



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.2.004>
УДК 616-08-039.35-085.281.8



Якубцевич Р.Э.^{1,2}, Мысливец И.А.², Якубцевич А.Р.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Опыт применения максимальных доз фосфомицина в интенсивной терапии – плюсы и минусы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Якубцевич Р.Э. – концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, научное руководство; Мысливец И.А. – подбор пациентов для исследования, сбор материала, анализ данных; Якубцевич А.Р. – обзор литературы, сбор материала, написание текста.

Подана: 14.03.2026

Принята: 13.04.2026

Контакты: jackruslan@tut.by

Резюме

Введение. Глобальный рост антибиотикорезистентности привел к значительному ограничению терапевтических возможностей при лечении тяжелых инфекций в отделениях интенсивной терапии, что вынуждает пересматривать подходы к применению антибактериальных препаратов резерва. Внутривенный фосфомицин вновь привлекает к себе внимание клиницистов благодаря широкому спектру антимикробной активности, уникальному механизму действия, синергизму с другими классами антибиотиков и потенциальным нефропротекторным свойствам, особенно значимым в условиях полипрагмазии в ОРИТ.

Цель. На основе ретроспективного анализа клинико-лабораторных данных оценить эффективность и безопасность применения максимальных доз внутривенного фосфомицина натрия у пациентов с сепсисом и тяжелыми инфекциями в отделении интенсивной терапии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 124 пациентов с сепсисом различной этиологии, находившихся на лечении в отделениях анестезиологии и реанимации УЗ «Гродненская университетская клиника» в период с 2021 по 2026 г. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (n=56) получала комплексную интенсивную терапию без включения фосфомицина; группа 2 (n=68) дополнительно получала внутривенный фосфомицин в дозах 16–24 г/сутки. Исследование проводилось в 4 этапа: 1-е, 2–3-и, 6–8-е и 10–14-е сутки лечения.

Выводы. Включение фосфомицина в комплексную терапию сепсиса уменьшает тяжесть состояния по шкалам SOFA и APACHE II, обеспечивает нефропротекцию и ускоряет нормализацию маркеров воспаления. Основные нежелательные явления – гипернатриемия и повышение трансаминаз с 6–8-х суток; гипокалиемия не зафиксирована.

Ключевые слова: фосфомицин, большие дозы, интенсивная терапия, сепсис, нефропротекция, антибиотикорезистентность

Yakubtsevich R.^{1,2}, Myslivetc I.², Yakubtsevich A.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno University Hospital, Grodno, Belarus

Experience with Using Maximum Doses of Fosfomycin in Intensive Care – Pros and Cons

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yakubtsevich R. – study conception and design, editing, data processing, scientific supervision; Myslivetc I. – patient recruitment, data collection, data analysis; Yakubtsevich A. – literature review, data collection, manuscript drafting.

Submitted: 14.03.2026

Accepted: 13.04.2026

Contacts: jackruslan@tut.by

Abstract

Introduction. The global rise in antimicrobial resistance has substantially narrowed the therapeutic options available for severe infections in intensive care units, prompting a reappraisal of reserve antibacterial agents. Intravenous fosfomycin has regained clinical attention owing to its broad antimicrobial spectrum, unique mechanism of action, synergistic potential with other antibiotic classes, and nephroprotective properties – particularly relevant in the polypharmacy setting of the ICU.

Purpose. Based on a retrospective analysis of clinical and laboratory data, to evaluate the efficacy and safety of maximum-dose intravenous fosfomycin sodium in patients with sepsis and severe infections in the intensive care unit.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of 124 patients with sepsis of various etiologies treated in the anesthesiology and intensive care units of the Grodno University Hospital between 2021 and 2026 was conducted. Patients were divided into two groups: Group 1 (n=56) received standard complex intensive care without fosfomycin; Group 2 (n=68) additionally received intravenous fosfomycin sodium at doses of 16–24 g/day. The study was performed at 4 time points: days 1, 2–3, 6–8, and 10–14 of treatment.

Conclusion. Addition of fosfomycin to sepsis therapy reduced SOFA and APACHE II scores, provided nephroprotection, and accelerated normalization of inflammatory markers. Main adverse events were hypernatremia and transaminase elevation from days 6–8; hypokalemia was not observed.

