

Патофизиологија локомоторног система

Циљеви учења

- да се студенти укратко подсети основних физиолошких функција локомоторног система
- да студенти науче узроке и механизам настанка најважнијих поремећаја локомоторног система

Садржај предавања

- увод (структура и функција кости и зглобова)
- поремећаји локомоторног система
- метаболичке болести костију
 - остеопороза
 - остеомалација
- остеоартритис
- запаљење коштаног ткива (остеомијелитис)
- зарастање прелома костију



ЛОКОМОТОРНИ МИШИЋНО- СКЕЛЕТНИ 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

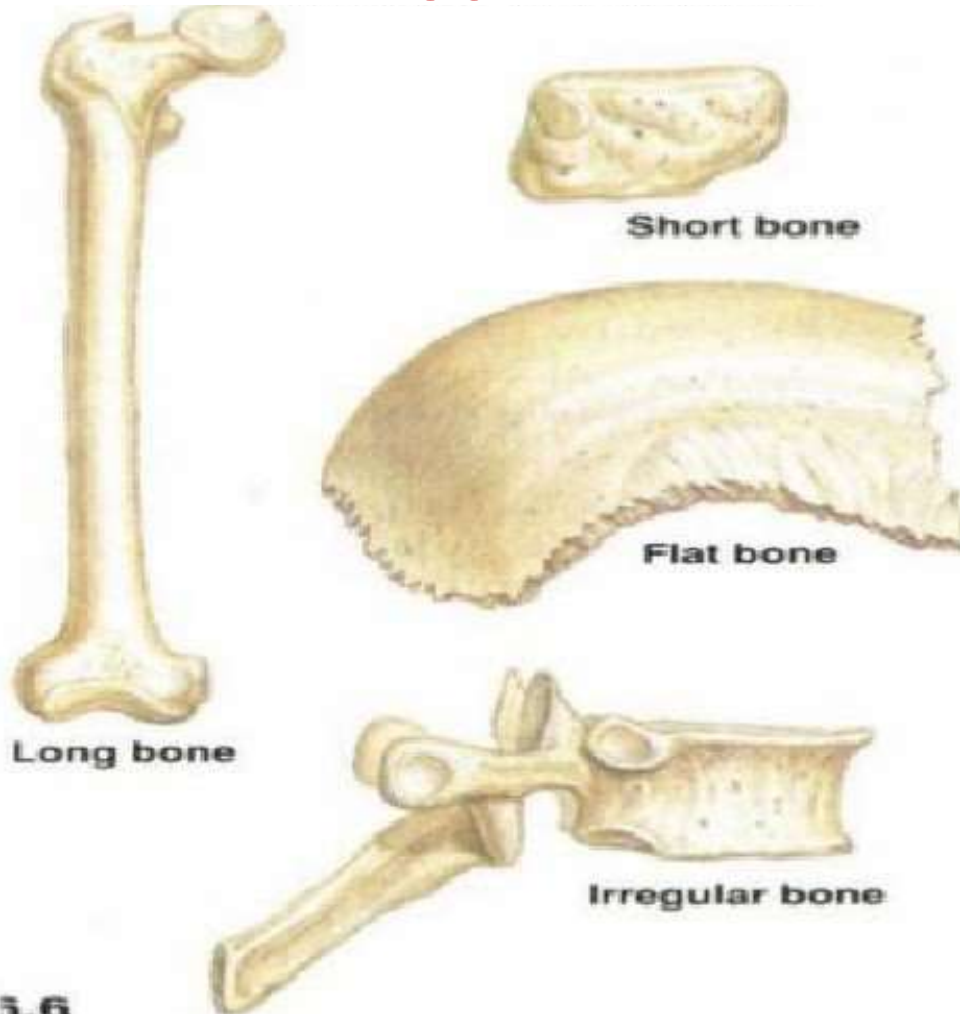
- КОСТИ
- хрскавица

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

Подела и величина кости

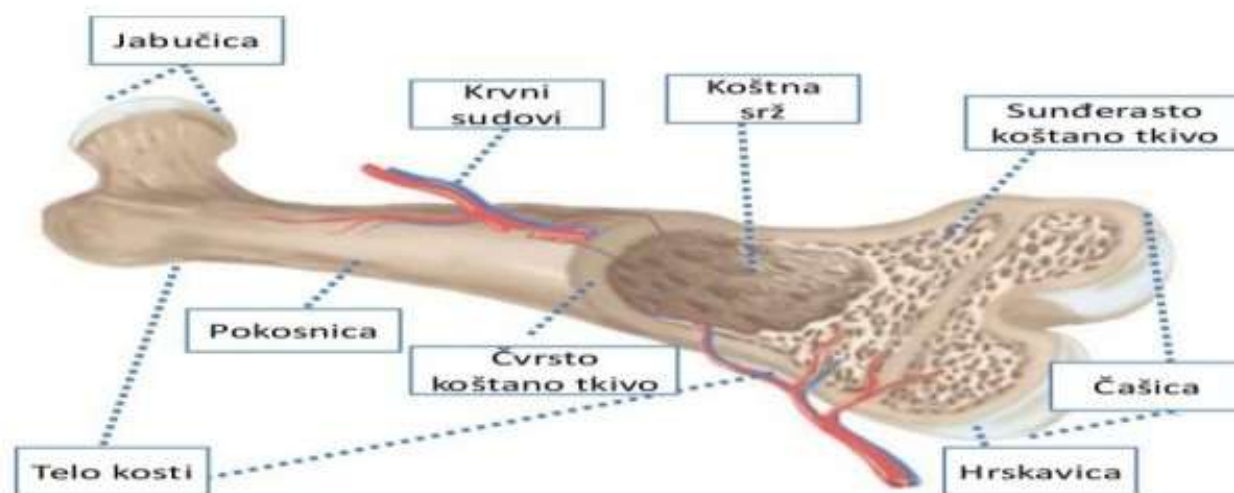


Дуге кости се састоје од

- дугог средњег дела- дијафиза
- ширег врата- метафиза
- широког завршетка- епифиза

Периост и ендоост

- кост је обложена мембраном, чврстим слојем везивног ткива који се назива **периост** у коме се налазе крвни судови
- **ендоост** је мембрана која облаже просторе сунђерасте кости, шупљине костне сржи, садржи **остеопрогениторске ћелије**



ГРАБА КОСТИ



Коштана срж

- шупљине дугих костију
- шупљине сунђерасте кости (одрасли)- кичма, ребра, грудна кост, карлица
- црвена коштана срж-продукција крвних елемената
- жута коштана срж се састоји углавном од масног ткива

