



© CC Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.24884/2078-5658-2026-23-1-118-127>

## Гипофосфатемия у взрослых пациентов в критическом состоянии (обзор литературы)

К. С. КУЛИКОВА<sup>1-3\*</sup>, Д. К. АЗОВСКИЙ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова  
117292, Российская Федерация, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

<sup>2</sup> Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочнова, Москва, Российская Федерация  
115478, Российская Федерация, Москва, Москворечье ул., д. 1

<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»  
119571, Российская Федерация, Москва, Ленинский пр-т, д. 117, корп. 1

<sup>4</sup> Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»  
108814, Российская Федерация, Москва, ул. Сосенский Стан, д. 8

Поступила в редакцию 30.09.2025 г.; дата рецензирования 24.11.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Гипофосфатемия является распространенным метаболическим изменением у пациентов отделения интенсивной терапии. Дефицит сывороточного фосфата может развиваться главным образом по трем причинам: снижение всасывания фосфата в кишечнике, перераспределение фосфата из внеклеточного во внутриклеточный компартмент (транскеллюлярный сдвиг), увеличение почечной экскреции фосфата или любая комбинация этих факторов. Осложнения острой гипофосфатемии вызваны нарушением энергетического обмена из-за снижения синтеза аденозинтрифосфата и ухудшения насыщения тканей кислородом в результате истощения запасов 2,3-дифосфоглицерата, что приводит к клеточной дисфункции во многих системах организма. Симптоматическая гипофосфатемия (при уровне фосфата < 0,32 ммоль/л) характеризуется развитием дыхательной недостаточности, необходимостью искусственной вентиляции легких, снижением сократимости миокарда, рабдомиолизом и нарушениями со стороны ЦНС. Гипофосфатемия является одним из электролитных нарушений при сепсисе, выраженном истощении, рефидинг-синдроме, инсулинотерапии при диабетическом кетоацидозе и других состояниях с высоким процентом летальности. Исследования влияния гипофосфатемии на пациентов ОРИТ, а также подходы к ее коррекции на протяжении многих лет давали противоречивые результаты. В настоящее время в России отсутствуют лекарственные препараты фосфатов (для энтерального или парентерального введения), что делает невозможным проведение коррекции острой гипофосфатемии в отделениях интенсивной терапии и в итоге влияет на качество оказания медицинской помощи. Настоящий обзор посвящен проблеме гипофосфатемии у пациентов ОРИТ, влиянию на исход и подходам к лечению этого состояния.

**Ключевые слова:** фосфат, гипофосфатемия, дыхательная недостаточность, сепсис, рефидинг-синдром, рабдомиолиз, диабетический кетоацидоз, лекарственно-индуцированная гипофосфатемия, летальность

**Для цитирования:** Куликова К. С., Азовский Д. К. Гипофосфатемия у взрослых пациентов в критическом состоянии (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2026. – Т. 23, № 1. – С. 118–127. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2026-23-1-118-127>.

## Hypophosphatemia in critical care in adult patients (literature review)

KRISTINA S. KULIKOVA<sup>1-3\*</sup>, DMITRY K. AZOVSKIY<sup>4</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Endocrinology named after academician I. I. Dedov  
11, Dmitriya Ul'yanova str., Moscow, Russian Federation, 117292

<sup>2</sup> N. P. Bochkov Medical and Genetic Research Center  
1, Moskvorechye str., Moscow, Russian Federation, 115478

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital – branch of the Pirogov Russian National Research Medical University  
117, Leninsky pr., Moscow, Russian Federation, 119571

<sup>4</sup> Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka»  
8, Sosensky Stan str., Moscow, Russian Federation, 108814

Received 30.09.2025; review date 24.11.2025

ABSTRACT

Hypophosphatemia is a common metabolic disorder in intensive care unit (ICU) patients. A deficiency in serum phosphate can develop primarily due to three reasons: reduced intestinal phosphate absorption, redistribution of phosphate from the extracellular to the intracellular compartment (transcellular shift), increased renal phosphate excretion, or any combination of these factors. Complications of acute hypophosphatemia are caused by impaired energy metabolism due to decreased adenosine triphosphate synthesis and compromised tissue oxygenation resulting from depletion of 2,3-diphosphoglycerate, leading to cellular dysfunction in multiple organ systems. Symptomatic hypophosphatemia (at a phosphate level < 0.32 mmol/L) is characterized by the development of respiratory failure, the need for mechanical ventilation, reduced myocardial contractility, rhabdomyolysis, and central nervous system disturbances. Hypophosphatemia is one of the electrolyte disturbances observed in sepsis, refeeding syndrome, insulin therapy for diabetic ketoacidosis, and other conditions associated with high mortality rates. Studies investigating the impact of hypophosphatemia on ICU patients, as well as approaches to its correction, have yielded conflicting results for many years. Currently, the Russian Federation lacks approved pharmaceutical preparations of phosphates for both enteral and parenteral administration. This unavailability precludes the appropriate correction of acute hypophosphatemia in intensive care units, ultimately compromising the quality of medical care and potentially adversely affecting patient outcomes. This review is dedicated to the problem of hypophosphatemia in ICU patients, its influence on outcomes, and the management strategies for this condition.

**Keywords:** phosphate, hypophosphatemia, respiratory failure, sepsis, refeeding syndrome, rhabdomyolysis, diabetic ketoacidosis, drug-induced hypophosphatemia, mortality

**For citation:** Kulikova K. S., Azovskiy D. K. Hypophosphatemia in critical care in adult patients (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2026, Vol. 23, № 1, P. 118–127. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2026-23-1-118-127>.

\* Для корреспонденции:  
Кристина Сергеевна Куликова  
E-mail: kristinakulikova87@gmail.com

\* Correspondence:  
Kristina S. Kulikova  
E-mail: kristinakulikova87@gmail.com

## Введение

Фосфат является жизненно важным компонентом для внутриклеточного метаболизма, он входит в состав клеточных мембран, нуклеиновых кислот и ядерных белков. Фосфат необходим для множества биологических процессов, таких как образования аденозинтрифосфата (АТФ), модуляции высвобождения кислорода гемоглобином и поддержания кислотно-щелочного гомеостаза, регуляции сократимости дыхательных мышц, нейронной передачи и транспорта электролитов [21, 33, 39]. Резкие колебания уровня фосфата в сыворотке у пациентов в критическом состоянии достаточно часто встречаются [3, 6].

Осложнения при гипофосфатемии вызваны нарушением энергетического обмена и ухудшением тканевой оксигенации, которое приводит к клеточной дисфункции во многих органах и системах. Симптоматическая гипофосфатемия обычно возникает, когда уровень фосфата снижается ниже 0,32 ммоль/л, и проявляется острой дыхательной недостаточностью, невозможностью отключения от аппарата искусственной вентиляции легких, снижением сократимости миокарда с повышенной потребностью в инотропных препаратах, слабостью скелетных мышц и рабдомиолизом, парезом кишечника; со стороны нервной системы отмечаются измененное психическое состояние, делирий, судороги и кома [3, 6, 35, 39, 43].

Исследования влияния гипофосфатемии на пациентов ОРИТ на протяжении многих лет давали противоречивые результаты. Несколько исследований обнаружили связь между гипофосфатемией и повышенной смертностью [47], а другие – опровергли данную корреляцию [18]. Возможными причинами, способствующими этому, являются различные определения гипофосфатемии, когорты исследований и то, были ли результаты скорректированы с учетом вмешивающихся факторов. Остается неясным, действительно ли гипофосфатемия способствует смертности или является лишь маркером тяжести заболевания. Снижает ли коррекция гипофосфатемии летальность, в настоящее время неизвестно.

**Целью** данного обзора было изучение частоты и факторов развития гипофосфатемических состояний у взрослых пациентов в ОРИТ, а также подходов к коррекции гипофосфатемии.