Keywords: fosfomycin, high doses, intensive care, sepsis, nephroprotection, antibiotic resistance

Инфекции, вызываемые бактериями с устойчивостью к противомикробным препаратам, являются одной из ведущих причин смерти во всем мире и, следовательно, представляют собой значительную угрозу для общественного здравоохранения [1]. Это привело к изучению возможности применения внутривенного фосфомицина – антибиотика широкого спектра действия, который вновь привлек внимание благодаря потенциалу его внутривенной формы в борьбе с бактериальными инфекциями,



вызванными множественно резистентными бактериями. Он обладает бактерицидным действием, инактивируя фермент УДФ-N-ацетилглюкозамин энолпирувилтрансферазу (MurA), который катализирует первый этап синтеза пептидогликана. Этот механизм ингибирует синтез клеточной стенки бактерий на более ранней стадии, чем β -лактамы антибиотиков [2]. Его антимикробный спектр широк и охватывает большинство клинически значимых грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая неферментирующие лактозу бактерии, такие как *Pseudomonas aeruginosa*. В метаанализе Grabein B. et al. было проанализировано 128 исследований внутривенного введения фосфомицина у 5527 пациентов, который применялся преимущественно при сепсисе, тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, дыхания, костей и суставов, а также центральной нервной системы. В сравнительных исследованиях препарат показал сопоставимые результаты с другими антибиотиками группы резерва (ОР 1,44, 95% ДИ 0,96–2,15), на что указали и микробиологические данные (ОР 1,28, 95% ДИ 0,82–2,01). Объединенная оценка развития резистентности при монотерапии фосфомицином составила 3,4% (95% ДИ 1,8–5,1%). Лекарство продемонстрировало благоприятный профиль безопасности, при этом в целом наблюдались легкие побочные эффекты, не требующие прекращения лечения. Во включенных в исследование работах изучалось внутривенное введение фосфомицина в качестве противостафилококкового средства в монотерапии и комбинированной терапии, тогда как в исследованиях 1990 г. внимание было сосредоточено на комбинированной терапии (фосфомицин + β -лактамы или аминогликозиды) при сложных инфекциях, часто вызываемых мультирезистентными микроорганизмами [3]. Систематический обзор клинических данных, опубликованный в 2025 г., выявил, что из 2351 проанализированной статьи 53 (31 сравнительное и 22 несравнительных исследования) содержали соответствующие данные для пациентов с инфекциями различной локализации, вызванными грамотрицательными бактериями, включая *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, а также грамположительными бактериями, включая *Staphylococcus* spp. и энтерококки. Внутривенное введение фосфомицина как в качестве монотерапии, так и в комбинированной терапии показало аналогичную и даже лучшую эффективность (клиническое и микробиологическое излечение) по сравнению с терапией антимикробными препаратами, не содержащими фосфомицин. Оцененные данные также свидетельствуют о хорошем профиле безопасности внутривенного введения фосфомицина. Обзор указал на то, что применение антибиотика может быть связано с электролитными нарушениями, особенно гипокалиемией и гипернатриемией, что эти побочные эффекты можно предотвратить и контролировать с помощью соответствующих терапевтических мер, и сами они редко приводят к прекращению приема препарата [4]. Обзор 2024 г. подтверждает, что комбинации фосфомицина с β -лактамами, полимиксинами или аминогликозидами проявляют синергизм и могут рассматриваться как альтернатива для лечения тяжелых инфекций, вызванных резистентными грамотрицательными бактериями (например, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) [5]. Еще один обзор 2025 г., посвященный инфекциям костей и суставов, связанным с биопленками, продемонстрировал, что фосфомицин (особенно в комбинации) эффективен против широкого спектра возбудителей, включая MRSA и карбапенмрезистентные энтеробактерии, с частотой успеха, часто превышающей 80% [6].

Интересно, что некоторые данные свидетельствуют о том, что фосфомицин помимо микробиологической эффективности может проявлять нефропротекторное свойство [7]. Это может быть особенно полезно для пациентов, получающих нефротоксичные препараты, такие как аминогликозиды [8], а также полимиксины (колистин). Защитный механизм потенциально связан с ингибированием высвобождения железа из митохондрий, что привело к подавлению вызванного гентамицином перекисного окисления липидов в митохондриях коркового слоя почек. Нефропротекторный механизм фосфомицина также может быть обусловлен его способностью ингибировать вызванное аминогликозидами высвобождение гистамина после разрушения тучных клеток [9].

