Dawka wiedzy o **mikrobiocie**

Vitaimmun®
CENTRUM MEDYCZNE

ZNACZENIE MIKROBIOTY JELITOWEJ W ZACHOWANIU ZDROWIA

W przewodzie pokarmowym występują zarówno bakterie korzystne i niezbędne dla zdrowia, jak i szereg mikroorganizmów potencjalnie chorobotwórczych. W stanie równowagi ekosystemu jelitowego (eubiozy) w jelicie przeważają mikroorganizmy prozdrowotne. Stan ten może sprzyjać nie tylko prawidłowej pracy przewodu pokarmowego, ale również całego organizmu.

Korzystne mikroorganizmy jelitowe mogą wywierać funkcje:

Ochronną

- Zapobieganie nadmiernemu przerostowi grzybów drożdżopodobnych i bakterii chorobotwórczych w przewodzie pokarmowym,
- Uszczelnianie bariery jelitowej i regeneracja nabłonka jelita,
- Zmniejszanie ryzyka rozwoju nadwrażliwości pokarmowych.

Metaboliczną i trawienną

- Produkcja witamin z grupy B i K,
- Regulacja perystaltyki przewodu pokarmowego,
- Korzystny wpływ na trawienie i wchłanianie (zwiększenie puli enzymów trawiennych).

Immunologiczną (regulacja działania układu odpornościowego)

- Korzystna aktywacja komórek układu odpornościowego,
- Regulacja i pożądana modyfikacja odpowiedzi immunologicznej,
- Hamowanie stanu zapalnego w organizmie.

Przeciwnowotworową

- Neutralizacja związków potencjalnie mutagennych (sprzyjających aktywacji procesów nowotworzenia),
- Hamowanie wzrostu bakterii potencjalnie zaangażowanych w procesy nowotworzenia.

Dysbioza jelitowa jest stanem niepożądanym. Stan ten polega na zmniejszeniu liczebności bakterii prozdrowotnych. Zaburzenie równowagi ekosystemu jelitowego może prowadzić do nadmiernego wzrostu bakterii potencjalnie patogennych lub grzybów drożdżopodobnych z rodzaju Candida.

ZABURZENIE RÓWNOWAGI MIKROBIOTY W PATOGENEZIE CHORÓB

Dysbiosa jelitowa może prowadzić nie tylko do pogorszenia pracy przewodu pokarmowego, ale może także wpływać negatywnie na funkcjonowanie całego organizmu. W przewodzie pokarmowym zamiast procesów korzystnych dla zdrowia mogą zacząć dominować procesy szkodliwe, mogące potencjalnie sprzyjać rozwojowi stanu zapalnego i aktywacji procesów chorobowych. Bakterie chorobotwórcze dominujące w przewodzie pokarmowym mogą prowadzić procesy bezdlenowego rozkładu (gnilne), co w konsekwencji może prowadzić do szeregu zaburzeń jelitowych. Dodatkowo patogeny te wytwarzać mogą szereg toksyn, wywierających negatywny wpływ nawet na oddalone od przewodu pokarmowego układy i narządy. Obserwowana jest też zwiększona produkcja substancji prokancerogennych (mogących sprzyjać rozwojowi nowotworów). Nadmierny rozrost grzybów drożdżopodobnych z rodzaju Candida może z kolei prowadzić do kandydozy przewodu pokarmowego a w następstwie do pogarszania stanu zdrowia i samopoczucia. Badania naukowe wskazują na potencjalną rolę dysbiozy jelitowej w aktywacji rozwoju bądź nasileniu przebiegu szeregu jednostek chorobowych, między innymi:

- Zespół jelita nadwrażliwego (biegunki, zaparcia, wzdęcia, bóle brzucha),
- Alergie pokarmowe i wziewne,
- Atopowe zapalenie skóry,
- Utajone (ukryte, opóźnione) nadwrażliwości pokarmowe,
- Nietolerancje pokarmowe,
- Nawracające infekcje dróg oddechowych, układu moczowo – płciowego, skóry i inne,
- Choroby autoimmunizacyjne,
- Zespół metaboliczny (cukrzyca typu 2, otyłość, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca),
- Zaburzenia neurorozwojowe (ADHD, ASD i inne),
- Depresja,
- Zaburzenia nastroju i pogorszenie kondycji psychicznej,
- Choroby nowotworowe,
- Zespół chronicznego zmęczenia.

CZYNNIKI UZNADZAJĄCE EKOSYSTEM JELITOWY

Zaburzenie ekosystemu jelitowego wynikać może z działania wielu czynników. Uważa się, iż coraz częściej obserwowana dysbiozo jelitowa jest w dużej mierze wynikiem współczesnego trybu życia i zanieczyszczenia środowiska. Do czynników sprzyjających nieprawidłowej kolonizacji bakteryjnej jelita można zaliczyć poród drogą cesarskiego cięcia. Badania wykazują, iż dzieci rodzone drogą cesarskiego cięcia, karmione mlekiem modyfikowanym, mają mniej zróżnicowaną mikrobiotę, w porównaniu z dziećmi rodzonymi drogą naturalną i karmionymi mlekiem matki. W konsekwencji w grupie tej obserwuje się wyższe ryzyko rozwoju chorób alergicznych, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego czy zaburzenia pracy układu odpornościowego (nawracające infekcje). Do pozostałych czynników mogących zaburzyć równowagę ekosystemu jelitowego należą:

- Wielokrotne stosowanie antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych,
- Przewlekłe stosowanie innych leków (inhibitory pompy protonowej IPP, niesterydowe leki przeciwzapalne i inne),
- Dieta wysokoprzetworzona, uboga w błonnik pokarmowy,
- Konserwanty dodawane do żywności,
- Stres psychiczny,
- Sport wysokiego wyczynu,
- Używki (alkohol, papierosy, narkotyki),
- Proces starzenia (po 50. roku życia dochodzi do przerostu potencjalnie chorobotwórczych bakterii).

METODY PRZYWRACANIA RÓWNOWAGI EKOSYSTEMU JELITOWEGO

U pacjentów z wykrytą dysbiozą jelitową celowym jest wdrożenie działań mogących przywrócić równowagę ekosystemu jelitowego. Niezwykle istotnym krokiem jest stosowanie diety wysokobłonnikowej, odpowiednia modyfikacja stylu życia (unikanie używek, czynników stresogennych itp.) oraz suplementacja preparatami prebiotycznymi i probiotycznymi. Probiotyki to starannie wyselekcjonowane szczepy mikroorganizmów, które przyjmowane w odpowiednich ilościach mogą korzystnie wpłynąć na zdrowie, jak i umożliwić odbudowę zaburzonej mikrobioty. Prebiotyki z kolei to nietrawione przez ludzkie enzymy włókna roślinne, które stanowią „pokarm" dla prozdrowotnych bakterii, co może sprzyjać odbudowie uszkodzonego ekosystemu jelitowego. Suplementy probiotyczne istotnie różnią się mechanizmem i zakresem działania. Dla efektywnej odbudowy mikrobioty i możliwej poprawy stanu zdrowia celowym jest stosowanie probiotykoterapii celowanej, czyli indywidualnie dopasowanej do sytuacji klinicznej pacjenta (ustalane na podstawie wywiadu z pacjentem i ogłaszanych objawów) oraz pogłębionej oceny mikrobioty. Poszczególne preparaty probiotyczne różnią się bowiem skutecznością w profilaktyce i wspomaganiu terapii poszczególnych chorób.

BIEGUNKA

Biegunka jest częstym zaburzeniem czynności przewodu pokarmowego, charakteryzującym się przyspieszonym pasażem jelitowym, zwiększoną częstością wypróżnień oraz luźną lub wodnistą konsystencją stolca. Jej przyczyny są zróżnicowane i obejmują m.in. zakażenia bakteryjne i wirusowe, zaburzenia czynnościowe jelit, alergie oraz nietolerancje i nadwrażliwości pokarmowe. Za biegunkę przewlekłą uznaje się utrzymujące się ponad 10 dni zwiększenie liczby wypróżnień połączone ze zmianą konsystencji stolca. Długotrwałe biegunki mogą prowadzić do zaburzeń trawienia i wchłaniania, co wtórnie może nasilać objawy jelitowe i pogłębiać zaburzenia pasażu.

