

УДК

DOI:

Гривкова Л.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Патофизиологическое обоснование и перспективы использования ксилита в нутритивной поддержке онкологических пациентов

Резюме. В литературном обзоре рассматривается перспектива применения пятиатомного спирта ксилита как сахарозаменителя, являющегося альтернативой избыточному потреблению рафинированных углеводов. Установлено, что использование ксилита приводит к повышению толерантности к глюкозе, стабилизирует метаболическую ситуацию у пациентов с нестабильным течением сахарного диабета. Он обладает антикетогенными свойствами и обеспечивает медленную, но устойчивую энергопродукцию. Использование ксилита в парентеральном питании способствует повышению в печени содержания АТФ и других аденилнуклеотидов, стимулирует белковообразующую и желчевыделительную функцию печени, снижает количество свободных жирных кислот в крови и продукцию кетонных тел. Способность ксилита ингибировать эффект Варбурга открывает новые возможности для потенциального улучшения результатов лечения больных со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: многоатомные спирты; ксилит; эффект Варбурга; Ксилат

На протяжении тысячелетий для поддержания своей жизнедеятельности человек употреблял естественные продукты питания, такие как зерна злаковых культур, бобовые, овощи, фрукты, в которых количество сложных углеводов было ограничено и, как правило, они сочетались с минеральными солями, витаминами и другими веществами. Такой характер питания был обусловлен особенностями хозяйственной деятельности, существовавшими на определенном этапе развития общества. Однако постоянный рост численности населения неизбежно приводил к повышению потребности в продуктах питания и, как следствие, не только к модернизации аграрно-промышленного комплекса, но и к химическому синтезу новых продуктов питания, в которых доминировали сложные углеводы.

Избыточное потребление рафинированных углеводов приводило к целому ряду проблем, среди которых — выделение большого количества инсулина, повышение аппетита, избыточное потребление пищи. Переедание на фоне снижения физической активности коррелирует с энергетическим дисбалансом, при котором калорийность рациона значительно превышает энергетические потребности организма и приводит к ожирению. Проблема носит глобальный характер,

поскольку мало кто имеет желание отказаться от сладкого, а избыточный вес и ожирение являются одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета и ряда онкологических заболеваний, таких как рак эндометрия, молочной железы, яичника, предстательной железы, печени, толстой кишки и других.

Для удовлетворения стремления человека к получению приятных вкусовых ощущений при исключении сахара и сахаросодержащих продуктов широко используются сахарозаменители. В зависимости от степени участия в обмене веществ и энергетической ценности сахарозаменители принято подразделять на собственно сахарозаменители (калорийные) и подсластители (некалорийные) [1].

По решению Международной ассоциации по подсластителям, к группе сахарозаменителей относят фруктозу, ксилит и сорбит. Они принимают участие в обмене веществ и при сгорании 1 г выделяют 4 ккал энергии. В группу подсластителей входят цикламат, сукралоза, неогесперидин, тауматин, глицирризин, стевиозид и лактулоза. Подсластители не принимают участия в обмене веществ, и их калорийность составляет 0 ккал [1].

© «Практична онкологія» / «Практическая онкология» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для корреспонденции: Гривкова Лариса Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, бульв. Т. Шевченко, 13, г. Киев, 02000, Украина; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: Larysa Hryvkova, PhD, Assistant at the Department of oncology, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

Одним из наиболее применяемых сахарозаменителей является ксилит. Ксилит относится к пятиатомным спиртам и представляет собой белые кристаллы без запаха, которые хорошо растворимы в воде. По сладости не отличается от сахара, интенсивность его вкуса составляет 0,9–1,2. Калорийность ксилита составляет около 4 ккал/г [1, 5, 10].

Ксилит был впервые выделен и идентифицирован в 1891 г. немецким химиком Эмилем Фишером. Это вещество начали использовать в качестве натурального подсластителя при дефиците сахара в 1930-х годах в Финляндии и позже, во время Второй мировой войны. К 1960 г. был налажен промышленный выпуск кристаллического ксилита, и он начал продаваться в Германии, Швейцарии, Советском Союзе, Японии, Италии и Китае. В настоящее время ксилит получают путем гидролиза из кукурузных кочерыжек, а в Финляндии — из березовой коры [1–3, 5, 10].