## Гипофосфатемия: физиология и патофизиология


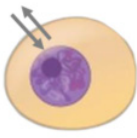

Фосфат играет важнейшую роль во многих биологических процессах, включая энергетический обмен, клеточную сигнализацию, метаболизм нуклеиновых кислот, целостность мембран и минерализацию ко-

стей [15]. Всасывание фосфата происходит высокоэффективно: 60–70% от общего количества фосфата, содержащегося в пище, усваивается в кишечнике, преимущественно в двенадцатиперстной и тощей кишке. Фосфат является внутриклеточным анионом и только 1% содержится во внеклеточной жидкости. Фосфат плазмы состоит из фосфолипидов, эфирных и неорганических фосфатов. Концентрация фосфата во внеклеточном пространстве составляет  $\approx 0,8\text{--}1,4$  ммоль/л (3–4,5 мг/дл). Основными гормональными регуляторами уровня фосфатов являются кальцитриол, фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23) и паратгормон, под действием которых возрастает или уменьшается абсорбция фосфатов в кишечнике и реабсорбция в почках.

Фосфат необходим для нескольких ферментативных процессов, включая гликолиз, аммиакотенез и окислительное фосфорилирование. Фосфорилирование глюкозы является первым этапом гликолиза, и фосфат содержится в аденозинтрифосфате (АТФ), гуанозинтрифосфате (ГТФ) и уридинтрифосфате (УТФ). Кроме того, он влияет на способность гемоглобина переносить кислород своей доступностью для синтеза 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) [15].

У пациентов в критическом состоянии к гипофосфатемии приводят снижение кишечной абсорбции, повышенная почечная экскреция и перераспределение фосфата во внутриклеточное пространство, либо в результате прямого воздействия основного заболевания, либо через воздействие лекарств на почечную экскрецию и трансцеллюлярные сдвиги [39, 43]. Двумя основными механизмами, ответственными за острые симптомы гипофосфатемии, являются истощение АТФ и 2,3-ДФГ, приводящее к снижению запасов энергии и сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина влево, в следствии чего ухудшается доставка кислорода к периферическим тканям [22]. Серьезным последствием блокады гликолитического пути является снижение продукции АТФ, критического этапа энергетического метаболизма эритроцитов, что нарушает функции их мембран и, в конечном итоге, ведет к гемолизу. При значительном снижении уровня АТФ в лейкоцитах также снижается их фагоцитарная, хемотаксическая и бактерицидная активность. Дисфункция лейкоцитов объясняет более высокую частоту граммотрицательного сепсиса у пациентов с гипофосфатемией.

Одной из частых причин изолированной гипофосфатемии у пациентов в ОРИТ является гипервентиляция. Гипервентиляция (у пациентов, находящихся на ИВЛ или на спонтанном дыхании) приводит к респираторному алкалозу и соответствующему повышению внутриклеточного pH [10]. Это способствует повышению активности фосфофруктокиназы и гликолиза, соответственно,

	Причины гипофосфатемии	Типичные причины в ОРИТ
	Снижение кишечной абсорбции	<b>Сепсис</b> <b>Постоперационный период</b> <b>Травма</b> <b>Инфузионная терапия</b> <b>Рефлиниг-синдром</b> <b>Нарушения КЩС:</b> респираторный алкалоз метаболический ацидоз <b>Препараты:</b> Диуретики Катехоламины Глюкоза/инсулин <b>Заместительная почечная терапия (диализ)</b>
	Мальабсорбция	
	Фосфат-связывающие препараты	
	Витамин-D-дефицитный или резистентный рахит	
	Секреторная диарея	
	Рвота	
	Перераспределение между внутри- и внеклеточным пространством	
	Респираторный алкалоз	
	Восстановление после недоедания	
	Восстановление после кетоацидоза	
	Терапия глюкозой/инсулином	
	Катехоламины	
	Быстрый лизис клеток/пролиферация (синдром голодных костей, острый лейкоз)	
	Повышение почечной экскреции	
	Метаболический ацидоз	
	Диуретики	
	Перегрузка жидкостью	
	Глюкокортикоиды	
	Заболевания почек	
	Наследственные тубулопатии	
Опухоль-индуцированная гипофосфатемия		
Гиперпаратиреоз		
Гиперпродукция ПТГ-подобного пептида		

**Причины гипофосфатемии [21 с дополнениями]**  
**Causes of Hypophosphatemia [21 with additions]**

увеличивая потребность во внутриклеточном фосфате и снижая его концентрацию во внеклеточной жидкости.

Истощение высокоэнергетических фосфатных соединений в мышцах приводит к мышечной слабости и рабдомиолизу, аритмиям, дисфункции миокарда, нарушению экскурсии грудной клетки из-за снижения сократительной способности мышц диафрагмы с развитием дыхательной недостаточности и неврологическим симптомам, таким как судороги [39].

Пациенты отделений интенсивной терапии и пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство, особенно операции на сердце и брюшной аорте, обычно имеют множество факторов риска, которые могут снижать уровень фосфата. Наиболее частой причиной гипофосфатемии у этих пациентов является внутреннее перераспределение фосфатов.

Острое увеличение объема также может привести к снижению уровня фосфата из-за снижения тубулярной реабсорбции натрия, от которой зависит транспорт фосфата.

Гиперпродукция ФРФ23 при опухоль-индуцированной остеомалации является причиной тяжелой гипофосфатемии с развитием генерализованной миопатии, дыхательной недостаточности, гемолита, болевого синдрома и множественных переломов на фоне выраженной остеомалации [34].

Основные механизмы и причины развития гипофосфатемии представлены на рисунке.

*Гипофосфатемия у взрослых пациентов в критическом состоянии: распространенность и влияние на исход.* Гипофосфатемия встречается нередко; однако распространенность значительно варьирует в зависимости от популяции пациентов и определения гипофосфатемии. По опубликованным данным, частота гипофосфатемии оценивается от 10,8% до 53,4% пациентов ОРИТ [3, 33]. Общепринятое определение гипофосфатемии: < 0,80 ммоль/л у взрослых пациентов, < 1,8–1,2 ммоль/л у детей в зависимости от возраста ребенка.

Сепсис является распространенным, но сложным состоянием с высокой морбидностью и одной из основных причин смерти во всем мире [38]. Отчет K. Rudd et al. (2020) показал, что смертность, связанная с сепсисом, составила приблизительно 22,5%, что составляет 19,7% от всех смертей в мире и несет серьезные экономические потери [9]. По мере развития исследований сепсиса был предложен ряд прогностических предикторов, связанных с этим заболеванием, таких как прокальцитонин, С-реактивный белок и молочная кислота [32]. Надежность предикторов для ранней диагностики сепсиса ограничена его пересечением с симптомами других заболеваний. Поэтому по-прежнему необходимы новые маркеры для своевременной диагностики и лечения сепсиса, одним из таких параметров возможно может быть уровень фосфата. Однако мнения исследователей о его роли в прогнозировании сепсиса расходятся. В работе A. Schwartz et al. (2002) представлены данные о том,

что низкий уровень фосфата не был связан со смертностью [18]. R. Shor et al. (2006), наоборот, обнаружили, что у пациентов с сепсисом и тяжелой гипофосфатемией (фосфат сыворотки < 0,32 ммоль/л) были значительно более высокие показатели смертности (80,8% против 34,5%;  $p = 0,001$ ), и тяжелая гипофосфатемия увеличивала риск смерти почти в 8 раз (коэффициент риска 7,98; 95% ДИ = 2,3–27,6) [38]. Авторы сделали вывод о том, что тяжелая гипофосфатемия может служить независимым предиктором смертности при сепсисе.