U pacjentów z przewlekłą biegunką często obserwuje się nieprawidłowości składu mikroflory jelitowej, które mogą sprzyjać nadmiernej aktywności perystaltycznej. Prawidłowa mikroflora jelitowa, poprzez produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz utrzymanie odpowiednio niskiego pH treści jelitowej, odgrywa istotną rolę w fizjologicznej regulacji rytmu wypróżnień i stabilizacji pasażu jelitowego.

WZDĘCIA, BÓLE BRZUCHA, NADMIERNE GAZY JELITOWE

Przyczyna wzdęć, bólów brzucha i innych czynnościowych zaburzeń funkcjonowania przewodu pokarmowego jest złożona i wieloczynnikowa, przez co jest ostatecznie jej ustalenie u danego pacjenta bywa niezwykle problematyczne. Za jedną z potencjalnych przyczyn wzdęć i bólów brzucha zalicza się między innymi zaburzenia układu mikroflory jelitowej (m.in. nadmierne namnożenie bakterii proteolitycznych, produkujących gazy w procesach beztlenowego rozkładu), stan zapalny błony śluzowej i podśluzowej jelita oraz nieprawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego błony śluzowej jelita (nadreaktywność).

www.vitaminum.pl

ZAPARCIA

Zaparcia są zaburzeniem czynnościowym przewodu pokarmowego, definiowanym jako stan rzadka częstość wypróżnień, oddawanie stolca o twardej, zbitej konsystencji oraz trudności lub wysiłek towarzyszący defekacji. W większości przypadków mają charakter zaparć czynnościowych i nie są związane z chorobą organiczną.

Istotą zaparć jest spowolniony pasaż jelitowy, prowadzący do nadmiernego wchłaniania wody z treści jelitowej i wtórnego zagęszczenia mas kałowych. U pacjentów z zaparciami często stwierdza się zaburzenia równowagi mikroflory jelitowej, które mogą osłabiać fizjologiczną aktywność perystaltyczną jelit.

Prozdrowotne bakterie jelitowe, wytwarzając w procesach fermentacyjnych krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe oraz obniżając pH treści jelitowej, mogą wspierać pobudzenie perystaltyki jelitowej i skrócenie czasu pasażu, co sprzyja normalizacji rytmu wypróżnień.

CHOROBA REFLUKSOWA

Choroba refluksowa przełyku (GERD) jest aktualnie jednym z częstszych schorzeń w gastroenterologii. Charakteryzuje się uciążliwymi objawami związanymi ze zwiększoną ekspozycją na kwas solny w przełyku, spowodowanymi zarzucaniem kwaśnej treści żołądkowej do przełyku wskutek zaburzenia funkcji zwieracza dolnego przełyku.

Inhibitory pompy protonowej są standardową terapią stosowaną u pacjentów z chorobą refluksową przełyku. Obecnie zidentyfikowano pewne niepożądane działania stosowania tych leków, w tym zwiększenie ryzyka zakażeń jelitowych, m.in. Clostridium difficile. Najprawdopodobniej zmiany w obrębie mikrobiomu są wynikiem wzrostu pH żołądka, a w konsekwencji zwiększenia przeżywalności większej liczby bakterii przygnębionych wraz z pokarmem.

U pacjentów z przetrwałymi objawami GERD występuje większe ryzyko powikłań o typie przełyku Barretta, dysplazji czy raka gruczołowego przełyku, którego częstość znacznie wzrasta. Dlatego też niezbędnie ważne jest odpowiednie leczenie choroby refluksowej. Podstawowym postępowaniem leczniczym przy chorobie refluksowej przełyku jest modyfikacja stylu życia. Wykazano wyraźną korelację pomiędzy obniżeniem masy ciała, a znacznym zredukowaniem nasilenia i nawrotowości objawów. Zalecane też jest stosowanie odpowiedniej diety.

www.vitaminum.pl

ZESPÓŁ JELITA NADWRAŻLIWEGO

Zespół jelita nadwrażliwego (IBS) to najczęściej diagnozowane zaburzenie czynnościowe przewodu pokarmowego. Objawy IBS mogą być zróżnicowane, najczęstszym problemem są bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia, uczucie niepełnego wypróżnienia, biegunka. U części pacjentów występuje postać mieszana tego zaburzenia, w której zaparcia występują naprzemiennie z biegunkami. Wyróżnia się 3 podstawowe postacie IBS:

- Postać biegunkową,
- Postać zaparciową,
- Postać mieszaną.

Według kryteriów Rzymskich z 2016 roku IBS można rozpoznać, jeśli występuje nawracający ból brzucha co najmniej w 1 dniu w tygodniu w ciągu ostatnich 3 miesięcy (z początkiem objawów na 6 miesięcy przed rozpoznaniem), mający ≥2 z następujących cech:

- Występuje w trakcie wypróżnienia,
- Towarzyszą mu zaburzenia częstości wypróżnień,
- Towarzyszą mu zmiany w wyglądzie kału.

Wymienione objawy występują przewlekle, przy jednoczesnym braku odchyleń w przeprowadzonych badaniach. Przyczyna zespołu nadwrażliwego jelita jest złożona i wieloczynnikowa, przez co nadal nie została ostatecznie wyjaśniona. Do czynników uważanych za potencjalne przyczyny rozwoju IBS zalicza się zaburzenia mikroflory jelitowej, stan zapalny błony śluzowej i podśluzowej jelita oraz nieprawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego błony śluzowej jelita. IBS rozwinąć się może także w konsekwencji przebytych zakażeń bakteryjnych i wirusowych przewodu pokarmowego.

ZAKAŻENIE HELICOBACTER PYLORI

Zakażenie Helicobacter pylori jest uznanym czynnikiem etiologicznym rozwoju choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Szacuje się, iż bakteria ta może być odpowiedzialna za około 80% przypadków choroby wrzodowej żołądka i 90% przypadków choroby wrzodowej dwunastnicy. Helicobacter pylori jest również postulowanym czynnikiem zwiększonego ryzyka rozwoju raka żołądka i chłoniaka żołądka, gdyż nowotwory te rozwijają się u blisko 7% zakażonych. Całkowitą poprawę efektywności leczenia eradykacyjnego Helicobacter pylori wskazują na możliwość uzupełniającego zastosowania szczepów probiotycznych.

U pacjentów zakażonych Helicobacter pylori, podejmujących terapię eradykacyjną, warto rozważyć stosowanie określonej suplementacji probiotycznej. Wybrane szczepy probiotyczne probiotyczne mogą bowiem wykazywać antagonizm względem Helicobacter pylori poprzez produkcję szeregu substancji bakteriobójczych oraz wykazywać zdolność blokowania adhezji bakterii do komórek nabłonkowych żołądka, współzawodnicząc tym samym o miejsca receptorowe (inhibicja kompetytywna).

www.vitaminum.pl

ZESPÓŁ NADMIERNEGO BAKTERYJNEGO JELITA CIENKIEGO (SIBO) / PRZEROST METANOGENÓW W JELICIE CIENKIM (MO)

Przerost bakteryjny jelita cienkiego zwany w skrócie SIBO (ang. Small Intestinal Bacterial Overgrowth) to stan, w którym dochodzi do nadmiernego namnożenia bakterii w jelicie cienkim. Przerastają tu zarówno bakterie naturalnie kolonizujące jelito cienkie, jak i te, które w stanie zdrowia kolonizować powinny przede wszystkim jelito grube. Problemem jest fakt, iż jelito cienkie nie jest fizjologicznie miejscem bytowania tak dużej ilości bakterii jelitowych, a ich nadmierny rozrost prowadzi do rozwoju szeregu zaburzeń, nie tylko utożsamianych bezpośrednio z SIBO (wzdęcia, biegunki, zaparcia, bóle brzucha). Wymienić tu można między innymi zaburzenia wchłaniania, nadmierną utratę masy ciała oraz niedobory żywieniowe. Postuluje się, iż w dłuższej perspektywie przekładać się to może na homeostazę organizmu, skutkując chociażby zaburzeniem nastroju, migrenami, niedokrwistością, zespołem chronicznego zmęczenia i inne. Dzieje się tak dlatego, iż w jelicie cienkim odbywają się procesy trawienia. Zbyt duża ilość bakterii zaczyna „rywalizować" z naszym organizmem o przyjmowany pokarm – stąd ryzyko niedoborów. Co więcej, pokarm ten rozkładany jest przez wspomniane bakterie w procesach przebiegających z wytwarzaniem gazów (fermentacji), co prowadzić może do wzdęć, dyskomfortu trawiennego, zaburzeń perystaltyki czy dolegliwości bólowych.

