

Г.А. Проценко

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології  
ім. академіка М.Д. Стражеска  
Національної академії медичних  
наук України»

# РОЛЬ ХОНДРОПРОТЕКТОРА ХОНДРОЇТИН КОМПЛЕКС У ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ КОЛІННОГО СУГЛОБА

## Резюме

У статті наведено результати дослідження впливу препарату Хондроїтин Комплекс на метаболічні процеси органічних компонентів хрящової тканини. Застосування препарату Хондроїтин Комплекс у лікуванні хворих на остеоартроз сприяє стабілізації всіх біохімічних показників, що відображають метаболічні процеси основних органічних компонентів кістково-хрящової тканини. Це підтверджують показники, отримані як при дослідженні сироватки крові хворих, так і хрящової тканини.

## Ключові слова

Колінний суглоб, остеоартроз, лікування, Хондроїтин Комплекс.

Остеоартроз колінного суглоба (ОА) — одна з найпоширеніших форм дегенеративно-дистрофічних уражень опорно-рухового апарату [1, 3, 6, 8]. Моніторинг цих хворих дозволяє зарахувати ОА до особливо важкої патології, що погіршує якість життя. ОА характеризується первинним ураженням хряща та подальшим залученням до патологічного процесу субхондральної кістки пацієнтів віком 40-50 років [2, 4, 5, 7].

Лікувально-профілактичні заходи спрямовані на корекцію біосинтетичних процесів у хондроцитах, зниження катаболічних процесів у хрящових і кісткових тканинах, нормалізацію секреції суглобової рідини, протекторний вплив на структуру й метаболізм ураження суглобового хряща [9, 11, 13]. Дослідження, що спрямовані на вивчення обміну органічних компонентів матриксу хрящової тканини, в якій відбувається патологічний процес, мають як практичне, так і теоретичне значення для розуміння патології розвитку захворювання [10, 12, 14, 15].

**Мета дослідження** — вивчення впливу препарату Хондроїтин Комплекс на метаболічні процеси органічних компонентів хрящової тканини.

## Матеріали та методи

У відділенні некоронарогенних захворювань серця та клінічної ревматології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України» було обстежено 80 хворих на остеоартроз колінного суглоба III стадії віком 45-66 років, з яких 44 хворих вживали препарат Хондро-

їтин Комплекс протягом 90 днів (основна група), 36 хворих не вживали препарат (контрольна група) та 20 практично здорових осіб у динаміці: до лікування, через 40-42 і 85-90 діб. У сироватці крові й тканинах (операційний матеріал) цих хворих визначали активність колагенази, фракції гідроксипроліну (ГП) — вільну (ВГП) та білковозв'язану (БЗГП), лужну фосфатазу (ЛФ) та її кістковий ізофермент, глікозаміноглікани (ГАГ).

Були використані такі методи:

1. Активність колагенази визначали за методом Lindy S. [8].
2. Фракції гідроксипроліну виділяли за методом Frey S. [6], а гідроксипролін у них визначали за Stegemann H.J. [9].
3. Сумарний вміст ГАГ визначали за Кляцкіним С.А. та Ліфшицем Р.І. [3].
4. Активність лужної фосфатази визначали в сироватці крові за методом Боданьски А. [1].

Отримані дані (при динамічному дослідженні сироватки крові хворих на ОА за активністю одного з ключових ферментів у метаболізмі основного білка кістково-хрящової тканини — колагенази) свідчили про те, що активність колагенази зростає більше ніж утричі відносно норми, сягаючи в абсолютних цифрах  $12,32 \pm 0,17$  мкмоль/л-год (норма —  $3,14 \pm 0,04$  мкмоль/л-год), а у відсотковому співвідношенні — 365%.