По некоторым данным, гипофосфатемия может рассматриваться как один из ранних признаков сепсиса. Так, в работе E. Brotfain et al. (2016) показано, что гипофосфатемия встречается у 80% пациентов с сепсисом и связана с очень высокими уровнями ФНО-альфа и ИЛ-6, а также растворимого рецептора ИЛ-2 и ИЛ-6, особенно у пациентов с положительными культурами крови [9]. По результатам исследования M. Padelli et al. (2021) были получены доказательства, указывающие на то, что гипофосфатемия была независимо связана с двукратным увеличением 90-дневной смертности у пациентов ОРИТ с инфекцией кровотока [32].

Напротив, многие другие работы не обнаружили никакой связи между гипофосфатемией и смертностью. S. Demirjian et al. (2011) представили результаты проспективного исследования, в котором 321 пациент с острым повреждением почек, находящиеся на продолжительной заместительной почечной терапии, были включены для оценки связи со смертностью [16]. Гипофосфатемия возникала чаще во время диализа, но не была значимо связана с 28-дневной смертностью (коэффициент риска 1,16; 95% ДИ: 0,76–1,77). C. Garagarza et al. (2017) в исследовании, куда включили 3552 пациентов, находящихся на гемодиализе, показали, что более высокий риск смертности наблюдался у тех, кто имел гипофосфатемию в сочетании с другими показателями мальнутриции (низкий уровень альбумина, низкий ИМТ или выраженная гипергидратация) [20]. C. Miller et al. (2020) в своей работе по исследованию влияния сывороточного фосфата на пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, находящихся на ИВЛ, получили такие результаты: из общей группы больных 33 были отнесены к категории гипофосфатемии, 123 – к категории нормофосфатемии и 41 – к категории гиперфосфатемии. Пациенты с гиперфосфатемией на ИВЛ имели более высокую летальность и частоту септического шока. Однако как гипо-, так и гиперфосфатемия, оцененные во времени, были связаны с уменьшением продолжительности ИВЛ [27].

Метаанализ 12 исследований с участием 7626 пациентов показал, что гипофосфатемия была связана с увеличением продолжительности пребывания в больнице (2,19 дня [95% ДИ, 1,74–2,64]) и продолжительностью пребывания в ОРИТ (2,22 дня [95% ДИ, 1,0–3,44]), но не со смертностью (коэффициент риска: 1,13; 95% ДИ, 0,98–1,31;  $p = 0,09$ ) [39].

Однако авторы подчеркнули, что при анализе данных наблюдалась очевидная гетерогенность в исследуемых популяциях и дизайнах работ. Основное ограничение связано с наблюдательным характером доступной литературы. Рандомизированные контролируемые исследования не были релевантны, и в этот систематический обзор и метаанализ были включены только когортные исследования. Поэтому полученные результаты следует интерпретировать с учетом данных ограничений. Серьезные различия в исследованиях имелись и в определении гипофосфатемии: пороговое значение, определяющее гипофосфатемию, варьировало от < 0,48 до < 0,94 ммоль/л, соответственно, широкий диапазон значений изначально затруднял прямое сравнение уровня фосфата в сыворотке с исходом. Поэтому можно утверждать, что при определении гипофосфатемии по более высокому пороговому значению, включающему принятые нормальные уровни фосфата, связь с повышенной смертностью может быть снижена. Более низкий порог, определяющий гипофосфатемию, связан с доказательствами повышенного риска смертности. Время измерения уровня фосфата также не совпадало в разных исследованиях. Дальнейший анализ чувствительности влияния тяжелой гипофосфатемии на смертность имел бы крайне важное значение, однако данных для определения этого параметра было недостаточно.

Другой метаанализ, куда были включены данные 38 320 пациентов с сепсисом, показал: у пациентов с гиперфосфатемией до начала лечения наблюдался значительно более высокий риск смертности от всех причин и увеличение продолжительности пребывания в ОРИТ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем фосфата в сыворотке крови, в то время как у пациентов с гипофосфатемией до вмешательства не наблюдалось существенной связи с риском летального исхода и длительностью пребывания в ОРИТ, однако результаты не были статистически значимыми [48]. Анализ продемонстрировал, что смертность пациентов с сепсисом с высоким уровнем сывороточного фосфата составила 34,6%. Однако авторы отметили, что высокая смертность может быть связана и с тем, что у пациентов с сепсисом и гиперфосфатемией средний возраст на исходном уровне был старше 60 лет, и у них был отягощенный анамнез длительных хронических заболеваний. В связи с небольшим количеством включенных публикаций и большой долей ретроспективных когортных исследований, в будущем необходимо проведение более качественных многоцентровых проспективных исследований с большой выборкой.

В систематическом обзоре A. Blaser et al. (2021), который включал 2727 публикации, представлены следующие выводы: как у взрослых, так и у детей в критическом состоянии гипофосфатемия связана с более длительным пребыванием в стационаре и необходимостью респираторной поддержки, а также более высокой смертностью [8]. Однако определить оптимальное пороговое значение, при котором

гипофосфатемия становится критической и требует лечения, не удалось из-за недостаточного объема данных. Авторам не удалось найти исследований относительно оптимальной частоты измерения уровня фосфата и относительно временного окна для коррекции гипофосфатемии.

В 2023 г. W. Lima et al. представили результаты проспективного исследования, в котором среди 317 пациентов ОРИТ (> 18 лет) 111 (35%) имели гипофосфатемию. В группе больных с гипофосфатемией отмечались более высокие показатели по шкале APACHE II и SOFA, а также высокий процент летального исхода в ОРИТ и в стационаре в целом, чем в контрольной группе. Данное исследование демонстрирует важность длительного мониторинга уровня фосфата, поскольку более низкий средний уровень фосфата является независимым предиктором смертности у пациентов в критическом состоянии [25].

Группой повышенного внимания в отношении развития гипофосфатемии могут быть пациенты после кардиохирургических вмешательств. По некоторым данным, частота гипофосфатемии в первые 48–72 часа после операций на сердце может составлять 33–50%. И. Г. Тишкевич и др. (2023) сообщили, что выраженная гипофосфатемия возникла у 33,3% пациентов, перенесших операции на открытом сердце с использованием искусственного кровообращения [2]. В исследовании была отмечена связь между гипофосфатемией и более длительным применением ИВЛ, более высокими дозами препаратов для инотропной и вазопрессорной поддержки и более длительным периодом госпитализации в стационаре пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства.

Гипофосфатемия является одним из основных биохимических маркеров такого потенциально опасного для жизни состояния, как синдром повторного кормления или рефидинг-синдром (РФС) [23]. Гипофосфатемия сопровождает РФС в 96% случаев [41]. Клиническим проявлением РФС является полиорганная дисфункция: острая сердечная недостаточность, почечная недостаточность и печеночная недостаточность, аритмии, кардиогенный отек легких, отек головного мозга, полинейропатия, тромбоцитопения и ДВС-синдром. Провоцирующим фактором синдрома может быть любое питание: пероральное, энтеральное и парентеральное [30]. Точная частота возникновения РФС у пациентов ОРИТ неизвестна, но большинство исследований предполагают, что это частое и клинически значимое осложнение в критической ситуации. По данным N. Naik et al. (2023), частота возникновения РФС составила от 1,5 до 88% [28], в ретроспективном исследовании S. Tongyoo et al. (2025) [45] – РФС диагностирован у 22,7% и 27,3% пациентов по критериям NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) и ASPEN соответственно (American Society for parenteral and enteral nutrition). Прогностическое влияние РФС на пациентов ОРИТ остается неясным. В нескольких

исследованиях представлены противоречивые результаты, которые существенно различаются в зависимости от используемых критериев определения синдрома и конкретных субпопуляций пациентов ОРИТ. Результаты работ R. Coskun et al. (2014) [13] и R. Xiong et al. (2021) [50] показали значительную связь между рефидинговой гипофосфатемией и продолжительной ИВЛ, а также длительностью пребывания в больнице и более высокой смертностью среди пациентов ОРИТ. Напротив, в других исследованиях не смогли продемонстрировать корреляцию между РФС и неблагоприятными исходами [35]. В работе S. Tongyoo et al. (2025), где для диагностики РФС применяли диагностические критерии NICE и ASPEN, не зафиксировано значительной разницы в 30-дневной летальности между пациентами ОРИТ с рефидинговой гипофосфатемией и без нее [45]. В целом, РФС может представлять собой серьезное осложнение для многих пациентов в критическом состоянии, с потенциально более выраженным влиянием на определенные подгруппы больных, которые имеют специфические сопутствующие заболевания.