Коштано ткиво

- **коштане ћелије**

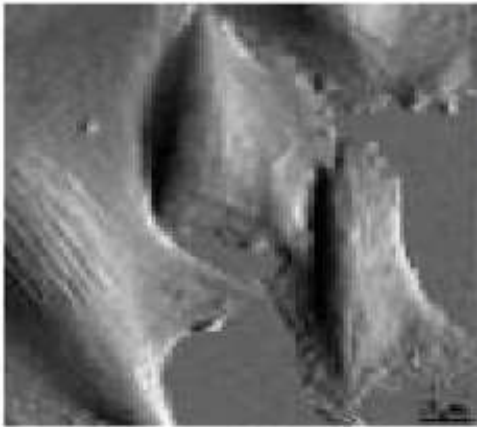
- остеопрогенитори
- остеобласти
- остеоцити
- остеокласти

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

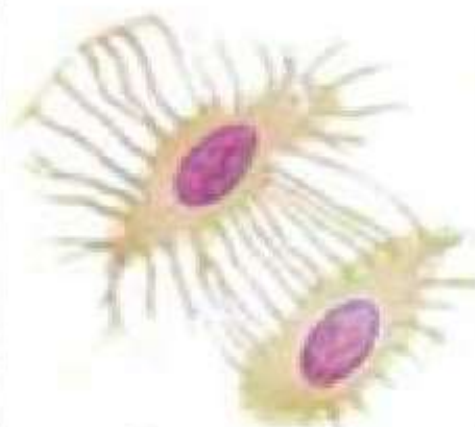
- **органске материје (35%):** колагена влакна (тип I, 90%) протеогликани, остеоклацин, остеопонтин, ламинин, липиди
- **неорганске материје (65%):** кристализовани минерали-хидроксиапатит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_2$

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)

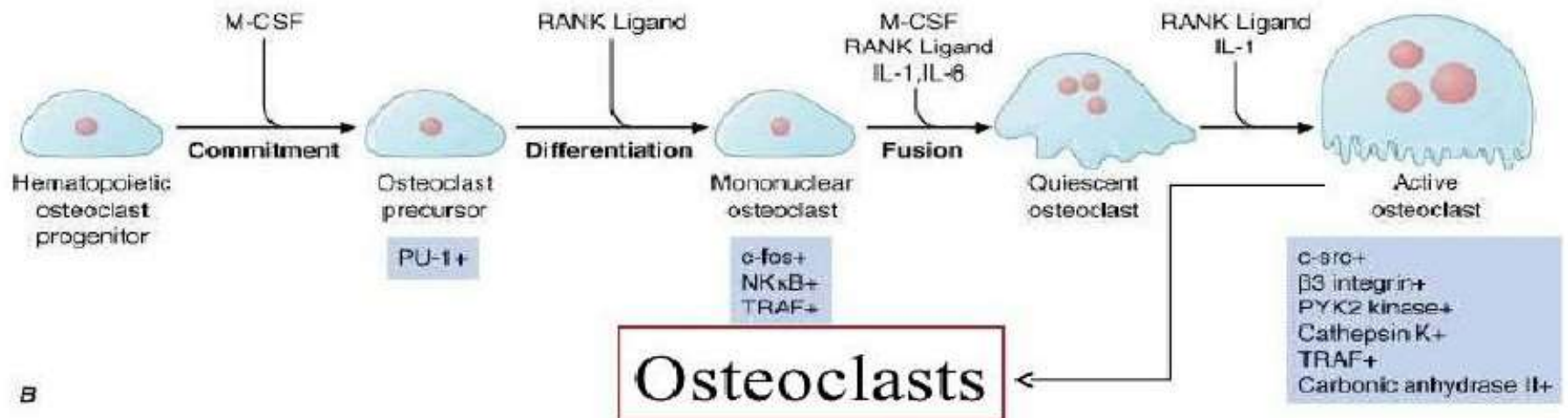
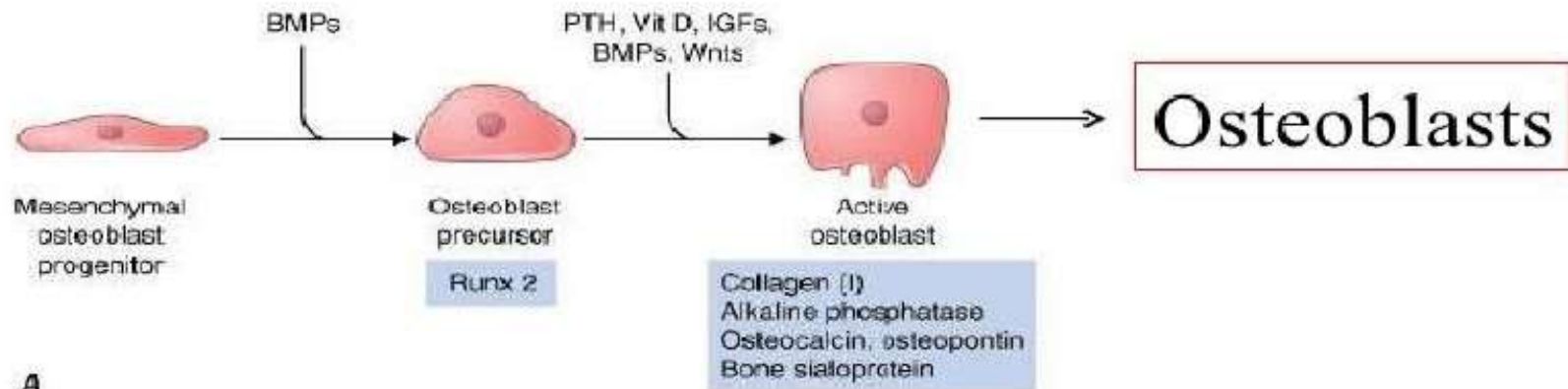
Остеоцити

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

Остеокласти

- мултиједарне ћелије пореклом из хематопоеетске 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)