FDA ксилит одобрен в 1963 году в качестве пищевой добавки, в Европе зарегистрирован как пищевая добавка E967. В настоящее время он одобрен для использования в пищевых продуктах, фармацевтических препаратах, средствах для ухода за полостью рта и биологически активных добавках в более чем 35 странах мира [1].

При приеме *per os* ксилит всасывается более медленно, чем глюкоза: скорость его всасывания составляет 20 % от скорости всасывания глюкозы. Поэтому при употреблении больших доз он длительное время может задерживаться в кишечнике, в результате чего там удерживается большое количество жидкости, что усиливает перистальтику и вызывает понос. Принятый *per os* ксилит почти полностью всасывается в кишечнике, а большая его часть метаболизируется в печени по пентозофосфатному пути с образованием пирувата и лактата (80 %), небольшое количество — в почках, миокарде, эритроцитах, надпочечниках, мозге, легких и жировой ткани [1–3, 5, 10, 14, 15]. Он является естественным промежуточным продуктом обмена углеводов. Организм человека вырабатывает 5–15 г ксилитола в день, а общее количество продуктов, которые производятся через фазу образования ксилита, за сутки может достигать 600 граммов [2]. Ксилит не оказывает заметного влияния на уровень глюкозы крови ни у здоровых людей, ни у больных сахарным диабетом. Прием 40 г ксилита *per os* приводит к повышению уровня глюкозы крови не более чем на 1,1 ммоль/л.

Наиболее интересными терапевтическими свойствами ксилита считаются следующие:

1. Небольшие дозы ксилита способствуют стабилизации метаболической ситуации у пациентов с нестабильным течением диабета [2, 16].

2. При употреблении ксилита повышается толерантность к глюкозе [2, 3].

3. Ксилит имеет очень низкий гликемический индекс, что обеспечивает медленную, но устойчивую энергопродукцию [2, 16, 18].

4. Ксилит обладает антикетогенными свойствами [3, 18].

5. Ксилит улучшает усвоение витаминов группы В и кальция [2].

6. Ксилит обладает холекинетическим действием, вызывающим интенсивное сокращение желчного пузыря без побочных явлений [1, 2, 18].

7. Ксилит безопасен и не оказывает известных вредных воздействий на центральную нервную систему, обмен гормонов и нейротрансмиттеров [2, 18].

Введение ксилита в состав диеты может снизить потребление калорий в среднем на 40 %, что помогает сохранить калорийность общего рациона в пределах рекомендаций руководств экспертов для пациентов с избыточной массой тела [2, 3].

Ксилит получил широкое применение в качестве средства для парентерального питания у больных, перенесших операции на желудочно-кишечном тракте, как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде; при заболеваниях печени, токсикоинфекциях. Особый интерес вызывает возможность его применения у пациентов со злокачественными новообразованиями. Развитие и прогрессирование опухолевого процесса сопровождается нутритивной недостаточностью. Частота нутритивной недостаточности у онкологических больных колеблется от 46 до 88 %. Исследование, проведенное группой ESOG еще в 2003 году, включавшее 3047 онкологических больных, установило, что частота нутритивной недостаточности при опухолевом поражении органов желудочно-кишечного тракта колеблется от 70 до 83 %. Наиболее часто она встречается при раке желудка и поджелудочной железы (75–80 %), локализации опухоли в легких, ободочной кишке, предстательной железе (54–64 %), молочной железе, при различных саркомах, гемобластозах (31–40 %). В патогенезе нутритивной недостаточности выделяют несколько синдромов, среди которых синдром анорексии-кахексии, вторичной саркопении, синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма и синдром кишечной недостаточности, которые переплетаются между собой. Нутритивная недостаточность достигает максимальных проявлений в виде синдрома анорексии-кахексии и вторичной саркопении, что может быть непосредственной причиной смерти у 20 % онкологических больных [6, 8, 9].