NIESWOISTE ZAPALENIE JELIT

Nieswoiste choroby zapalne jelit są chorobą autoimmunizacyjną, o wieloczynnikowej, nadal ostatecznie nieustalonej etiologii. Choroba ta jest najprawdopodobniej wynikiem zaistnienia 3 czynników: determinanty genetycznej, nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu immunologicznego oraz zaburzeń mikroflory jelitowej, przy nieprawidłowej reakcji układu odpornościowego na bakterie własne gospodarza. Należy pamiętać, iż około 70 % komórek immunokompetentnych, warunkujących w znacznej mierze ludzką odporność, zlokalizowanych jest właśnie w przewodzie pokarmowym (układ immunologiczny GALT). W stanie zdrowia mikroflora jelitowa, zasiedlająca jelita już w momencie porodu, jest istotna dla prawidłowej aktywacji komórek odpornościowych. W nieswoistych chorobach zapalnych jelita, układ immunologiczny atakuje własne, niezbędne dla zdrowia, drobnoustroje jelitowe. W konsekwencji dysfunkcji immunologicznej rozwija się przewlekły stan zapalny, prowadzący często do rozwoju owrzodzeń, krwawień czy przetok. Nieswoiste choroby zapalne jelit są chorobą przewlekłą. Wspomaganie odbudowy zaburzonych stosunków bakteryjnych w jelicie, między innymi na drodze podaży odpowiednio dobranych szczepów probiotycznych, może wspomagać regulację działania układu immunologicznego, co przekłada się niejednokrotnie na hamowanie i ograniczanie stanu zapalnego, a w konsekwencji sprzyja wyciszeniu choroby (uzyskaniu remisji).

www.vitaminum.pl

POKRZYWKA ALERGICZNA, ASTMA, ALERGIA WIOSENNA, ALERGIA POKARMOWA IgE - ZALEŻNA (NATYCHMIASTOWA)

Alergia to choroba, w której dochodzi do nieprawidłowej aktywacji układu immunologicznego. Pojawienie się chorób alergicznych tłumaczy się między innymi teorią nadmiernej higieniczej. U osoby zdrowej układ immunologiczny (odpornościowy) pełni rolę ochronną przed niekorzystnymi dla naszego organizmu czynnikami takimi jak pasożyty, bakterie, wirusy, grzyby i inne. W przypadku alergii układ immunologiczny ulega nieprawidłowej aktywacji względem nieszkodliwych dla organizmu elementów, takich jak alergeny pokarmowe czy wziewne. W kontakcie z tymi czynnikami powstają swoiste przeciwciała i rozwija się stan zapalny, podtrzymywany tak długo, jak długo dany alergen znajduje się w bezpośrednim otoczeniu alergika. Uważa się, że do niewłaściwej aktywacji układu immunologicznego przyczyniać się może także nadmierna higieniczajacja, zarówno w aspekcie wewnętrznym (wyjałowienie) nieprawidłowa kolonizacja przewodu pokarmowego) jak i zewnętrznym (zubożenie mikrobiologiczne środowiska zewnętrznego). Prawidłowy układ mikroflory jelitowej przyczynia się do regulacji pracy układu immunologicznego związanego ze tkaniwkami przewodu pokarmowego (GALT). Zaburzenie stosunków bakteryjnych w jelicie może się przyczyniać do aktywacji licznych chorób związanych z zaburzeniem równowagi immunologicznej, takich jak alergie i choroby autoimmunizacyjne. Alergia IgE – zależna jest z reguły uwarunkowana genetycznie. Zaznaczyć należy jednak, iż coraz częściej rozwija się również u dzieci z niedbającym wywiadem rodzinnym. Zaobserwowano, że już pierwsze, nieprawidłowe zasiedlenie przewodu pokarmowego noworodka, będące przykładowo wynikiem cesarskiego cięcia, wczesnej antybiotykoterapii czy też brakiem karmienia naturalnego może przyczyniać się do wzrostu ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych.

NIETOLERANCJA LAKTOZY, NIETOLERANCJA FRUKTOZY

Nietolerancja pokarmowa, czyli niedobór bądź zbyt niska aktywność enzymów trawiennych, niezbędnych do procesu trawienia, dotykać mogą nawet kilkudziesięciu procent społeczeństwa. Konsekwencją są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego po spożyciu źle tolerowanego pokarmu. Do najczęściej występujących nietolerancji zalicza się nietolerancje cukrów (laktozy, fruktozy), lecz także amin biogennych (histaminy) czy też dodatków do żywności (konserwanty, wzmacniacze smaku). Niedobory niezbędnych enzymów mogą być zarówno uwarunkowane genetycznie, jak i mieć charakter nabyty. Określona część enzymów trawiennych jest produkowana przez bakterie zasiedlających przewód pokarmowy. Z tego względu nietolerancje pewnych pokarmów mogą być nasilane poprzez zaburzenie równowagi mikrobiologicznej w jelicie.

NADWRAŻLIWOŚĆ NA POKARMY IGA/IGG – ZALEŻNA UTAJONA

Według Białej Księgi Alergii z 2011 roku choroby alergiczne dotykają ok. 30-40% populacji. Alergia pokarmowa występuje na drodze reakcji immunologicznej IgE-zależnej lub IgE-niezależnej. Alergia pokarmowa natychmiastowa IgE – zależna (typu I) jest najczęściej dość łatwa do ustalenia. Po zjedzeniu alergizującego nas pokarmu w ciągu kilku sekund lub minut pojawiają się charakterystyczne objawy: wysypka, świąd skóry, bóle brzucha.

Istnieją jednak sytuacje, w których pokarm jest w stanie zaszkodzić nam nawet kilka dni po jego spożyciu. Coraz częstszym problemem jest występowanie tzw. opóźnionych reakcji na pokarmy, czyli nadwrażliwości pokarmowych IgA i IgG – zależnych, zwanych popularnie choć nie do końca prawidłowo nietolerancjami pokarmowymi. Objawy reakcji IgG – zależnej są bardzo zróżnicowane. Zaliczyć do nich możemy między innymi bóle głowy, biegunki, zaparcia, wzdęcia, bóle brzucha, bóle mięśniowe i stawowe, nadwaga, otyłość, nadciśnienie tętnicze, problemy skórne (atopia, trądzik zapalny, świąd), a nawet niepłodność czy pogorszenie formy psychofizycznej. W reakcji IgA – zależnej najczęściej kilka godzin po posiłku dochodzi do rozwoju gwałtownych problemów ze strony przewodu pokarmowego (bóle brzucha, biegunka, wzdęcia, refluks, mdłości).

Należy zaznaczyć, iż nieleczone nadwrażliwości pokarmowe IgA i IgG – zależne mogą prowadzić do rozwoju przewlekłego, ogólnoustrojowego stanu zapalnego, a tym samym predysponować do rozwoju chorób autoimmunologicznych i innych problemów cywilizacyjnych.

ŁOJOTOKOWE ZAPALENIE SKÓRY, TRĄDZIK

Etiologia trądziku i łojotokowego zapalenia skóry może mieć podłoże genetyczne, hormonalne czy alergiczne. Pojawiają się też doniesienia naukowe, iż w zaostrzeniu chorób zapalnych skóry czynny udział brać może również zaburzona mikroflora jelitowa.

