

Władysław Januszewicz

Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

# Rola bakterii jelitowych w patofizjologii i leczeniu zespołu jelita drażliwego

## The role of intestinal microbiota in pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome

### STRESZCZENIE

Zespół jelita drażliwego jest najczęściej występującą chorobą z grupy czynnościowych zaburzeń jelit i dotyczy około 10–20% dorosłej populacji krajów zachodniej Europy i Stanów Zjednoczonych. W obrazie klinicznym choroby dominuje przewlekły ból lub dyskomfort w jamie brzusznej oraz zmienny rytm wypróżnień istotnie obniżające jakość życia. Rozpoznanie opiera się na spełnieniu kryteriów klinicznych określanych mianem Kryteriów rzymskich III. Rola bakterii jelitowych w złożonej etiopatogenezie choroby jest szeroko dyskutowana zarówno w odniesieniu do poinfekcyjnego zespołu jelita drażliwego, nadmiernego rozrostu flory bakteryjnej jelita cienkiego, jak i szeroko pojętych zaburzeń w składzie mikroflory jelitowej.

Podkreśla się istotny wpływ bakterii jelitowych również na układy pozajelitowe, między innymi układ kostny czy sercowo-naczyniowy. Dane wskazujące na rolę endogennej mikroflory w patofizjologii zespołu jelita drażliwego przyczyniły się do rozwoju terapii farmakologicznych opartych na stosowaniu słabo wchłanianych antybiotyków, jak rifaksymina lub probiotyków. Podkreśla się potrzebę dalszych badań na temat nowych, skuteczniejszych metod leczenia, w tym określenia roli przeszczepienia bakterii jelitowych.

**Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 1, 34–40**

**Słowa kluczowe: zespół jelita drażliwego, zaburzenia czynnościowe jelit, bakteryjna flora jelitowa, nadmierny rozrost flory bakteryjnej jelita cienkiego, kryteria rzymskie**

### ABSTRACT

Irritable bowel syndrome is the most common functional bowel disorder affecting 10–20% of Western Europe and United States adult population. The disease is characterized by chronic abdominal pain or discomfort and altered bowel function significantly decreasing patient's quality of life. The diagnosis is based on clinical criteria called Rome criteria III. The role of gut flora in the complex pathogenesis of irritable bowel syndrome is widely discussed in the setting of post infectious irritable bowel syndrome, small intestinal bacterial overgrowth, but also broadly defined gut microbiota alterations. Also the

impact of intestinal microbiota on skeletal and cardiovascular system is being emphasized. Data suggesting that intestinal microbiota plays a role in pathogenesis of irritable bowel syndrome led to treatment concepts involving the use of non-absorbable antibiotics, such as rifaximin, and probiotics. Further studies are needed to develop new, more effective treatment methods and to define the role of fecal microbiota transplantation.

**Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 1, 34–40**

**Key words: irritable bowel syndrome, functional bowel disorders, intestinal microbiota, small intestinal bacterial overgrowth, rome criteria**

#### Adres do korespondencji:

lek. Władysław Januszewicz  
Klinika Gastroenterologii  
Onkologicznej  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
tel.: 22 546 22 31  
faks: 22 546 30 35  
e-mail: w.januszewicz@tlen.pl

### WSTĘP

Zespół jelita drażliwego (ZJD) to najpowszechniej występująca choroba z gru-

py czynnościowych zaburzeń jelit, która w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych dotyczy 10–20% dorosłej populacji [1]. Zespół jelita drażliwego częś-

**Tabela 1.** Rozpoznanie zespołu jelita drażliwego według Kryteriów rzymskich III z 2006 roku

Nawracający ból lub dyskomfort* w jamie brzusznej występujący co najmniej trzy dni w miesiącu, przez ostatnie trzy miesiące i mający co najmniej dwie z wymienionych cech:
1) poprawa po wypróżnieniu
2) początek objawów związany ze zmianą częstości wypróżnień
3) początek dolegliwości związany ze zmianą wyglądu stolca

\*nieprzyjemne doznanie określane nie jako ból

ciej występuje u kobiet [2], a średni wiek zachorowania przypada na 30.–50. rok życia [3]. Mimo pomyślnego rokowania, chorzy na ZJD mają znacznie obniżoną jakość życia, która jest niższa niż u pacjentów z cukrzycą czy schyłkową niewydolnością nerek [4].