Диабетический кетоацидоз (ДКА) является острым и опасным для жизни осложнением сахарного диабета 1 типа (СД1), с расчетным уровнем смертности от ДКА 2–14%. Известно, что гипофосфатемия является одним из метаболических нарушений при ДКА, особенно во время инсулинотерапии. В ретроспективном исследовании T. Shen et al. (2012), включавшем 43 пациента, гипофосфатемия на фоне коррекции ДКА отмечалась в 90% случаев, при этом тяжелая гипофосфатемия (< 0,32 ммоль/л) – в 11% [37]. В данной работе было показано, что низкий уровень pH связан с гипофосфатемией. Нарушения кислотно-основного равновесия являются основным предиктором гипофосфатемии при диабетическом кетоацидозе, поскольку степень ацидоза способствует внеклеточному перемещению фосфата и осмотическому диурезу. В другом исследовании A. Vaart et al. (2021) в 66% случаев у пациентов с ДКА при поступлении в стационар наблюдалась гиперфосфатемия [46]. Однако в период лечения ДКА низкие значения фосфата крови определялись у 74% пациентов, а тяжелая гипофосфатемия – у 23%. Минимально низкий уровень фосфата во время лечения ДКА составлял 0,54 ммоль/л, при этом медианная продолжительность достижения этого уровня составляла 16 часов. Механизм развития гипофосфатемии объясняется тем, что во время лечения ДКА повышение уровня pH и инсулинотерапия усиливают внутриклеточный гликолиз, который использует фосфат для образования АТФ [18]. В результате этого внутриклеточное количество фосфата уменьшается и внеклеточный фосфат поступает в клетку, чтобы компенсировать эту потерю. Поэтому риск гипофосфатемии увеличивается с повышением уровня pH и бикарбоната. При анализе данных авторами не было обнаружено неблагоприятного влияния гипофосфатемии на продолжительность пребывания в

больнице, заболеваемость или смертность, даже если не проводилась коррекция. Однако имеются описания случаев тяжелой гипофосфатемии, связанной с острой дыхательной недостаточностью у пациентов во время лечения ДКА, потребовавшей ИВЛ, а также развитием судорог и рабдомиолиза [17, 36, 37].

Важно отметить, что в ряде случаев гипофосфатемия может развиваться при использовании лекарственных средств: диуретиков, стероидов, препаратов железа, противоопухолевых, антиретровирусных препаратов и др. [1, 26].

В 2024 г. были опубликованы результаты исследования эпизодов лекарственно-индуцированной гипофосфатемии, зарегистрированных во Французской базе фармаконадзора [44]. Всего было зарегистрировано 913 540 случаев, 383 (0,04%) были связаны с гипофосфатемией, и 368 из них включены в анализ. Средний возраст пациентов с гипофосфатемией составил  $52 \pm 18$  лет. В 52% ( $n = 191$ ) случаев гипофосфатемия была расценена как тяжелая и в 36% ( $n = 131$ ) потребовалась госпитализация. Медианное значение уровня фосфата в сыворотке составило  $0,54$  ммоль/л [ $0,40-0,66$ ] ( $n = 309$ ). Наиболее часто гипофосфатемия развивалась при применении тенофовира дизопроксила ( $n = 175$ ; 48%), карбоксимальтозы железа ( $n = 29$ ; 8%), деносумаба ( $n = 16$ ; 4%), золедроновой кислоты ( $n = 14$ ; 4%) и гидрохлоротиазиды ( $n = 10$ ; 3%). Осведомленность медицинских работников о возможных побочных эффектах крайне важна для скорейшего выявления гипофосфатемии и ее осложнений, связанных с применением этих препаратов.

В настоящее время в ряде медицинских учреждений продолжают работы по изучению влияния гипофосфатемии на исходы пациентов в ОРИТ. По данным информации на сайте <https://clinicaltrials.gov> зарегистрировано несколько клинических исследований, целью которых является изучение влияния уровня фосфата на исход заболевания у взрослых пациентов в критическом состоянии (NCT04519762, NCT06779331, NCT05909722, NCT06754670) и у детей (NCT04814641).

**Коррекция гипофосфатемии.** Коррекция гипофосфатемии в ОРИТ включает в себя выявление и устранение причины, вызвавшей нарушение обмена фосфата, а также медикаментозное восполнение его дефицита [5, 21]. Лечение подбирается с учетом симптомов, тяжести, предполагаемой продолжительности заболевания и наличия сопутствующих заболеваний, таких как почечная недостаточность, перегрузка объемом, гипо- или гиперкальциемия, гипо- или гиперкалиемия и кислотно-основное состояние. Коррекция гипофосфатемии возможна пероральным приемом пищи, искусственным питанием (энтеральным или парентеральным) и введением фармацевтических препаратов энтерально или внутривенно. Общее необходимое количество фосфата невозможно предсказать по его уровню в сыворотке, поскольку фосфат перемещается между различными компартаментами организма.

Энтерально фосфат можно вводить в виде таблеток одноосновного фосфата натрия, для внутривенного применения в мире зарегистрированы препараты одноосновного фосфата калия и натрия и глицерофосфата натрия. Однако внутривенное введение фосфата не лишено осложнений. Фосфат может комплексоваться с кальцием, приводя к тяжелой гипокальциемии с последующими тетанией, мышечной гипотонией, судорогами и коагулопатией. Риск возникновения этих осложнений можно предотвратить или снизить, разумно и медленно восполняя уровень фосфата. Поэтому необходимо знать, когда показана внутривенная терапия, а также сколько и как быстро следует вводить фосфат. Текущие рекомендации основаны на мнении экспертов и слабых доказательствах ретроспективных исследований, поэтому текущая практика относительно подходов к коррекции гипофосфатемии сильно отличается в различных странах и даже в различных отделениях интенсивной терапии [5, 24]. В связи с этим существует огромная клиническая потребность в получении новых доказательств для руководства в этой области.

У взрослых пациентов внутривенная терапия обычно рекомендуется при симптоматической гипофосфатемии и уровнях фосфата  $< 0,32$  ммоль/л и считается, что агрессивное восполнение фосфата безопасно при дозах фосфата до  $45$  ммоль и скорости инфузии до  $20$  ммоль в течение 1 часа,  $0,8$  ммоль/кг в течение 30 мин [5, 49]. Учитывая, что в ряде случаев у пациентов ОРИТ имеется гиперкалиемия или риск ее развития, то для предотвращения усугубления электролитных нарушений рекомендуется использовать фосфат натрия.

Высокая биодоступность и профиль безопасности делают энтеральный фосфат более предпочтительным в использовании, когда это возможно, для пациентов в критическом состоянии. В наблюдательном исследовании C. D. Nguyen et al. (2024) показано, что применение энтерального фосфата не уступает по эффективности внутривенным формам для коррекции гипофосфатемии у пациентов в ОРИТ [29].

В настоящее время отсутствуют данные рандомизированных исследований, подтверждающие пользу заместительной терапии фосфата у бессимптомных пациентов в отделении интенсивной терапии.