Dysbiosa jelitowa może przyczyniać się do niewłaściwej aktywacji układu immunologicznego, co jest czynnikiem predysponującym do rozwoju stanu zapalnego. Niehigieniczny styl życia, niewłaściwa (uboga, wysokoprzetworzona) dieta, przyjmowane przewlekle leki czy też środowisko mogą powodować zaburzenia w ekosystemie jelitowym, a w konsekwencji przyczynić się do przerwania ciągłości bariery jelita cienkiego czyli tzw. zespołu jelita przesiąkliwego. Opisywanej sytuacji, towarzyszyć może rozwój miejscowego stanu zapalnego w obrębie jelit, który nieleczony przybierać może formę uogólnioną. Kompleksy zapalne, lokalizujące się w obrębie skóry, mogą zatem nasilać występujący już stan zapalny, a tym samym utrudniać regenerację i poprawę stanu skóry.

CHOROBY AUTOIMMUNIZACYJNE (CHOROBA HASHIMOTO, STWARDNIENIE ROZSIANE, ZESZTYWNIAJĄCE ZAPALENIE STAWÓW KRĘGOSŁUPA, TOCZEŃ UKŁADOWY, SARKOIDOZA, CELIAKIA (CHOROBA TRZEWNA), CUKRZYCA TYPU 1, ŁYSIENIE PLACKOWATE, ZESPÓŁ SJÖGRENA, REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW, MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW, LUSZCZYCA)

Choroby autoimmunizacyjne wynikają z nieprawidłowej aktywacji i dysfunkcji układu immunologicznego. Układ odpornościowy, w stanie zdrowia, pełni rolę ochronną przed wszelkimi niekorzystnymi dla organizmu czynnikami: pasożytami, bakteriami, wirusami, grzybami i innymi. U pacjenta z chorobą autoimmunizacyjną zaczyna on, najogólniej mówiąc, atakować komórki organizmu chorego, prowadząc do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego i istotnych problemów zdrowotnych. Choroby autoimmunizacyjne uznawane są za jedną z chorób cywilizacyjnych XXI wieku, a ich bezpośrednia przyczyna nadal nie została jednoznacznie ustalona. Uważa się, iż w rozwoj wspomnianych chorób zaangażowane są zarówno czynniki genetyczne, jak i egzogenne (środowiskowe). Do nasilenia stanów zapalnych w organizmie pacjenta z dysfunkcyjnym układem odpornościowym przyczyniać się może zachwianie równowagi mikrobiomu jelitowego. Badania wykazały bowiem, iż bakterie jelitowe odgrywają rolę w regulacji pracy struktur immunologicznych. Zaburzenie układu ekosystemu jelitowego, przy współistniejącej predyspozycji genetycznej skutkować może nadmierną aktywacją limfocytów Th1 lub Th2 (które w stanie zdrowia powinny znajdować się w równowadze), sprzyjając rozwojowi przewlekłego procesu zapalnego.

NAWRACAJĄCE ZAPALENIE ZATOK, NAWRACAJĄCE ZAPALENIE UCHA ŚRODKOWEGO, NAWRACAJĄCE INFEKCJE UKŁADU ODDECHOWEGO

Mikroflora przewodu pokarmowego jest istotnym elementem systemu regulacji pracy układu immunologicznego GALT. Większość komórek odpornościowych ludzkiego organizmu (immunokompetentnych) zlokalizowanych jest właśnie w przewodzie pokarmowym. Opisywany układ odpornościowy „dojrzewa" od momentu porodu również dzięki bakteriom kolonizującym przewód pokarmowy, które bywają nazywane „trenerami" odporności. Zaburzenie równowagi bakteryjnej w jelicie może być więc czynnikiem sprzyjającym gorszej pracy układu immunologicznego. Następczo objawiać się to może zwiększoną podatnością na infekcje. Poród cesarskim cięciem, stosowanie antybiotyków (zwłaszcza wielokrotnie), przebyte choroby i inne czynniki zaburzające mikroflorę jelitową mogą potencjalnie wpłynąć na nieprawidłowe dojrzewanie lub funkcjonowanie układu odpornościowego.

NAWRACAJĄCE INFEKCJE UKŁADU MOCZOWO-PŁCIOWEGO

Prawidłowe funkcjonowanie układu moczowo – płciowego zależy w znacznej mierze od prawidłowego składu ekosystemu pochwy. Właściwy układ ekosystemu pochwy może być istotnym czynnikiem zabezpieczającym przed rozwojem mikroorganizmów patogennych (bakterii chorobotwórczych i grzybów). Zaburzenie wspomnianej równowagi bakteryjnej może sprzyjać rozwojowi infekcji intymnych. Istotną rolę w utrzymywaniu homeostazy dróg moczowo – płciowych odgrywają bakterie z rodzaju (ostobacillus), zwane w tym środowisku pałeczkami Doderleina. Wpływają one na odpowiednio kwaśne środowisko pochwy (3,6-4,5), a poprzez silne przylegania do nabłonka pochwy, wpływają hamująco na rozwój drobnoustrojów chorobotwórczych. Dodatkowo konkurują o dostępne składniki odżywcze z wnikającymi do dróg moczowo – płciowych patogenami oraz wytwarzają szereg związków o działaniu bakteriobójczym/ bakteriostatycznym, takich jak nadtlenek wodoru czy związki systemu laktoperoksydazy. Należy pamiętać, iż skład jakościowy i ilościowy ekosystemu pochwy podlegać może licznym wahaniom, pod wpływem chociażby takich czynników jak: choroby (np. cukrzyca), stosowane leki (antybiotyki, leczenie hormonalne), niewłaściwa higiena, czynniki zakaźne (zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowa, pasożytnicze), lecz także faza cyklu menstruacyjnego czy wiek kobiety. Z tego względu zapalenia pochwy są powszechnym problemem zdrowotnym w populacji żeńskiej, przyjmując niestety często postać nawrotową. Przyczyną nawrotów choroby jest najczęściej nieprawidłowo stosowane leczenie (nieceltowane, stosowane przez zbyt krótki okres czasu), które niszczy dodatkowo naturalną mikroflorę ochronną.

PRZYGOTOWANIE DO CIĄŻY, OKRES KARMIENIA PIERSIĄ, CIĄŻA

Mikroflora jelitowa przyszłej matki jest szczególnie istotna nie tylko w aspekcie jej zdrowia, ale także dobrostanu dziecka. Zachowanie prawidłowej mikroflory dróg rodnych i przewodu pokarmowego może redukować ryzyko występowania infekcji intymnych, które w okresie ciąży zwiększają prawdopodobieństwo powikłań i przedwczesnego porodu. Co więcej, prawidłowa mikroflora matki zwiększa prawdopodobieństwo właściwego zasiedlenia przewodu pokarmowego dziecka w trakcie porodu. W myśl koncepcji programowania mikrobiotycznego zasiedlenie przewodu pokarmowego noworodka przodrowotnymi bakteriami matczynymi może korzystnie modyfikować ryzyko rozwoju szeregu chorób cywilizacyjnych w późniejszym wieku, m. in. chorób alergicznych, zaburzeń pracy przewodu pokarmowego, odpornościowego i innych.

ZESPÓŁ NADPOBUDLIWOŚCI PSYCHORUCHOWEJ (ADHD), ZABURZENIA ZE SPEKTRUM AUTYZMU

Częstość występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD) oraz zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) cały czas rośnie, a bezpośrednia przyczyna ich rozwoju nadal nie została ostatecznie ustalona. Uważa się, iż istotną rolę w rozwoju opisywanych zaburzeń neurorozwojowych odgrywać może podatność genetyczna, będąca przyczyną nieprawidłowej (nadmiernej) reakcji organizmu na działanie czynników środowiskowych (zanieczyszczenie środowiska, elementy żywieniowe, czynniki mikrobiologiczne i inne).