Należy podkreślić, że choroba nie jest uwarunkowana jednoznacznie udokumentowanymi zmianami organicznymi ani biochemicznymi, a rozpoznanie opiera się wyłącznie na obrazie klinicznym. Aktualne kryteria rozpoznania, określane jako Kryteria rzymskie III (tab. 1), są wynikiem ustaleń międzynarodowej grupy ekspertów z 2006 roku. Wyróżnia się 3 główne postaci choroby w zależności od dominujących objawów: postać biegunkową, zaparciową oraz mieszaną.

Początkowo rozpatrywany jako zaburzenie psychosomatyczne, ZJD stał się w ostatnich dekadach przedmiotem licznych badań próbujących wyjaśnić mechanizmy patofizjologiczne leżące u jego podłoża. Wśród nich wymienia się przetrwały stan zapalny błony śluzowej jelita (*low-grade mucosal inflammation*) [5], zaburzoną funkcję motoryczną jelita [6], zaburzone przeobrażenie czucia trzewnego [7] czy też zaburzoną funkcję tak zwanej osi mózg–jelito [8].

Podkreśla się związek bakterii z wyżej wymienionymi mechanizmami zarówno w odniesieniu do poinfekcyjnego ZJD, nadmiernego rozrostu flory bakteryjnej jelita cienkiego, jak i szeroko pojętych zaburzeń w składzie bakteryjnej flory jelitowej.

### **BAKTERYJNA FLORA JELITOWA W WARUNKACH FIZJOLOGII I PATOLOGII**

Flora jelitowa człowieka stanowi największy dotychczas poznany, izolowany ekosystem, na który składa się około  $10^{14}$  bakterii z blisko tysiąca różnych gatunków. Liczba ta przewyższa dziesięciokrotnie liczbę komórek ludzkiego ciała [9], a łączna liczba genów mikrobiomu jelitowego jest 150-krotnie większa niż liczba genów genomu ludzkiego [10].

Skład jakościowy flory bakteryjnej jelit kształtuje się już w chwili narodzin. Pierwsze bakterie do przewodu pokarmowego dostają się z kanału rodnej matki podczas porodu. Są to przede wszystkim pałeczki kwasu mlekowego z rodzaju *Lactobacillus spp.* oraz bakterie z rodzaju *Prevotella spp.* — skład niezwykle korzystny z punktu widzenia potencjalnego mikrobiomu jelitowego. Wykazano, że u dzieci z porodu siłami natury, w porównaniu z dziećmi urodzonymi drogą cięcia cesarskiego, stwierdza się większą odporność na infekcje oraz mniejsze ryzyko rozwoju chorób atopowych, w tym alergii oraz astmy [11–13]. W tej drugiej grupie w składzie flory bakteryjnej jelita dominują przede wszystkim skórne szczepy z rodzaju *Staphylococcus spp.* i *Corynebacterium spp.*

Późniejsze kształtowanie się mikrobiomu jelitowego jest determinowane wieloma czynnikami, między innymi dietą, szerokością geograficzną, ale także chorobami współistniejącymi. W okresie wczesnego dzieciństwa obserwuje się wzrost liczby bakterii z rodzaju *Bacteroides* kosztem zanikania pałeczek kwasu mlekowego z rodzaju *Lactobacillus* (ok. 5. rz.), a następnie zanikania bakterii *Bifidobacterium* obserwowane u nastolatków [14]. W warunkach fizjologicznych skład bakteryjny flory jelitowej osoby dorosłej pozostaje względnie stabilny, natomiast w wieku podeszłym obserwuje się stopniowy spadek ilości bakterii z rodzaju *Bacteroides* na rzecz wzrostu stężenia bakterii *Enterococcus* i *Escherichia coli* [15, 16].