В 2021 г. M. Berger et al. опубликовали результаты исследования по определению распространенности гипофосфатемии в отделениях интенсивной терапии, куда были включены 909 пациентов (4 детских и 56 взрослых ОРИТ) из 22 стран [7]. Гипофосфатемия была зафиксирована у 103 (15,4%) пациентов в возрасте 62 [от 18 до 85] лет, у детей гипофосфатемия не наблюдалась. Протокол лечения имелся только в 41,1% отделений интенсивной терапии для взрослых. Только 41/98 пациентов с гипофосфатемией (29/41 пациентов с фосфатом  $< 0,65$  ммоль/л) получали фосфат. Результаты данного исследования подчеркнули актуальность проблемы гипофосфатемии в критических состояниях, а отсутствие протоколов

восполнения дефицита фосфатов в 60% участвующих ОРИТ подтвердило необходимость их разработки.

Недавнее многоцентровое наблюдательное исследование продемонстрировало заметную изменчивость пороговых значений, при которых замещался фосфат в 12 отделениях интенсивной терапии в Австралии [5]. В этом исследовании пациенты с легкой гипофосфатемией (0,50–0,79 ммоль/л) имели заметно различающиеся шансы на получение фосфатов, варьирующиеся от 25% до более 80% в зависимости от того, в какое ОРИТ они были госпитализированы. В то время как почти 100% пациентов с тяжелой гипофосфатемией ( $< 0,30$  ммоль/л) получали фосфаты, даже среди пациентов с умеренной гипофосфатемией (0,30–0,49 ммоль/л) наблюдалась некоторая вариабельность: от 70% до почти 100% пациентов получали фосфат в разных отделениях интенсивной терапии. В исследовании также наблюдались значительные различия в использовании внутривенных или энтеральных форм препаратов неорганического фосфата.

Лечение рефидинг-синдрома основано на раннем выявлении, поддерживающих мерах и осторожном управлении возобновлением питания [14, 23, 30]. У пациентов с РФС расчет калорийности питания должен быть значительно снижен. Результаты рандомизированного исследования с участием пациентов с РФС в критическом состоянии продемонстрировали улучшение 60-дневной и общей выживаемости у пациентов, получавших ограниченное калорийности (20 ккал/ч в течение 48 часов), по сравнению со стандартным потреблением [19]. Из-за потенциального риска жизнеугрожающих осложнений РФС многочисленные рекомендации говорят об обязательной коррекции гипофосфатемии. Современные смеси для парентерального и энтерального питания содержат фосфаты, но их количества недостаточно для восполнения дефицита фосфатов при РФС, поэтому для этих целей рекомендуется применять энтеральные или внутривенные формы препаратов фосфора.

Учитывая возможный риск развития гипофосфатемии после диализа, в том числе и у пациентов с ОПН, госпитализированных в ОРИТ, рекомендуется учитывать этот аспект при проведении сеансов гемодиализа, а при наличии клинических симптомов гипофосфатемии использовать фосфорсодержащие диализные растворы для предотвращения необратимых осложнений [4].

Текущие клинические руководства не рекомендуют рутинное замещение фосфатов при лечении ДКА, так как результаты ранее проведенных исследований не показали какой-либо клинической пользы. Однако тяжелую гипофосфатемию ( $< 0,32$  ммоль/л) даже при отсутствии симптомов или гипофосфатемию, связанную с метаболической энцефалопатией, нарушением сократимости миокарда, дыхательной недостаточностью, мышечной слабостью или рабдомиолизом, рекомендовано корректировать [12, 17, 36].

В отечественных журналах отсутствуют публикации, посвященные изучению гипофосфатемии у пациентов в критическом состоянии. На текущий момент в РФ нет зарегистрированных лекарственных препаратов фосфата (энтеральных и внутривенных) для коррекции гипофосфатемии. Соответственно, отсутствие в арсенале врача ОРИТ современных, безопасных и эффективных парентеральных форм препаратов неорганического фосфата является значимым пробелом в обеспечении качества интенсивной терапии. Это вынуждает медицинский персонал идти на компромиссы, используя неподходящие или неэффективные методы лечения, что напрямую влияет на продолжительность лечения, частоту осложнений и, в конечном счете, на выживаемость критически больных пациентов. Решение этой проблемы требует как системных изменений на уровне регуляторных органов (регистрация необходимых препаратов), так и разработки четких локальных клинических протоколов на основе имеющихся ограниченных ресурсов. Возможным решением данной проблемы может стать производство или регистрация сбалансированных по составу растворов фосфатов для внутривенного введения (например, калия фосфат или натрия фосфат в ампулах), которые широко используются в практике зарубежных коллег.

### Заключение

Гипофосфатемия – одно из часто встречающихся электролитных нарушений, для которого у пациентов в критическом состоянии характерно наличие множества причин. Данные противоречивы относительно того, является ли гипофосфатемия просто маркером тяжелого состояния или же она является причиной ухудшения исходов. Фосфат можно эффективно восполнять внутривенным или энтеральным введением, но существует значительная неопределенность относительно порогового значения, при котором следует восполнять фосфат в отделении интенсивной терапии. Для разработки четкого алгоритма лечения гипофосфатемии необходимы высококачественные проспективные, наблюдательные исследования для определения наличия независимой причинно-следственной связи между гипофосфатемией и худшими исходами, особенно среди пациентов после обширных хирургических вмешательств на сердце, находящихся на заместительной почечной терапии, в состоянии сепсиса и др. В данных работах особое внимание следует уделить срокам развития гипофосфатемии, степени снижения фосфатов, возможным провоцирующим факторам (особенно использованию определенных лекарственных средств, нутритивному статусу пациента), последствиям гипофосфатемии со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, мышечной и нервной систем. Безусловно, важной составляющих исследований является определение оптимального срока начала

возмещения фосфатов и оценка влияния проводимой терапии на исход.

Отсутствие в РФ современных, безопасных и эффективных парентеральных форм препаратов не-

органического фосфата не позволяет своевременно проводить коррекцию гипофосфатемии в критических ситуациях, что может приводить к неблагоприятным исходам.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Остроумова О. Д., Близнюк С. А., Кочетков А. И., Комарова А. Г. Лекарственно-индуцированная гипофосфатемия // Медицинский алфавит. – 2021. – Т. 23. – С. 79–91. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-79-91>.
2. Тишкевич И. Г., Марочков А. В., Ливинская В. А. и др. Динамика содержания фосфора сыворотки крови у пациентов при кардиохирургических операциях // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 21, № 2. – С. 156–160. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-2-56-160>.
3. Alsumrain M. H., Jawad S. A., Imran N. B. et al. Association of hypophosphatemia with failure-to-wean from mechanical ventilation // *Ann Clin Lab Sci*. – 2010. – Vol. 40, № 2. – P. 144–8. PMID: 20421625.
4. Ardalan M., Safaei A., Tolouian A. Hypophosphatemia after hemodialysis and its association with some clinical complications in patients with chronic kidney disease // *Caspian J Intern Med*. – 2022. – Vol. 13, № 3. – P. 527–532. <https://doi.org/10.22088/cjim.13.3.527>
5. Attokaran A.G., White K.C., Doola R. et al. Hypophosphatemia in critically ill patients: incidence, patient characteristics, trajectory, treatment and outcomes // *Anesth. Crit. Care Pain Med*. – 2023. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3662209/v1>.
6. Attokaran A. G., White K. C., Doola R. et al. Queensland Critical Care Research Network (QCCRN). Epidemiology of hypophosphatemia in critical illness: A multicentre, retrospective cohort study // *Anaesth Crit Care Pain Med*. – 2024. – Vol. 43, № 5. – 101410. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2024.101410>.
7. Berger M. M., Appelberg O., Reintam-Blaser A. et al. ESICM-MEN section. Prevalence of hypophosphatemia in the ICU – Results of an international one-day point prevalence survey // *Clin Nutr*. – 2021. – Vol. 40, № 5. – P. 3615–3621. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.017>.
8. Blaser Reintam A., Gunst J., Ichai C. et al. Hypophosphatemia in critically ill adults and children – A systematic review // *Clin Nutr*. – 2021. – Vol. 40, № 4. – P. 1744–1754. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.045>.
9. Brotfain E., Schwartz A., Boniel A. et al. Clinical outcome of critically ill patients with thrombocytopenia and hypophosphatemia in the early stage of sepsis // *Anaesthesiol Intensive Ther*. – 2016. – Vol. 48, № 5. – P. 294–299. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2016.0053>.
10. Cecconi M., Evans L., Levy M. et al. Sepsis and septic shock // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392, № 10141. – P. 75–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2).
11. Charron T., Bernard F., Skrobik Y. et al. Intravenous phosphate in the intensive care unit: more aggressive repletion regimens for moderate and severe hypophosphatemia // *Intensive Care Med*. – 2003. – Vol. 29, № 8. – P. 1273–1278. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1872-2>.
12. Choi H. S., Kwon A., Chae H. W. et al. Respiratory failure in a diabetic ketoacidosis patient with severe hypophosphatemia // *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. – 2018. – Vol. 23, № 2. – P. 103–106. <https://doi.org/10.6065/apem.2018.23.2.103>.
13. Coskun R., Gundogan K., Baldane S. et al. Refeeding hypophosphatemia: a potentially fatal danger in the intensive care unit // *Turk. J. Med. Sci*. – 2014. – Vol. 44. – P. 369–374.
14. da Silva J. S. V., Seres D. S., Sabino K. et al. Parenteral Nutrition Safety and Clinical Practice Committees, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN Consensus Recommendations for refeeding syndrome // *Nutr Clin Pract*. – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 178–195.