Коштано ткиво

- ламеларна кост

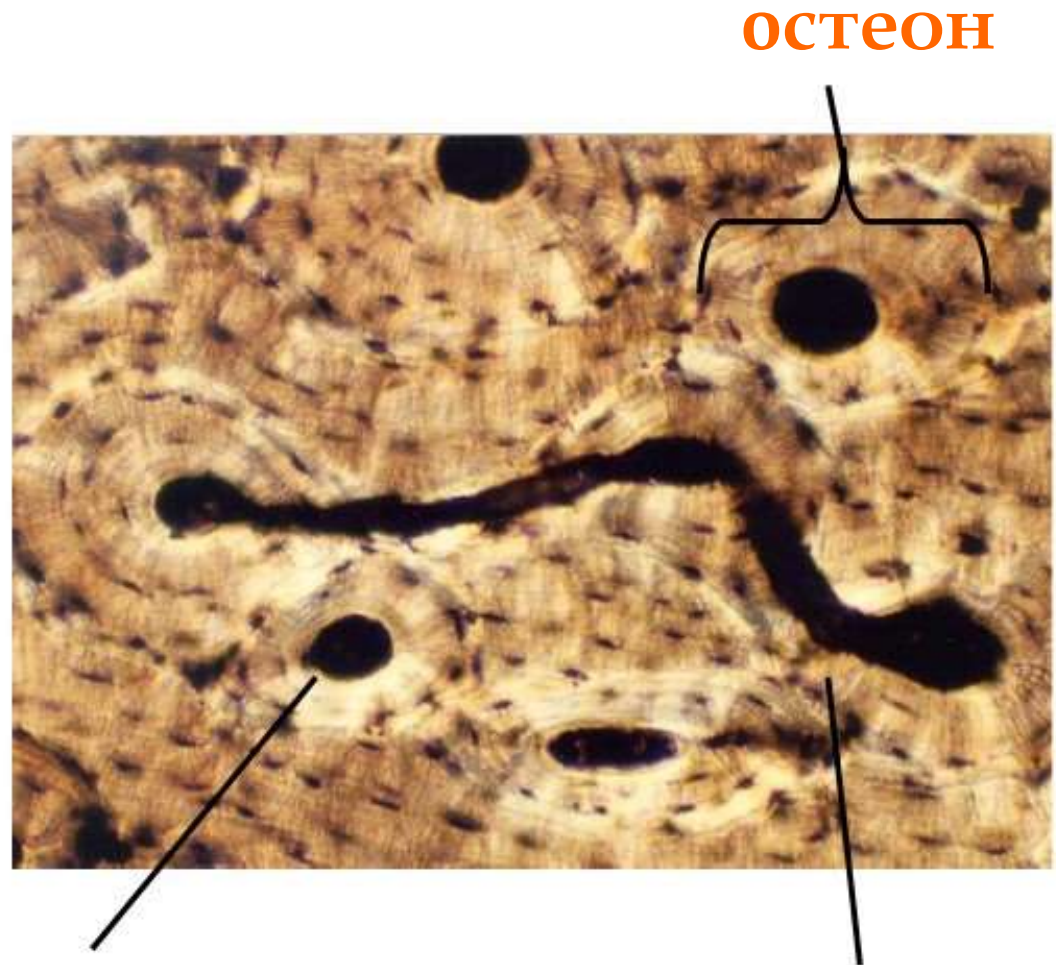
- ламеле у концентричним, паралелним слојевима

- **остеон** или **Хаверсов систем**

- сунђераста (трабекуларна) кост плоче и стубићи, трабекуле међусобно повезане чинећи неправилну мрежу

Хаверсов систем кости

- **Остеон** са централним **Хаверсовим каналом** који садржи:
 - ћелије
 - крвне судове
 - нерве
- **Волкманов канал**
 - повезује остеоны



Хаверсов канал

Волкманов канал

Крвни судови кости

- у Хаверсовим и Волкмановим каналима компактне кости
- сунђераста кост не садржи крвне судове

Кост је метаболички активна

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

Регулација нивоа калцијума и фосфата у крви

- ПТХ
- витамин Д
- калцитонин

Фактори који регулишу ремоделовање кости

- Фактори који **подстичу ресорпцију кости**, делују подстицајно на функцију остеокласта
 - паратиреоидни хормон (ПТХ),
 - витамин Д,
 - цитокини (TNF, IL-6)
 - остеопротегерински лиганд (РАНК-лиганд /ОПГ-лиганд)
- Фактори који **спречавају ресорпцију кости**, делују инхибиторно на функцију остеокласта
 - калцитонин,
 - естроген,
 - остеопротегерин (ОПГ)

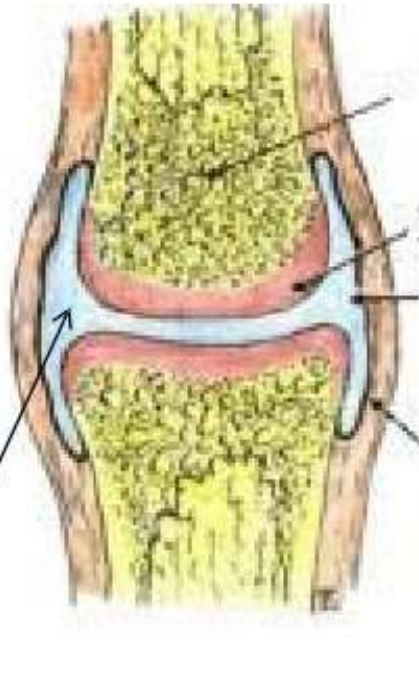
Зглобови

- **у зглобовима се састају две или више кости** зглоб кука уједињује карлицу и бедрену кост, колено спаја бедрену кост и кост потколенице
- непокретни (**синартрозе**) и покретни (**синовијални**) зглобови
- зглобни крајци кости су прекривени **хрскавицом**
- зглоб је заштићен влакнастом, отпорном **фиброзном капсулом**
- унутрашњост чауре је “обложена” **синовијалном мембраном** која лучи **синовијалну течност** која “подмазује” зглоб и храни хрскавицу
- око зглобне капсуле су **лигменти, тетиве** (продужетак мишићних влакана које спајају мишиће и кости) и **мишићи** који омогућавају покрете зглоба

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 лимфне 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
- 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**

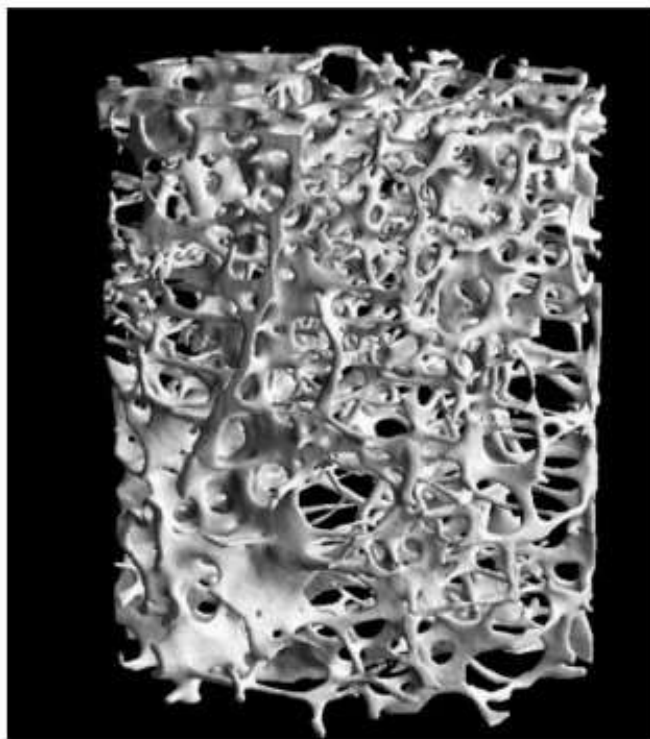
Чврстина остеопоротичне кости је смањена због