На 40-42-у добу від початку лікування хворих препаратом Хондроїтин Комплекс активність колагенази знижується до  $7,19 \pm 0,23$  мкмоль/л-год, а у відсотковому співвідношенні — до 241%. На 85-90-у добу лікування активність цього ферменту знижується до 142% відносно норми (табл. 1,

© Г.А. Проценко

рис. 1). Аналіз даних активності ферменту колагенази у хворих, які досліджувалися, свідчить про високу активність цього ферменту, що призводить до деструктивних змін основного білка кістково-хрящової тканини — колагену. Під впливом використання препарату Хондроїтин Комплекс активність колагенази знижується і до 85-90-ї доби від початку лікування становить  $4,54 \pm 0,11$  мкмоль/л·год. Це свідчить про ефективність застосування препарату.

За допомогою аналізу даних, отриманих при дослідженні біохімічних маркерів резорбції та синтезу кістково-хрящової тканини — фракцій гідроксипроліну, було визначено, що концентрація вільної фракції гідроксипроліну (маркера резорбції) у хворих на ОА перевищує нормальні показники (характерні для здорових людей) більше ніж удвічі. Водночас показник синтезу кісткової тканини — білковозв'язана фракція гідроксипроліну — знижений до 49,8% відносно норми. Ці дані свідчать про те, що у хворих на ОА переважає катаболічна фаза проти синтетичної в метаболізмі колагену — основного білка кістково-хрящової тканини. На 40-42-у добу від початку прийому препарату Хондроїтин Комплекс ці показники починають стабілізуватися. Вміст вільного гідроксипроліну знижується до  $7,59 \pm 0,09$  мкмоль/л (або 138% відносно норми), а концентрація білковозв'язаного гідроксипроліну зростає, сягаючи  $8,94 \pm 0,09$  мкмоль/л (або 74% від норми). До 85-90-ї доби досліджувані показники обміну колагену як вільної фракції гідроксипроліну, так і білковозв'язаної сягають нормальних величин (табл. 1, рис. 2, 3).

Дані, що відображають стан метаболізму основного білка кістково-хрящової тканини — колагену, свідчать про позитивний ефект застосування препарату Хондроїтин Комплекс.

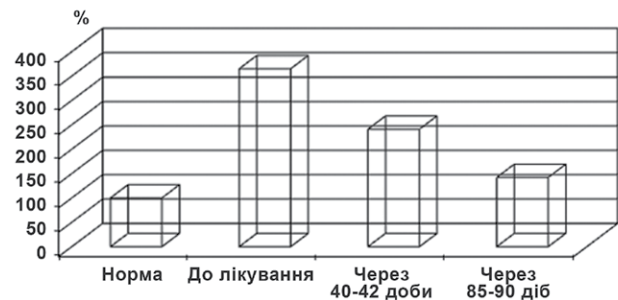
Показники загальної активності ферменту лужної фосфатази, що відображають остеобластичну активність, до початку лікування дещо знижені відносно норми і становили  $1,09 \pm 0,10$  мкмоль/л·год при нормі  $1,28 \pm 0,10$  мкмоль/л·г, а у відсотковому співвідношенні — 86% (табл. 1, рис. 4).

Більш виражені зміни цього ферменту спостерігаються в кістковому ізоферменті. Зниження цього ізоферменту становило 73% відносно норми, а в абсолютних показниках —  $0,31 \pm 0,02$  мкмоль/л·год при нормі  $0,41 \pm 0,02$  мкмоль/л·год. На 40-42-у добу від початку лікування загальна активність ЛФ залишається на тому ж рівні, що й до лікування, а активність кісткового ізоферменту зростає з 73 до 85% відносно норми. Через 85-90 діб від початку лікування загальна активність ЛФ і кісткового ізоферменту сягає майже нормальних величин і становить відповідно 92 і 93% (табл. 1, рис. 4, 5). Показники активності ЛФ та її кісткового

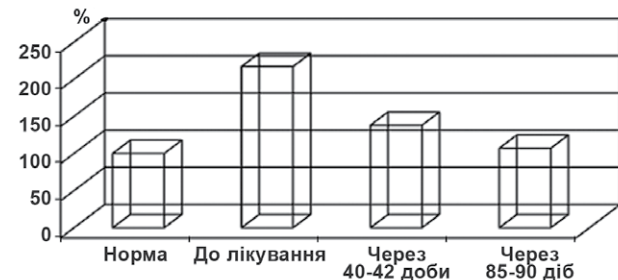
**Таблиця 1. Біохімічні показники сироватки крові хворих на остеоартроз III стадії (основна група, n=44)**

