

Патофизиологија локомоторног система

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

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
<p>DUGE KOSTI</p> 	Kosti udova, grade ruke i noge	Pokretna veza - zglobovi
<p>KRATKE KOSTI</p> 	Grade sake ,stopala i kicmeni stub	Pokretna veza –zglob i polupokretna veza -hrskavica
<p>PLIOSNATE KOSTI</p> 	Grade lobanju, karlicni pojas, grudni kos i rameni pojas.	Nepokretna veza-sav Polupokretna veza hrskavica

Коштано ткиво

- **коштане ћелије**

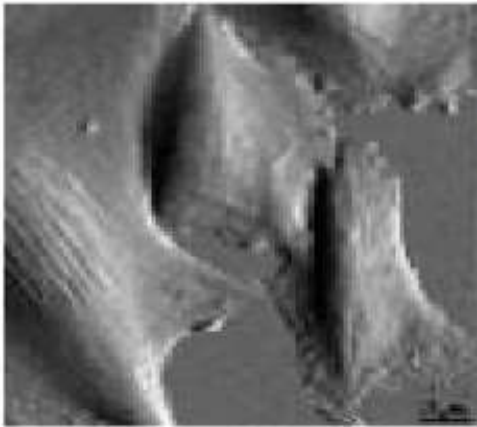
- остеопрогенитори
- остеобласти
- остеоцити
- остеокласти

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

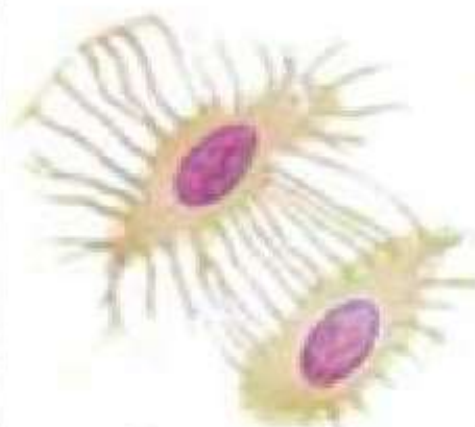
- **органске материје (35%)**: колагена влакна (тип I, 90%) протеоглигани, остеокалин, остеокалсин, остеокалсин, ламинин, липиди
- **неорганске материје (65%)**: кристализовани минерали-хидроксиапатит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_2$

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)

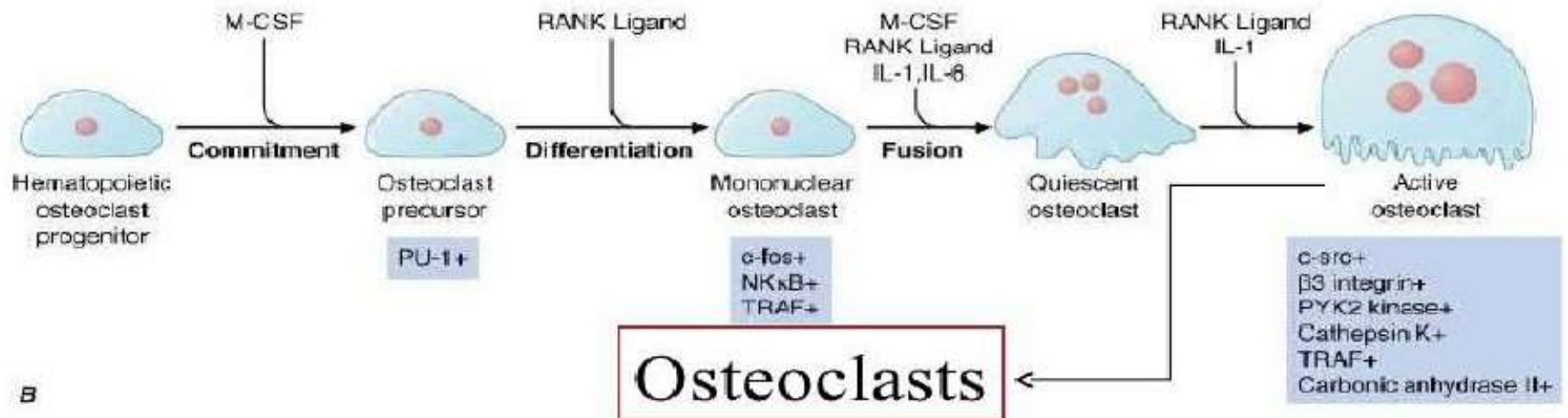
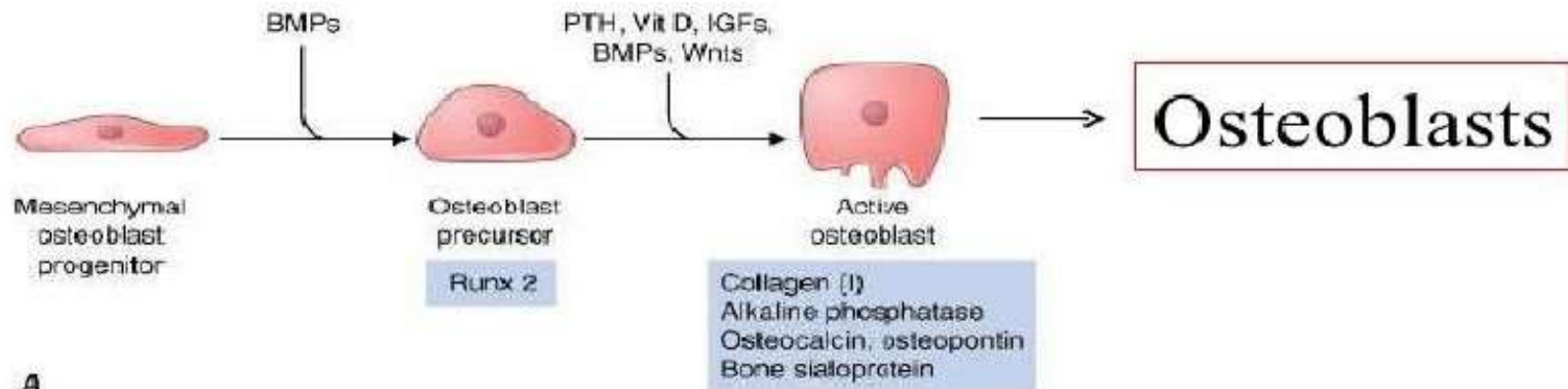
Остеоцити