- 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



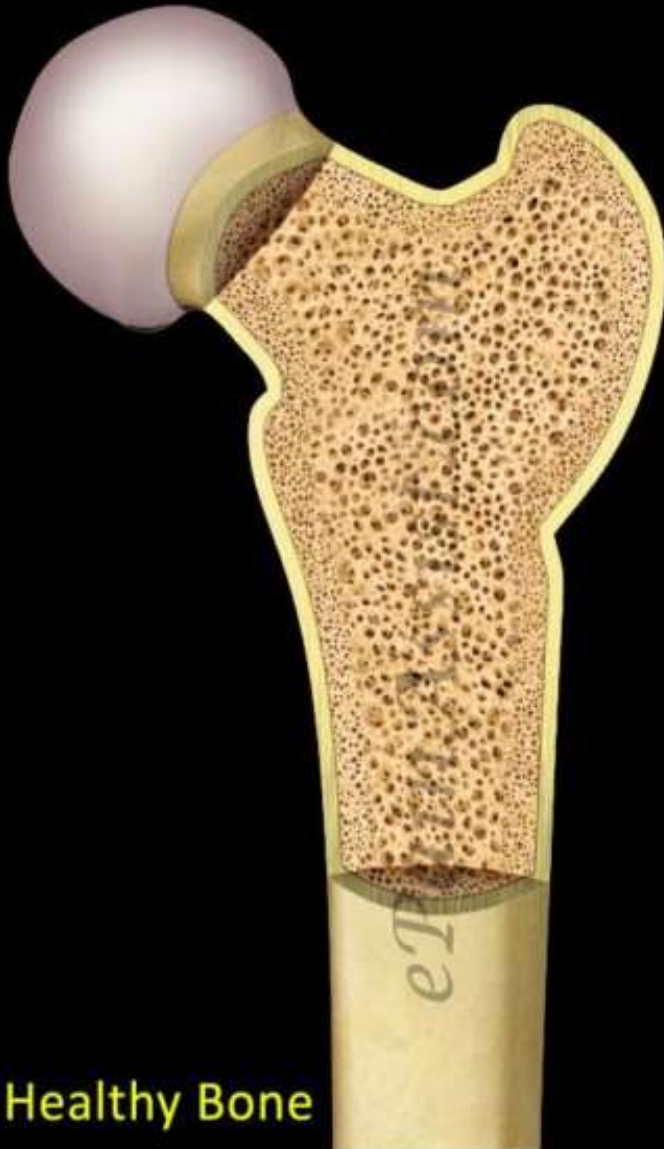
нормална кост



остеопоротична кост

Osteoporosis

ePainAssist.com



Healthy Bone

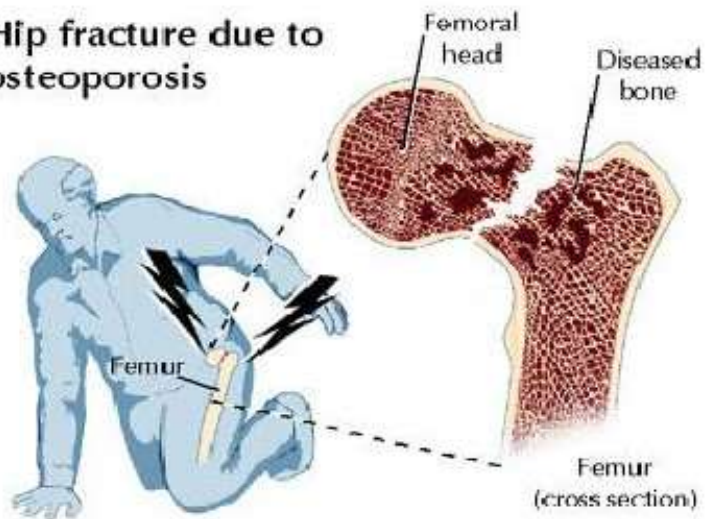


Osteoporosis Bone

Последице остеопорозе

- повећана фрактилност 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.

Hip fracture due to osteoporosis



Normal



Osteoporosis

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

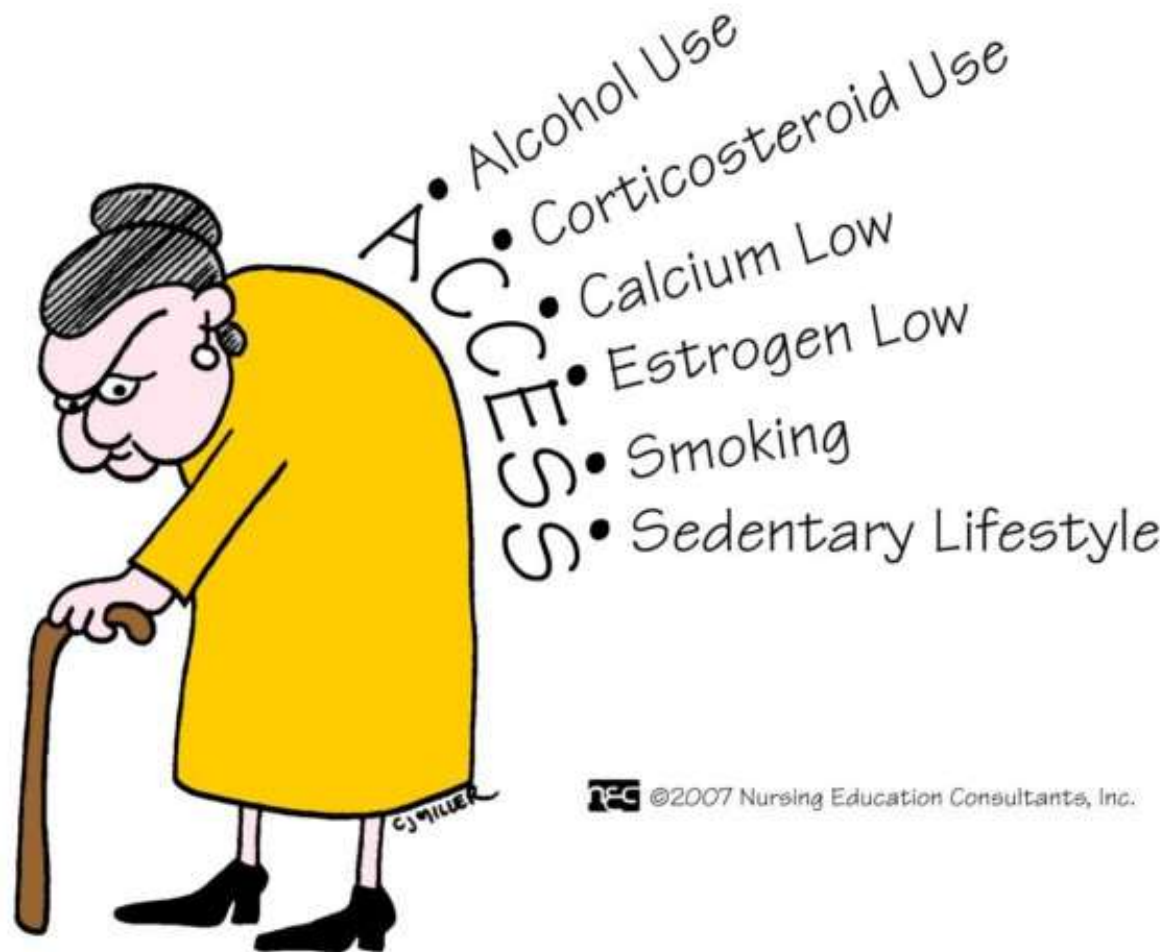
Примарна остеопороза

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 гликокортикоида
- 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