Терміни	Досліджувані показники					ЛФ, ммоль/л·год	
	Колагеназа, мкмоль/л·год	ВГП, мкмоль/л	БЗГП, мкмоль/л	ГАГ, г/л	загальна		
					кісткова	кісткова	
До лікування	$12,32 \pm 0,17$ $p < 0,05^*$ $p < 0,0^{**}$	$12,61 \pm 0,26$ $p < 0,01^*$ $p < 0,001^{**}$	$6,43 \pm 0,09$ $p < 0,01^*$ $p < 0,01^{**}$	$0,07 \pm 0,001$ $p < 0,05^*$ $p > 0,05^{**}$	$1,09 \pm 0,10$ $p < 0,01^*$ $p < 0,01^{**}$	$0,31 \pm 0,02$ $p > 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$	
Через 40-42 доби	$7,19 \pm 0,23$ $p < 0,01^*$ $p < 0,01^{**}$	$7,59 \pm 0,09$ $p < 0,01^*$ $p < 0,001^{**}$	$8,94 \pm 0,09$ $p < 0,05^*$ $p < 0,01^{**}$	$0,046 \pm 0,001$ $p < 0,01^*$ $p < 0,01^{**}$	$1,11 \pm 0,03$ $p < 0,01^*$ $p < 0,001^{**}$	$0,34 \pm 0,01$ $p < 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$	
Через 85-90 діб	$4,54 \pm 0,11$ $p < 0,001^*$ $p < 0,01^{**}$	$6,07 \pm 0,11$ $p < 0,05^*$ $p > 0,05^{**}$	$11,07 \pm 0,64$ $p < 0,05^*$ $p < 0,01^{**}$	$0,034 \pm 0,001$ $p < 0,01^*$ $p < 0,001^{**}$	$1,15 \pm 0,04$ $p < 0,05^*$ $p < 0,001^{**}$	$0,38 \pm 0,01$ $p < 0,001^*$ $p < 0,05^{**}$	
Норма	$3,14 \pm 0,04$	$5,75 \pm 0,21$	$11,90 \pm 0,29$	$0,031 \pm 0,003$	$1,28 \pm 0,10$	$0,41 \pm 0,02$	

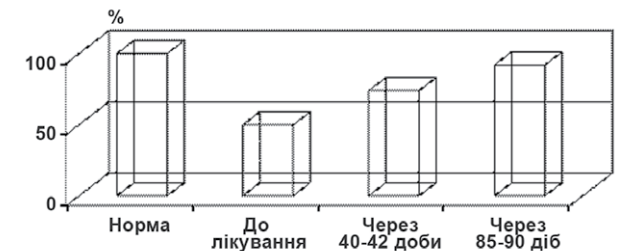
Примітки. \*Відносно норми. \*\*Відносно контрольної групи.



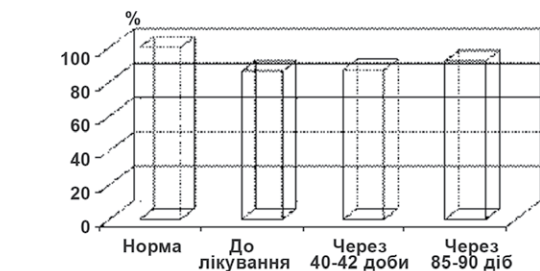
**Рис. 1. Активність колагенази сироватки крові хворих на остеоартроз**



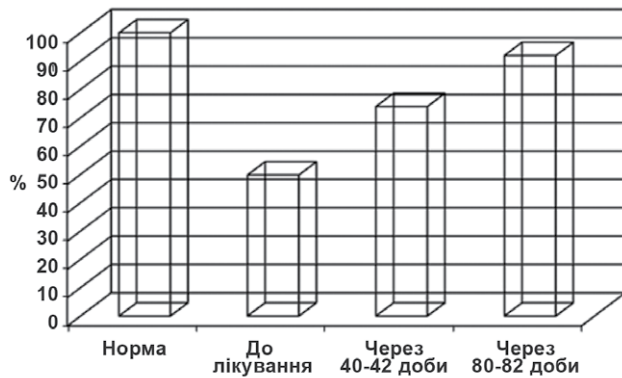
**Рис. 2. Концентрація вільного гідроксипроліну сироватки крові хворих на остеоартроз**