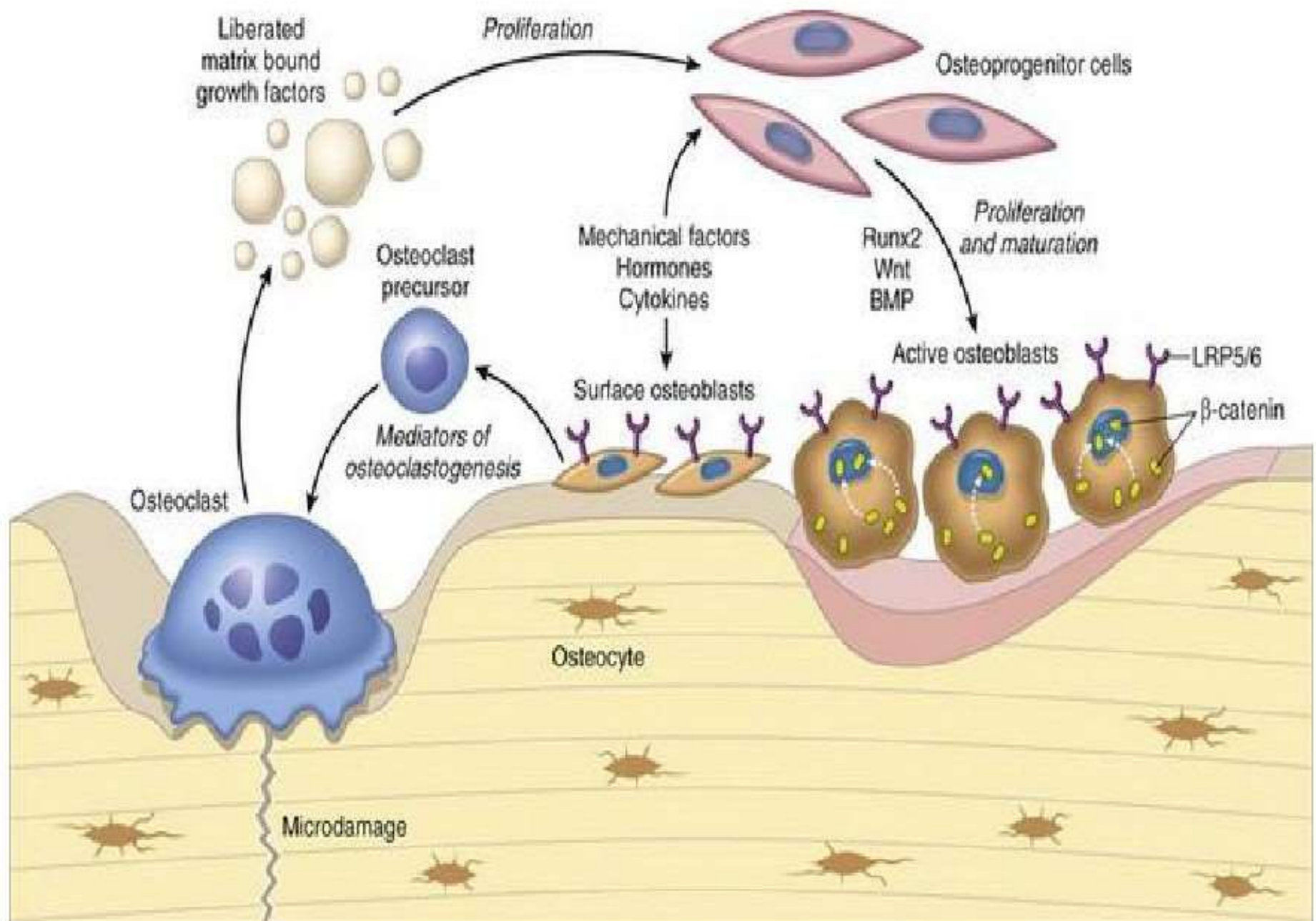
- остеобласти 'заробљени' у
остеоиду-зреле ћелије
- налазе се у простору отворде
костне потке- **лакуна**
- одржавање костне потке