Существуют убедительные доказательства того, что применение именно больших доз внутривенного фосфомицина не только оправдано, но и необходимо для достижения клинического успеха при лечении тяжелых инфекций, особенно вызванных полирезистентными микроорганизмами. Под большими дозами обычно понимают суточные дозировки, превышающие стандартные и достигающие 18–24 г/сутки для взрослых [10]. Это связано с тем, что эффективность фосфомицина напрямую зависит от соотношения площади под кривой «концентрация – время» к минимальной подавляющей концентрации (AUC/MIC) [11]. Для бактерий с высокими значениями MIC (например, 64 мг/л), что часто встречается у резистентных штаммов, стандартные дозы (12–16 г/сутки) могут не обеспечить нужной AUC/MIC. Исследования с использованием математического моделирования показывают, что для достижения целевых показателей (AUC/MIC >90% вероятности достижения цели) у тяжелых пациентов с инфекциями, вызванными резистентными *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* с MIC 64 мг/л, требуются режимы дозирования 18–24 г/сутки [12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить результаты применения максимальных доз внутривенно введенного фосфомицина натрия у пациентов с сепсисом и тяжелыми инфекциями в отделении интенсивной терапии на основании клинико-лабораторных параметров, оценить возможные побочные эффекты при применении данных доз.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании ретроспективно были изучены истории болезни 124 пациентов с сепсисом различной этиологии, находившихся на лечении в отделениях анестезиологии и реанимации УЗ «Гродненская университетская клиника» в период с 2021 по 2026 г. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу входили пациенты, получающие комплексную интенсивную терапию, в том числе антибактериальную, без включения в комплекс лечения фосфомицина (n=56); 2-ю группу составили пациенты, в комплекс лечения которых была включена терапия внутривенным фосфомицином в дозировках от 16 до 24 г/сутки (n=68). Диагноз «сепсис» выставляли согласно критериям SCCM/ESICM 2021 г., а также с учетом дополнительных маркеров сепсиса: С-реактивного белка, содержания прокальцитонина (более 2 нг/мл), пресепсина (более 800 пг/мл). Возраст пациентов, включенных в исследование, составил от 26 до 85 лет. Исследование проводилось в 4 этапа: 1-й этап – 1-е сутки (до лечения); 2-й этап – 2–3-и сутки лечения; 3-й этап – 6–7-е сутки лечения; 4-й этап – 10–14-е сутки

лечения. Противомикробными препаратами, используемыми для лечения сепсиса и тяжелых инфекций, в обеих группах были различные комбинации следующих антибиотиков: аминогликозид (амикацин, гентамицин), колистин, карбапенем (меропенем, дорипенем, имиценем), тигециклин, левофлоксацин, моксифлоксацин, пиперациллин/тазобактам.

Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, гемоглобина выполняли с помощью анализатора Sysmax XP-300 (System Corporation, Япония) и анализатора гематологического XN-330. Определение биохимических показателей крови с исследованием уровня ионов, мочевины, креатинина, общего билирубина, АСТ и АЛТ, С-реактивного белка и пресепсина осуществляли посредством биохимических анализаторов BS-300 (Mindray, Китай). Фибриноген анализировали при помощи коагулометрических анализаторов ACL TOP 350 CTS (Instrumentation Laboratory, США) и SOLAR CT 2410. Уровень лактата измеряли с помощью анализатора газов крови ABL-800 FLEX (Radiometer, Дания). Определение прокальцитонина в крови производили при помощи иммуноферментной системы miniVIDAS (Vidas B.R.A.H.M.S. PCT, BioMerieux S.A., Франция).

Расчет респираторного индекса производили по соотношению $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (отношение парциального напряжения O_2 в артериальной крови к фракции O_2 на вдохе). Данный параметр является одним из критериев в международных клинических шкалах APACHE II и SOFA, которые также рассчитывались и подвергались анализу.