#### REFERENCES

1. Ostroumova O. D., Bliznyuk S. A., Kochetkov A. I., Komarova A. G. Drug-Induced Hypophosphatemia. *Medical Alphabet*, 2021, vol. 23, pp. 79–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-79-91>.
2. Tishkevich I. G., Marochkov A. V., Livinskaya V. A. et al. Dynamics of serum phosphorus content in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of Grodno State Medical University*, 2023, vol. 21, no. 2, pp. 156–160. (In Russ.). <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-2-156-160>.
3. Alsumrain M. H., Jawad S. A., Imran N. B. et al. Association of hypophosphatemia with failure-to-wean from mechanical ventilation. *Ann Clin Lab Sci*, 2010, vol. 40, no. 2, pp. 144–8. PMID: 20421625.
4. Ardalan M., Safaei A., Tolouian A. Hypophosphatemia after hemodialysis and its association with some clinical complications in patients with chronic kidney disease. *Caspian J Intern Med*, 2022, vol. 13, no. 3, pp. 527–532. <https://doi.org/10.22088/cjim.13.3.527>
5. Attokaran A.G., White K.C., Doola R. et al. Hypophosphatemia in critically ill patients: incidence, patient characteristics, trajectory, treatment and outcomes. *Anesth. Crit. Care Pain Med*, 2023. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3662209/v1>.
6. Attokaran A. G., White K. C., Doola R. et al. Queensland Critical Care Research Network (QCCRN). Epidemiology of hypophosphatemia in critical illness: A multicentre, retrospective cohort study. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2024, vol. 43, no. 5, 101410. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2024.101410>.
7. Berger M. M., Appelberg O., Reintam-Blaser A. et al. ESICM-MEN section. Prevalence of hypophosphatemia in the ICU – Results of an international one-day point prevalence survey. *Clin Nutr*, 2021, vol. 40, no. 5, pp. 3615–3621. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.017>.
8. Blaser Reintam A., Gunst J., Ichai C. et al. Hypophosphatemia in critically ill adults and children – A systematic review. *Clin Nutr*, 2021, vol. 40, no. 4, pp. 1744–1754. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.045>.
9. Brotfain E., Schwartz A., Boniel A. et al. Clinical outcome of critically ill patients with thrombocytopenia and hypophosphatemia in the early stage of sepsis. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2016, vol. 48, no. 5, pp. 294–299. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2016.0053>.
10. Cecconi M., Evans L., Levy M. et al. Sepsis and septic shock. *Lancet*, 2018, vol. 392, no. 10141, pp. 75–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2).
11. Charron T., Bernard F., Skrobik Y. et al. Intravenous phosphate in the intensive care unit: more aggressive repletion regimens for moderate and severe hypophosphatemia. *Intensive Care Med*, 2003, vol. 29, no. 8, pp. 1273–1278. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1872-2>.
12. Choi H. S., Kwon A., Chae H. W. et al. Respiratory failure in a diabetic ketoacidosis patient with severe hypophosphatemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2018, vol. 23, no. 2, pp. 103–106. <https://doi.org/10.6065/apem.2018.23.2.103>.
13. Coskun R., Gundogan K., Baldane S. et al. Refeeding hypophosphatemia: a potentially fatal danger in the intensive care unit. *Turk. J. Med. Sci*, 2014, vol. 44, pp. 369–374.
14. da Silva J. S. V., Seres D. S., Sabino K. et al. Parenteral Nutrition Safety and Clinical Practice Committees, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN Consensus Recommendations for refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract*, 2020, vol. 35, no. 2, pp. 178–195.