У онкологических больных всегда существует несоответствие между энергией получаемой и требуемой вследствие нарушения основных звеньев метаболизма. Нарушения углеводного обмена характеризуется усилением глюконеогенеза, повышением уровня гликолиза и развитием инсулинорезистентности. Переключение основного пути энергопродукции в клетке с митохондриального окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз известно как эффект Варбурга. При этом эффекте клетки производят энергию преимущественно с помощью очень интенсивного гликолиза с последующим образованием молочной кислоты. В клетках быстро растущей злокачественной опухоли уровень гликолиза почти в 200 раз выше, чем в нормальных тканях. При этом гликолиз остается предпочтительным даже в условиях, когда кислород в избытке. Существует множество возможных объяснений эффекта Варбурга: повреждение митохондрий во время малигнизации; выключение митохондриальных ге-

нов, участвующих в запуске апоптоза клеток; быстрая клеточная пролиферация; повышение экспрессии митохондриально-связанной гексокиназы, ответственной за стимуляцию гликолиза; синтез пируваткиназы M2-РК — фермента, который также может быть ответственен за развитие данного эффекта. В целом эффект Варбурга можно рассматривать как адаптационный синдром для поддержания производства опухолевых клеток в условиях ограниченных возможностей для образования АТФ. Многие вещества, ингибирующие эффект Варбурга, являются в настоящее время предметом интенсивных исследований в качестве противоопухолевых агентов (SB-204990, 2-дезоксид-глюкоза, 3-бромпируват, 5-тиоглюкоза, дихлоруксусная кислота) и потенциально могут улучшить результаты лечения онкологических больных [11, 12, 19].

Интересной находкой был тот факт, что ксилитол способен ингибировать гиперактивный аэробный гликолиз за счет частичного замещения глюкозы [2] и может быть подходящим методом энергетического обеспечения у онкологических пациентов.

Считается, что в основе антикетогенного свойства ксилита лежит следующее:

1. Ксилит путем метаболизма через пентозофосфатный цикл может быть источником триглицерофосфата и тем самым уменьшать количество свободных жирных кислот, способных окисляться в ацетил-коэнзим А [3, 7, 17].

2. Ксилит повышает интенсивность гликолиза, усиливает образование пировиноградной кислоты, являющейся источником щавелевоуксусной кислоты, которая способствует окислению ацетил-коэнзима А в цикле Кребса. Усиление гликогенообразования в печени может опосредованно приводить к уменьшению мобилизации жира на периферии [3, 7, 17].

Ксилит способствует повышению в печени содержания АТФ и других аденилнуклеотидов, при этом выработка реализуемой ксилитом энергии примерно на 10 % больше, чем у глюкозы. Ксилит оказывает стимулирующее действие на белковообразующую функцию печени, снижает количество свободных жирных кислот в крови, снижает уровень плазматического калия, увеличивая его содержание в гепатоцитах, способствует желчевыделительной функции, увеличивая в 2–4 раза. Ксилит повышает выделение ферментов поджелудочной железы, особенно липазы и трипсина [3, 4, 7, 17, 18].

Ксилит в отличие от других многоатомных спиртов не вызывает снижения содержания в печени аденилнуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ), а также обладает антикетогенным и липотропным действием [13].

Таким образом, у препарата широкий спектр применения [7]:

1. Увеличение объема циркулирующей плазмы за счет привлечения в сосудистое русло жидкости из внеклеточного пространства.

2. Уменьшение интерстициального отека вследствие перемещения жидкости за счет разности осмотического давления (отек головного мозга, отек легких).

3. Парентеральное питание — источник энергии с инсулинонезависимым путем проникновения в клетку

и инсулинонезависимыми начальными этапами метаболизма.

4. Повышение этерификации жирных кислот и снижение продукции кетоновых тел.

5. Увеличение синтеза мелкодисперсной фракции белка.

6. Активация антиоксидантных систем, увеличение щелочного резерва крови.

7. Коррекция метаболических нарушений при сахарном диабете.

Ограничениями в применении являются гиперосмолярная кома, анурия, а также ситуации, когда противопоказано введение большого количества жидкости (кровоизлияние в мозг, тромбоэмболия, сердечно-сосудистая декомпенсация, гипертоническая болезнь III ст.).

