

**Патофизиологија коштаних
обољења и системске болести
везивног ткива**

Циљеви учења

- да се студенти укратко подсети основних физиолошких функција локомоторног система
- да студенти науче узроке и механизам настанка најважнијих коштаних обољења
- да студенти науче узроке и механизам настанка запаљенских реуматских болести

Садржај предавања

- увод (структура и функција кости и зглобова)
- метаболичке болести костију (остеопороза
остеомалација)
- остеоартритис
- запаљење коштаног ткива (остеомијелитис)
- нарастање прелома костију
- запаљенске реуматске болести:
 - системски еритемски лупус
 - реуматоидни артритис
 - системска склероза
 - сјегренов синдром
 - серонегативне артропатије

Системске болести везивног ткива

Системске болести везивног ткива се још називају:

- ✓ Системске аутоимунске болести
 - ✓ Реуматске болести
 - ✓ Колагенозе “collagen-vascular diseases”
- ✓ Ове болести карактерише **бол** и **запаљење** зглобова и везивног ткива

Етиопатогенеза:

- ✓ Имуни одговор је усмерен према антигенима сопствених ткива/органа

Системске болести везивног ткива

- ✓ Реуматоидни артритис
- ✓ Системски еритемски лупус
- ✓ Системска склероза
- ✓ Сјогренов (Sjögren) синдром
- ✓ Серонегативне артропатије

РЕУМАТОИДНИ АРТРИТИС

- **системска аутоимунска болест која**
предоминантно захвата зглобове
- **запаљенска болест зглобова**
- процес започиње у **синовијалној мембрани**
- касније захвата зглобну хрскавицу, зглобну капсулу, лигаменте, тетиве и кост

Реуматоидни артритис

- **генетска предиспозиција (HLA-DR4, DR1) и фактори спољне средине (бактерије, вируси, пушење) доводе до појаве РА**
- **патогенеза РА - у синовијалној мембрани зглоба, долази до реакције између антигена и ћелија имунског система**
- **развија се хронично запаљење**
- **крајњи исход је стварање тзв. гранулационог ткива и трајно оштећење зглоба**

Реуматоидни артритис -имунопатогенеза-

У имунопатогенези реуматоидног артритиса централно место заузимају **Т лимфоцити, макрофаги и TNF- α** , мада се у последње време све више указује на значај В лимфоцита за настанак ове болести.

Све ове ефекторске ћелије активирају се на присуство, до сада непознатог, аутоантигена експримираног у зглобовима. Поједине студије указују на улогу читавог низа потенцијалних аутоантигена (**колагена тип 2, филамина А, Hsgr39, енолазе...**) важних за настанак реуматоидног артритиса.

Активирани макрофаги продукују про-инфламаторне цитокине TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 и хемокине који омогућавају инфлукс неутрофила и лимфоцита у инфламирани зглоб. CD4+Th1 лимфоцити продукују IFN- γ којим додатно активирају макрофаге.

Под утицајем TNF- α и IL-1 активирају се **хондроцити** да продукују **матрикс металопротеиназе** које разарају ткиво, а **фибробласти** пролиферишу и облитеришу зглобну шупљину.

Про-инфламаторни цитокини подстичу и ангиогенезу у зглобу, јављају се венуле са високим ендотелом, високо специјализоване за „прихватање” лимфоцита из циркулације. На овим ендотелним ћелијама су експримирани бројни адхезивни молекули који омогућавају масовни инфлукс леукоцита. Као резултат насталог запаљења, у инфламираним зглобовима пацијената оболелих од реуматоидног артритиса присутна је тзв. „супа про-инфламаторних цитокина”, активирани макрофаги, Т и В лимфоцити, неутрофили.

Th17 лимфоцити, експримирају лиганд за рецептор активатор NF- κ B (RANKL) који везује свој рецептор (RANK) и активира остеокласте да разарају кост и узрокују трајног оштећења зглоба

Налаз аутоантитела специфичних за аминокиселину цитрулин (*anti-CCP antitela*) која су у високом титру уочена код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса (нарочито код пацијената са прогресивним обликом болести), као и системска болест која се среће код серопозитивних (RF+) пацијената, указују на значај активације В лимфоцита за настанак и прогресију реуматоидног артритиса.

Развој реуматоидног артритиса

од раног РА до развоја
деформитета и инвалидности

Реуматодни артритис превасходно захвата зглобове, али има и системске манифестације

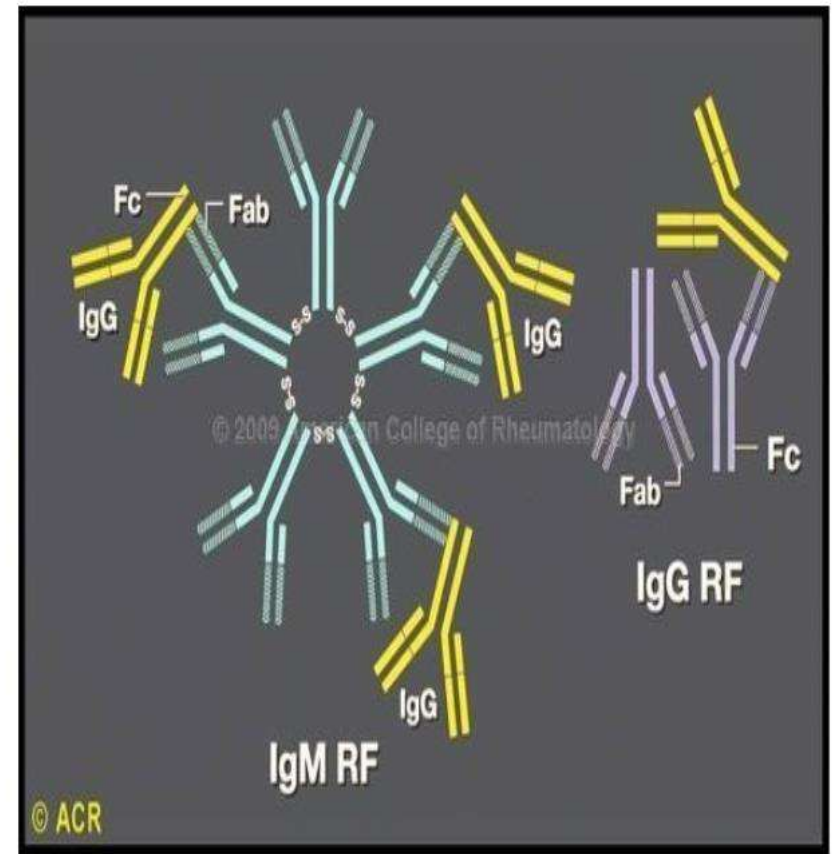
- реуматоидни артритис почиње **постепено**, са спорим развојем који траје недељама па и месецима
- **општи симптоми запаљенске болести**: губитак апетита, повишена телесна температура, повишена СЕ, повишен ЦРП
- **ванзглобне манифестације**: реуматоидни чворићи, срчане и плућне тегобе и др.

Клиничке манифестације реуматоидног артритиса

- оток зглоба
- поремећај функције зглоба
- бол
- симетрично запаљење ситних зглобова шака, ручја, лакта, колена
- деформитети зглобова, ограничење покрета, инвалидност

Реуматоидни фактор

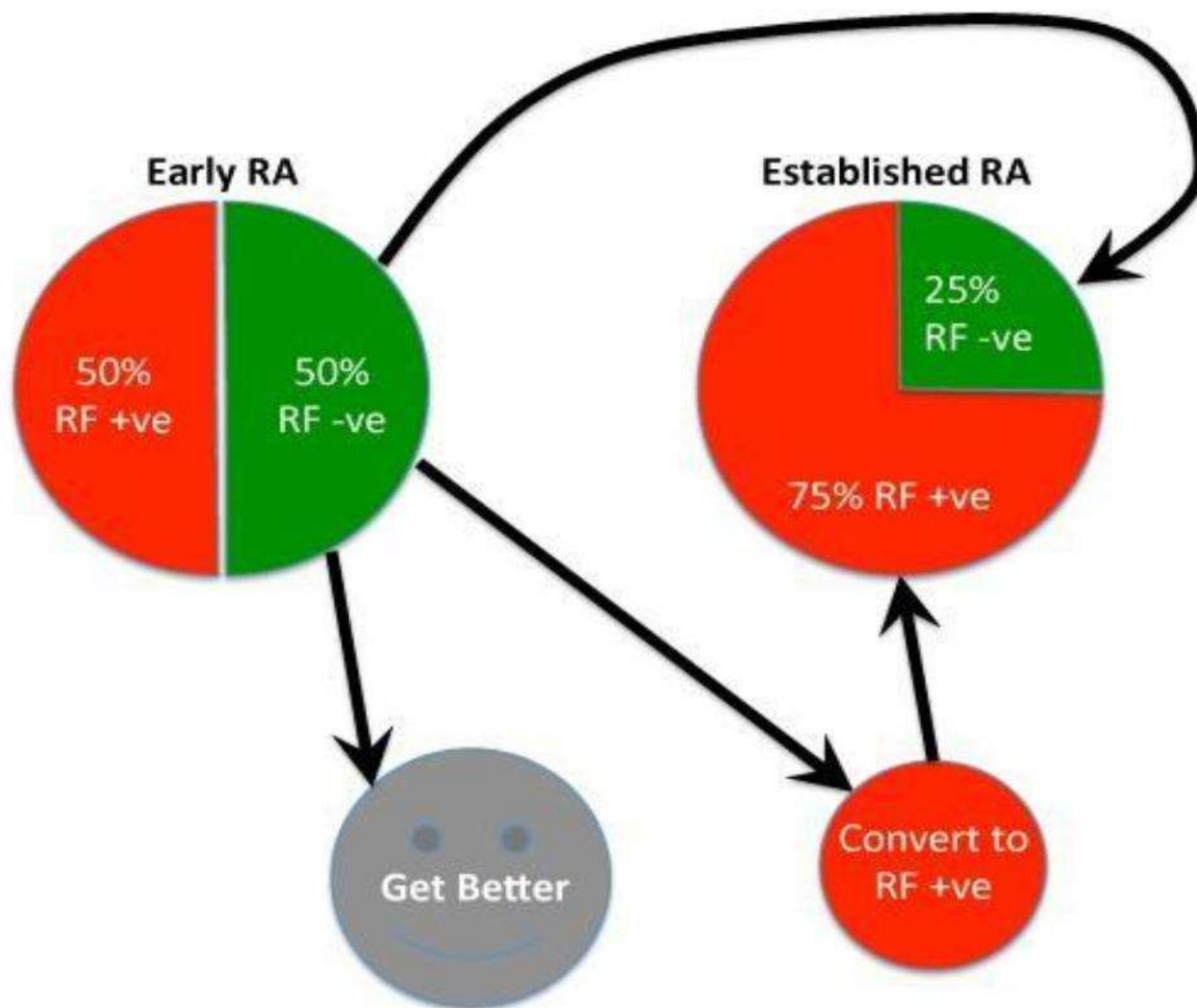
- Реуматоидни фактор (РФ) је аутоантитело према Fc фрагменту IgG
- Најчешће се одређује РФ класе IgM, али РФ могу бити класе IgG, IgE и IgA
- РФ је присутан у многим реуматским и нереуматским болестима