OSTEOPOROSIS RISK FACTORS



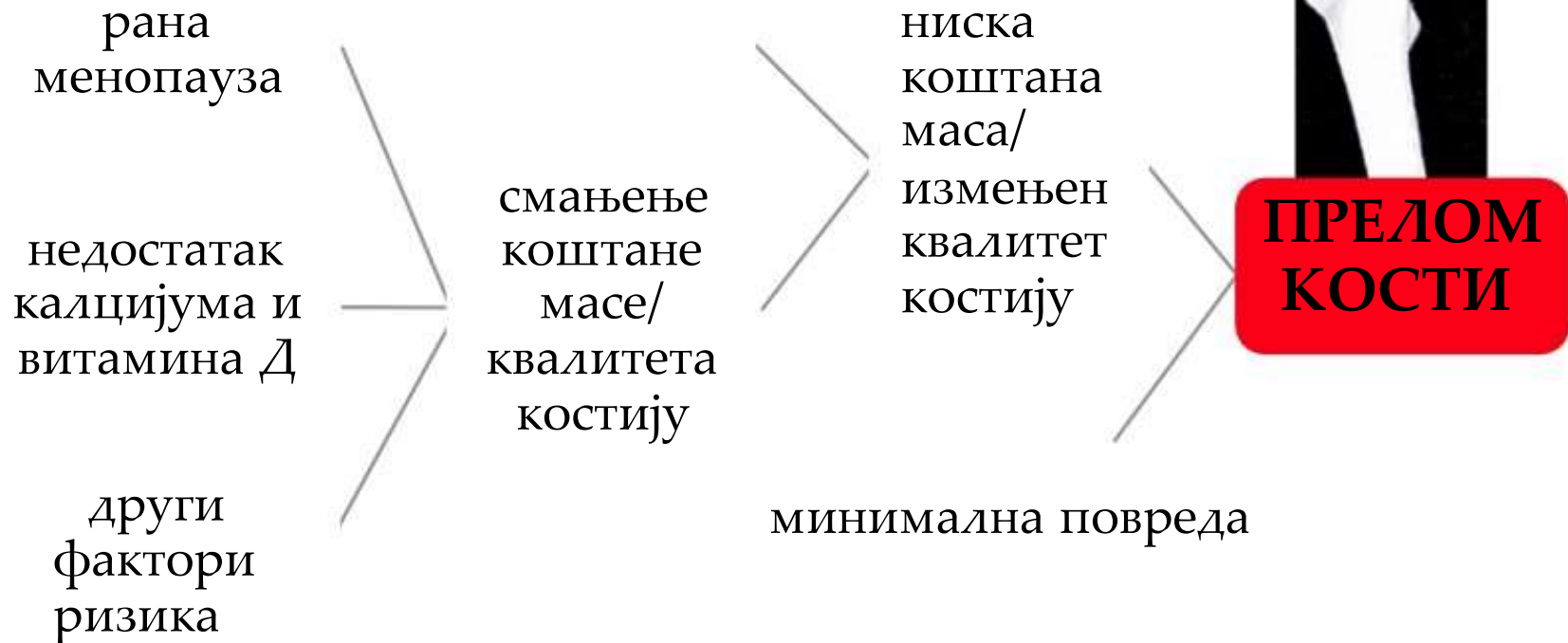
REC ©2007 Nursing Education Consultants, Inc.

“Access” (leads to) Osteoporosis

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



Механизам настанка остеопорозе у менопаузи

снижење нивоа естрогена



ресорпција кости



повећање калцијемije



инхибирано лучења ПТХ



смањено стварање 1,25-дихидрокси витамина Д



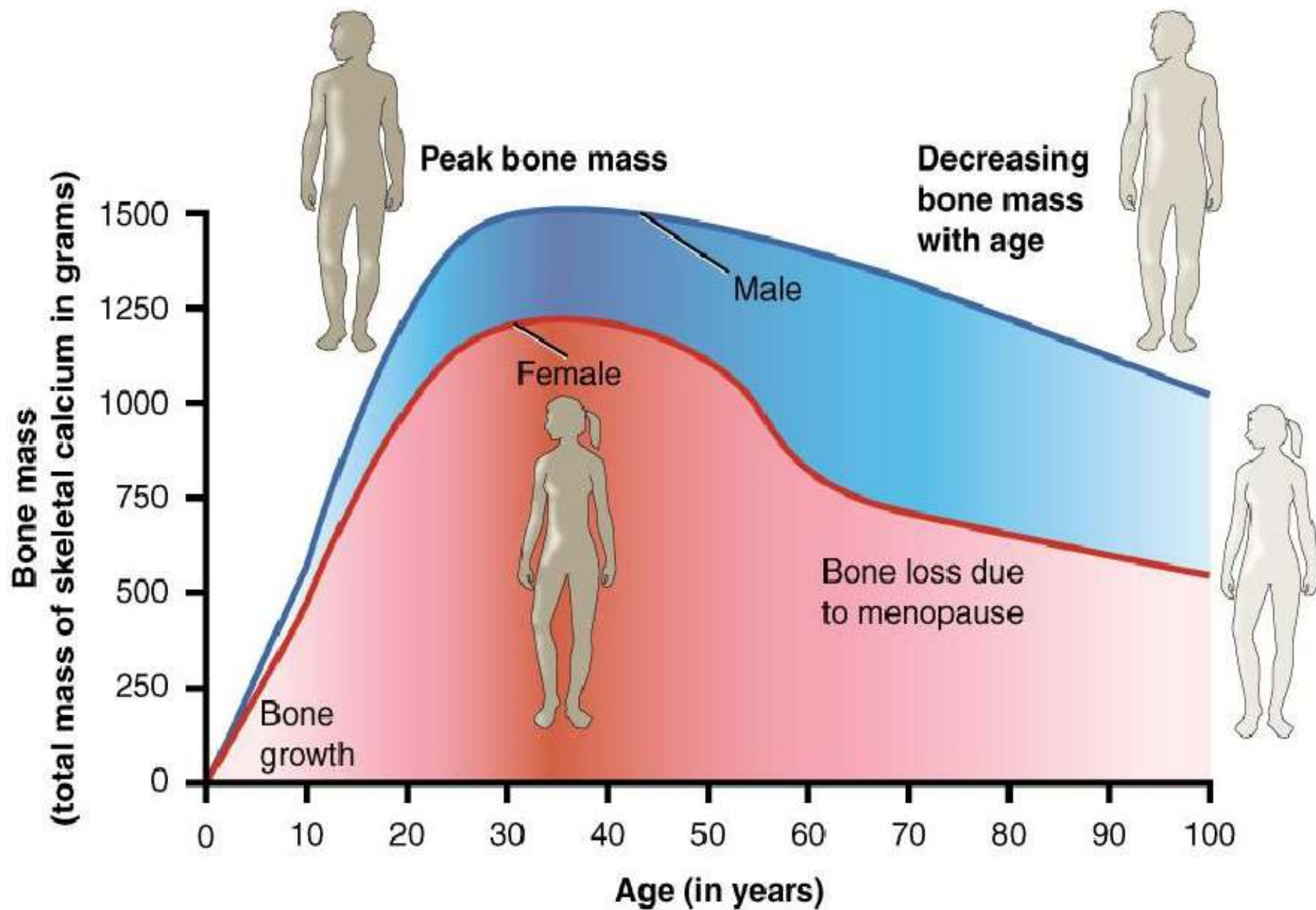
ограничена апсорпција калцијума у дигестивном тракту



