouwense S., van Grevenstein W. M., Heisterkamp J, Houdijk A P, Jansen J M, Karsten T M, Manusama E R, Nieuwenhuijs V B, Schaapherder A. F., van der Schelling G. P., Schwartz M. P., Spanier

- B. W., Tan A., Vecht J., Weusten B. L., Witteman B. J., Akkermans L. M., Bruno M. J., Dijkgraaf M. G., van Ramshorst B., Gooszen H. G. Dutch Pancreatitis Study Group. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2014;371(21):1983-93. doi: 10.1056/NEJMoa1404393.
30. De Lucia S. S., Candelli M., Polito G., Maresca R., Mezza T., Schepis T., Pellegrino A., Zileri Dal Verme L., Nicoletti A., Franceschi F., Nutrition in Acute Pancreatitis: From the Old Paradigm to the New Evidence. *Nutrients.* 2023; 15(8):1939. doi: 10.3390/nu15081939
31. Jagielski M., Piątkowski J., Jackowski M. Endoscopic treatment of pancreaticopleural fistulas. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:939137. doi: 10.3389/fcimb.2022.939137.
32. Jagielski M., Kupczyk W., Piątkowski J., Jackowski M. The Role of Antibiotics in Endoscopic Transmural Drainage of Post-Inflammatory Pancreatic and Peripancreatic Fluid Collections. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:939138. doi: 10.3389/fcimb.2022.939138.
33. Petrov M. S., Shanbhag S., Chakraborty M., Phillips A. R., Windsor J. A. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2010;139:813–820. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.010
34. Parshin D. S., Topchiev M. A., Misrikhanov M. K., Topchiev A. M., Pyatakov S. N., Chechukhina O. B., Smirnyagina E. O. Characterization of enteral pathobioma in advanced purulent peritonitis complicated by acute enteral insufficiency syndrome. *Modern problems of science and education.* 2021;4. (in Russ.) doi:10.17513/spno.30960.
35. Wu D., Jia Y., Cai W., Huang Y., Kattakayam A., Latawiec D., Sutton R., Peng J. Impact of multiple drug-resistant Gram-negative bacterial bacteraemia on infected pancreatic necrosis patients. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:1044188. doi: 10.3389/fcimb.2022.1044188.
36. Rasch S., Mayr U., Phillip V., Schmid R.M., Huber W., Algül H., Lahmer T. Increased risk of candidemia in patients with necrotising pancreatitis infected with candida species. *Pancreatology.* 2018;18(6):630-634. doi: 10.1016/j.pan.2018.07.005.
37. Trikudanathan G., Navaneethan U., Vege S. S. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106:1188–1192. doi: 10.1038/ajg.2010.497.
38. De Waele E., Malbrain M., Spapen H. D. How to deal with severe acute pancreatitis in the critically ill. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2019;25:150–156. doi: 10.1097/MCC.0000000000000596.
39. Vege S. S., Gardner T. B., Chari S. T., Baron T. H., Clain J. E., Pearson R. K., Petersen B. T., Farnell M. B., Sarr M. G. Outcomes of intra-abdominal fungal vs. bacterial infections in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(8):2065-70. doi: 10.1038/ajg.2009.280.
40. Otsuka Y., Kamata K., Minaga K., Watanabe T., Kudo M. Pancreatic colonization of fungi in the development of severe acute pancreatitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:940532. doi: 10.3389/fcimb.2022.940532.
41. Netea M. G., Joosten L. A., van der Meer J. W., Kullberg B. J., Van De Veerdonk F. L. Immune defence against candida fungal infections. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15:630–642. doi: 10.1038/nri3897.
42. Crockett S. D., Wani S., Gardner T. B., Falck-Ytter Y., Barkun A. N., American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018;154:1096–1101. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.
43. Working Group. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13:e1–15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063.
44. Takuma A., Inoue E., Momo K., Kuroki T., Uchikura T., Watanabe T., Sasaki T. Failure of liposomal amphotericin B therapy in patients with severe pancreatitis complicated by *Candida lusitanae* infection. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2023;9(2):208-211. doi:10.1016/j.jiac.2022.10.011.