Реуматоидни фактор

- Кориштан тест за дијагнозу реуматоидног артритиса
 - 70-80% болесника са РА има детектабилан РФ, док је 15-20% болесника са РА РФ негативно посебно у раним фазама болести
 - 2-10% здравих особа, као и болесници са другим системским реуматским болестима РФ позитивни
 - Повезаност виших концентрације РФ са тежим облицима болести, екстраартикуларним манифестацијама и лошом прогнозом болести

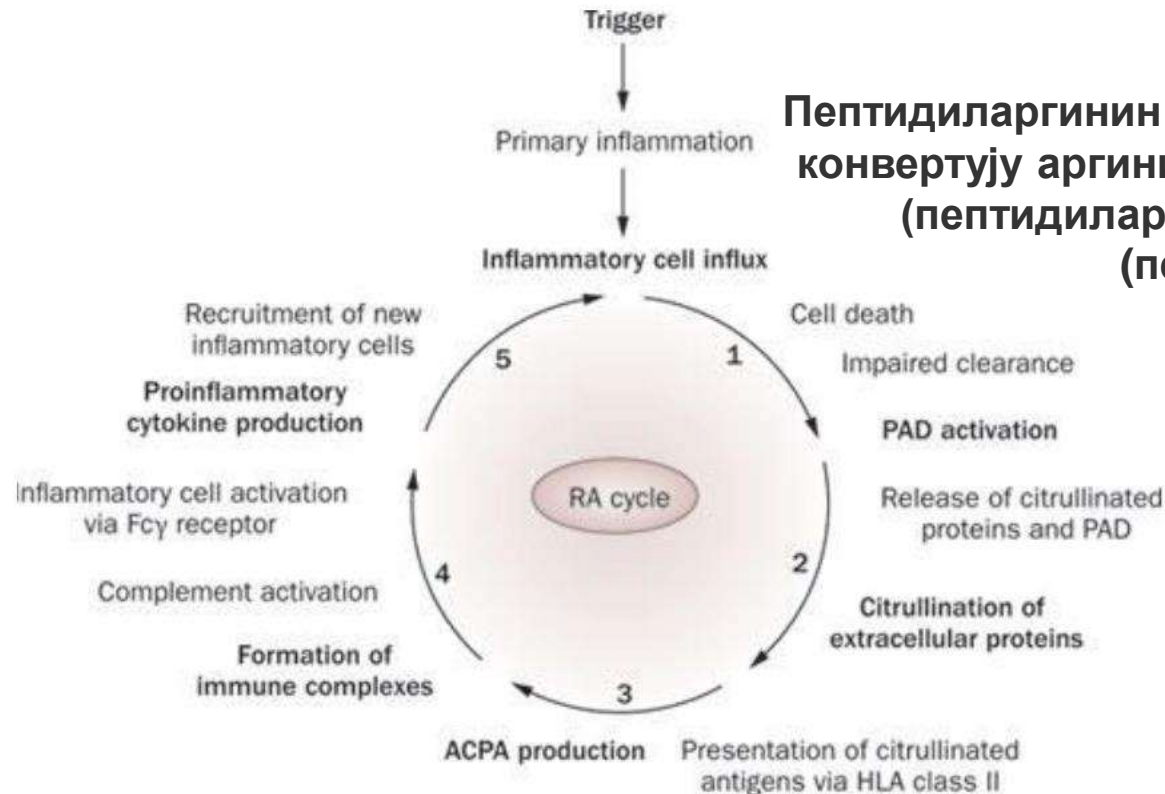
Реуматонидни фактор



Антитела према цитрулинираним пептидима (*anti-CCP antitela*)

- *anti-CCP antitela* су управљена према цитрулинским резидуама које настају у посттранслационим модификацијама аргинина (*anti-keratin antitela* (АКА), *anti-filagrin antitela* (АФА), *anti-perinuklearni faktor* (APF)...))
- присутна код болесника са реуматодним артритисом, сензитивност 30% до 60% и специфичност 95% до 98%
- висока специфичност и присутност у раној фази реуматоидног артритиса, када указују на бржи развој оштећења захваћених зглобова
- могу бити присутна и неколико година пре почетка РА
- негативан резултат теста не искључује дијагнозу РА

Улога цитрулинираних протеина у патогенези РА



van Venrooij, W. J. *et al.* (2011) Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future *Nat. Rev. Rheumatol.* doi:10.1038/nrrheum.2011.76

Реуматоидни артритис - терапија

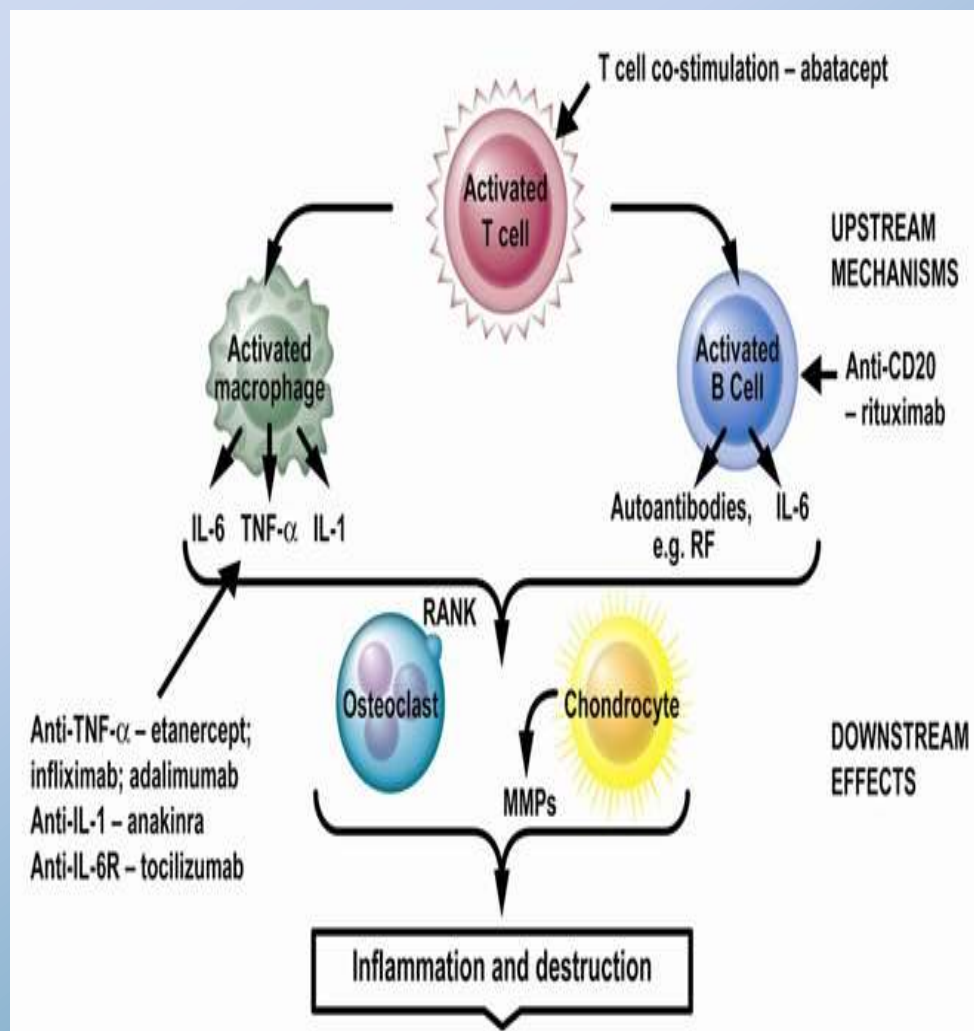
-Стандардна терапија: MTX

(Metotrexat), Pronison, NSAID

-Физикална терапија

-У последње време се експериментално, али и клинички примењује тзв. „**биолошка терапија**” која подразумева примену антитела усмерених против проинфламаторних цитокина или молекула селективно експримираних на ефекторским ћелијама важних у имунопатогенези реуматоидног артритиса.

Иако су први резултати примене „биолошке терапије” охрабрујући, овај терапијски приступ захтева посебан опрез како код избора лека, дозе, нежељених ефеката, тако и због могућег ефекта наглог прекида терапије (rebound effect)



Терапија реуматоидног артритиса

Adalimumab је хумано моноклонско антитело које специфично везује цитокин TNF- α и користи се у терапији реуматоидног артритиса

За терапију РА коришћење је одобрено још 2001. године

СИСТЕМСКИ ЕРИТЕМСКИ ЛУПУС

- Системски еритемски лупус (SLE) је аутоимунска болест коју карактерише захваћеност више органских система и серолошким налазом многобројних аутоантитела од којих нека учествују у имунски посредованом оштећењу ткива

Системски еритемски лупус (SLE)

- Аутоимунска, мултисистемска болест
- 9 према 1; жене према мушкарцима
- Најчешће се јавља између 15-25 године
- Депоневање имунских комплекса
- Фотосензитивне ерупције на кожи, серозитис, пнеумонитис, миокардитис, нефритис, промене у централном нервном систему

Значај вирусне инфекције у настанку системског лупуса

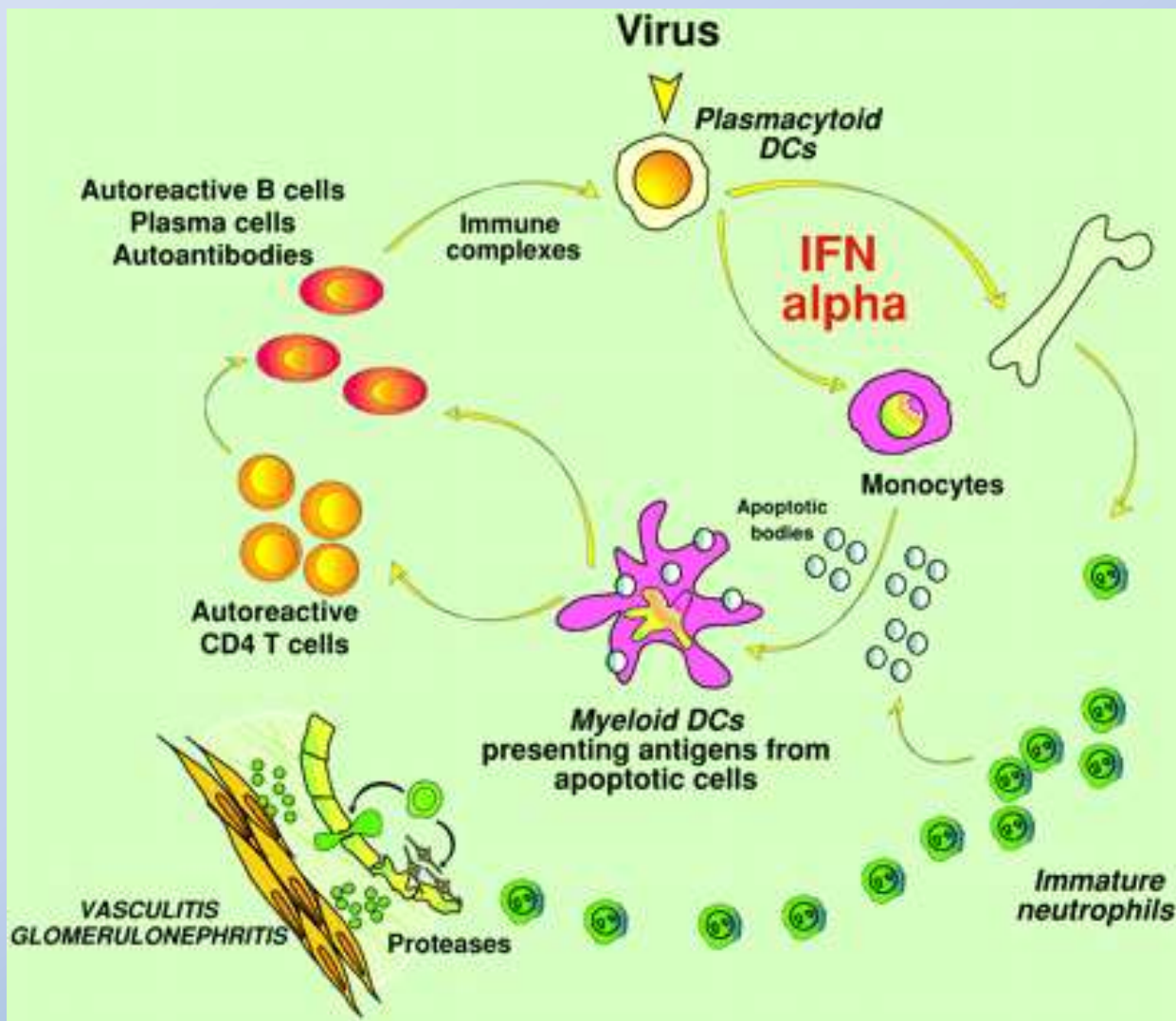
- Постоји хипотеза која указује на значај (за сада непознате) вирусне инфекције у настанку системског лупуса.