15. Datta B. N., Stone M. D. Hyperventilation and hypophosphataemia // *Ann Clin Biochem.* – 2009. – Vol. 46, Pt 2. – P. 170–171. <https://doi.org/10.1258/acb.2008.008199>.
16. Demirjian S., Teo B. W., Guzman J. A. et al. Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – Vol. 26, № 11. – P. 3508–3514. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr075>.
17. de Oliveira Iglesias S. B., Pons Leite H., de Carvalho W. B. Hypophosphatemia-induced seizure in a child with diabetic ketoacidosis // *Pediatr Emerg Care.* – 2009. – Vol. 25, № 12. – P. 859–861. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3181c399f6>.
18. Ditzel J., Lervang H. H. Disturbance of inorganic phosphate metabolism in diabetes mellitus: clinical manifestations of phosphorus-depletion syndrome during recovery from diabetic ketoacidosis // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2010. – Vol. 3. – P. 319–324. <https://doi.org/10.2147/DMSOTT.S13476>.
19. Doig G. S., Simpson F., Heighes P. T. et al. Refeeding Syndrome Trial Investigators Group. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial // *Lancet Respir Med.* – 2015. – Vol. 3, № 12. – P. 943–952. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00418-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00418-X).
20. Garagarza C., Valente A., Caetano C. et al. Hypophosphatemia: nutritional status, body composition, and mortality in hemodialysis patients // *Int Urol Nephrol.* – 2017. – Vol. 49, № 7. – P. 1243–1250. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1558-2>.
21. Geerse D. A., Bindels A. J., Kuiper M. A. et al. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review // *Crit Care.* – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. R147. <https://doi.org/10.1186/cc9215>.
22. Gronskaja S. A., Belaya Z. E., Rozhinskaya L. Y. et al. Clinical features, diagnostics and treatment of FGF23 secreting tumors: series of 40 clinical cases // *Probl Endokrinol (Mosk).* – 2023. – Vol. 69, № 5. – P. 25–38. <https://doi.org/10.14341/probl13221>.
23. Friedli N., Stanga Z., Sobotka L. et al. Revisiting the refeeding syndrome: Results of a systematic review // *Nutrition.* – 2017. – Vol. 35. – P. 151–160. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.05.016>.
24. Hofmaenner D. A., Singer M. Challenging management dogma where evidence is non-existent, weak, or outdated: Part II // *Intensive Care Med.* – 2024. – Vol. 50. – P. 1804–1813. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07634-x>.
25. Lima W. Jr., Calderaro D. C., Passos R. et al. Lower mean phosphate independently predicts mortality in critically ill patients: Results from a prospective cohort study // *J Crit Care.* – 2023. – Vol. 75. – P. 154273. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154273>.
26. Megapanou E., Florentin M., Milionis H. et al. Drug-induced hypophosphatemia: current insights // *Drug Saf.* – 2020. – Vol. 43, № 3. – P. 197–210. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00888-1>.
27. Miller C. J., Doepker B. A., Springer A. N. et al. Impact of serum phosphate in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock // *J Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. 485–493. <https://doi.org/10.1177/0885066618762753>.
28. Naik N. M., Li J., Seres D. Assessment of refeeding syndrome definitions and 30-day mortality in critically ill adults: A comparison study // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2023. – Vol. 47, № 8. – P. 993–1002. <https://doi.org/10.1002/jpen.2560>.
29. Nguyen C. D., Panganiban H. P., Fazio T. et al. A randomized noninferiority trial to compare enteral to parenteral phosphate replacement on biochemistry, waste, and environmental impact and healthcare cost in critically ill patients with mild to moderate hypophosphatemia // *Crit Care Med.* – 2024. – Vol. 52, № 7. – P. 1054–1064. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006255>.
30. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. Guidance and guidelines. NICE. 2006. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21309138> (accessed: 10.01.26).
31. Olthof L. E., Koekkoek W. A. C. K., van Setten C. et al. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study // *Clin Nutr.* – 2018. – Vol. 37, № 5. – P. 1609–1617. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.001>.
32. Padelli M., Aubron C., Huet O. et al. Is hypophosphatemia an independent predictor of mortality in critically ill patients with bloodstream infection? A multicenter retrospective cohort study // *Aust Crit Care.* – 2021. – Vol. 34, № 1. – P. 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2020.05.001>.
33. Ramanan M., Tabah A., Affleck J. et al. Hypophosphatemia in critical illness: a narrative review // *J Clin Med.* – 2024. – Vol. 13, № 23. – P. 7165. <https://doi.org/10.3390/jcm13237165>.
34. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10219. – P. 200–211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7).
35. Schwartz A., Gurman G., Cohen G. et al. Association between hypophosphatemia and cardiac arrhythmias in the early stages of sepsis // *European*
15. Datta B. N., Stone M. D. Hyperventilation and hypophosphataemia. *Ann Clin Biochem*, 2009, vol. 46, Pt 2, pp. 170–171. <https://doi.org/10.1258/acb.2008.008199>.
16. Demirjian S., Teo B. W., Guzman J. A. et al. Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, vol. 26, no. 11, pp. 3508–3514. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr075>.
17. de Oliveira Iglesias S. B., Pons Leite H., de Carvalho W. B. Hypophosphatemia-induced seizure in a child with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care*, 2009, vol. 25, no. 12, pp. 859–861. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3181c399f6>.
18. Ditzel J., Lervang H. H. Disturbance of inorganic phosphate metabolism in diabetes mellitus: clinical manifestations of phosphorus-depletion syndrome during recovery from diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2010, vol. 3, pp. 319–324. <https://doi.org/10.2147/DMSOTT.S13476>.
19. Doig G. S., Simpson F., Heighes P. T. et al. Refeeding Syndrome Trial Investigators Group. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2015, vol. 3, no. 12, pp. 943–952. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00418-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00418-X).
20. Garagarza C., Valente A., Caetano C. et al. Hypophosphatemia: nutritional status, body composition, and mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*, 2017, vol. 49, no. 7, pp. 1243–1250. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1558-2>.
21. Geerse D. A., Bindels A. J., Kuiper M. A. et al. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care*, 2010, vol. 14, no. 4, pp. R147. <https://doi.org/10.1186/cc9215>.
22. Gronskaja S. A., Belaya Z. E., Rozhinskaya L. Y. et al. Clinical features, diagnostics and treatment of FGF23 secreting tumors: series of 40 clinical cases. *Probl Endokrinol (Mosk)*, 2023, vol. 69, no. 5, pp. 25–38. <https://doi.org/10.14341/probl13221>.
23. Friedli N., Stanga Z., Sobotka L. et al. Revisiting the refeeding syndrome: Results of a systematic review. *Nutrition*, 2017, vol. 35, pp. 151–160. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.05.016>.
24. Hofmaenner D. A., Singer M. Challenging management dogma where evidence is non-existent, weak, or outdated: Part II. *Intensive Care Med*, 2024, vol. 50, pp. 1804–1813. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07634-x>.
25. Lima W. Jr., Calderaro D. C., Passos R. et al. Lower mean phosphate independently predicts mortality in critically ill patients: Results from a prospective cohort study. *J Crit Care*, 2023, vol. 75, P. 154273. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154273>.
26. Megapanou E., Florentin M., Milionis H. et al. Drug-induced hypophosphatemia: current insights. *Drug Saf*, 2020, vol. 43, no. 3, pp. 197–210. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00888-1>.
27. Miller C. J., Doepker B. A., Springer A. N. et al. Impact of serum phosphate in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med*, 2020, vol. 35, no. 5, pp. 485–493. <https://doi.org/10.1177/0885066618762753>.
28. Naik N. M., Li J., Seres D. Assessment of refeeding syndrome definitions and 30-day mortality in critically ill adults: A comparison study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2023, vol. 47, no. 8, pp. 993–1002. <https://doi.org/10.1002/jpen.2560>.
29. Nguyen C. D., Panganiban H. P., Fazio T. et al. A randomized noninferiority trial to compare enteral to parenteral phosphate replacement on biochemistry, waste, and environmental impact and healthcare cost in critically ill patients with mild to moderate hypophosphatemia. *Crit Care Med*, 2024, vol. 52, no. 7, pp. 1054–1064. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006255>.
30. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. Guidance and guidelines. NICE, 2006. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21309138> (accessed: 10.01.26).
31. Olthof L. E., Koekkoek W. A. C. K., van Setten C. et al. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clin Nutr*, 2018, vol. 37, no. 5, pp. 1609–1617. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.001>.
32. Padelli M., Aubron C., Huet O. et al. Is hypophosphatemia an independent predictor of mortality in critically ill patients with bloodstream infection? A multicenter retrospective cohort study. *Aust Crit Care*, 2021, vol. 34, no. 1, pp. 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2020.05.001>.
33. Ramanan M., Tabah A., Affleck J. et al. Hypophosphatemia in critical illness: a narrative review. *J Clin Med*, 2024, vol. 13, no. 23, pp. 7165. <https://doi.org/10.3390/jcm13237165>.
34. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10219, pp. 200–211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7).
35. Schwartz A., Gurman G., Cohen G. et al. Association between hypophosphatemia and cardiac arrhythmias in the early stages of sepsis. *Euro-*