негативан биланс калцијума-развој 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%

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 само код деце која још расту
- **остеомалација** се јавља код деце и код одраслих и представља смањену 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**:

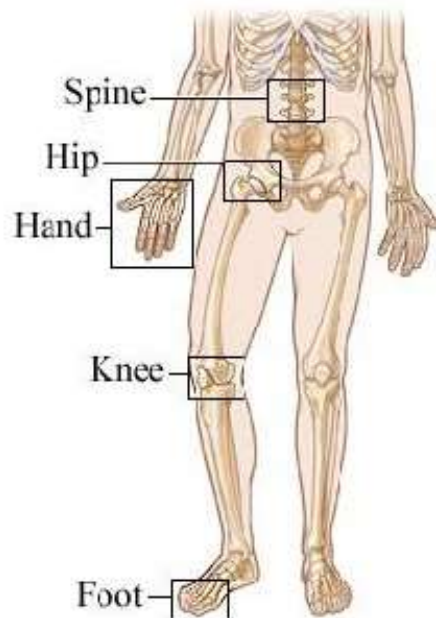
- бубрежна остеодистрофија
- хипопаратиреоидизам

ОСТЕОАРТРИТИС

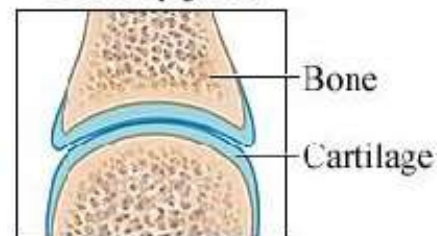
- **остеоартритис је дегенартивни процес** који захвата хрскавицу зглобова и има запаљенску компоненту
- најчешће су захваћени зглобови **ручја и колена**
- јавља се код особа старости **преко 50 година**
- **многобројни урођени и стечени фактори** стварају склоност за развој патолошких промена

Патофизиологија остеоартритиса

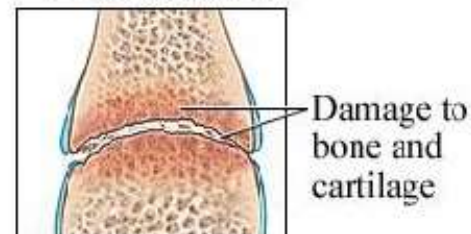
- зглобна хрскавица је главно место промена у остеоартритису
- нарушен је интегритет зглобне хрскавице под дејством различитих фактора
- долази до значајних промена у саставу и механичким својствима хрскавице
- старење и дејство механичке силе су главни фактори у развоју остеоартритиса



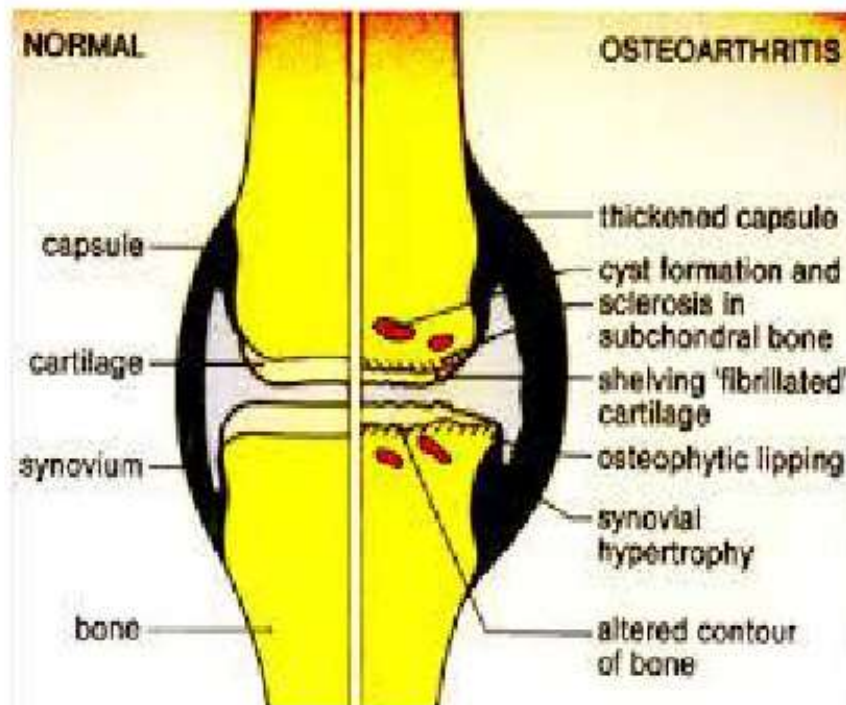
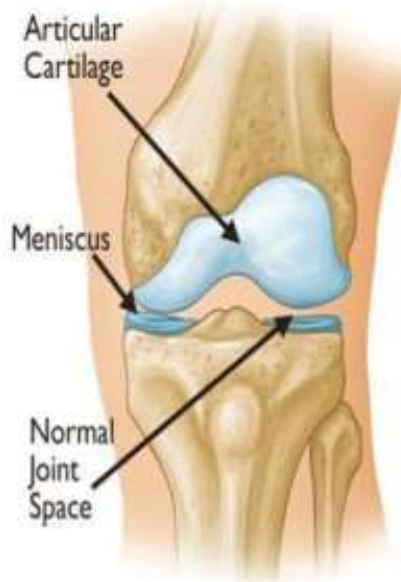
Healthy joint