Вирус препознаје **плазмацитоидне дендритичне ћелије**, активира их да продукују IFN- α под чијим утицајем се у костној сржи убрзано синтетишу полиморфонуклеари и мобилишу се незреле форме неутрофила.

Уз то, **мијелоидне дендритичне ћелије** препознају аутоантигене из апоптотичних телашаца, обрађују их и презентују аутореактивним В и Т лимфоцитима. Аутореактивни В лимфоцити продукују аутоантитела која се везују за аутоантигене формирајући имунске комплексе.

Хемокини на место инфламације привлаче леукоците „мобилисане“ из костне сржи.

Значај вирусне инфекције у настанку системског еритемског лупуса



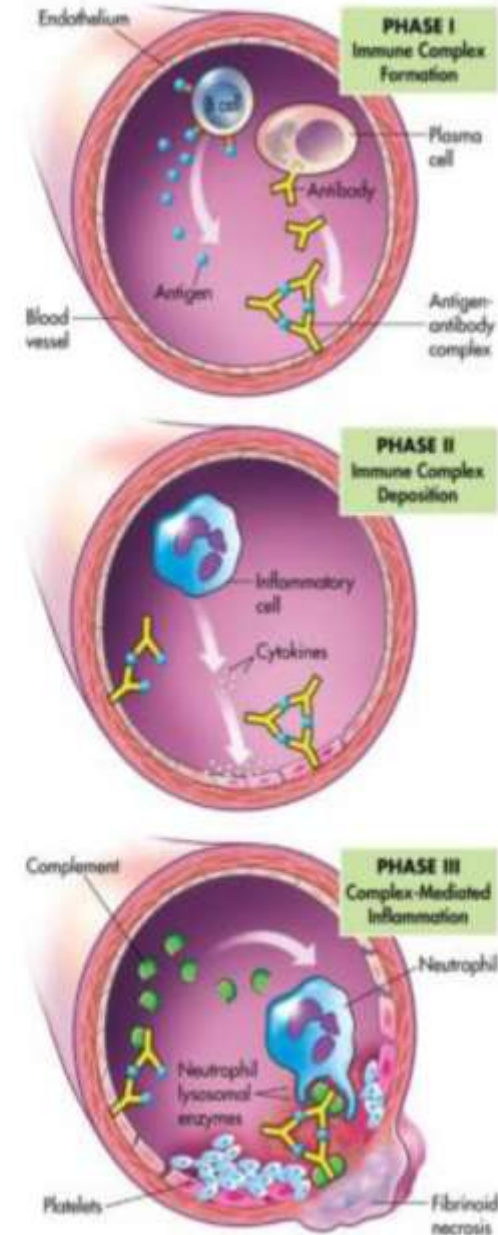
Системски еритемски лупус

имунопатогенеза

- У имунопатогенези системског лупуса централно место заузима присуство анти-нуклеарних антитела, формирање и депозиција имунских комплекса.
- Механизми другог и трећег типа преосетљивости најодговорнији су за патолошке промене у системског лупусу. Аутоантигене препознају аутореактивни В лимфоцити, презентују антигене Т лимфоцитима, пролиферишу, „мењају класе“ антитела. Аутоантитела препознају аутоантигене и формирају имунске комплексе. Имуни комплекси депонују се у зиду малих и средњих крвних судова, као и на местима филтрације (бубрег, синовија зглобова) активира се систем комплемента, а преко Fc рецептори мастоцити, неутрофили, макрофаги.
- Присуство бројних анти-нуклеарних антитела указује на **неспецифичну поликлоналну активацију В лимфоцита**. Аутоантитела су усмерена углавном против молекула одговорних за транскрипцију и транслацију и показују све већи афинитет како болест напредује што указује на перзистентно присуство антигена. Поједине студије указују да је **нуклеозом**, који садржи ДНК и хистоне, прва и „главна“ мета аутоантитела која се по мишљењу бројних аутора стварају неколико година пре појаве првих симптома.

III тип преосетљивости

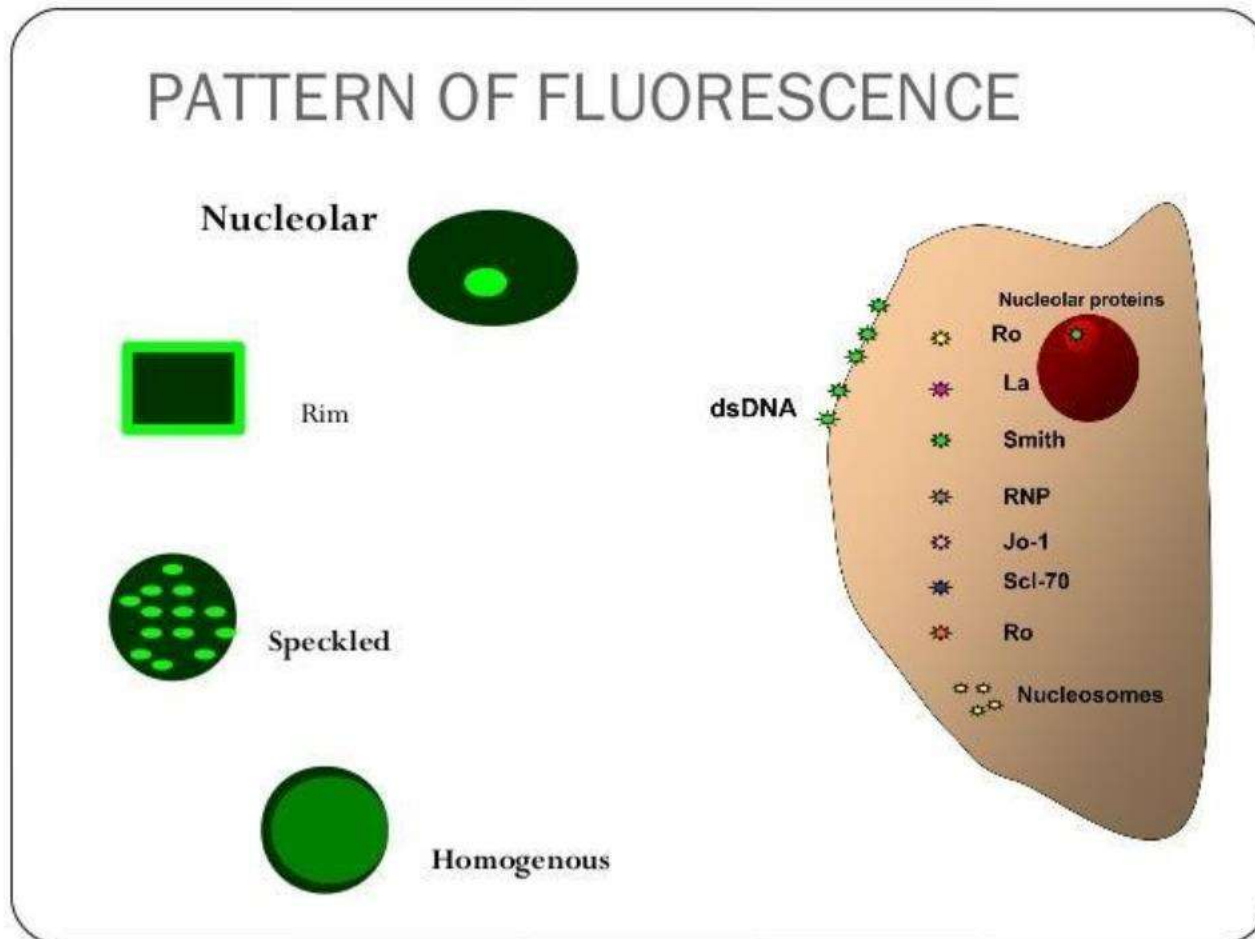
- Имунски комплекси (IC) садрже **катјонске антигене** који се везују за негативно наелектрисане компоненте базалне мембране крвних судова и гломерула бубрега.
- ↑ IC активирају **мастоците и базофиле**, ослобађање вазоактивни медијатора, пермеабилност крвних судова и таложење IC.
- IC, преко Fc рецептора, **активирају систем комплемента и неутрофиле и макрофаге**. Ове ћелије продукују про-инфламаторне цитокине и хемокине и настаје запаљење и оштећење ткива. Ослобађање **слободних кисеоничних радикала, лизозомалних ензима и хемотактичних супстанци** из перманентно активираних ћелија узрокује оштећење зидова крвних судова, следствена агрегација тромбоцита, и ткива.
- Масовна депозиција IC** и њихово неуклањање, може узроковати облитерацију и обструкцију лумена крвног суда, што резултира исхемијом ткива и органа.