Остеокласти

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

Maturation Pathway





Неорганске материје у коштаном ткиву-кристализовани минерали

- Хидроксиапатит -
(соли калцијум-фосфата)
- калцијум карбонат
- калцијум флуорид

Структура кости

компактна кост-

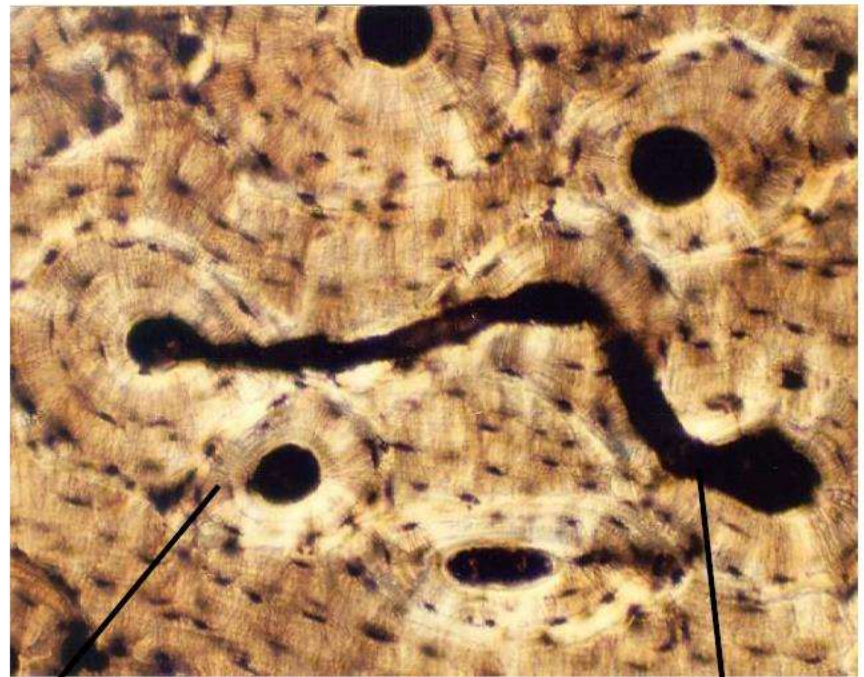
(густ, калцификован ванћелијски матрикс)

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)

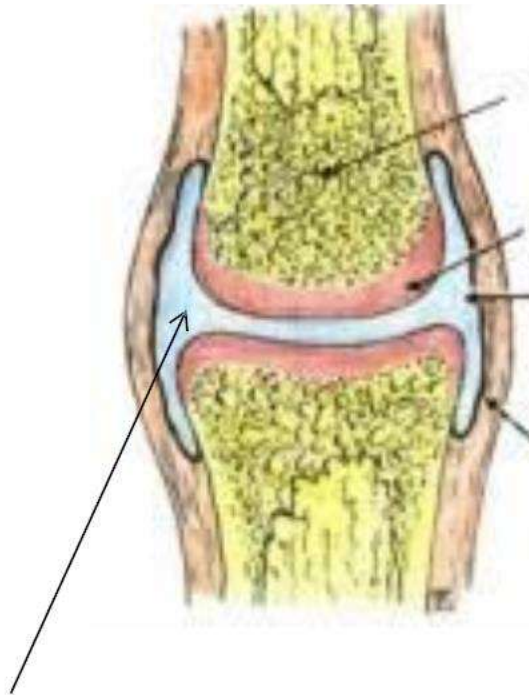
Структура зглоба

- 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 окрајак 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
- Paget-ова болест (*osteitis deformans*)