Полученные данные статистически обрабатывались с помощью программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., USA). Нормальность распределения количественных признаков оценивали по критерию Шапиро – Уилка (W). При распределении, отличающемся от нормального, данные репрезентировали в виде Me (25%–75%), где Me – медиана, 25% – 75% – 25-й процентиль – 75-й процентиль. С учетом размеров малой выборки, а также отсутствия нормального распределения в группах статистическую значимость результатов для независимых выборок оценивали методом непараметрической статистики – U-критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney U-тест), а для зависимых признаков – с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon test). Критический уровень статистической значимости принимали за $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя полученные результаты лейкоцитарной формулы в исследуемых группах (табл. 1), следует отметить, что снижение уровня лейкоцитов было достоверно зафиксировано уже на 6–8-е сутки от начала интенсивной терапии и продолжало свою позитивную динамику к 10–14-м суткам. Подобных изменений с лейкоцитами в 1-й группе не происходило. Схожая тенденция имела место и при анализе сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, более быстрое снижение уровня которых (на 6–8-е сутки) отмечалось также в группе 2. Выявлено, что, несмотря на достоверно больший исходный процент палочкоядерных нейтрофилов в группе 2, более выраженная скорость снижения их уровня в процессе лечения также отмечена в группе, в интенсивную терапию которой был включен внутривенный фосфомицин. Однако число как лимфоцитов, так и моноцитов достоверно повышалось в процессе лечения в обеих исследуемых группах, не различаясь между ними на 10–14-е сутки интенсивной терапии.

Динамика маркеров воспаления в процессе различных видов интенсивной терапии в группах продемонстрирована в табл. 2.

Таблица 1

Динамика показателей лейкоцитарной формулы на фоне интенсивной терапии у пациентов с сепсисом в группах 1 и 2

Table 1

Dynamics of leukocyte counts during intensive care in patients with sepsis in groups 1 and 2

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (n=56)		Группа 2 (n=68)	
		Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1-е сутки	16,6 (14,12–24,17)		17,23 (14,93–23,16)	0,9632 ⁺
	2–3-и сутки	15,78 (14,33–23,16)	0,3455*	14,1 (11,3–21,33)	0,7957 ⁺ 0,63517*
	6–8-е сутки	15,32 (13,78–26,14)	0,7213*	10,73 (9,18–12,31)	0,0025⁺ 0,0087*
	10–14-е сутки	14,02 (12,13–22,34)	0,8088*	8,14 (7,12–13,16)	0,0023⁺ 0,0067*
Сегментоядерные, %	1-е сутки	83,1 (36–88)		82,6 (39–79)	0,4721 ⁺
	2–3-и сутки	78 (42–88)	0,0892*	76,5 (49–83)	0,5782 ⁺ 0,6835*
	6–8-е сутки	79 (46–86)	0,0789*	64 (10–95)	0,0014⁺ 0,0256*
	10–14-е сутки	63 (35–75)	0,0183*	62 (33–74)	0,0003⁺ 0,1633*
Палочкоядерные, %	1-е сутки	24,2 (18–38)		31,6 (24–39)	0,0061⁺
	2–3-и сутки	22,5 (16–29)	0,0679*	18,2 (12–22)	0,0043⁺ 1,0345*
	6–8-е сутки	20,9 (8–23,4)	0,0785*	12,1 (5–16,7)	0,0032⁺ 0,0001*
	10–14-е сутки	18,6 (4–19,3)	0,0013*	11,4 (3–14,8)	0,0034⁺ 0,0006*
Лимфоциты, %	1-е сутки	3,3 (1–6)		4,1 (2–6)	0,1532 ⁺
	2–3-и сутки	4,5 (3–8)	0,0008*	7,2 (4–9)	0,0284⁺ 0,0066*
	6–8-е сутки	11,0 (7–16)	0,0003*	11,6 (9–14)	1,0032 ⁺ 0,0028*
	10–14-е сутки	12,6 (10–17)	0,0004*	14,3 (9–19)	1,0254 ⁺ 0,0027*
Моноциты, %	1-е сутки	2,6 (0–11)		2 (0–17)	0,4393 ⁺
	2–3-и сутки	4,1 (1–11)	0,0785*	5,2 (2–16)	0,2431 ⁺ 0,0305*
	6–8-е сутки	5,3 (3–10)	0,1806*	5,5 (3–13)	1,3476 ⁺ 0,0037*
	10–14-е сутки	7,2 (5–17)	0,0113*	8,4 (6–16)	1,2764 ⁺ 0,0022*

Примечания: * уровень P по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); ⁺ уровень P по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 1 (критерий Манна – Уитни); выделенное жирным шрифтом P-различие достоверно.



Анализ динамики прокальцитонина показал, что достоверное его снижение имело место в группе 2 уже на 2–3-и сутки от начала лечения, в то время как в 1-й группе этот маркер имел достоверное уменьшение лишь к 6–8-м суткам. При этом при сравнении цифровых значений прокальцитонина между группами в процессе лечения отмечено, что достоверно более низкие показатели наблюдались в группе 2 на всех последующих этапах исследования, где в комплекс интенсивной терапии был включен внутривенный фосфомицин. Это можно объяснить тем, что эффективность этого препарата при сепсисе обусловлена не только антибиотическими свойствами, но и его способностью модулировать воспалительный ответ. Причем дозозависимый эффект фосфомицина способствует прямому иммуномодулирующему действию препарата.