Антинуклеарна антитела (ANA)

- Антинуклеарна антитела (ANA) су управљена према различитим нуклеарним антигенима која се могу детектовати у серуму болесника са реуматским и нереуматским болестима, као и код здравих особа
- Детекција и карактеризација ANA- индиректна имунофлуоресценција (IF), ензимски имуноесеј (ELISA), имуноблот
- Имунофлуоресцентна микроскопија на хуманој епителијалној ћелијској линији (HEp-2) се користи за иницијални скрининг
- Резултати теста-позитиван или негативан, титар

ANA- Типови једарне имунофлуоресценције

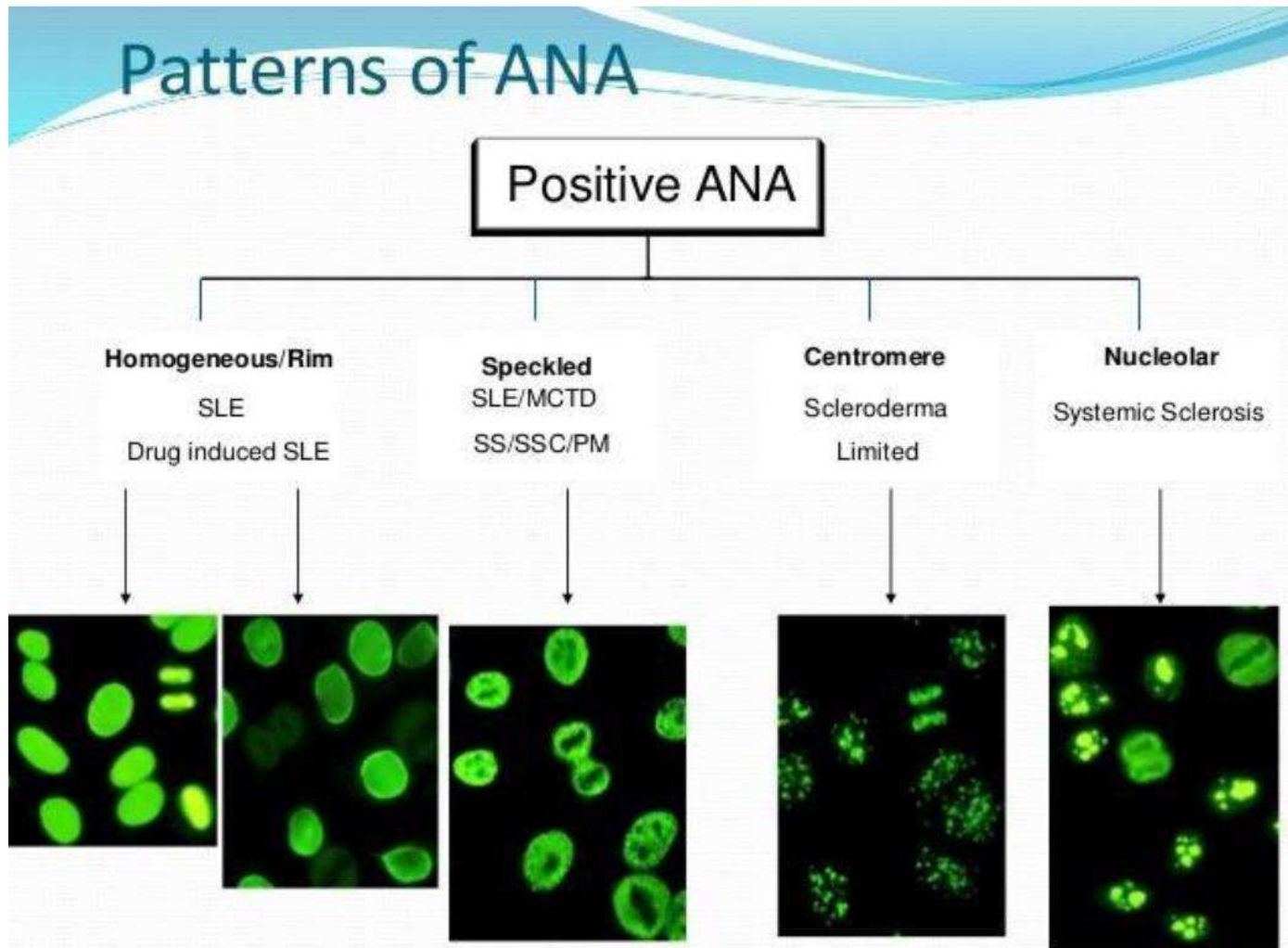


ANA- Типови једарне имунофлуоресценције

Tip fluorescencije jedra	Antigen odgovoran za tip fluorescencije
Homogeni	DNP, histoni, DNK
Ivični	dsDNK
Tačkasti	Sm (Smith), U1 RNP, SS-A(Ro), SS-B(La), Jo-1, Scl-70
Nukleolusni	PM-Scl, fibrilarin, U3RNP, RNK polimeraza I, NOR-90

АНТИГЕН/тип имунофлуоресценце	БОЛЕСТИ
ХОМОГЕНИ	
histoni	СЛЕ (50-80%) Лековима индуковани СЛЕ (95%) РА (15-50%)
ПЕРИФЕРНИ (ИВИЧНИ)	
dsDNA	СЛЕ (60-90%)
МРЉАСТИ (ТАЧКАСТИ)	
U1-nRNP	МБВТ (95-100%), СЛЕ (15-40%)
Scl-70	Системска склероза (дифузна форма) (25%-75%)
Sm	СЛЕ (5%-40%)
SS-A (Ro)	Sjögren-ов синдром (40%-95%) СЛЕ (20%-60%), неонатални лупус (100%)
SS-B (La)	Sjögren-ов синдром (40%-95%) СЛЕ (10-20%)
НУКЛЕОЛАРНИ	
Nukleolarna RNA, RNA polimeraza 1	Системска склероза-дифузна форма (4%)
PM-Scl (PM1)	Поли/дерматомиозитис (50-70%)
ЦЕНТРОМЕРНИ	
CENP	Системска склероза-ограничена форма (80-95%)

ANA- Типови једарне имунофлуоресценције



Системски еритемски лупус (SLE)

- **Специфична аутоантитела:**

- Према дволанчаној ДНК
- Према Sm антигену

- **Хематолошки поремећаји**

- Хемолитичка анемија
- Леукопенија
- Лимфопенија
- Тромбоцитопенија

ДИЈАГНОЗА SLE

■ Клиничка слика

Да би се поставила дијагноза системског еритемског лупуса неопходно је да се код пацијента уочи **најмање 4 од наведених симптома или знака:**

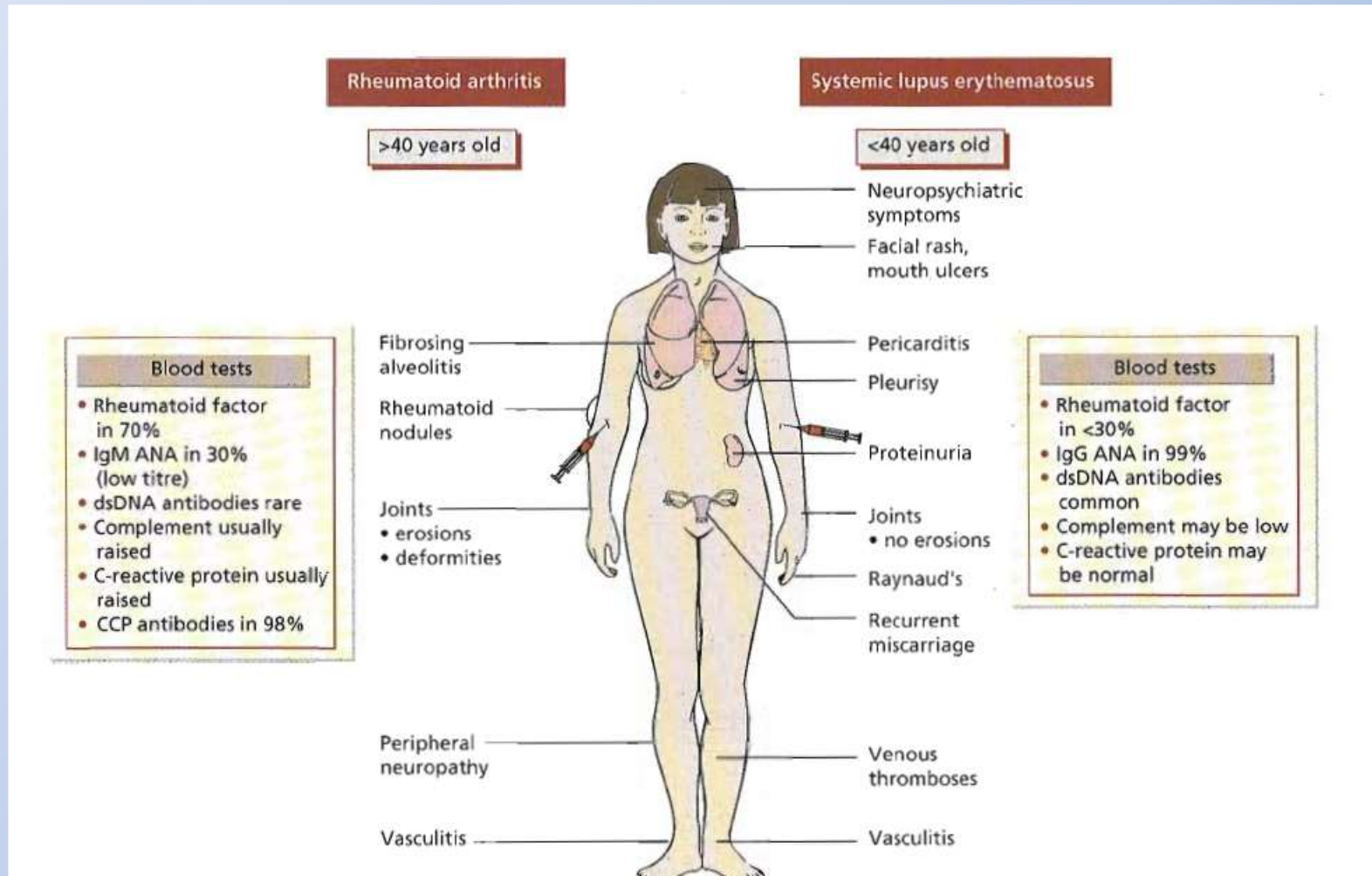
- Тачкасти раш на кожи
- Дискоидни раш на кожи
- Фотосензитивност
- Улцерације у усној дупљи
- Неерозовни артритис
- Серозитис (плеуритис/ перикардитис)
- Поремећај функције бубрега
- Поремећај функције ЦНС-а
- Хемолитичка анемија/ леукопенија/ лимфопенија/ тромбоцитопенија
- Антинуклеарна/ Anti-dsDNA/ антифосфолипидна/ антицитоплазматска антитела

Терапија SLE

Belimumab је хумано моноклонско антитело које специфично веује фактор активације Б лимфоцита (BAFF од енг. B-cell activating factor) и користи се у терапији системског еритемског лупуса.

За терапију SLE је одобрено 2011. године

Значајне разлике за дијагнозу реуматоидног артритиса и системског еритемског лупуса



СИСТЕМСКА СКЛЕРОЗА/ СКЛЕРОДЕРМА

- Склеродерма је једно од најтежих аутоимунских болести везивног ткива
- мултисистемска аутоимунска болест
- повећано таложење колагена у интерстицијуму малих артерија и везивном ткиву
- фиброза коже и других органа (плућа)

Класификациони критеријуми за системску склерозу

- **Главни критеријум**

1. Склеродактилија и склеродермне промене проксимално од метакарпофалангеалних (MCP) зглобова шака