ОСТЕОПОРОЗА

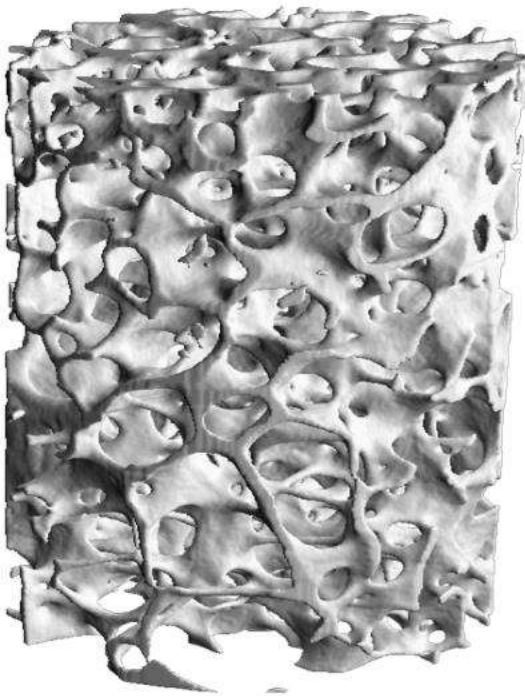
- физиолошки процес ремоделовања кости: равнотежа између процеса стварања и процеса разградње (ресорпције) кости
- **Остеопороза** је повећани губитак коштане масе због поремећене равнотеже између процеса разградње и процеса стварања кости који је најчешће повезан са менопаузом и старењем

- 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

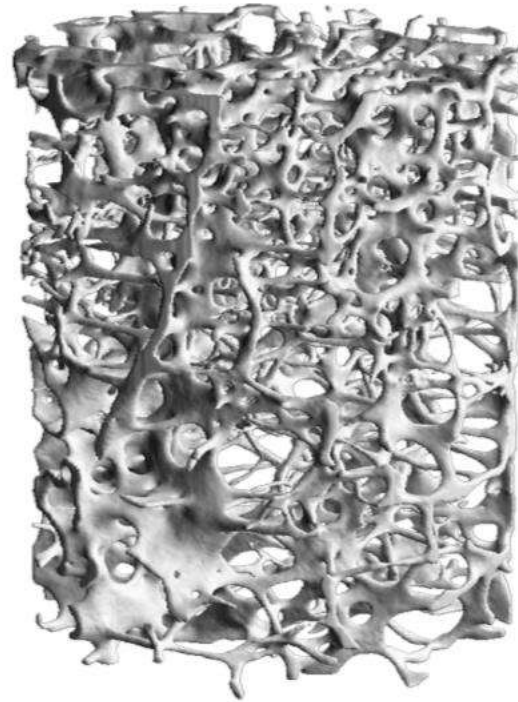
Чврстина остеопоротичне кости је смањена због:

- 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
- недостатак витамина Д

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

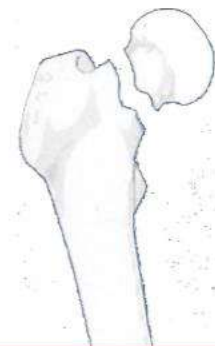
други
фактори
ризика

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



Image not for diagnostic use
Total BMD CV 1.0%

DXA Scan Information:

Example of a DXA scan showing a T score lower than -2.5 indicating osteoporosis

Results Summary:

Total BMD:		0.766 g/cm²		T score:		-2.6	
Peak reference:		73%		Z score:		-1.1	
Age matched:		86%					
Region	Area [cm²]	BMC [g]	BMD [g/cm²]	T score	%PR	Z score	%AM
L1	12.06	7.45	0.617	-2.8	67%	-1.5	79%
L2	13.15	10.12	0.770	-2.3	75%	-0.9	88%
L3	12.71	10.65	0.838	-2.2	77%	-0.7	91%
L4	14.66	12.08	0.824	-2.7	74%	-1.1	87%
Total:	52.59	40.30	0.766	-2.6	73%	-1.1	86%

Остеопороза у стоматологији

- **Губитак кости у вилици и око зуба**-може бити знак губитка кости и у другим костима у организму
- **Губитак зуба**-особе са ниском минералном густином кости имају повећан губитак зуба
- **Вештачке вилице**-у случају опсежног губитка кости, вештачке вилице могу да буду нефункционалне што доводи до потхрањености
- **Болести десни**- доприносе повећаном губитку кости и могу да постоје у особа са остеопорозом
- **Примена бисфосфоната** (Fosomax, Bonviva, Aredia) у лечењу остеопорозе може да доведе до остонекрозе виличних костију, ретка болест која доводи до деструкције виличне кости