Таблица 2
Динамика маркеров воспаления на фоне интенсивной терапии у пациентов с сепсисом в группах 1 и 2
Table 2
Dynamics of inflammatory markers during intensive care in patients with sepsis in groups 1 and 2

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (n=56)		Группа 2 (n=68)	
		Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P
Прокальцитонин, нг/мл	1-е сутки	14,3 (9,1–16,7)		17,9 (8,2–27,9)	0,0064 ⁺
	2–3-и сутки	14,9 (9,0–17,7)	0,2576*	11,6 (1,8–13,9)	0,0012⁺ 0,0169*
	6–8-е сутки	9,7 (4,3–12,5)	0,0144*	3,3 (2,1–7,9)	0,0003⁺ 0,0012*
	10–14-е сутки	1,7 (0,26–4,2)	0,0003*	0,9 (0,14–1,9)	0,0003⁺ 0,0012*
Пресепсин, нг/мл	1-е сутки	1680 (693–2354)		2142 (814–3018)	0,1239 ⁺
	2–3-и сутки	1516 (379–1923)	0,2384*	2014 (448–2038)	0,1186 ⁺ 0,3576*
	6–8-е сутки	1411 (488–2004)	0,3372*	1887 (512–2192)	0,1376 ⁺ 0,1563*
	10–14-е сутки	1502 (517–1878)	0,2213*	1713 (588–1996)	0,3289 ⁺ 0,1673*
СРБ, мг/л	1-е сутки	89,9 (72,3–134,8)		112,5 (89,2–156,4)	0,1382 ⁺
	2–3-и сутки	114,3 (89,7–206,4)	0,1657*	132,1 (99,3–224,1)	0,6842 ⁺ 0,3914*
	6–8-е сутки	88,9 (68,5–122,1)	0,6824*	106,9 (78,3–162,1)	0,1143 ⁺ 0,3572*
	10–14-е сутки	79,1 (56,3–142,2)	0,3367*	88,6 (14,2–78,3)	0,1412 ⁺ 0,0373*
Фибриноген, г/л	1-е сутки	6,9 (4,05–8,2)		7,3 (4,9–9,1)	0,7317 ⁺
	2–3-и сутки	7,3 (4,8–12,3)	0,1687*	7,8 (5,9–14,6)	0,5734 ⁺ 0,6243*
	6–8-е сутки	7,1 (5,2–9,8)	0,3526*	7,7 (6,1–10,1)	0,1687 ⁺ 0,3512*
	10–14-е сутки	6,8 (2,4–10,1)	0,4421*	6,9 (2,9–10,4)	0,2232 ⁺ 0,2989*

Примечания: * уровень P по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); ⁺ уровень P по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 1 (критерий Манна – Уитни); выделенное жирным шрифтом P-различие достоверно.

При изучении других воспалительных маркеров, представленных в табл. 2, отмечалось лишь достоверное снижение уровня С-реактивного белка на 10–14-е сутки от начала лечения в группе 2.

Исследование динамики основных биохимических маркеров в крови на фоне лечения в различных группах (табл. 3) продемонстрировало отсутствие значимого воздействия на уровень K^+ в обеих группах, несмотря на имеющиеся литературные данные о развитии гипокалиемии на фоне применения больших доз фосфомицина. А вот концентрация Na^+ в крови достоверно увеличивалась в процессе интенсивной терапии именно в группе 2, указывая на побочный эффект от терапии фосфомицином, что перекликается с результатами клинических исследований по его применению. Гипернатриемия при лечении большими дозами внутривенного фосфомицина происходит по главной и простой причине: сам препарат содержит большое количество натрия. И если применить определенные терапевтические стратегии, вполне возможно поддерживать его уровень на безопасных значениях.