Препараты для инфузии, приготовленные на основе растворов ксилита, одобрены для применения в Украине и уже используются в онкологии и интенсивной терапии [2, 17, 18]. Новый инфузионный комплексный препарат Ксилат — многокомпонентный полифункциональный гиперосмолярный раствор. Состав: 100 мл раствора содержит ксилитол 5,0 г, натрия ацетат 0,26 г, натрия хлорид 0,6 г, кальция хлорид 0,01 г, калия хлорид 0,03 г, магния хлорид 0,01 г. Ксилат при внутривенном введении быстро включается в общий метаболизм, стимулирует окисление жирных кислот некетогенным путем, способствует утилизации кетоновых тел в цикле Кребса. Препарат не вызывает снижения в печени уровня нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ), безопасен для применения у больных с непереносимостью фруктозы или имеющих дефицит фермента фруктозо-1,6-дифосфатазы.

Препарат имеет широкий спектр применения в инфузионной терапии для уменьшения явлений интоксикации, улучшения микроциркуляции, коррекции кислотно-щелочного баланса, улучшения гемодинамики при травматическом, операционном, гемолитическом и ожоговом шоке, острой кровопотере, в процессе предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде, при некомпенсированном сахарном диабете и кетоацидозе. Ограничениями в применении Ксилата являются гиперосмолярная кома, анурия, а также клинические ситуации, когда противопоказано введение большого количества жидкости.

Таким образом, анализ литературных источников показывает целесообразность применения ксилита в комплексном лечении больных, перенесших оперативные вмешательства на желудочно-кишечном тракте, при заболеваниях печени, токсикоинфекциях, диабетическом кетоацидозе. Способность Ксилата ингибировать эффект Варбурга открывает потенциально новые возможности применения препарата у пациентов с прогрессированием опухолевого процесса как возможного противоопухолевого агента. Ксилит благодаря своим антикетогенным свойствам, усилению гликогенообразования в печени, стимуляции синтеза мелкодисперсной фракции белка, активации антиоксидантных систем организма, а также возможности независимой от инсулина энергетической поддержки является важным компонентом качественнойнутри-

тивної підтримки онкологічних больных при розвитку у них синдрому анорексії-кахексії і вторичної саркопенії.

Конфлікт інтересів. Не заявлен.