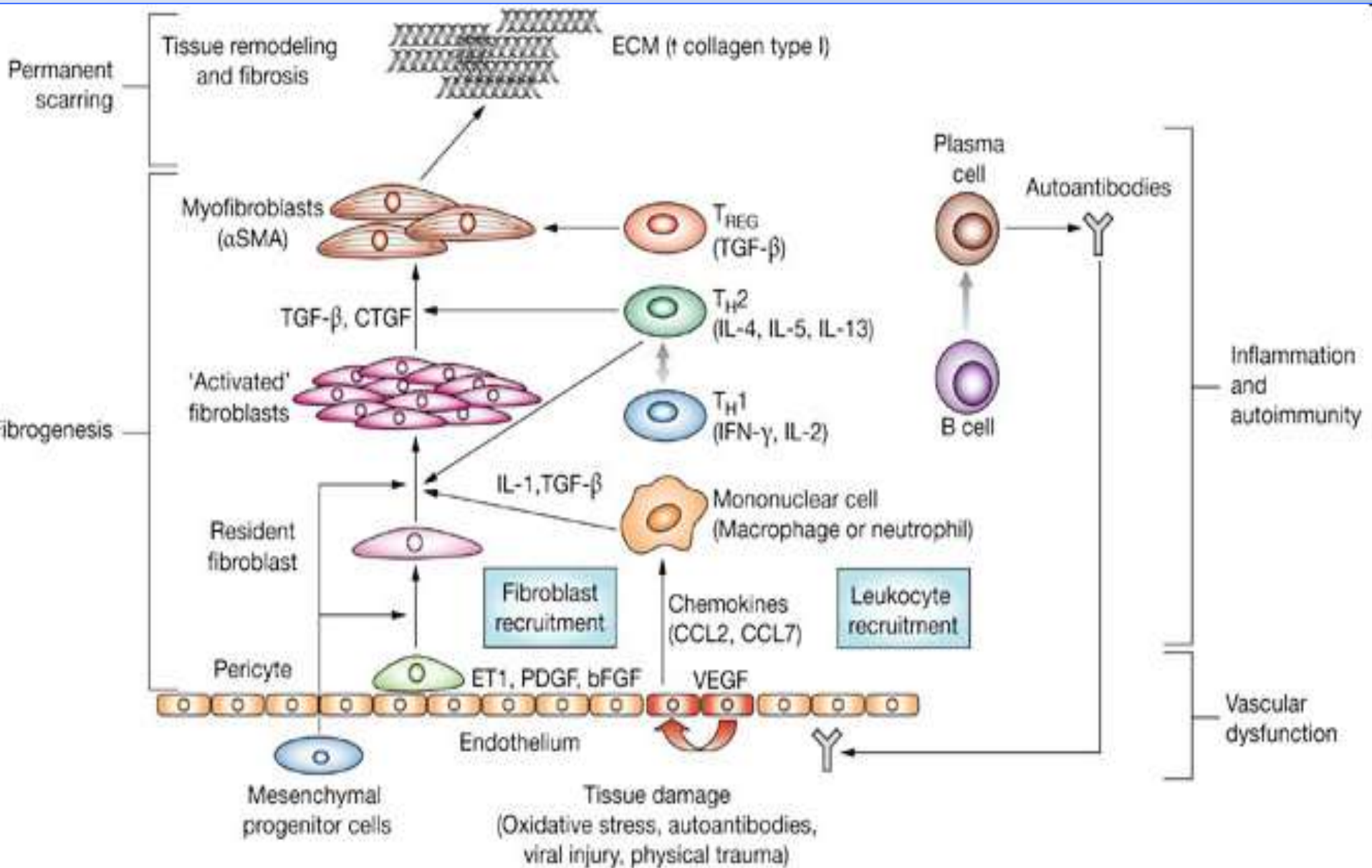
- **Споредни критеријуми**

1. Ранице или ожиљци на јагодицама прстију шака
2. Обострана базална плућна фиброза

Патогенеза системске склерозе

- ✓ У имунопатогенези склеродерме важну улогу имају **CD4+Th2** лимфоцити, **макрофаги** и **фибробласти**. Васкуларно оштећење (вируси, механичко оштећење, лекови) покреће развој СС. Након оштећења ендотела, на месту повреде су присутни леукоцити и ћелије које учествују у репарацији (ћелије мезенхималне лозе: перицити и резидентни фибробласти).
- ✓ Покреће се активација и пролиферација фибробласта услед цитокина (IL-1, TGF- β) које продукују макрофаги, CD4+Th2 лимфоцити. Уз то, аутореактивни В лимфоцити се такође активирају и продукују аутоантитела (антинуклеарна антитела, анти-центромерна антитела (локализована форма), антитела на топоизомеразу, anti Scl70 антитела (системска болест).
- ✓ Активирани фибробласти се под утицајем TGF- β и CTGF диференцирају у миофибробласте. Продукује се велика количина колагена тип 1 и 3 који се депонује у ткиву узроковајући фиброзу.
- **У кожи** се налазе инфилтрати меморијских CD4+ Т лимфоцита (Th1, Th2, Th17)

Патогенеза



Склеродерма

- Raynaud феномен
- Едем прстију и руку
- Задебљање коже
- ГИ тракт, плућа, бубрези, тиреоидна жлезда-фиброзне промене
- Артралгије
- Мишићна слабост

Склеродерма-лабораторија

- Дифузна форма склеродерма - anti-ScL-70
- Ограничена форма- антицентромерна антитела
- Повећана седиментација, анемија, ANA, хипергамаглобулинемија, RF

Склеродерма-клинички знаци

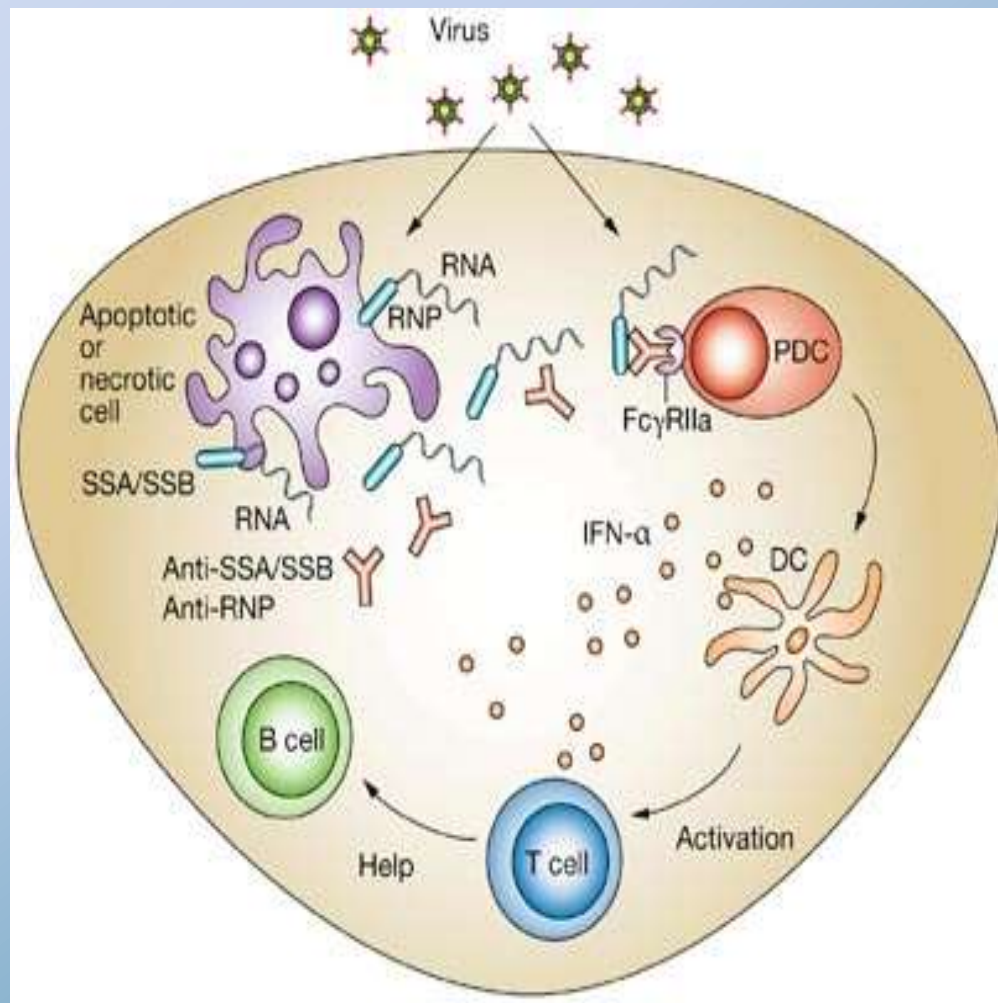
- Затегнута кожа, танке усне
- Инфламаторни процес у дермису и субкутаном ткиву
- Едем претходи епидермалној атрофији

Сјогренов синдром (СС)

- Имунски механизми у патогенези СС
- Деструкција екзокриних жлезда
- **Примарни**
 - *sicca синдром*- сузне и пљувачне жлезде
- **Секундарни**
 - *sicca комплекс*- повезан са другим болестима везивног ткива

Патогенеза

Вирус препознаје плазмацитоидне дендритичне ћелије, активирају се и продукују IFN- α који узрокује апоптозу епителних ћелија сузних и пљувачних жлезди. На апоптотским телашцима експримирани су Ro/SSA, La/SSB антигени и рибонуклеопротеин. Дендритичне ћелије преузимају апоптотска телашца и активирају CD4+Th1 лимфоците који активирају В лимфоците специфичне за SS/A, SS/B антигене и рибонуклеопротеин и продукују аутоантитела на ове антигене. Аутоантитела се везују за антигене, формирају имунске комплексе које Fc γ RIIa рецепторима препознају плазмацитоидне дендритичне ћелије и као одговор додатно продукују IFN- α што формира „зачарани круг”.



Дијагностички критеријуми за Сјогренов синдром

1. Симптоми сувоће очију
2. Симптоми сувоће уста
3. Позитиван Schirmer или Rose-Bengal тест
4. Патолошки налаз сцинтиграфије или сијалологије
5. Патохистологија биопсије пљувачних жлезда
6. Позитивна anti-Ro/SSA или anti-La/SSB антитела

Сјогренов синдром

- Увећање пљувачних жлезда
- Ксеростомија, сувоћа уста
- Тешкоће при жвакању хране, дисфагија, фисуре на језику и усницама, каријес
- Сувоћа очију, пецкање у очима
- keratoconjunctivitis sicca

СЕРОНЕГАТИВНЕ АРТРОПАТИЈЕ

- ✓ Хроничне болести непознате етиологије које карактерише: инфламација у пределу **кичме** (припоји мишића, паравертебрално најчешће), инфламација периферних зглобова (чешће унилатерално захваћени велики **зглобови**) и **одсуство реуматоидног фактора** у серуму.
- ✓ Постоји генетска предиспозиција за развој спондилоартропатија - HLA-B27 у 60-95% ових болесника

СЕРОНЕГАТИВНЕ АРТРОПАТИЈЕ

Анкилозирајући спондилитис

Бехтеревљева (Bechterew)

болест

Псоријазни артритис



Сакроилиитис

Рајтеров (Reiter)

синдром

Ентеропатски артритис

(улцерозни колитис, Кронова
болест)

СЕРОНЕГАТИВНЕ АРТРОПАТИЈЕ

- Чешће обољевају мушкарци, пре 40. године живота
- Одсуство реуматоидног фактора
- Запаљенски процес захвата пре свега припоје тетива, лигамената, зглобних капсула и фиброзне прстенове интервертебралних дискуса.
- Клиничке и радиолошке промене на кичменом стубу и сакроилијачним зглобовима (артритис сакроилијачних зглобова и спондилитис) и запаљење периферних зглобова
- Промене на другим органима: предњи увеитис, миокардитис, перикардитис, кожне промене)
- Одсуство реуматоидних чворића

Терапија анкилозирајућег спондилитиса

Secukinumab (Cosentyx) је хумано IgG1к антителио које везује IL-17A и користи се у терапији анкилозирајућег спондилитиса

Коришћење одобрено 2015. год. (за терапију АС од 2016. год.)

Ixekizumab (Taltz) хуманизовано IgG4 моноклонско антителио које специфично веује IL-17A и користи се у терапији анкилозирајућег спондилитиса.

Коришћење одобрено 2016. год. (за терапију АС од 2019. год.)