Представляется интересной динамика креатинина в группах (табл. 3). Так, в 1-й группе отмечается рост этого показателя в процессе интенсивной терапии, чего не наблюдалось во 2-й группе, а напротив, этот показатель оставался в пределах референтных значений в процессе всей интенсивной терапии. Это подтверждает тот факт, что внутривенный фосфомицин обладает уникальной способностью защищать почки от повреждения, вызванного другими антибактериальными препаратами, особенно аминогликозидами и полимиксинами, предотвращая главный лимитирующий фактор использования этих мощных, но токсичных антибиотиков.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей крови на фоне интенсивной терапии у пациентов с сепсисом в группах 1 и 2

Table 3

Dynamics of blood biochemical parameters during intensive therapy in patients with sepsis in groups 1 and 2

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (n=56)		Группа 2 (n=68)	
		Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P
Калий, ммоль/л	1-е сутки	3,9 (3,4–4,7)		4,1 (4,0–4,9)	0,0012 ⁺
	2–3-и сутки	4,1 (3,6–5,3)	0,2335*	4,2 (3,7–5,5)	0,2431 ⁺ 0,3412*
	6–8-е сутки	4,0 (3,1–5,8)	0,4111*	4,3 (2,9–7,3)	0,1212 ⁺ 0,7832*
	10–14-е сутки	4,3 (4,1–5,6)	0,3112*	4,2 (3,7–6,2)	0,0132 ⁺ 0,0143*
Натрий, ммоль/л	1-е сутки	134,5 (129,0–145,3)		137,4 (132,2–143,1)	0,1836 ⁺
	2–3-и сутки	139,2 (130,4–144,3)	0,2882*	140,1 (129,3–146,8)	0,4231 ⁺ 0,1627*
	6–8-е сутки	141,1 (137,5–146,2)	0,1293*	145,3 (140,2–148,5)	0,0581 ⁺ 0,0134*
	10–14-е сутки	140,2 (136,4–144,3)	0,0643*	152,1 (144,3–156,8)	0,0012⁺ 0,0062*



Окончание таблицы 3

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (n=56)		Группа 2 (n=68)	
		Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P
Мочевина, ммоль/л	1-е сутки	6,1 (3,9–11,6)		7,3 (6,2–12,4)	0,1516 ⁺
	2–3-и сутки	7,3 (5,8–9,9)	0,1222*	7,8 (4,9–11,7)	0,3412 ⁺ 0,1516*
	6–8-е сутки	8,1 (6,8–16,3)	0,0879*	8,8 (5,9–15,7)	0,4243 ⁺ 0,1734*
	10–14-е сутки	10,2 (8,4–19,6)	0,1267*	9,2 (7,2–11,8)	0,1113 ⁺ 0,0633*
Креатинин, мкмоль/л	1-е сутки	79,5 (32,1–116,3)		82,8 (67,3–112,6)	0,8512 ⁺
	2–3-и сутки	118,4 (67,8–156,2)	0,0127*	88,7 (56,9–114,7)	0,0072⁺ 0,5487*
	6–8-е сутки	131,1 (87,8–162,3)	0,0326*	84,6 (70,1–112,8)	0,0034⁺ 0,4322*
	10–14-е сутки	147,8 (88,4–202,3)	0,0032*	92,7 (65,5–109,6)	0,0042⁺ 0,7413*
Общий билирубин, мкмоль/л	1-е сутки	9,3 (7,9–12,6)		11,3 (6,4–17,2)	0,4418 ⁺
	2–3-и сутки	11,8 (8,2–14,5)	0,1617*	12,3 (7,5–17,6)	0,7241 ⁺ 0,6263*
	6–8-е сутки	13,2 (5,7–20,5)	0,2215*	14,9 (6,9–23,4)	0,1178 ⁺ 0,2154*
	10–14-е сутки	14,2 (9,1–24,7)	0,3241*	16,3 (7,8–26,8)	0,2114 ⁺ 0,3136*
АСТ, Ед/л	1-е сутки	24,6 (9,2–30,5)		18,9 (11,6–39,4)	0,6242 ⁺
	2–3-и сутки	34,8 (19,8–42,5)	0,1186*	32,2 (16,2–64,3)	0,0896 ⁺ 0,5134*
	6–8-е сутки	29,8 (22,3–87,2)	0,3723*	65,1 (11,6–88,2)	0,0023⁺ 0,0421*
	10–14-е сутки	49,8 (36,4–112,5)	0,0232*	81,1 (58,2–154,6)	0,0031⁺ 0,0054*
АЛТ, Ед/л	1-е сутки	23,29 (19,8–44,6)		34,6 (16,9–56,2)	0,0978 ⁺
	2–3-и сутки	37,2 (22,8–53,1)	0,1102*	34,9 (23,2–68,5)	0,6251 ⁺ 0,9375*
	6–8-е сутки	42,8 (34,6–114,9)	0,3114*	73,7 (56,3–91,8)	0,0003⁺ 0,0223*
	10–14-е сутки	54,8 (19,9–128,6)	0,0762*	92,7 (67,6–188,9)	0,0132⁺ 0,0128*

Примечания: * уровень P по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); ⁺ уровень P по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 1 (критерий Манна – Уитни); выделенное жирным шрифтом P-различие достоверно.