U pacjentów z zaburzeniami ze spektrum autyzmu często obserwowane jest występowanie dysbiozy bakteryjnej przewodu pokarmowego. W ASD/ADHD w wielu badaniach raportowane były istotne zaburzenia ekosystemu jelitowego i postuluje się, iż może być to jeden z czynników potencjalnie pogarszający przebieg opisywanych zaburzeń.

U dzieci z zaburzeniami neurorozwojowymi często obserwuje się problemy ze strony przewodu pokarmowego (bóle brzucha, wzdęcia, zaparcia, refluks, biegunki, unikanie konkretnych pokarmów itp.). Raportowane dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego są często połączone z napadami złości, ogólną drażliwością, agresywnym zachowaniem (zarówno względem innych osób jak i autoagresją) czy też zaburzeniami snu. Może to wynikać z bezpośredniego połączenia struktur ośrodkowego układu nerwowego z przewodem pokarmowym (oś jelitowo – mózgowa). U pacjentów z zaburzeniami neurorozwojowymi obserwuje się często silny przerost bakterii patogennych (gnilnych), bakterii z rodzaju Clostridium oraz drożdżaków z rodzaju Candida.

DEPRESJA, ZABURZENIA NASTRJU, BEZSENNOŚĆ

Mikroflora jelitowa i prawidłowe funkcjonowanie osi jelitowo – mózgowej może mieć wpływ na kondycję psychofizyczną. Prowadzi się coraz większą ilość badań analizujących wpływ układu mikrobioty jelitowej na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego i nastrój. Nie bez powodu jelita coraz częściej nazywane są „drugim mózgiem". Istotnym elementem osi jelitowo – mózgowej, czyli szlaku łączącego przewód pokarmowy z ośrodkowym układem nerwowym są bakterie jelitowe. Wywierają one wpływ na wspomnianą oś na drodze mechanizmów neuronalnych, endokrynnych i immunologicznych. Dodatkowo mikroorganizmy jelitowe mogą brać udział w syntezie szeregu neuroprzekaźników (m.in. serotoniny). Z tego względu przywrócenie równowagi mikrobioty jelitowej może mieć korzystny wpływ na samopoczucie psychiczne.

NADWAGA I OTYŁOŚĆ

Nadwaga, otyłość oraz rozwijające się w następstwie nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 w niektórych przypadkach mogą być generowane także przez przewlekły stan zapalny organizmu. W efekcie przewlekłego wytwarzania szeregu mediatorów stanu zapalnego w organizmie rozwijać się może insulinooporność i oporność na leptynę. Chroniczny stan zapalny jest uznawany za istotny element opisywanych zaburzeń, szczególnie w tej grupie pacjentów, w której racjonalizacja sposobu żywienia, podjęcie aktywności fizycznej na odpowiednim poziomie czy ogólna poprawa higieny życia nie doprowadziła do poprawy stanu zdrowia i samopoczucia.

Jedną z wielu przyczyn chronicznego stanu zapalnego w organizmie może być również dysbiosa jelitowa. U osób z nadwagą czy otyłością wykazano występowanie zaburzeń mikroflory jelitowej, w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. Oprócz wpływu na nasilanie stanu zapalnego, mikroorganizmy często kolonizujące przewód pokarmowych osób otyłych (bakterie z rodzaju Firmicutes) mogą znacznie efektywniej wykorzystywać dostarczany im pokarm, czerpiąc z niego większą ilość energii.

CHOROBY NOWOTWOROWE

Terapia przeciwnowotworowa może istotnie wpływać na równowagę mikroflory jelitowej, a poprzez redukcję liczebności bakterii prozdrowotnych promować namnażanie bakterii potencjalnie patogennych czy nadmierny rozrost grzybów drożdżopodobnych. W konsekwencji u pacjentów onkologicznych w trakcie leczenia dochodzić może do szeregu zaburzeń gastrycznych (nadwrażliwość przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia i wchłaniania, biegunki, mdłości, bóle brzucha), rozwoju pleśniawek, utraty masy ciała i innych problemów. Z tego względu u pacjenta po terapii przeciwnowotworowej wsparcie i odbudowa mikrobiomu jelitowego jest istotna.

SPORT WYCZYNOWY

Treningi o wysokim stopniu intensywności (sport wysokiego wyczynu) mogą przyczyniać się do czasowej redukcji ukrwienia przewodu pokarmowego w trakcie podejmowanej aktywności fizycznej, a w konsekwencji ograniczenia transportu składników odżywczych i eliminacji toksyn z przewodu pokarmowego (przejściowa endotoksemia). W dłuższej perspektywie, przy dość wysokim poziomie aktywności fizycznej, prowadzić to może również do rozwoju stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego. W konsekwencji u osób podejmujących aktywność fizyczną na poziomie wysokiego wyczynu często obserwuje się rozwój lub nasilenie szeregu dolegliwości m.in. zaburzeń pracy przewodu pokarmowego (biegunki, wzdęcia, bóle brzucha, niestrawność i inne), pogorszenie pracy układu odpornościowego (nawracające infekcje), zespół chronicznego zmęczenia czy pojawieniu się niepożądanych reakcji na pokarmy.

Wymienione dolegliwości mogą wynikać z zaburzonego ekosystemu jelitowego (dysbiozy jelitowej) oraz zwiększenia przesiąkliwości bariery jelitowej, zlokalizowanej w jelicie cienkim. Poza przejściowym niedotlenieniem jelit w trakcie sportu, barierę jelitową uszkadzać może także stres oksydacyjny, czyli zaburzenie równowagi między wytwarzaniem a usuwaniem wolnych rodników. W konsekwencji wolne rodniki uszkadzają kominki i szlaki komunikacji międzykomórkowej, wzmacniając procesy zapalne w poszczególnych warstwach bariery jelitowej, pogłębiając dodatkowo proces jej rozszczelniania. Dodatkowo często stosowane przez sportowców restrykcyjne diety, przyjmowane leki (szczególnie inhibitory pompy protonowej, antybiotyki czy niesterodowe leki przeciwzapalne) potęgują opisywany problem, doprowadzając często do rozwoju istotnych zaburzeń w składzie jakościowym i ilościowym ekosystemu jelitowego. W konsekwencji dochodzić może do silnego uszkodzenia ciągłości bariery jelitowej i rozwoju zespołu jelita przesiąkliwego (ang. leaky gut syndrome).

ZNACZENIE DIAGNOSTYCZNE WARTOŚCI PRZEPUSZCZALNOŚCI JELITOWEJ W WYBRANYCH JEDNOSTKACH CHOROBOWYCH

Zonulina jest białkiem ścisłych połączeń pomiędzy komórkami nabłonka jelita cienkiego (enterocytami), jej rolą jest modulowanie przepuszczalności bariery jelitowej. Wzrost poziomu zonuliny w kale uznawane jest za marker rozszczelnienia jelita (tzw. zespół jelita przesiąkliwego). W konsekwencji dochodzić może do przenikania szeregu substancji (niestrawione cząsteczki pokarmowe, toksyny, antygeny bakteryjne etc.) do układu krwionośnego i następczej aktywacji układu immunologicznego. Podwyższony poziom zonuliny w kale obserwowany jest także u pacjentów z:

- Aktywną chorobą trzewną (celiakią),
- Cukrzycą typu 1,
- Reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS),
- Stwardnieniem rozsianym,
- Innymi chorobami autoimmunologicznymi.

Podwyższony poziom zonuliny w kale jest wskaźnikiem zwiększonej przepuszczalności jelitowej i powinien zostać skonsultowany z lekarzem prowadzącym.

ZNACZENIE DIAGNOSTYCZNE WARKNIKÓW STANU ZAPALNEGO W WYBRANYCH JEDNOSTKACH CHOROBOWYCH

Kalprotektyna to białko ostnej fazy, wiążące wapń i cynk. Kalprotektyna oznaczana w kale jest markerem stanu zapalnego w przewodzie pokarmowym. Wzrost stężenia kalprotektyny obserwowany jest:

- W nieswoistej chorobie zapalnej jelit (IBD (chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego). Systematyczne oznaczanie kalprotektyny u pacjentów z IBD pozwala na niemwazyjny monitoring aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie (silna korelacja z histologiczną i endoskopową oceną aktywności choroby).
- W chorobie nowotworowej jelita,
- W marskości wątroby,
- W ostrym zapaleniu trzustki.