1. Taltz даје мање нежељених ефеката у односу на Cosentyx.
2. Cosentyx има бржи почетак дејства, али Taltz показује дужу ефикасност

Патофизиологија локомоторног система

ЛОКОМОТОРНИ ИЛИ МУСКУЛОСКЕЛЕТНИ СИСТЕМ

- **локомоторни систем** је **коштано-зглобно-мишићни систем** који омогућује промену положаја у простору и све остале вољне механичке покрете организма

Улоге коштаног система

- припоји мишића, тетива и лигамената
- стабилност и облик тела
- заштита виталних органа
- резервоар јона калцијума, фосфора, магнезијума
- хематопоеза
- кретање

Скелетни систем

- **206 (207)** костију у људском организму
- **осовински (аксијални) скелет:**
 - лобања,
 - кичмени стуб и
 - грудни кош
- **додатни (апендикуларни) скелет:**
 - горњи и доњи удови,
 - рамени појас и
 - карлични појас

Скелетни систем чине

- КОСТИ
- хрскавица

Кости се деле по облику

- Дуге
- Кратке
- Пљоснате
- Ирегуларне
- (сезамоидне)
- (пнеуматичне)

OBLIK I VELICINA KOSTI	FUNKCIJA	TIP VEZE
DUGE KOSTI 	Kosti udova, grade ruke i noge	Pokretna veza - zglobovi
KRATKE KOSTI 	Grade sake ,stopala i kicmeni stub	Pokretna veza –zglob i polupokretna veza -hrskavica
PLIOSNATE KOSTI 	Grade lobanju, karlicni pojas, grudni kos i rameni pojas.	Nepokretna veza-sav Polupokretna veza hrskavica

Коштано ткиво

- **коштане ћелије**

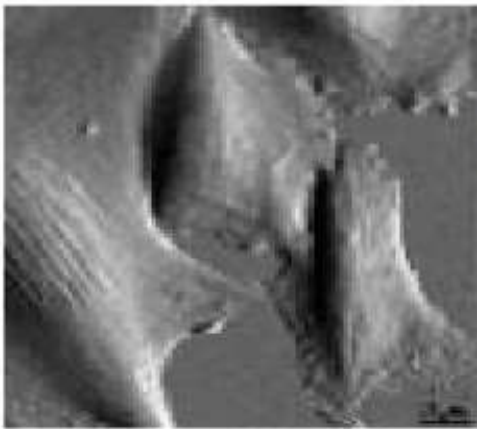
- остеопрогенитори
- остеобласти
- остеоцити
- остеокласти

- **коштана потка (ванћелијски матрикс):**

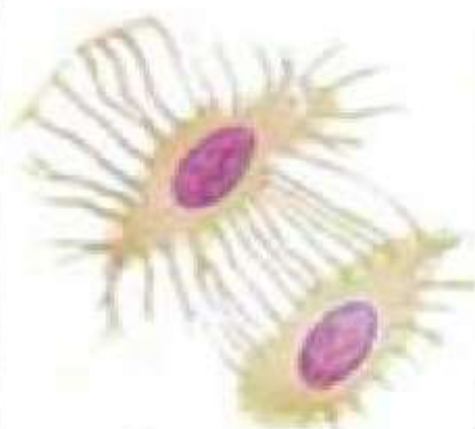
- **органске материје (35%):** колагена влакна (тип I, 90%) протеогликани, остеоклацин, остеопонтин, ламинин, липиди
- **неорганске материје (65%):** кристализовани минерали-хидроксиапатит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_2$

Остеобласти

- потичу из: **мезенхималних матичних ћелија**
- **осификација** - стварање остеоида
- **калцификација** остеоида



Osteoblasti



Osteociti



Osteoclasti

Остеобласти

Производе:

Остеопонтин, остеокладин, костни сијалопротеин
Фибронектин, неке факторе раста, алкалну
фосфатазу, тенасцин (гликопротеински матрикс)

Синтетичка активност остеобласта је под
контролом многих фактора: фактори раста,
хормона (паратхормон, полни хормони)

Остеоцити

- остеобласти ‘заробљени’ у
остеоиду - **зреле ћелије**
- налазе се у простору отврдле
костне потке - **лакуна**
- одржавање костне потке

Остеокласти

- мултиједарне ћелије пореклом из хематопоетске матичне ћелије, прекурзора моноцита
- велике, фагоцитне ћелије
- улога: ресорпција кости

Неорганске материје у коштаном ткиву-кристализовани минерали

- Хидроксиапатит -

(соли калцијум-фосфата)

- калцијум карбонат
- калцијум флуорид

Структура кости

компактна кост-

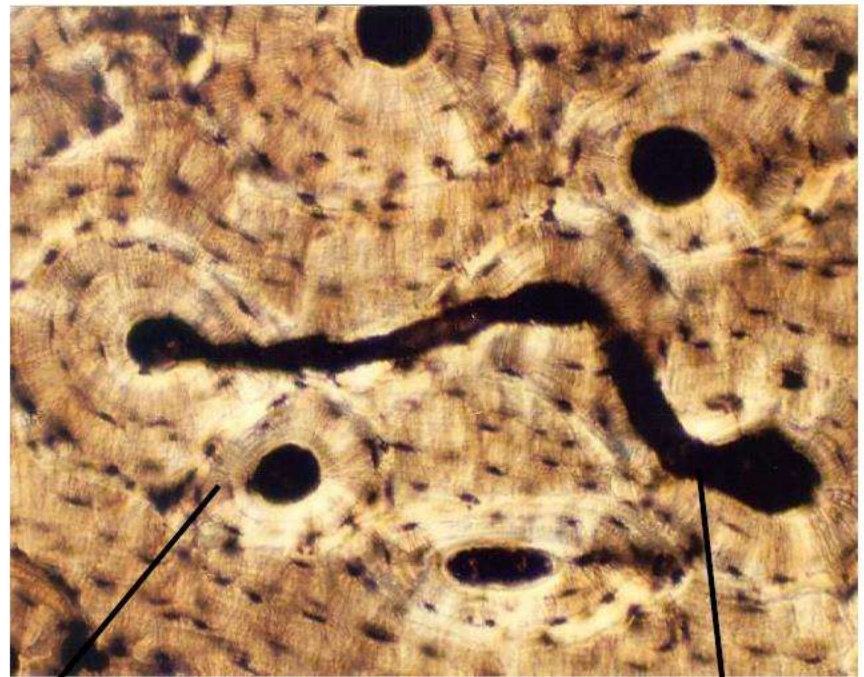
(густ, калцификован ванћелијски матрикс)

сунђераста кост-

(умрежене трабекуле)

Хаверсов систем

- **Остеон** са централним **Хаверсовим каналом**
 - ћелије
 - крвне судове
 - нерве
- **Волкманов канал**
 - повезује остеооне



Хаверсов канал Волкманов канал

Кост је метаболички активна

- унутрашња структура кости се одржава преобликовањем-
ремоделовање кости
- у физиолошким условима постоји равнотежа између стварања и разградње (ресорпције) кости

Фактори који регулишу ремоделовање кости:

- Фактори који **подстичу ресорпцију кости**, делују подстицајно на функцију остеокласта:
 - паратиреоидни хормон (ПТХ),
 - витамин Д,
 - проинфламаторни цитокини,
 - остеопротегерински лиганд (РАНК-лиганд/ОПГ-лиганд)
- Фактори који **спречавају ресорпцију кости**, делују инхибиторно на функцију остеокласта:
 - калцитонин,
 - естроген,
 - остеопротегерин (ОПГ)

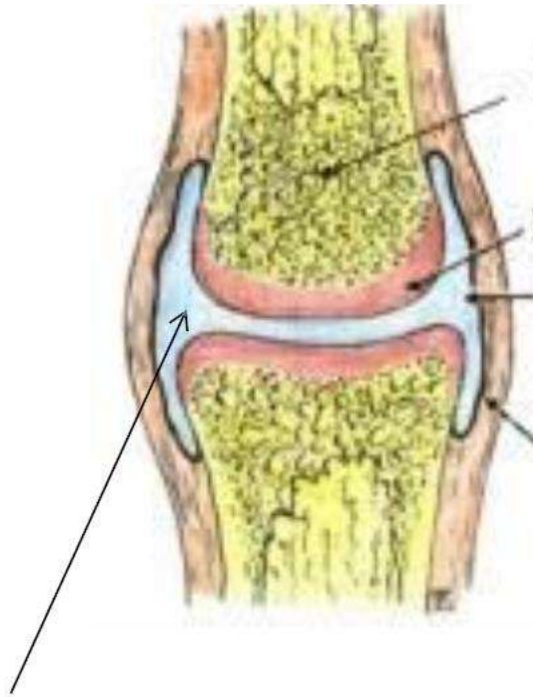
Структура зглоба

- зглобна хрскавица

- еластична
- хијалина: предоминира тип II колагена
- фибро-хрскавичава: предоминира тип I колагена

- менискуси (медијални, латерални)
- лигаменти, капсула
- кост, периостеум
- синовијална мембрана/синовијална течност
- мишићи
- хрскавица нема нервне завршетке, крвне судове и лимфатичне судове

Структура зглоба



зглобни крајак кости

зглобна хрскавица

синовијална мембрана

зглобна капсула

синовијална течност

Мишићни систем

- активни део локомоторног система представља **мишићни систем чијом акцијом долази до покрета**
- **покрет**, настао дејством мишићног система испољава се променом положаја појединих делова или читавог тела
- око **48% масе људског тела** заузимају мишићи
- мишићи имају изражено својство **контрактилности**

Функција мишића

- мишићи обично прелазе преко бар једног зглоба и припајају се на крајеве костију
- основ покрета је мишићна контракција
- сама контракција се заснива на промени дужине мишића и представља активну компоненту мишићне силе

ПОРЕМЕЋАЈИ МУСКУЛОСКЕЛЕТНОГ СИСТЕМА

- поремећаји у расту и развоју костију
- метаболичке болести костију
- реуматске болести
- повреде (преломи костију, повреде зглоба)
- инфекције костију (остеомијелитис)
- бенигни и малигни тумори костију, метастазе у костима

Метаболичке болести костију

- Остеопороза
- Остеопенија
- Остеомалација
- Рахитис
- Паџетова (Paget) болест (*osteitis deformans*)

ОСТЕОПОРОЗА

- физиолошки процес ремоделовања кости: равнотежа између процеса стварања и процеса разградње (ресорпције) кости
- **Остеопороза** је повећани губитак коштане масе због поремећене равнотеже између процеса разградње и процеса стварања кости који је најчешће повезан са менопаузом и старењем

- остеопороза је најчешћа системска метаболичка болест костију
- у остеопорози долази до смањења коштане масе по јединици запремине, а пропорција саджаја коштаног матрикса и минерала остаје иста
- поремећена микроархитектура костију
- повећана склоност ка преломома костију

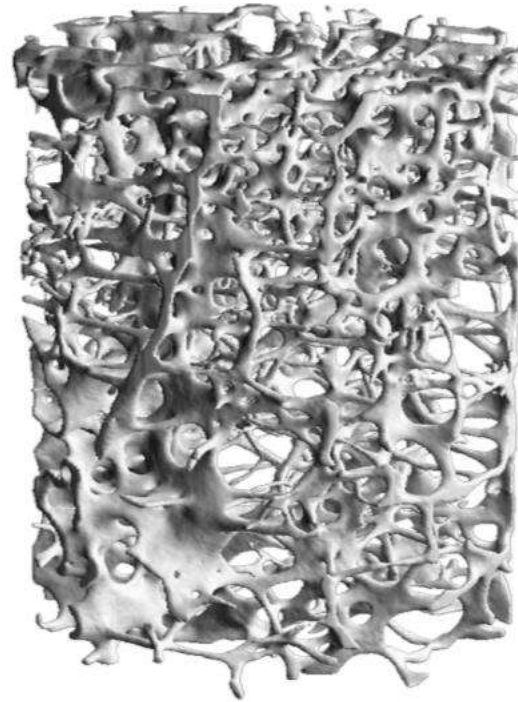
Чврстина остеопоротичне кости је смањена због:

- губитка коштане масе
- смањења квалитета костију:
 - истањења трабекула спонгиозне кости
 - смањења броја трабекула
 - истањења кортикалне кости

Поремећена микроархитектура
остеопоротичне кости је узрок **повећане**
фрагилности кости



нормална кост



остеопоротична кост

Последице остеопорозе

- повећана фрагилност костију често доводи до прелома костију
 - преломи костију настају после минималних повреда или током свакодневних животних активности
- остеопороза је асимптоматска болест док не дође до прелома костију
 - најчешћи преломи: компресиони преломи пршљенова, зглоба шаке, кукова, карлице, ребара.