Следует сказать, что 2-я группа пациентов имела тенденцию, а позже и достоверное повышение уровней печеночных трансаминаз с 6–8-х суток интенсивной терапии. Основным механизмом, объясняющим рост АСТ и АЛТ на фоне лечения фосфомицином, является идиосинкразическая лекарственная реакция, которая относится

к иммуноопосредованной реакции, при которой иммунная система атакует клетки печени.

Изучение динамики лактата выявило достоверное его уменьшение в процессе различных видов интенсивной терапии без различий при этом в группах (табл. 4). Респираторный индекс же имел лучшие показатели к 10–14-м суткам в группе 2, что, вероятно, указывало на скорейшую ликвидацию системного воспаления.

Таблица 4

Динамика некоторых показателей на фоне интенсивной терапии у пациентов с сепсисом в группах 1 и 2

Table 4

Dynamics of some indicators on the background of intensive care in patients with sepsis in groups 1 and 2

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (n=56)		Группа 2 (n=68)	
		Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P
Лактат, ммоль/л	1-е сутки	2,3 (0,8–4,6)		2,4 (1,1–5,6)	0,0825 ⁺
	2–3-и сутки	1,6 (0,6–2,2)	0,0342*	1,4 (1,0–3,6)	0,5238 ⁺ 0,0021*
	6–8-е сутки	1,5 (0,4–1,9)	0,0043*	1,5 (0,5–2,0)	0,3652 ⁺ 0,0034*
	10–14-е сутки	1,1 (0,6–1,4)	0,0267*	1,2 (0,8–1,3)	0,4237 ⁺ 0,0213*
Респираторный индекс	1-е сутки	202 (165–363)		214 (116–292)	0,1645 ⁺
	2–3-и сутки	214 (188–348)	0,1523*	253 (201–322)	0,1113 ⁺ 0,2431*
	6–8-е сутки	265 (214–318)	0,4237*	287,3 (218–402)	0,3354 ⁺ 0,0023*
	10–14-е сутки	318 (254–424)	0,0023*	386,6 (287–411)	0,0042+ 0,0117*
SOFA, баллы	1-е сутки	6,2 (3,0–8,4)		7,1 (3,6–8,3)	0,0922 ⁺
	2–3-и сутки	5,1 (2,3–6,4)	0,0512*	5,3 (3,2–6,5)	0,5311 ⁺ 0,0611*
	6–8-е сутки	4,9 (3,6–6,0)	0,2113*	2,2 (1,2–3,4)	0,0023+ 0,0005*
	10–14-е сутки	2,1 (1,8–3,3)	0,0243*	1,4 (0,5–1,7)	0,0013+ 0,0031*
APACHE II, баллы	1-е сутки	23,13 (18,8–43,6)		26,4 (17,9–50,1)	0,0879 ⁺
	2–3-и сутки	21,2 (17,6–39,6)	0,2142*	20,9 (16,2–32,3)	0,5261 ⁺ 0,1324*
	6–8-е сутки	16,4 (11,2–19,4)	0,0043*	10,7 (8,3–17,2)	0,2131 ⁺ 0,0115*
	10–14-е сутки	12,8 (6,3–18,6)	0,0267*	6,9 (3,6–11,5)	0,0004+ 0,0113*

Примечания: * уровень P по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); ⁺ уровень P по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 1 (критерий Манна – Уитни); выделенное жирным шрифтом P-различие достоверно.



Таблица 5
Число пациентов с выявленными осложнениями при проведении интенсивной терапии среди пациентов с сепсисом в группах 1 и 2
Table 5
The number of patients with identified complications during intensive care among patients with sepsis in groups 1 and 2

Вид осложнения	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=68)
Тошнота	6	4
Рвота	3	5
Диарея	5	3
Псевдомембранозный колит	2	3
Крапивница	1	0

Интегральные шкалы для оценки тяжести течения заболевания SOFA и APACHE II продемонстрировали более быстрое и эффективное улучшение состояния пациентов в группе, где применялась терапия внутривенным фосфомицином (табл. 4).