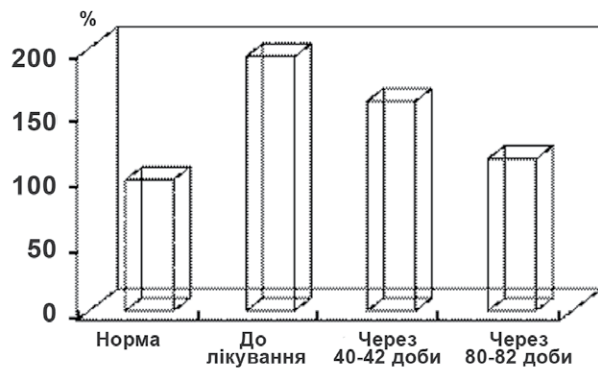
**Рис. 3. Вміст білковозв'язаного гідроксипроліну сироватки крові хворих на остеоартроз**



**Рис. 4. Активність ферменту лужної фосфатази сироватки крові хворих на остеоартроз**



**Рис. 5. Активність кісткового ізоферменту ЛФ у сироватці крові хворих на остеоартроз**



**Рис. 6. Концентрація ГАГ сироватки крові хворих на остеоартроз**

ізоферменту на 40-42-у і 85-90-у добу від початку лікування відображають, що остеобластична активність у хворих на ОА стабілізується під дією досліджуваного препарату.

Аналіз даних, отриманих при дослідженні концентрації ГАГ до початку лікування, показав, що їх уміст зростає майже вдвічі відносно норми й сягає  $0,07 \pm 0,001$  г/л при нормі  $0,031 \pm 0,003$  г/л. На 40-42-у добу їх концентрація знижується до 160% відносно норми, а на 85-90-у добу вже сягає нормальних величин (табл. 1, рис. 6).

Дані, отримані під час обстеження хворих контрольної групи, показали, що всі показники в усі терміни спостереження залишаються без особливих змін порівняно з початковими показниками до лікування. Це свідчить про те, що

**Таблиця 2. Біохімічні показники сироватки крові хворих на остеоартроз III стадії (контрольна група, n=36)**

Термін	Досліджувані показники					ЛФ, ммоль/л-год	
	Колагеназа, мкмоль/л-год	ВГП, мкмоль/л	БЗГП, мкмоль/л	ГАГ, г/л	ЛФ, ммоль/л-год		
					загальна	кісткова	
До лікування	$10,82 \pm 0,56$ $p < 0,001^*$	$12,94 \pm 0,50$ $p < 0,001^*$	$6,02 \pm 0,10$ $p < 0,01^*$	$0,059 \pm 0,001$ $p < 0,01^*$	$1,13 \pm 0,01$ $p < 0,05^*$	$0,37 \pm 0,06$ $p < 0,01^*$	
Через 40-42 доби	$11,65 \pm 0,10$ $p < 0,05^*$	$11,03 \pm 0,10$ $p > 0,05^*$	$6,92 \pm 0,12$ $p < 0,01^*$	$0,068 \pm 0,001$ $p < 0,01^*$	$1,13 \pm 0,02$ $p < 0,05^*$	$0,35 \pm 0,01$ $p < 0,01^*$	
Через 85-90 діб	$11,94 \pm 0,10$ $p < 0,01^*$	$11,14 \pm 0,12$ $p < 0,01^*$	$7,60 \pm 0,10$ $p < 0,01^*$	$0,056 \pm 0,001$ $p < 0,001^*$	$1,16 \pm 0,01$ $p > 0,05^*$	$0,39 \pm 0,03$ $p < 0,05^*$	
Норма	$3,14 \pm 0,04$	$5,75 \pm 0,21$	$11,90 \pm 0,29$	$0,031 \pm 0,003$	$1,28 \pm 0,10$	$0,41 \pm 0,02$	

Примітка. \*Відносно норми.