Jest to marker przydatny w różnicowaniu nieswoistych chorób zapalnych jelit (wartość kalprotektyny podwyższona) od zespołu nadwrażliwego jelita (wartość kalprotektyny w normie). Podwyższony poziom kalprotektyny może wynikać także z zadziałania innych czynników, np. stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLZP) czy współistniejących infekcji przewodu pokarmowego.

Podwyższony poziom kalprotektyny w kale powinien zostać skonsultowany przez lekarza prowadzącego (lub lekarza gastroenterologa).

M2-PK (dimerowa forma kinazy pirogronianowej guzi) umożliwia wykrycie zmian w obrębie przewodu pokarmowego, niezależnie od procesu krwawienia (nieleczne nowotwory i gruczoliaki nie krwawią). Uzupełnieniem badania jest ocena krwi utajonej, umożliwiająca detekcję zaburzeń przebiegających z krwawieniem. Dzięki temu możliwa jest zarówno detekcja zmian krwawiących jak i nie przebiegających z krwawieniem.
M2-PK jest markerem pomocnym w różnicowaniu nieswoistych chorób zapalnych jelit (wartość M2-PK podwyższona) od zespołu nadwrażliwego jelita (wartość M2-PK w normie).
Dodatni wynik badania w kierunku M2-PK i / lub krew utajoną w kale (HB) może wskazywać na obecność toczącego się procesu chorobowego w przewodzie pokarmowym:

- Stan zapalny,
- Nieswoista choroba zapalna jelit (choroba Leśniowskiego – Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego),
- Obecność polipów lub gruczolaków,
- Proces nowotworowy w jelicie,
- Żylaki odbytu (hemoroidy),
- Inne choroby przewodu pokarmowego przebiegające z krwawieniem lub bez.

Jednoczasowa ocena M2-PK i krwi utajonej w kale (HB) jest badaniem pomocniczym w diagnozowaniu polipów, gruczolaków, nowotworów jelita grubego oraz nieswoistych chorób zapalnych jelit (choroba Leśniowskiego – Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego) i innych chorób przewodu pokarmowego.

Podwyższony poziom M2-PK (lub krwi utajonej w kale (HB)) jest bezwzględnym wskazaniem do konsultacji przez lekarza prowadzącego (lub lekarza gastroenterologa).
Badanie nie zastępuje kolonoskopii i pełni rolę diagnostyki przesiewowej.

ZNACZENIE DIAGNOSTYCZNE BADANIA ANTYGENU HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori jest bakterią posiadającą zdolność do kolonizacji i namnażania się w kwaśnym środowisku żołądka. Bakteria ta wytwarza liczne enzymy, które prowadząc do alkalizacji środowiska umożliwiają jej przetycie w górnych odcinkach przewodu pokarmowego. Ponadto, opisywana neutralizacja soku żołądkowego prowadzić może również pośrednio i bezpośrednio do powstania uszkodzeń w błonie śluzowej żołądka.

W 80-90% przypadków infekcja Helicobacter pylori ma charakter bezobjawowy. U około 10% osób zakażonych, bakteria ta może stanowić główne ogniwo w łańcuchu zmian patologicznych śluzówki żołądka. Obecnie wiadomo, iż H. pylori odpowiada za większość przypadków choroby wrzodowej żołądka i choroby wrzodowej dwunastnicy. Zakażenie może być również głównym czynnikiem powodującym nowotwory przewodu pokarmowego w tym raka żołądka i chłoniaka żołądka (mucosa associated lymphoid tissue, MALT).

Badanie antygenu Helicobacter pylori w kale jest nieinwazyjnym testem umożliwiającym wykazanie obecności lub braku specyficznych antygenów bakterii H. pylori. Wynik testu jest negatywny, gdy w próbce kału nie stwierdzono obecności antygenu H. pylori, z kolei wynik pozytywny testu oznacza, że są one obecne w kale, co może wskazywać na istniejące lub niedawno przebyte zakażenie.

Badanie antygenu Helicobacter pylori w kale jest wstępnym etapem diagnostyki.
Dodatni wynik testu powinien zostać skonsultowany przez lekarza prowadzącego i/lub lekarza gastroenterologa.