Список літератури

1. Генделека Г.Ф., Генделека А.Н. Использование сахарозаменителей и подсластителей в диетотерапии сахарного диабета и ожирения. *Международный эндокринологический журнал*. 2013. № 2 (50). С. 34-38.
2. Курсов С.В., Никонов В.В. Стрессовая гипергликемия: обсуждение пути ее устранения с помощью применения многоатомных спиртов. *Медицина неотложных состояний*. № 4 (99). 2019. С. 30-37.
3. Царев А.В., Костыря А.П., Черненко В.Г., Панченко Г.В., Усенко Л.В., Передерий М.Н., Шайда О.А. Ксилит в комплексе интенсивной терапии при критических состояниях. Мистецтво лікування. *Препарати та технології (інтенсивна терапія)*. 2013. № 2 (50). С. 58-61.
4. Нестеренко А.Н. Ксилит в инфузионной терапии клинических синдромов тяжелого хирургического сепсиса. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2008. № 1–2 (22). С. 254-258.
5. Недашківський С.М., Дзюба Д.О., Галушко О.А. Багатоатомні спирти. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря*. 2016. № 2 (59). С. 11-16.
6. Снеговой А.В., Салтанов А.И., Манзюк Л.В., Сельчук В.Ю. Нутритивная поддержка при проведении химиотерапии. *РМЖ*. 2008. № 27. С. 1818.
7. Усенко Л.В., Муслин В.П., Мосинцев Н.Ф., Мосинцев Н.Н. Способ нивелирования стресс-индуцированной гипергликемии при тяжелых критических состояниях. *Медицина неотложных состояний*. 2013. № 1 (48). С. 103-114.
8. *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition. Clinical Nutrition*. 2009. Vol. 28. Is. 4. P. 359-479.
9. Черный В.И., Куглер С.Е., Черный Т.В. Особенности нутритивной поддержки при критических состояниях, обусловленных острой церебральной недостаточностью. *Медицина неотложных состояний*. 2015. № 5. С. 23-24.
10. Ксилит — натуральная полезная альтернатива сахару. <https://xylit.ru/>
11. Potter M., Newport E., Morten K.J. The Warburg Effect: 80 Years on. *Biochemical Society Transactions*. 2016. № 44. P. 1499-1505.
12. Burns J.S., Manda G. Metabolic Pathways of the Warburg Effect in Health and Disease: Perspectives of Choice, Chain or Chance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. № 18 (12). P. 2755.
13. Awuchi C.G. Sugar Alcohols: Chemistry, Production, Health Concerns and Nutritional Importance of Mannitol, Sorbitol, Xylitol and Erythritol. *International Journal of Advanced Academic Research: Sciences, Technology & Engineering*. 2017. № 3 (2). P. 31-65.
14. Gunnars K. Xilitol: Everything You Need to Know [Internet] *Healthline* [written Oct 04, 2018; cited May 31, 2019] Available from: <https://www.healthline.com/nutrition/xylitol-101>
15. US National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. Xylitol (Compound Summary) [Internet] *PubChem* [Modify: 2019-05-25; cited May 30, 2019]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Xylitol>
16. Чепкий Л.В. Применение нового инфузионного препарата Ксилит в интенсивной терапии. <https://m-l.com.ua/?aid=483>.
17. Галушко О.А., Шлапак І.П. Новий комплексний інфузійний препарат ксилит і показання до його клінічного застосування (Інформаційний лист). <https://www.uf.ua/ua/endokrynolog/vozmozhnosty-ksylata-v-lechenyuy-atsetonemyches-kogo-syndroma-u-detej/>.
18. Ксилит розтвор — інструкція. <https://compendium.com.ua/info/168255/ksilat-sup-sup/>
19. Pelicano H., Martin D.S., Xu R.H., Huang P. Glycolysis inhibition for anticancer treatment. *Oncogene*. 2006. Vol. 25. № 34. P. 4633-4646.

Получено/Received 21.11.2019

Рецензировано/Revised 05.12.2019

Принято в печать/Accepted 19.12.2019 ■

Гривкова Л.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Патофізіологічне обґрунтування і перспективи використання ксиліту в нутритивній підтримці онкологічних пацієнтів

Резюме. У літературному огляді розглядається перспектива застосування п'ятиатомного спирту ксиліту як цукрозамінника, що є альтернативою надмірному споживанню рафінованих вуглеводів. Установлено, що використання ксиліту приводить до підвищення толерантності до глюкози, стабілізує метаболічну ситуацію в пацієнтів із нестабільним перебігом цукрового діабету. Він має антикетогенні властивості й забезпечує повільну, але стійку енергопродукцію. Використання ксиліту в паренте-

ральному харчуванні сприяє підвищенню в печінці вмісту АТФ та інших аденілінуклеотидів, стимулює синтез білків і виділення жовчі, знижує кількість вільних жирних кислот у крові і продукцію кетонів тіл. Здатність ксиліту пригнічувати ефект Варбурга відкриває нові можливості для потенційного покращення результатів лікування хворих із злоякісними новоутвореннями.

Ключові слова: багатоатомні спирти; ксиліт; ефект Варбурга; Ксилат

L. V. Hryvkova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Pathophysiological rationale and prospects for using xylitol in the nutritional support of cancer patients

Abstract. The literature review considers the prospects of using five-carbon alcohol xylitol as a sugar substitute, which is an alternative to excessive consumption of refined carbohydrates. It was found that xylitol use leads to an increase in glucose tolerance, stabilizes the metabolic situation in patients with unstable course of diabetes mellitus. It has antiketogenic properties and provides a slow but steady energy production. The use of xylitol in parenteral nutrition promotes an

increase in the content of adenosine triphosphate and other adenine nucleotides in the liver, stimulates the protein-forming and biliary excretory function of the liver, reduces the amount of free fatty acids in the blood and the production of ketone bodies. The ability of Xylat to inhibit Warburg effect opens up new opportunities for potential improvement in the treatment results of patients with malignant tumors.

Keywords: sugar alcohols; xylitol; Warburg effect; Xylat