**Таблиця 3. Біохімічні показники в тканинах хворих на остеоартроз III стадії**

Показники	Контрольна група (n=32)	Основна група (n=38)	Норма
ГАГ, мкг/мг сухої речовини	$1,48 \pm 0,10$ $p < 0,001^*$	$1,82 \pm 0,10$ , $p < 0,01^*$ $p < 0,01^{**}$	$3,64 \pm 0,12$
Колаген, мкг/г сухої речовини	$0,94 \pm 0,03$ $p < 0,01^*$	$1,68 \pm 0,04$ $p < 0,01^*$ $p < 0,01^{**}$	$4,90 \pm 0,20$

Примітка. \*Відносно норми. \*\*Відносно контрольної групи.

патологічний процес продовжує прогресувати й метаболічні процеси, які відбуваються в хрящовій тканині, залишаються за межами нормальних величин (табл. 2).

Завдяки даним, які отримані при дослідженні хрящової тканини, було виявлено, що препарат Хондроїтин Комплекс сприяє стабілізації метаболічних порушень у сполучній тканині, які призводять до розвитку патології — остеоартрозу (табл. 3).

У групі хворих, яким було призначено препарат Хондроїтин Комплекс протягом 3 місяців, ці зміни менш виражені. Так, уміст колагену становив  $1,68 \pm 0,04$  мкг/мг сухої речовини, тоді як показник у хворих, які не отримували препарат Хондроїтин Комплекс, —  $0,94 \pm 0,03$  мкг/мг сухої речовини. Аналогічні зміни було відстежено і в показниках глікозаміногліканів. Уміст ГАГ у тканинах хворих, які отримували препарат, становив  $1,82 \pm 0,10$ , а у хворих, які не приймали препарат, —  $1,48 \pm 0,10$  мкг/мг сухої речовини.

Аналіз отриманих даних при динамічному дослідженні хворих на ОА показує, що розвиток патологічного процесу відбувається на тлі метаболічних порушень, які становлять органічну основу кістково-хрящової тканини. Це підтверджують біохімічні показники, отримані при дослідженні біохімічних маркерів синтезу й резорбції кісткової тканини, такі як фракції гідроксипроліну, активність одного з ключових ферментів у метаболізмі основного білка кістково-хрящової тканини — колагену, а також концентрації ГАГ, які визначають біомеханічні та фізіологічні властивості кістково-хрящової тканини.

Так, активність колагенази у хворих на ОА зростає більше ніж у 3,5 рази порівняно з нормою. Аналогічні відхилення спостерігаються і в обміні метаболітів колагену. Ще більш виражені зміни виявляються у вмісті ГАГ. Слід відзначити і відхилення від нормальних величин в активності лужної фосфатази, особливо її кісткового ізоферменту.

Після лікування препаратом Хондроїтин Комплекс усі досліджувані показники стабілізуються, але все ще залишаються завищеними відносно норми. Так, активність колагенази знижується від 365% (на початку лікування відносно норми) до 142% (на 85-90-у добу). Ще більш вираженими

є зміни в метаболітах основних компонентів органічної основи кістково-хрящової тканини. Так, якщо вміст вільного гідроксипроліну перевищував норму більше ніж удвічі, то на 85-90-у добу даний показник знижується до нормальних величин. При цьому білковозв'язаний гідроксипролін зростає майже вдвічі і на 85-90-у добу сягає нормальних величин.

Відповідні зміни було відмічені й у вмісті ГАГ.

Загальна активність ЛФ наближається до норми, але при цьому все ще залишається високою активність її кісткового ізоферменту, хоча її актив-

ність знижується до 195% на 85-90-у добу порівняно з початковими показниками активності цього ферменту до лікування.