Выявленные осложнения в процессе интенсивной терапии в группах продемонстрированы в табл. 5.

При анализе осложнений на фоне проведения различных видов интенсивной терапии установлено, что в 1-й группе было несколько большее число пациентов, имевших тошноту, диарею и крапивницу. Однако группа 2 лидировала по частоте случаев рвоты и псевдомембранозного колита.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что комплексная интенсивная терапия с включением больших доз внутривенного фосфомицина является эффективным и безопасным вариантом антибактериальной терапии у пациентов с сепсисом. Профиль безопасности препарата характеризуется предсказуемыми и в целом контролируруемыми нежелательными явлениями. Таким образом, внутривенный фосфомицин, обладая широким спектром антимикробной активности и благоприятным профилем безопасности, может рассматриваться как эффективный компонент комбинированной терапии сепсиса и тяжелых инфекций в интенсивной терапии.

■ **ВЫВОДЫ**

1. Применение максимальных доз фосфомицина в комплексном интенсивном лечении сепсиса и тяжелых инфекций позволяет быстро и эффективно корректировать воспалительный ответ и уменьшить тяжесть состояния пациентов.
2. Фосфомицин в комплексной интенсивной терапии обладает нефропротекторными свойствами, не приводя к росту уровня креатинина на фоне применения аминогликозидов и полимиксинов.
3. Длительное применение фосфомицина в комплексной интенсивной терапии пациентов с сепсисом и тяжелыми инфекциями может приводить к гипернатриемии, повышению уровней печеночных трансаминаз, а также повышенной частоте рвоты и псевдомембранозного колита.
4. Значительная клиническая эффективность максимальных доз фосфомицина в комплексной интенсивной терапии сепсиса и тяжелых инфекций, минимальные побочные эффекты и безопасность позволяют рекомендовать указанные дозы у критических пациентов отделений интенсивной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Murray C.J.L., Ikuta K.S., Sharara F., et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:629–655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-01
2. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Samonis G., et al. Fosfomycin. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016;29:321–347. doi: 10.1128/CMR.00068-15
3. Grabein B., Graninger W., Rodríguez Baño J., et al. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017;23(6):363–372. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.005
4. Falagas M.E., Kontogiannis D.S., Romanos L.T., et al. Intravenous fosfomycin for gram-negative and gram-positive bacterial infections: a systematic review of the clinical evidence. *Antibiotics (Basel)*. 2025;23(14):1193. doi: 10.3390/antibiotics14121193
5. Butler D.A., Patel N., O'Donnell J.N., et al. Combination therapy with IV fosfomycin for adult patients with serious Gram-negative infections: a review of the literature. *J. of Antim. Chemoth.* 2024;79(10):2421–2459. <https://doi.org/10.1093/jac/dkae253>
6. Tedeschi S., Giannitsioti E., Mayer C. Emerging concepts for the treatment of biofilm-associated bone and joint infections with IV fosfomycin: a literature review. *Microorganisms*. 2025;13:963. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13050963>
7. Yildiz I.E., Mercantepe T., Bahceci I., et al. Investigation of the effects of fosfomycin in kidney damage caused by CLP-induced sepsis. *Life*. 2025;15(2). doi: 10.3390/life15010002
8. Al-Aloul M., Nazareth D., Walshaw M. The renoprotective effect of concomitant fosfomycin in the treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Clin. Kidney J.* 2019;12:652–658. doi: 10.1093/ckj/sfz005
9. Kaye K.S., Gales A.C., Dubourg G. Old antibiotics for multidrug-resistant pathogens: from in vitro activity to clinical outcomes. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2017;49(5):542–548. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.020
10. Charoensareerat T., Bunrit P., Phanpoka S., et al. Optimizing fosfomycin dosing regimens in critically ill patients with and without continuous renal replacement therapy. *J. of Crit. Care*. 2025;85. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2024.154946>
11. Lepak A.J., Zhao M., VanScoy B., et al. In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of ZTI-01 (fosfomycin for injection) in the neutropenic murine thigh infection model against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimic. Agen. Chemother.* 2017;61(6). <https://doi.org/10.1128/aac.00476-17>
12. Rodríguez-Gascón A., Canut-Blasco A. Deciphering pharmacokinetics and pharmacodynamics of fosfomycin. *Rev. Esp. Quimioter.* 2019;32 (Suppl 1):19–24.