Osteoarthritis

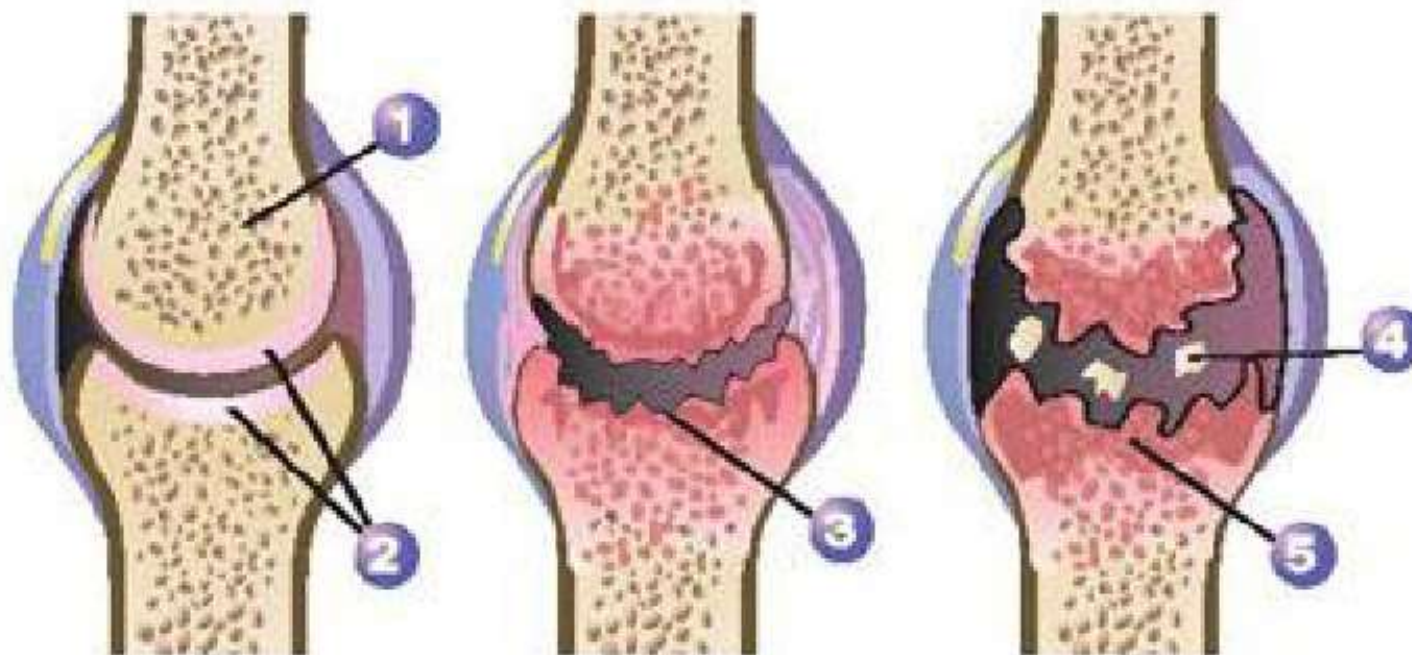


© Healthwise, Incorporated



Фазе остеоартритиса

Evolution of Osteoarthritis



1. Bone
2. Cartilage
3. Thinning of cartilage

4. Cartilage remnants
5. Destruction of cartilage

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)

Модел развоја остеоартритиса

биохемијске промене у ћелијама и ткивима зглоба



структурне промене



бол и други симптоми и знаци



поремећај функције зглоба



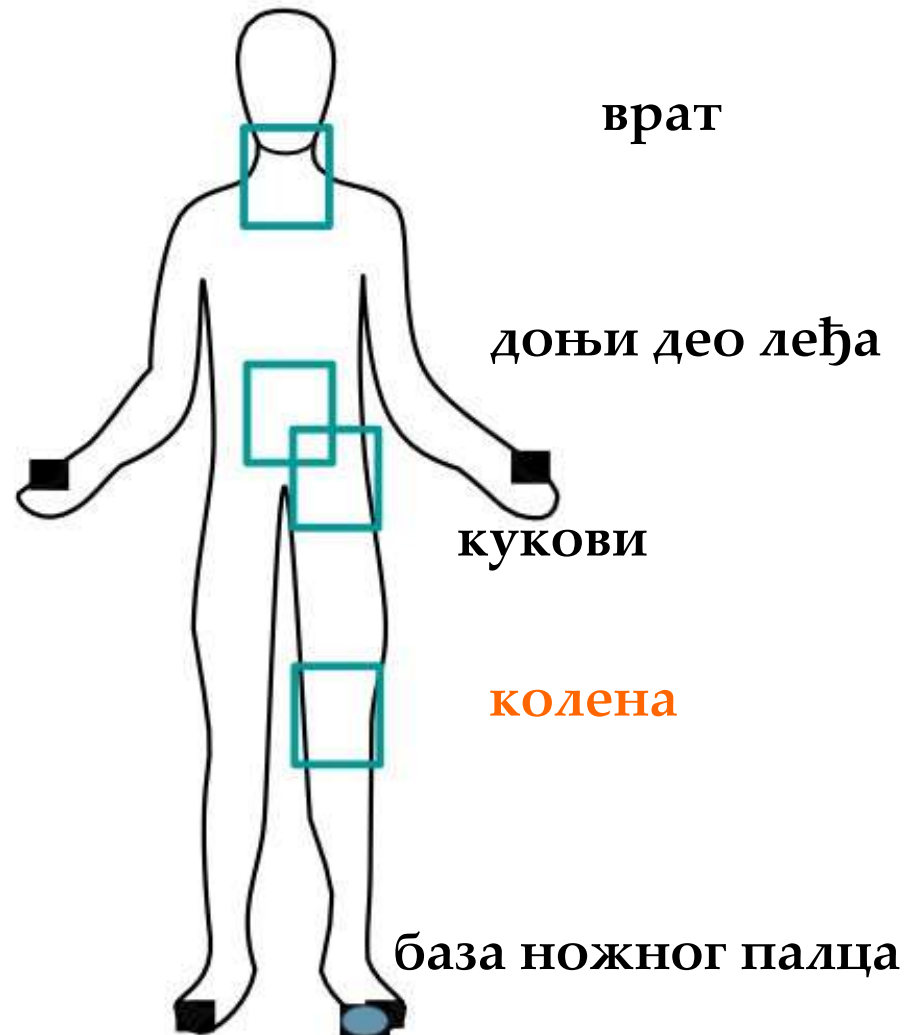
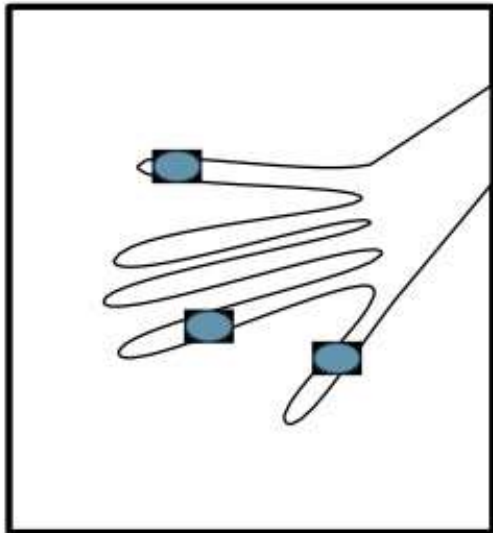
смањен квалитет живота