### Висновки

Таким чином, застосування препарату Хондроїтин Комплекс у лікуванні хворих на ОА сприяє стабілізації всіх біохімічних показників, що відображають метаболічні процеси основних органічних компонентів кістково-хрящової тканини. Це підтверджують показники, отримані як при дослідженні сироватки крові хворих, так і хрящової тканини.

### Список використаної літератури

1. Камышкинов В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М.: Медпресс-информ, 2004. — 911 с.
2. Корж Н.А., Дедух Н.В., Горидова Л.Д., Маколинец В.И. Остеоартроз: новые подходы к лечению // Літопис травматології та ортопедії. — 1999. — С. 42-43.
3. Кляцкин С.А., Лифшиц Р.И. Методика определения гликозаминогликанов орцеиновым методом в крови больных // Лаб. дело. — 1989. — № 10. — С. 51-53.
4. Шишкин В.И., Кудрявцева Г.В., Солдатов Д.Г. Биохимические аспекты хондромодулирующей терапии остеоартроза. — Санкт-Петербург: ВВМ, 2006. — 36 с.
5. Яременко О.Б. Сучасна медикаментозна терапія остеоартрозу // Укр. ревм. журн. — 2003. — № 3. — С. 24-31.
6. Bruyere O., Reginster J.Y. Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis // Drugs Aging. — 2007. — Vol. 24 (7). — P. 573-80.
7. Frey S. Etude d'une methode d'exploration et du taux normal de l'hydroxyproline du serum // Biochem., Biophys. — 1965. — 3, № 2. — P. 446-450.
8. Garnero P., Marieres B., Gneguen A. et al. Cross-sectional Association of 10 Molecular Markers of Bone, Cortilage and Synovium with Disease Activity and Radiological Joint Damage in Patients with Hip Osteoarthritis: the ECHODIAH Cohort // The Journal of Rheumatology. — 2005. — Vol. 32, № 4. — P. 697-703.
9. Lindy S., Halme J. Collagenolytic activity in rheumatoid synovial tissue // Clin. Chim. Acta. — 1973. — Vol. 47, № 2. — P. 153-157.
10. Nakajima A., Nakagawa K., Aoki Y., Sonobe M., Shibata Y., Yamazaki M., Murakami M. Changes in synovial fluid biochemical markers following arthroscopic surgery in patients with knee osteoarthritis // Rheumatol. Int. — 2013. — Jan; 33 (1). — P. 209-14.
11. Stegemann H.J. A simple procedure for the determination of hydroxyproline in urine and and bone // Biochem. Med. — 1952. — Vol. 3, № 1. — P. 23-30.
12. Sakayama K., Sugawara Y., Kidani T. Giant cell tumour of the hamate treated successfully by acrylic cementation: a case report // J. Hand. Surg. Eur. — 2008. — Vol. 33 (6). — P. 803-805.
13. Vallières M., du Souich P. Modulation of inflammation by chondroitin sulfate // Osteoarthritis Cartilage. — 2010, Jun; 18 Suppl 1. — S. 1-6.
14. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule // Inflammopharmacology. — 2011, Dec. — Vol. 19 (6). — P. 299-306.
15. Volpi N. About oral absorption and human pharmacokinetics of chondroitin sulfate // Osteoarthritis Cartilage. — 2010, Aug. — Vol. 18 (8). — P. 1104-1105.

Надійшла до редакції 06.08.2015

### ROLE OF CARTILAGE PROTECTOR CHONDROITIN COMPLEX IN THE TREATMENT OF KNEE JOINT OSTEOARTHRITIS

G.A. Protsenko

#### Summary

The aim of the study was an objective assessment of complex chondromodeling, chondroprotective and anti-inflammatory effect of the drug Chondroitin Complex as a basic drug in the treatment of osteoarthritis of the knee. Chondroitin Complex use in the treatment of patients with osteoarthritis helps to stabilize all biochemical parameters that reflect the metabolic processes of basic organic component of bone and cartilage. This is confirmed by data obtained both of blood serum and cartilage tissue of patients.

**Keywords:** osteoarthritis, knee, collagenase, hydroxyproline, efficiency, safety, Chondroitin Complex.