Piśmiennictwo

1. [illegible]
2. [illegible]
3. [illegible]
4. [illegible]
5. [illegible]
6. [illegible]
7. [illegible]
8. [illegible]
9. [illegible]
10. [illegible]
11. [illegible]
12. [illegible]
13. [illegible]
14. [illegible]
15. [illegible]
16. [illegible]
17. [illegible]
18. [illegible]
19. [illegible]
20. [illegible]
21. [illegible]
22. [illegible]
23. [illegible]
24. [illegible]
25. [illegible]
26. [illegible]
27. [illegible]
28. [illegible]
29. [illegible]
30. [illegible]
31. [illegible]
32. [illegible]
33. [illegible]
34. [illegible]
35. [illegible]
36. [illegible]
37. [illegible]
38. [illegible]
39. [illegible]
40. [illegible]
41. [illegible]
42. [illegible]
43. [illegible]
44. [illegible]
45. [illegible]
46. [illegible]
47. [illegible]
48. [illegible]
49. [illegible]
50. [illegible]
51. [illegible]
52. [illegible]
53. [illegible]
54. [illegible]
55. [illegible]
56. [illegible]
57. [illegible]
58. [illegible]
59. [illegible]
60. [illegible]
61. [illegible]
62. [illegible]
63. [illegible]
64. [illegible]
65. [illegible]
66. [illegible]
67. [illegible]
68. [illegible]
69. [illegible]
70. [illegible]
71. [illegible]
72. [illegible]
73. [illegible]
74. [illegible]
75. [illegible]
76. [illegible]
77. [illegible]
78. [illegible]
79. [illegible]
80. [illegible]
81. [illegible]
82. [illegible]
83. [illegible]
84. [illegible]
85. [illegible]
86. [illegible]
87. [illegible]
88. [illegible]
89. [illegible]
90. [illegible]
91. [illegible]
92. [illegible]
93. [illegible]
94. [illegible]
95. [illegible]
96. [illegible]
97. [illegible]
98. [illegible]
99. [illegible]
100. [illegible]
101. [illegible]
102. [illegible]
103. [illegible]
104. [illegible]
105. [illegible]
106. [illegible]
107. [illegible]
108. [illegible]
109. [illegible]
110. [illegible]
111. [illegible]
112. [illegible]
113. [illegible]
114. [illegible]
115. [illegible]
116. [illegible]
117. [illegible]
118. [illegible]
119. [illegible]
120. [illegible]
121. [illegible]
122. [illegible]
123. [illegible]
124. [illegible]
125. [illegible]
126. [illegible]
127. [illegible]
128. [illegible]
129. [illegible]
130. [illegible]
131. [illegible]
132. [illegible]
133. [illegible]
134. [illegible]
135. [illegible]
136. [illegible]
137. [illegible]
138. [illegible]
139. [illegible]
140. [illegible]
141. [illegible]
142. [illegible]
143. [illegible]
144. [illegible]
145. [illegible]
146. [illegible]
147. [illegible]
148. [illegible]
149. [illegible]
150. [illegible]
151. [illegible]
152. [illegible]
153. [illegible]
154. [illegible]
155. [illegible]
156. [illegible]
157. [illegible]
158. [illegible]
159. [illegible]
160. [illegible]
161. [illegible]
162. [illegible]
163. [illegible]
164. [illegible]
165. [illegible]
166. [illegible]
167. [illegible]
168. [illegible]
169. [illegible]
170. [illegible]
171. [illegible]
172. [illegible]
173. [illegible]
174. [illegible]
175. [illegible]
176. [illegible]
177. [illegible]
178. [illegible]
179. [illegible]
180. [illegible]
181. [illegible]
182. [illegible]
183. [illegible]
184. [illegible]
185. [illegible]
186. [illegible]
187. [illegible]
188. [illegible]
189. [illegible]
190. [illegible]
191. [illegible]
192. [illegible]
193. [illegible]
194. [illegible]
195. [illegible]
196. [illegible]
197. [illegible]
198. [illegible]
199. [illegible]
200. [illegible]
201. [illegible]
202. [illegible]
203. [illegible]
204. [illegible]
205. [illegible]
206. [illegible]
207. [illegible]
208. [illegible]
209. [illegible]
210. [illegible]
211. [illegible]
212. [illegible]
213. [illegible]
214. [illegible]
215. [illegible]
216. [illegible]
217. [illegible]
218. [illegible]
219. [illegible]
220. [illegible]
221. [illegible]
222. [illegible]
223. [illegible]
224. [illegible]
225. [illegible]
226. [illegible]
227. [illegible]
228. [illegible]
229. [illegible]
230. [illegible]
231. [illegible]
232. [illegible]
233. [illegible]
234. [illegible]
235. [illegible]
236. [illegible]
237. [illegible]
238. [illegible]
239. [illegible]
240. [illegible]
241. [illegible]
242. [illegible]
243. [illegible]
244. [illegible]
245. [illegible]
246. [illegible]
247. [illegible]
248. [illegible]
249. [illegible]
250. [illegible]
251. [illegible]
252. [illegible]
253. [illegible]
254. [illegible]
255. [illegible]
256. [illegible]
257. [illegible]
258. [illegible]
259. [illegible]
260. [illegible]
261. [illegible]
262. [illegible]
263. [illegible]
264. [illegible]
265. [illegible]
266. [illegible]
267. [illegible]
268. [illegible]
269. [illegible]
270. [illegible]
271. [illegible]
272. [illegible]
273. [illegible]
274. [illegible]
275. [illegible]
276. [illegible]
277. [illegible]
278. [illegible]
279. [illegible]
280. [illegible]
281. [illegible]
282. [illegible]
283. [illegible]
284. [illegible]
285. [illegible]
286. [illegible]
287. [illegible]
288. [illegible]
289. [illegible]
290. [illegible]
291. [illegible]
292. [illegible]
293. [illegible]
294. [illegible]
295. [illegible]
296. [illegible]
297. [illegible]
298. [illegible]
299. [illegible]
300. [illegible]
301. [illegible]
302. [illegible]
303. [illegible]
304. [illegible]
305. [illegible]
306. [illegible]
307. [illegible]
308. [illegible]
309. [illegible]
310. [illegible]
311. [illegible]
312. [illegible]
313. [illegible]
314. [illegible]
315. [illegible]
316. [illegible]
317. [illegible]
318. [illegible]
319. [illegible]
320. [illegible]
321. [illegible]
322. [illegible]
323. [illegible]
324. [illegible]
325. [illegible]
326. [illegible]
327. [illegible]
328. [illegible]
329. [illegible]
330. [illegible]
331. [illegible]
332. [illegible]
333. [illegible]
334. [illegible]
335. [illegible]
336. [illegible]
337. [illegible]
338. [illegible]
339. [illegible]
340. [illegible]
341. [illegible]
342. [illegible]
343. [illegible]
344. [illegible]
345. [illegible]
346. [illegible]
347. [illegible]
348. [illegible]
349. [illegible]
350. [illegible]
351. [illegible]
352. [illegible]
353. [illegible]
354. [illegible]
355. [illegible]
356. [illegible]
357. [illegible]
358. [illegible]
359. [illegible]
360. [illegible]
361. [illegible]
362. [illegible]
363. [illegible]
364. [illegible]
365. [illegible]
366. [illegible]
367. [illegible]
368. [illegible]
369. [illegible]
370. [illegible]
371. [illegible]
372. [illegible]
373. [illegible]
374. [illegible]
375. [illegible]
376. [illegible]
377. [illegible]
378. [illegible]
379. [illegible]
380. [illegible]
381. [illegible]
382. [illegible]
383. [illegible]
384. [illegible]
385. [illegible]
386. [illegible]
387. [illegible]
388. [illegible]
389. [illegible]
390. [illegible]
391. [illegible]
392. [illegible]
393. [illegible]
394. [illegible]
395. [illegible]
396. [illegible]
397. [illegible]
398. [illegible]
399. [illegible]
400. [illegible]
401. [illegible]
402. [illegible]
403. [illegible]
404. [illegible]
405. [illegible]
406. [illegible]
407. [illegible]
408. [illegible]
409. [illegible]
410. [illegible]
411. [illegible]
412. [illegible]
413. [illegible]
414. [illegible]
415. [illegible]
416. [illegible]
417. [illegible]
418. [illegible]
419. [illegible]
420. [illegible]
421. [illegible]
422. [illegible]
423. [illegible]
424. [illegible]
425. [illegible]
426. [illegible]
427. [illegible]
428. [illegible]
429. [illegible]
430. [illegible]
431. [illegible]
432. [illegible]
433. [illegible]
434. [illegible]
435. [illegible]
436. [illegible]
437. [illegible]
438. [illegible]
439. [illegible]
440. [illegible]
441. [illegible]
442. [illegible]
443. [illegible]
444. [illegible]
445. [illegible]
446. [illegible]
447. [illegible]
448. [illegible]
449. [illegible]
450. [illegible]
451. [illegible]
452. [illegible]
453. [illegible]
454. [illegible]
455. [illegible]
456. [illegible]
457. [illegible]
458. [illegible]
459. [illegible]
460. [illegible]
461. [illegible]
462. [illegible]
463. [illegible]
464. [illegible]
465. [illegible]
466. [illegible]
467. [illegible]
468. [illegible]
469. [illegible]
470. [illegible]
471. [illegible]
472. [illegible]
473. [illegible]
474. [illegible]
475. [illegible]
476. [illegible]
477. [illegible]
478. [illegible]
479. [illegible]
480. [illegible]
481. [illegible]
482. [illegible]
483. [illegible]
484. [illegible]
485. [illegible]
486. [illegible]
487. [illegible]
488. [illegible]
489. [illegible]
490. [illegible]
491. [illegible]
492. [illegible]
493. [illegible]
494. [illegible]
495. [illegible]
496. [illegible]
497. [illegible]
498. [illegible]
499. [illegible]
500. [illegible]
501. [illegible]
502. [illegible]
503. [illegible]