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



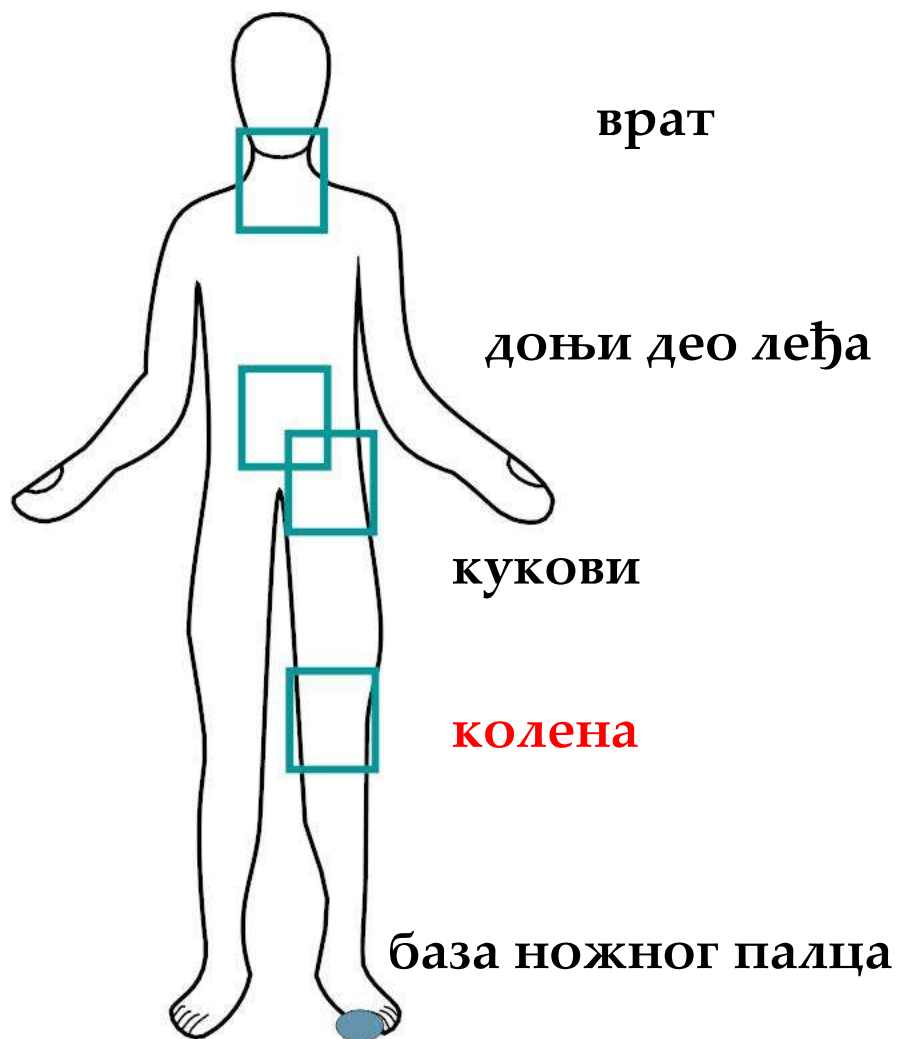
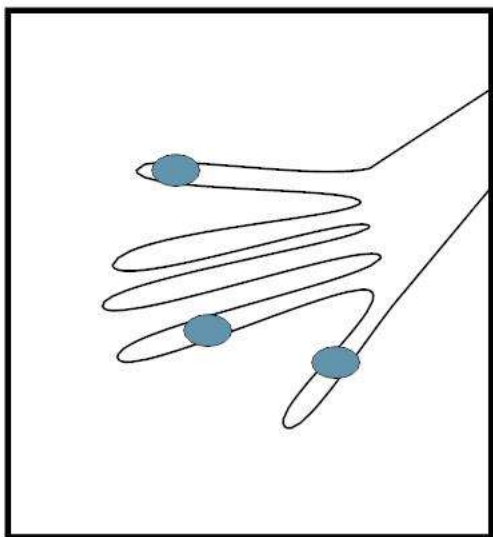
смањен квалитет живота



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 отеоартритиса 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

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 зрастање прелома кости су:

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

Фазе у процесу зарастања кости

I. Формирање хематома

II. Формирање фиброхрскавичавог
калуса

III. Формирање коштаног калуса

IV. Ремоделовање

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)

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