Епидемиологија остеопорозе

- остеопорозу има преко **25 милиона особа** у свету и то превасходно **жена**
- остеопороза узрокује преко **1.5 милион прелома костију** на годишњем нивоу и то:
 - >500 000 краш прелома пршљенова
 - >250 000 прелома кука
 - >200 000 прелома радијуса

Примарна остеопороза

- 1. постменопаузна остеопороза- тип I**
- 2. сенилна остеопороза- тип II**
- 3. идиопатска остеопороза (жене пре менопаузе, млађи мушкарци)**
- 4. јувенилна остеопороза (деца пре пубертета)**

Секундарна остеопороза

- анемије
- хипогонадизам
- употреба
гlikокортикоида
- прекомерно узимање
алкохола-пушење
 - гастроинтестинални и
поремећаји функције
јетре
- хиперпаратиреоидизам
- хиперкалциурија
- хроничне респираторне
болести
- имобилизација
- малигне болести
- бубрежна
инсуфицијенција
- реуматоидни артритис
- тиреотоксикоза

Фактори ризика за настанак остеопорозе

- расна припадност
- позитивна породична анамнеза
- мали раст, ниска телесна тежина
- нулипаре
- рана менопауза
- смањено уношење калцијума
- прекомерно уношење кофеина
- прекомерно конзумирање алкохола
- пушење
- одређени лекови
- седантеран начин живота

Патофизиологија остеопорозе

рана
менопауза

недостатак
калцијума и
витамина Д

други
фактори
ризика

смањење
коштане
маса/
квалитета
костију

ниска
коштана
маса/
измењен
квалитет
костију

минимална повреда

**ПРЕЛОМ
КОСТИ**



Механизам настанка остеопорозе у менопаузи

снижење нивоа естрогена



ресорпција кости



повећање калцијемije



инхибирано лучења ПТХ



смањено стварање 1,25-дихидрокси витамина Д



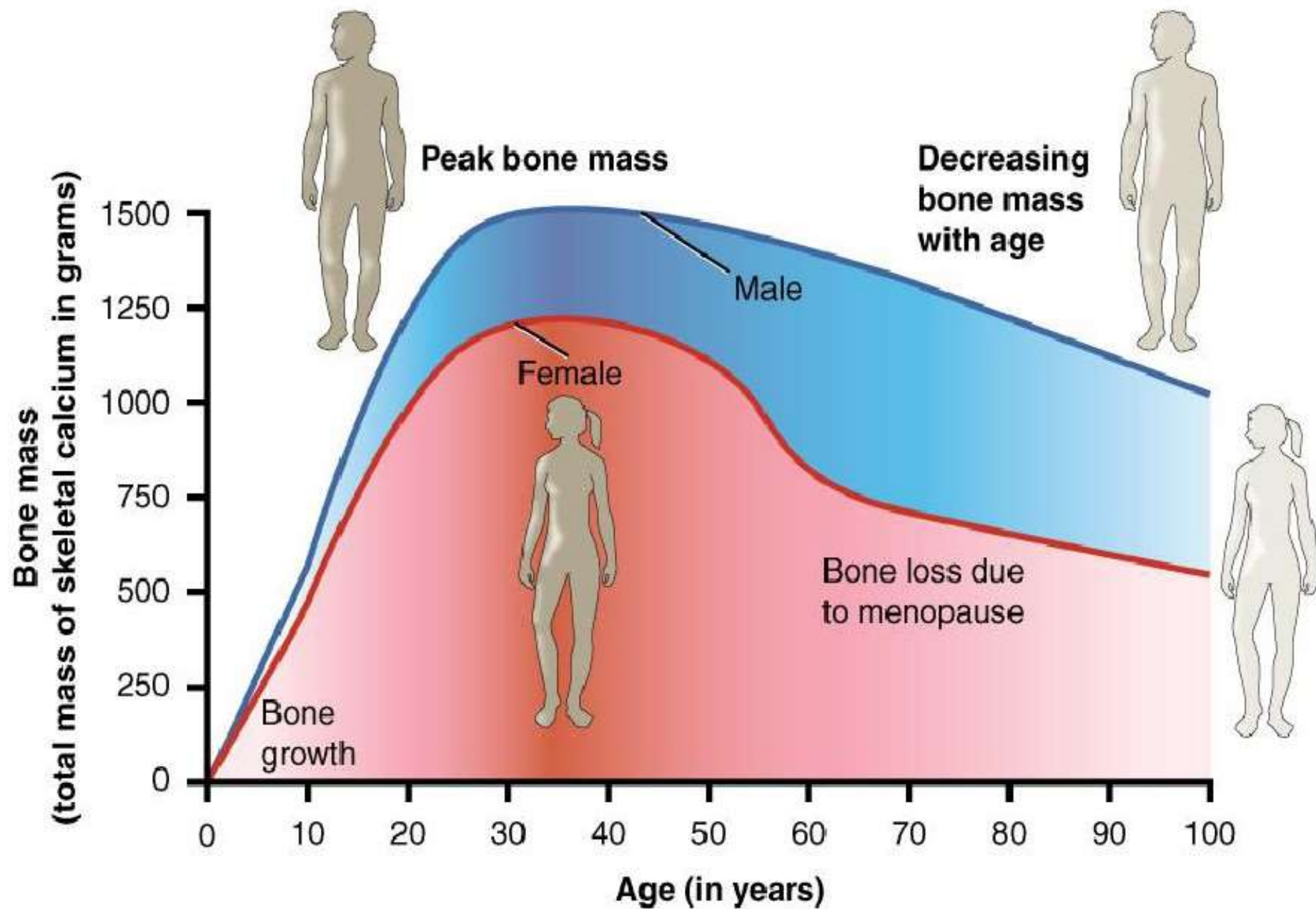
ограничена апсорпција калцијума у дигестивном тракту



негативан биланс калцијума-развиј остеопорозе

Механизам губитка кости као последица недостатка калцијума/витамина Д у **старости**





Дијагноза остеопорозе

- златни стандард - **DEXA** (двоструко енергетска апсорпција X зрака) метода
- **DEXA** метода омогућава прецизно мерење минералне густине костију (BMD-bone mineral density) на више места, на кичменом стубу, куку.
 - **СЗО**: $BMD < -2.5$ = остеопороза
 $-2.5 < BMD < -1.0$ = остеопенија

ОСТЕОПЕНИЈА

- остеопенија је општи појам за губитак кости у различитим метаболичким и другим болестима костију
- остеопенија је смањење коштане масе веће од очекиваног за особу одређених година, пола и расе
- остеопенија није дијагноза, већ термин који означава губитак кости различите етиологије

ОСТЕОМАЛАЦИЈА

- **рахитис** се јавља у детињству и представља мањкавост минерализације и то првенствено хрскавице у епифизној плочи раста хрскавице.
- рахитис се јавља код деце у фази раста
- **остеомалација** се јавља код деце и код одраслих и представља мањкаву минерализацију спонгиозне и кортикалне кости

Остеомалација је различита од остеопорозе

- **остеомалација** је стање омекшалости кости због недостатка минерала у кости у којој:
 - нема губитка остеоида или коштаног матрикса
 - циклуси ремоделовања кости се одвијају нормално
 - поремећај калцификације и таложења минерала уместо тврде кости настаје меко остеоидно ткиво

Остеомалација у склопу **системских поремећаја**:

- бубрежна остеодистрофија
- хипопаратиреоидизам

ОСТЕОАРТРИТИС

- **остеоартритис је дегенартивни процес** који захвата хрскавицу зглобова и има запаљенску компоненту
- најчешће су захваћени зглобови **ручја и колена**
- јавља се код особа старости **преко 50 година**
- **многобројни урођени и стечени фактори** стварају склоност за развој патолошких промена у остеоартритису

Патофизиологија остеоартритиса

- **зглобна хрскавица** је главно место промена у остеоартритису
 - **нарушен је интегритет зглобне хрскавице** под дејством различитих фактора
- долази до значајних промена у **саставу** и **механичким својствима** хрскавице
 - **старење и дејство механичке силе** су главни фактори у развоју остеоартритиса

Предиспонирајући фактори за развој ОА

- генетски фактори
- повреде
- начин живота
- старење
- гојазност

- **Остеоартритис (ОА) је споро прогресивна болест**
 - ОА примарно и иницијално захвата **хрскавицу зглоба** и механизми развоја ОА су:
 - **рани ћелијски одговор** са повећаном синтезом протеогликана и колагена
 - **касна фаза** у којој не постоји могућност наставка процеса репарације што доводи до:
 - последичног **губитка хрскавице**, цепања хрскавице, склерозе субхондралне кости и на крају контакта ”кост-кост”
 - **запаљенски процес локално** са хипертрофијом синовијалне мембране и повишеним концентрацијама проинфламаторних цитокина (IL-1, TNF- α)