504. [illegible]
505. [illegible]
506. [illegible]
507. [illegible]
508. [illegible]
509. [illegible]
510. [illegible]
511. [illegible]
512. [illegible]
513. [illegible]
514. [illegible]
515. [illegible]
516. [illegible]
517. [illegible]
518. [illegible]
519. [illegible]
520. [illegible]
521. [illegible]
522. [illegible]
523. [illegible]
524. [illegible]
525. [illegible]
526. [illegible]
527. [illegible]
528. [illegible]
529. [illegible]
530. [illegible]
531. [illegible]
532. [illegible]
533. [illegible]
534. [illegible]
535. [illegible]
536. [illegible]
537. [illegible]
538. [illegible]
539. [illegible]
540. [illegible]
541. [illegible]
542. [illegible]
543. [illegible]
544. [illegible]
545. [illegible]
546. [illegible]
547. [illegible]
548. [illegible]
549. [illegible]
550. [illegible]
551. [illegible]
552. [illegible]
553. [illegible]
554. [illegible]
555. [illegible]
556. [illegible]
557. [illegible]
558. [illegible]
559. [illegible]
560. [illegible]
561. [illegible]
562. [illegible]
563. [illegible]
564. [illegible]
565. [illegible]
566. [illegible]
567. [illegible]
568. [illegible]
569. [illegible]
570. [illegible]
571. [illegible]
572. [illegible]
573. [illegible]
574. [illegible]
575. [illegible]
576. [illegible]
577. [illegible]
578. [illegible]
579. [illegible]
580. [illegible]
581. [illegible]
582. [illegible]
583. [illegible]
584. [illegible]
585. [illegible]
586. [illegible]
587. [illegible]
588. [illegible]
589. [illegible]
590. [illegible]
591. [illegible]
592. [illegible]
593. [illegible]
594. [illegible]
595. [illegible]
596. [illegible]
597. [illegible]
598. [illegible]
599. [illegible]
600. [illegible]
601. [illegible]
602. [illegible]
603. [illegible]
604. [illegible]
605. [illegible]
606. [illegible]
607. [illegible]
608. [illegible]
609. [illegible]
610. [illegible]
611. [illegible]
612. [illegible]
613. [illegible]
614. [illegible]
615. [illegible]
616. [illegible]
617. [illegible]
618. [illegible]
619. [illegible]
620. [illegible]
621. [illegible]
622. [illegible]
623. [illegible]
624. [illegible]
625. [illegible]
626. [illegible]
627. [illegible]
628. [illegible]
629. [illegible]
630. [illegible]
631. [illegible]
632. [illegible]
633. [illegible]
634. [illegible]
635. [illegible]
636. [illegible]
637. [illegible]
638. [illegible]
639. [illegible]
640. [illegible]
641. [illegible]
642. [illegible]
643. [illegible]
644. [illegible]
645. [illegible]
646. [illegible]
647. [illegible]
648. [illegible]
649. [illegible]
650. [illegible]
651. [illegible]
652. [illegible]
653. [illegible]
654. [illegible]
655. [illegible]
656. [illegible]
657. [illegible]
658. [illegible]
659. [illegible]
660. [illegible]
661. [illegible]
662. [illegible]
663. [illegible]
664. [illegible]
665. [illegible]
666. [illegible]
667. [illegible]
668. [illegible]
669. [illegible]
670. [illegible]
671. [illegible]
672. [illegible]
673. [illegible]
674. [illegible]
675. [illegible]
676. [illegible]
677. [illegible]
678. [illegible]
679. [illegible]
680. [illegible]
681. [illegible]
682. [illegible]
683. [illegible]
684. [illegible]
685. [illegible]
686. [illegible]
687. [illegible]
688. [illegible]
689. [illegible]
690. [illegible]
691. [illegible]
692. [illegible]
693. [illegible]
694. [illegible]
695. [illegible]
696. [illegible]
697. [illegible]
698. [illegible]
699. [illegible]
700. [illegible]
701. [illegible]
702. [illegible]
703. [illegible]
704. [illegible]
705. [illegible]
706. [illegible]
707. [illegible]
708. [illegible]
709. [illegible]
710. [illegible]
711. [illegible]
712. [illegible]
713. [illegible]
714. [illegible]
715. [illegible]
716. [illegible]
717. [illegible]
718. [illegible]
719. [illegible]
720. [illegible]
721. [illegible]
722. [illegible]
723. [illegible]
724. [illegible]
725. [illegible]
726. [illegible]
727. [illegible]
728. [illegible]
729. [illegible]
730. [illegible]
731. [illegible]
732. [illegible]
733. [illegible]
734. [illegible]
735. [illegible]
736. [illegible]
737. [illegible]
738. [illegible]
739. [illegible]
740. [illegible]
741. [illegible]
742. [illegible]
743. [illegible]
744. [illegible]
745. [illegible]
746. [illegible]
747. [illegible]
748. [illegible]
749. [illegible]
750. [illegible]
751. [illegible]
752. [illegible]
753. [illegible]
754. [illegible]
755. [illegible]
756. [illegible]
757. [illegible]
758. [illegible]
759. [illegible]
760. [illegible]
761. [illegible]
762. [illegible]
763. [illegible]
764. [illegible]
765. [illegible]
766. [illegible]
767. [illegible]
768. [illegible]
769. [illegible]
770. [illegible]
771. [illegible]
772. [illegible]
773. [illegible]
774. [illegible]
775. [illegible]
776. [illegible]
777. [illegible]
778. [illegible]
779. [illegible]
780. [illegible]
781. [illegible]
782. [illegible]
783. [illegible]
784. [illegible]
785. [illegible]
786. [illegible]
787. [illegible]
788. [illegible]
789. [illegible]
790. [illegible]
791. [illegible]
792. [illegible]
793. [illegible]
794. [illegible]
795. [illegible]
796. [illegible]
797. [illegible]
798. [illegible]
799. [illegible]
800. [illegible]
801. [illegible]
802. [illegible]
803. [illegible]
804. [illegible]
805. [illegible]
806. [illegible]
807. [illegible]
808. [illegible]
809. [illegible]
810. [illegible]
811. [illegible]
812. [illegible]
813. [illegible]
814. [illegible]
815. [illegible]
816. [illegible]
817. [illegible]
818. [illegible]
819. [illegible]
820. [illegible]
821. [illegible]
822. [illegible]
823. [illegible]
824. [illegible]
825. [illegible]
826. [illegible]
827. [illegible]
828. [illegible]
829. [illegible]
830. [illegible]
831. [illegible]
832. [illegible]
833. [illegible]
834. [illegible]
835. [illegible]
836. [illegible]
837. [illegible]
838. [illegible]
839. [illegible]
840. [illegible]
841. [illegible]
842. [illegible]
843. [illegible]
844. [illegible]
845. [illegible]
846. [illegible]
847. [illegible]
848. [illegible]
849. [illegible]
850. [illegible]
851. [illegible]
852. [illegible]
853. [illegible]
854. [illegible]
855. [illegible]
856. [illegible]
857. [illegible]
858. [illegible]
859. [illegible]
860. [illegible]
861. [illegible]
862. [illegible]
863. [illegible]
864. [illegible]
865. [illegible]
866. [illegible]
867. [illegible]
868. [illegible]
869. [illegible]
870. [illegible]
871. [illegible]
872. [illegible]
873. [illegible]
874. [illegible]
875. [illegible]
876. [illegible]
877. [illegible]
878. [illegible]
879. [illegible]
880. [illegible]
881. [illegible]
882. [illegible]
883. [illegible]
884. [illegible]
885. [illegible]
886. [illegible]
887. [illegible]
888. [illegible]
889. [illegible]
890. [illegible]
891. [illegible]
892. [illegible]
893. [illegible]
894. [illegible]
895. [illegible]
896. [illegible]
897. [illegible]
898. [illegible]
899. [illegible]
900. [illegible]
901. [illegible]
902. [illegible]
903. [illegible]
904. [illegible]
905. [illegible]
906. [illegible]
907. [illegible]
908. [illegible]
909. [illegible]
910. [illegible]
911. [illegible]
912. [illegible]
913. [illegible]
914. [illegible]
915. [illegible]
916. [illegible]
917. [illegible]
918. [illegible]
919. [illegible]
920. [illegible]
921. [illegible]
922. [illegible]
923. [illegible]
924. [illegible]
925. [illegible]
926. [illegible]
927. [illegible]
928. [illegible]
929. [illegible]
930. [illegible]
931. [illegible]
932. [illegible]
933. [illegible]
934. [illegible]
935. [illegible]
936. [illegible]
937. [illegible]
938. [illegible]
939. [illegible]
940. [illegible]
941. [illegible]
942. [illegible]
943. [illegible]
944. [illegible]
945. [illegible]
946. [illegible]
947. [illegible]
948. [illegible]
949. [illegible]
950. [illegible]
951. [illegible]
952. [illegible]
953. [illegible]
954. [illegible]
955. [illegible]
956. [illegible]
957. [illegible]
958. [illegible]
959. [illegible]
960. [illegible]
961. [illegible]
962. [illegible]
963. [illegible]
964. [illegible]
965. [illegible]
966. [illegible]
967. [illegible]
968. [illegible]
969. [illegible]
970. [illegible]
971. [illegible]
972. [illegible]
973. [illegible]
974. [illegible]
975. [illegible]
976. [illegible]
977. [illegible]
978. [illegible]
979. [illegible]
980. [illegible]
981. [illegible]
982. [illegible]
983. [illegible]
984. [illegible]
985. [illegible]
986. [illegible]
987. [illegible]
988. [illegible]
989. [illegible]
990. [illegible]
991. [illegible]
992. [illegible]
993. [illegible]
994. [illegible]
995. [illegible]
996. [illegible]
997. [illegible]
998. [illegible]
999. [illegible]
1000. [illegible]