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

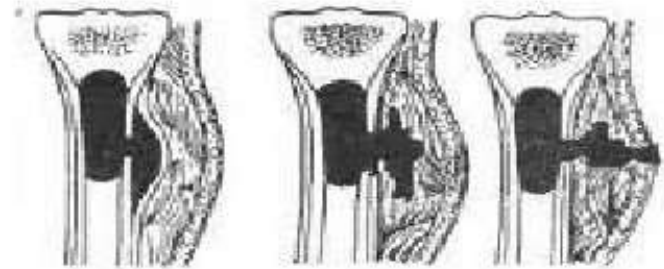
ОА зглобова ручја карактерише

- Повећање коштаних делова зглоба
- Хеберденови 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 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
- Ишемијске 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

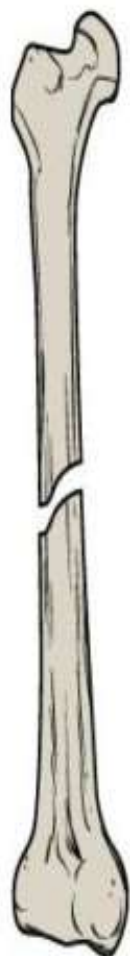
- инфламација
- репарација-стварање коштаног ткива
- ремоделовање коштаног ткива

Фазе у процесу зарастања кости

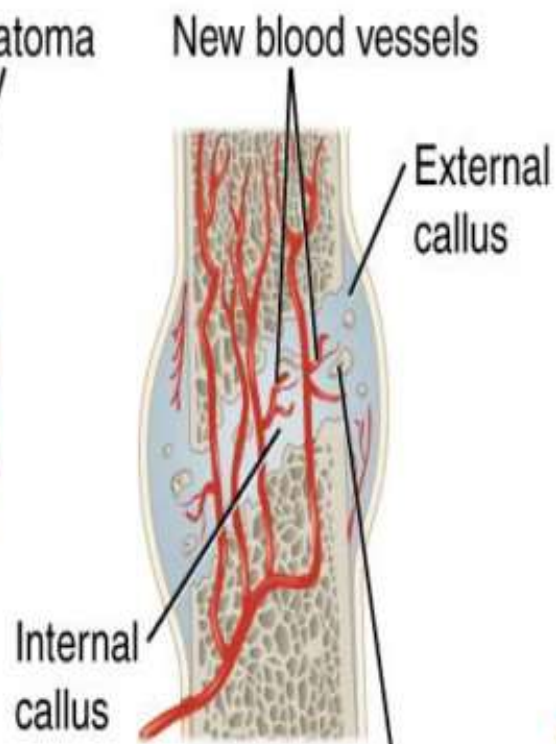
- I. Формирање хематома
- II. Формирање фиброхрскавичавог
 калуса
- III. Формирање коштаног калуса
- IV. Ремоделовање

Васкуларни одговор у процесу зарастања кости

- прелом кости стимулише ослобађање фактора раста који поспешују формирање нових крвних судова (ангиогенезу) и вазодилатацију
- проток крви је значајно повећан на месту прелома кости



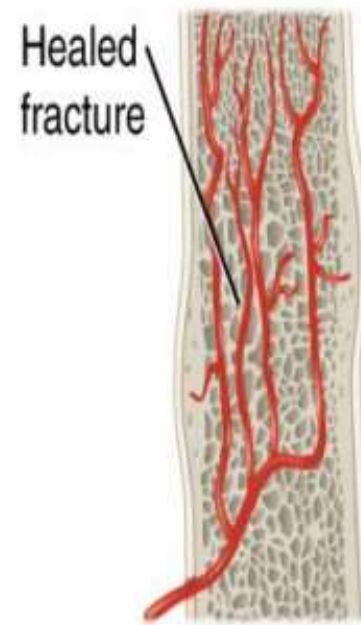
(a)



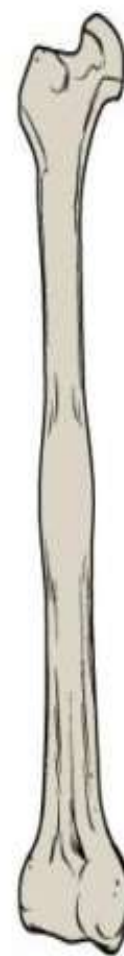
(b)



(c)



(d)



Крвни судови који снабдевају кост крвљу

- Артерије дугих костију
 - Периостална артерија
 - Интрамедуларна артерија
 - Метафизна артерија

Механичка стабилност

- у раној фази механичка стабилност поспешује **реваскуларизацију кости**
- у каснијој фази механичка стабилност поспешује **зрастање кости и формирање калуса**

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 капилара 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 капилара

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 поддражаје (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**

Локални фактори који утичу на зарастање кости

- имобилизација
- повреда меких ткива
- прекид снабдевања крвљу
- инфекција
- губитак кости код тешких повреда

Системски фактори који неповољно утичу на зарастање кости

малнутриција, хиповитаминоза Ц и Д

- доводи до смањења активности и пролиферације ћелија што води ка отежаном формирању калуса

пушење

- инхибира функције остеобласта и доводи до вазоконстрикције

малигне болести

- инхибиција процеса зрастања због кахексије, анорексије, метаболичких поремећаја, катаболизма протеина

старост

- успорено зрастање кости

дијабетес мелитус

- поремећено зрастање ране и кости због смањеног стварања и умрежавања колагена, као и због склоности инфекцијама

стероиди, имуносупресија

- инхибирају све аспекте процеса зрастања кости јер доводе до поремећене функције ћелија, инхибиције синтезе цитокина, пролиферације фибробласта

Цитокини и фактори раста у процесу зарастања кости

- примарни медијатори у зарастању кости:

- EGF
- FGF
- PDGF
- TGF- β
- IGF I и IGF II
- IL-1
- TNF- α

Цитокини и фактори раста који стимулишу остеобласте и/или остеокласте

	<u>стварање кости</u>	<u>ресорпција кости</u>
IL-1	+	+++
TNF- α	+	+++
TGF- β	++	++
PDGF	++	++
IGF-1	+++	0
IGF-2	+++	0
FGF	+++	0

Садржај предавања

- увод (структура и функција кости и зглобова)
- поремећаји локомоторног система
- метаболичке болести костију
 - остеопороза
 - остеомалација
- остеоартритис
- запаљење коштаног ткива (остеомијелитис)
- зарастање прелома костију

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

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)