Модел развоја остеоартритиса

биохемијске промене у ћелијама и ткивима зглоба



структурне промене



бол и други симптоми и знаци



поремећај функције зглоба



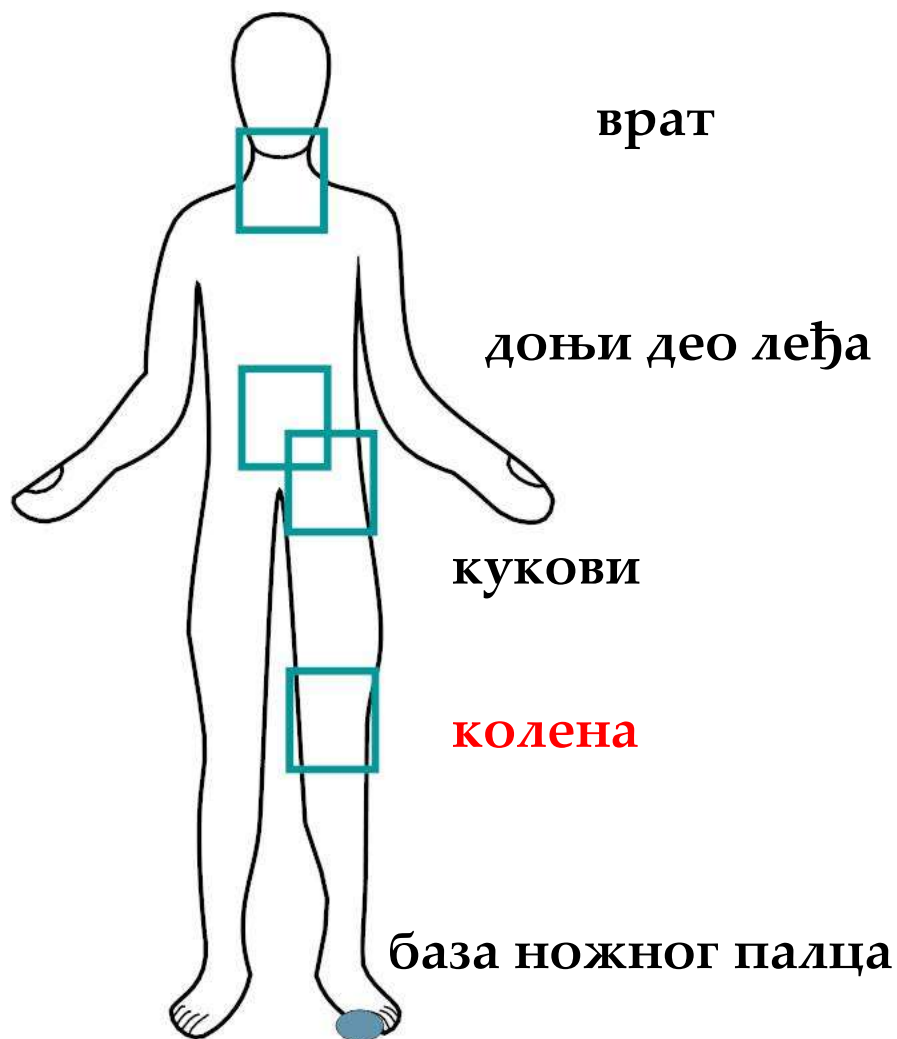
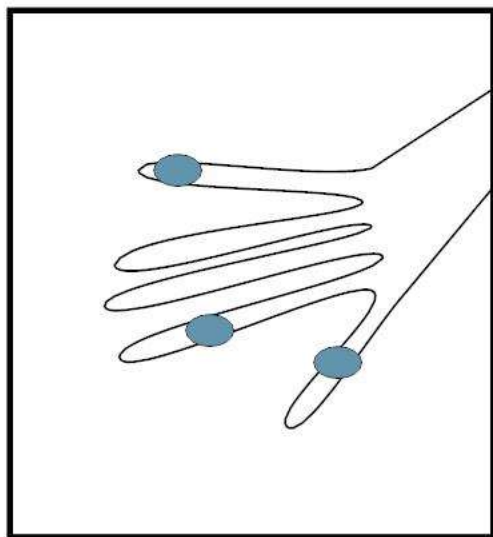
смањен квалитет живота



Th: хируршка интервенција – **замена зглоба**

Зглобови који могу бити захваћени ОА

зглобови ручја



Дијагноза ОА

- **симптома** као што су:

- бол
- отежана функција зглоба
- “шкрипање” при покрету зглоба

- **знакова при физикалном прегледу:**

- асиметрије, посебно великих зглобова
- Хеберданових и Бушарових чворића код остеоартритиса ручја
- отока зглобова умереног степена

- рентгенског снимка на коме се уочава:

- присуство остеофита
- сужен зглобни простор
- индиректни показатељ истањене хрскавице зглоба
- склерозне промене у субхондралној КОСТИ

ОА зглобова ручја карактерише

- Повећање коштаних делова зглоба
- **Хеберданови чворићи** на дисталним интерфалангеалним зглобовима
- **Бушарови чворићи** на проксималним инетрфалангеалним зглобовима

ОСТЕОМИЈЕЛИТИС

- **остеомијелитис (ОМ) је инфекција кости узрокована микроорганизмима**
- **најчешћи узрочници остеомијелитиса су бактерије**
- **гљивице, паразити и вируси могу бити узрочници ОМ**

Ендогени остеомијелитис

- ендогени остеомијелитис настаје расејавањем микроорганизама путем крви са неког другог места инфекције у организму (инфекција коже, синуса, зуба)
- ендогеном ОМ су подложни одојчад, деца и старије особе
- *Staphylococcus aureus* је најчешћи узрочник, а затим *Streptococcus agalactiae* (група Б), *Haemophilus influenzae* и грам-негативне бактерије
- код одраслих особа ОМ најчешће захвата пршљенове, карлицу и мале кости, а код деце дуге кости

Егзогени остеомијелитис

- егзогени остеомијелитис настаје инфекцијом из околине тела
- настаје услед отворених прелома, пробојних рана или хируршких захвата
- повреда ткива, исхемија и страна тела повећавају пријемчивост кости за развој ОМ

Запаљенски одговор у остеомијелитису

- Фагоцити ограничавају инфекцију и својим ензимима лизирају кост
- Створени гној се шири у васкуларне канале и доводи до тромбозе малих крвних судова
- Запаљенски ексудат се шири у метафизу и сржну шупљину
- Апсцес раздваја периост од кости и доводи до исхемијске некрозе кости
- Одвајају се деваскуларизовани делови кости-секвеструми
- Инволукрум се назива слој нове кости створене око инфициране кости

Остеомијелитис:

- Акутни
- Субакутни или хронични
 - Лечење хроничног ОМ је отежано због:
 - особености саме кости која садржи микроскопске канале који нису пропусни за ћелије и медијаторе
 - могућности размножавања микроорганизама у микроскопским каналима
 - ограничене способности обнове кости која је разорена инфекцијом

Прелом кости

ПРЕЛОМ кости је прекид кости настао услед дејства силе, која може да буде:

- непосредна (ударац или притисак на кост)
- посредна или пренесена (савијање, истезање или обртање)
- кост може бити преломљена, напрсла или здробљена

ВРСТЕ прелома кости:

- отворени или компликовани (са раном на кожи проузроковане оштрим или тупим предметом или преломљеном кости)
- поткожни или затворени, код којих је кожа у пределу преломљене кости неповређена

Зарастање ране
подразумева
стварање ожиљног
ТКИВА

Зарастање кости
подразумева
стварање нове
КОСТИ

Основни предуслови за зарастање прелома кости су:

- **очувана васкуларизација** на месту прелома обезбеђује оптимално снабдевање крвљу
- **механичка стабилност**

Фазе у процесу зарастања кости

- **инфламација**
- **репарација**- стварање коштаног ткива
- **ремоделовање** коштаног ткива

Инфламација

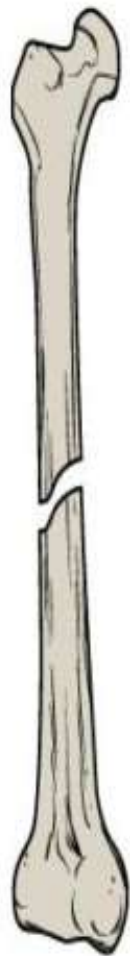
- фаза инфламације траје од другог до деветог дана од прелома кости
- на месту прелома се прво ствара хематом
- запаљенски одговор почиње са:
 - повећаном пропустљивости капиlara и миграцијом
 - фагоцита чији лизозомални ензими 'чисте' некротичну кост и ткивни дебрис, а затим се
 - ствара фибринска мрежа која служи као потка за раст фибробласта и новостворених капиlara

Репарација коштаног ткива

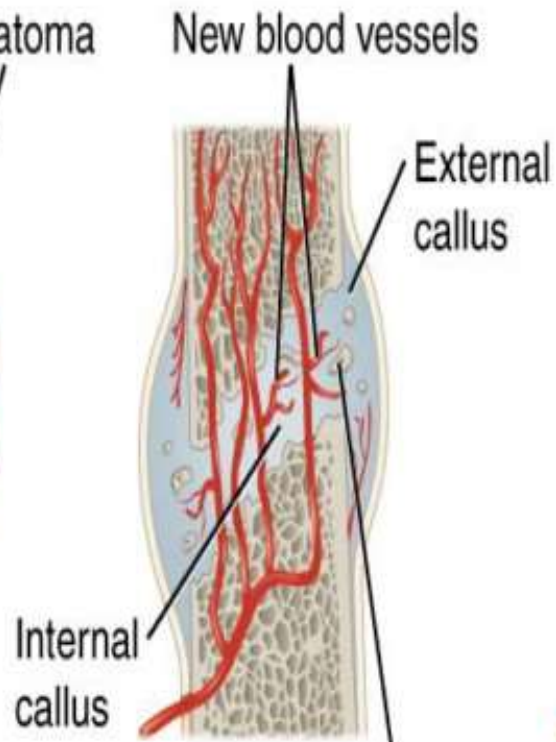
- стварање калуса који је новостворено фиброзно-хрскавичаво ткиво
- калус може бити периостални када је на периферији од места прелома или
- Интрамедуларни калус када је у центру фрактуре кости
- калус се касније трансформише у сунђерасту кост посредством остеобласта

Ремоделовање кости

- сунђераста кост се трансформише у компактну кост
- костна срж се реконституише
- кост се реструктурише као одговор на хемијске и механичке подражаје (Волфов закон)



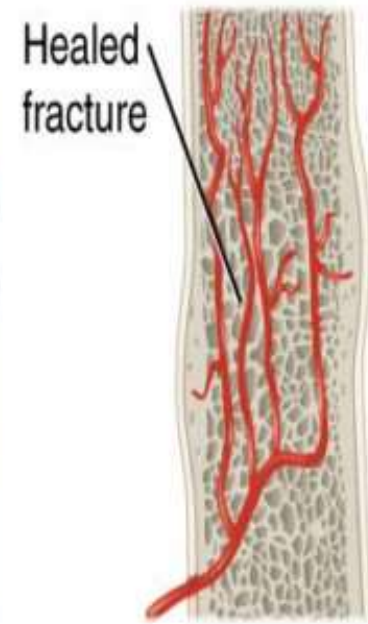
(a)



(b)



(c)



(d)



Примарно зарастање кости

- када постоји директан контакт крајева преломљене кости
- одмах се ствара компактна кост и
- нема стварања калуса
- постепено се ствара велики број секундарних остеоона
- спор процес који траје више месеци или година

Секундарно зарастање кости

- када крајеви кости нису у контакту
- ствара се калус
- калус може бити периостални и медуларни и успоставља структурни континуитет кости
 - калус подлеже **осификацији**
 - калус се формира релативно брзо, за **неколико недеља**

Садржај предавања

- увод (структура и функција кости и зглобова)
- метаболичке болести костију
 - остеопороза
 - остеомалација
- остеоартритис
- запаљење коштаног ткива (остеомијелитис)
- нарастање прелома костију
- Запаљенске реуматске болести:
 - Реуматоидни артритис
 - Системски еритемски лупус
 - Системска склероза
 - Сјоегренов синдром
 - Серонегативне артропатије

Шта студент треба да зна:

- структуру и функцију кости и зглобова
- класификацију поремећаја локомоторног система
- етиологију и патогенезу остеопорозе
- етиологију и патогенезу остеомалације
- етиологију и патогенезу остеоартритиса
- етиологију и патогенезу остеомијелитиса
- механизме процеса зарастања костију
- етиологију и патогенезу запаљенских реуматских болести

Шта студент треба да зна:

- кључни појмови:
 - локомоторни (мускулоскелетни систем)
 - компактна и сунђераста кост, ремоделовање кости
 - коштана густина
 - остеопороза, остеомалација, остеоартритис, остеомијелитис
 - прелом (фрактура) кости
 - репарација кости (калус)
 - структура коже
 - протеини ванћелијског матрикса
 - Реуматоидни артритис
 - Системске болести везивног ткива
 - Серонегативне артропатије