- Journal of Internal Medicine. – 2002. – Vol. 13, № 7. – P. 434. [https://doi.org/10.1016/s0953-6205\(02\)00130-9](https://doi.org/10.1016/s0953-6205(02)00130-9).
36. Shah S. K., Shah L., Bhattarai S. et al. rhabdomyolysis due to severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis // *JNMA J Nepal Med Assoc.* – 2015. – Vol. 53, № 198. – P. 137–140.
  37. Shen T., Braude S. Changes in serum phosphate during treatment of diabetic ketoacidosis: predictive significance of severity of acidosis on presentation // *Intern Med J.* – 2012. – Vol. 42, № 12. – P. 1347–1350. <https://doi.org/10.1111/imj.12001>.
  38. Shor R., Halabe A., Rishver S. et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor // *Ann Clin Lab Sci.* – 2006. – Vol. 36, № 1. – P. 67–72. PMID: 16501239.
  39. Sin J. C. K., King L., Ballard E. et al. Hypophosphatemia and outcomes in ICU: a systematic review and meta-analysis // *J Intensive Care Med.* – 2021. – Vol. 36, № 9. – P. 1025–1035. <https://doi.org/10.1177/0885066620940274>.
  40. Singer P., Blaser A. R., Berger M. M. et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit // *Clin Nutr.* – 2023. – Vol. 42, № 9. – P. 1671–1689. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.011>.
  41. Skipper A. Refeeding syndrome or refeeding hypophosphatemia: A systematic review of cases // *Nutr. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 27, № 1. – P. 34–40. <https://doi.org/10.1177/0884533611427916>.
  42. Stubbs J., Yu A. Hypophosphatemia: evaluation and treatment – up to date. 6 March 2024. URL: <https://www.uptodate.com/contents/hypophosphatemia-evaluation-and-treatment> (accessed: 13.06.25).
  43. Temel S., Hanci P., Hakkı A.I. et al. Hypophosphatemia: Unraveling a lethal connection with icu mortality in critically ill COVID-19 patients: a multicenter observational study // *J Med Biochem.* – 2025. – Vol. 44, № 2. – P. 330–338. <https://doi.org/10.5937/jomb0-52474>.
  44. Thillard E. M., Sade P., Michot J. et al. Drug-related hypophosphatemia: Descriptive study and case/non-case analysis of the French national pharmacovigilance database // *Therapie.* – 2024. – Vol. 79, № 3. – P. 371–378. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.07.007>.
  45. Tongyoo S., Rawangban P., Naorungroj T. Prevalence, predictive factors, and outcomes of refeeding syndrome among medically critically ill patients: A retrospective cohort study // *Nutr Clin Pract.* – 2025. – Vol. 40, № 1. – P. 125–133. <https://doi.org/10.1002/ncp.11160>.
  46. Vaart A. V. D., Waanders F., Beek A. P. V. et al. Incidence and determinants of hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis: an observational study // *BMJ Open Diabetes Research & Care.* – 2021. – Vol. 9. – e002018. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002018>.
  47. Wagner C. A. The basics of phosphate metabolism // *Nephrol Dial Transplant.* – 2024. – Vol. 39, № 2. – P. 190–201. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad188>.
  48. Wei S., Li Y., Zhang C. et al. Prognostic value of serum phosphate levels in sepsis: a systematic review and meta-analysis // *PeerJ.* – 2023. – Vol. 13, № 11. – e16241. <https://doi.org/10.7717/peerj.16241>.
  49. Whereat D. J., Lobaz D. S., Hill S. Phosphate management in intensive care // *Intensive Care Med.* – 2023. URL: <https://resources.wfsahq.org/atotw/phosphate-management-in-intensive-care/> (accessed: 13.06.25).
  50. Xiong R., Huang H., Wu Y. et al. Incidence and outcome of refeeding syndrome in neurocritically ill patients // *Clin Nutr.* – 2021. – Vol. 40, № 3. – P. 1071–1076. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.03850>.
  51. *pean Journal of Internal Medicine*, 2002, vol. 13, no. 7, pp. 434. [https://doi.org/10.1016/s0953-6205\(02\)00130-9](https://doi.org/10.1016/s0953-6205(02)00130-9).
  36. Shah S. K., Shah L., Bhattarai S. et al. rhabdomyolysis due to severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2015, vol. 53, no. 198, pp. 137–140.
  37. Shen T., Braude S. Changes in serum phosphate during treatment of diabetic ketoacidosis: predictive significance of severity of acidosis on presentation. *Intern Med J*, 2012, vol. 42, no. 12, pp. 1347–1350. <https://doi.org/10.1111/imj.12001>.
  38. Shor R., Halabe A., Rishver S. et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci*, 2006, vol. 36, no. 1, pp. 67–72. PMID: 16501239.
  39. Sin J. C. K., King L., Ballard E. et al. Hypophosphatemia and outcomes in ICU: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med*, 2021, vol. 36, no. 9, pp. 1025–1035. <https://doi.org/10.1177/0885066620940274>.
  40. Singer P., Blaser A. R., Berger M. M. et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*, 2023, vol. 42, no. 9, pp. 1671–1689. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.011>.
  41. Skipper A. Refeeding syndrome or refeeding hypophosphatemia: A systematic review of cases. *Nutr. Clin. Pract*, 2012, vol. 27, no. 1, pp. 34–40. <https://doi.org/10.1177/0884533611427916>.
  42. Stubbs J., Yu A. Hypophosphatemia: evaluation and treatment – up to date. 6 March 2024. URL: <https://www.uptodate.com/contents/hypophosphatemia-evaluation-and-treatment> (accessed: 13.06.25).
  43. Temel S., Hanci P., Hakkı A.I. et al. Hypophosphatemia: Unraveling a lethal connection with icu mortality in critically ill COVID-19 patients: a multicenter observational study. *J Med Biochem*, 2025, vol. 44, no. 2, pp. 330–338. <https://doi.org/10.5937/jomb0-52474>.
  44. Thillard E. M., Sade P., Michot J. et al. Drug-related hypophosphatemia: Descriptive study and case/non-case analysis of the French national pharmacovigilance database. *Therapie*, 2024, vol. 79, no. 3, pp. 371–378. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.07.007>.
  45. Tongyoo S., Rawangban P., Naorungroj T. Prevalence, predictive factors, and outcomes of refeeding syndrome among medically critically ill patients: A retrospective cohort study. *Nutr Clin Pract*, 2025, vol. 40, no. 1, pp. 125–133. <https://doi.org/10.1002/ncp.11160>.
  46. Vaart A. V. D., Waanders F., Beek A. P. V. et al. Incidence and determinants of hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis: an observational study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 2021, vol. 9, e002018. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002018>.
  47. Wagner C. A. The basics of phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, vol. 39, no. 2, pp. 190–201. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad188>.
  48. Wei S., Li Y., Zhang C. et al. Prognostic value of serum phosphate levels in sepsis: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 2023, vol. 13, no. 11, e16241. <https://doi.org/10.7717/peerj.16241>.
  49. Whereat D. J., Lobaz D. S., Hill S. Phosphate management in intensive care. *Intensive Care Med*, 2023. URL: <https://resources.wfsahq.org/atotw/phosphate-management-in-intensive-care/> (accessed: 13.06.25).
  50. Xiong R., Huang H., Wu Y. et al. Incidence and outcome of refeeding syndrome in neurocritically ill patients. *Clin Nutr*, 2021, vol. 40, no. 3, pp. 1071–1076. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.03850>.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Куликова Кристина Сергеевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры генетики эндокринных заболеваний, Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова (Москва, Россия), врач детский эндокринолог отделения наследственных заболеваний и эндокринопатий раннего возраста, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова (Москва, Россия), врач детский эндокринолог, Российская детская клиническая больница – филиал Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия), e-mail: kristinakulikova87@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0434-9088, SPIN: 4931-5238; **Азовский Дмитрий Кириллович**, доктор медицинских наук, руководитель центра анестезиологии-реаниматологии, врач-анестезиолог-реаниматолог, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» (Москва, Россия), e-mail: AzovskiyDK@zdrav.mos.ru, ORCID: 0000-0003-2352-0909, SPIN: 3100-6771.

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

**Kulikova Kristina S.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Genetics of Endocrine Diseases, N. P. Bochkov Medical and Genetic Research Center (Moscow, Russia), Pediatric Endocrinologist of the Department of Hereditary Diseases and Endocrinopathies of Early Childhood, National Medical Research Center of Endocrinology named after academician I. I. Dedov (Moscow, Russia), Pediatric Endocrinologist, Russian Children's Clinical Hospital – branch of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia), e-mail: kristinakulikova87@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0434-9088, SPIN: 4931-5238; **Azovskiy Dmitry K.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Anesthesiology and Intensive Care Center, Anesthesiologist and Intensivist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarika» (Moscow, Russia), e-mail: AzovskiyDK@zdrav.mos.ru, ORCID: 0000-0003-2352-0909, SPIN: 3100-6771.