Jakkolwiek ogólne tendencje w ewolucji mikrobiomu jelitowego zostały poznane, ustalenie dokładnego składu bakteryjnego flory jelitowej nadal stanowi przedmiot badań klinicznych. Należy zaznaczyć, że przeważająca część bakterii oraz metody ich hodowli nie zostały jeszcze poznane. Pomimo to współczesne badania wykorzystujące metodę typowania genetycznego pozwoliły ustalić 3 główne typy (*phylum*) bakterii kolonizujących przewód pokarmowy. Są to: *Bacteroidetes* (Gram-ujemne), *Actinobacteria* (Gram-dodatnie) i najliczniejszy *Firmicutes* (Gram-dodatnie), w skład

którego wchodzi ponad 200 rodzajów bakterii, między innymi *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Bacillus* i *Clostridium* [17, 18].

Rozmieszczenie bakterii jelitowych w przewodzie pokarmowym nie jest jednorodne. U zdrowej, dorosłej osoby kolonizacja bakteryjna rozpoczyna w obrębie jelita czczego ( $10^{0-4}$  bakterii/ml) i zwiększa się stopniowo wzdłuż jelita krętego ( $10^{1-5}$  bakterii/ml w odcinku proksymalnym i  $10^{5-8}$  bakterii/ml w odcinku dystalnym), osiągając stałe, maksymalne stężenie w kątnicy i dalszych odcinkach jelita grubego ( $10^{10-12}$  bakterii/ml) [19]. W przełyku i żołądku występuje bardzo niewiele drobnoustrojów, choć nie jest to środowisko w pełni jałowe.

Istnieje ścisła współzależność pomiędzy organizmem gospodarza a jego endogenną mikroflorą (mutualizm). Podstawową rolą jelitowego mikrobiomu jest funkcja ochronna przed zakażeniem, którą spełnia na wielu drogach. Przede wszystkim jelitowy mikrobiom tworzy fizyczną barierę zapobiegającą wnikaniu patogenów w głąb nabłonka jelitowego. Ponadto zapobiega infekcjom oportunistycznym poprzez konkurencyjne wykluczenie, ale także stymuluje układ immunologiczny i bierze udział w tworzeniu przeciwbakteryjnych peptydów (AMP, *antimicrobial peptides*), takich jak defensyny czy katelicyny [20]. Bakterie jelitowe również odpowiadają za produkcję ważnych dla procesów życiowych witamin, takich jak biotyna i witamina K oraz hormonów jelitowych, na przykład inkretyn, odgrywających istotną rolę w regulacji glikemii [21].

Badania przeprowadzone na przestrzeni ostatnich lat podkreślają ogólnoustrojowe znaczenie mikrobiomu jelitowego. Między innymi w warunkach eksperymentalnych udokumentowano jego udział w regulacji masy kostnej u myszy [22], co potencjalnie może być związane ze zwiększonym ryzykiem osteoporozy i patologicznych złamań kostnych u ludzi chorych na ZJD [23].

Na odrębne podkreślenie zasługuje kliniczne oddziaływanie produktów metabolizmu bakteryjnego na organizm. Podkreśla się rolę korzystnego wpływu metabolitów *Lactobacillus paracasei* na zjawisko hamowania nadwrażliwości trzewnej u myszy [24], jak również właściwości przeciwzapalne krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Należy jednak odnotować nowe badania wykazujące niekorzystne działanie produktów metabolizmu bakteryjnego, także w układach pozajelito-

wych. Szczególnie interesujący jest ich wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Na przykład Tang i wsp. wykazali, że N-tlenek trimetyloaminy (TMAO) będący metabolitem bakteryjnym fosfatydylocholino (lecytyny), posiada właściwości aterogenne. Jego podwyższone stężenie w surowicy związane jest z większym ryzykiem wystąpienia poważnych epizodów sercowo-naczyniowych, jak zawał serca czy udar mózgu [25].

## BAKTERYJNA FLORA JELITOWA W ZESPOLE JELITA DRAŻLIWEGO

Wyniki badań mikrobiologicznych prowadzonych w latach 80. XX wieku potwierdziły różnice w składzie flory jelitowej chorych na ZJD w porównaniu ze zdrowymi osobami. Wykazano zmniejszone stężenie bakterii *Lactobacillus* i *Bifidobacteria* i podwyższone stężenie względnych beztlenowców, jak *Streptococcus* i *Escherichia coli* oraz ściśle beztlenowych bakterii *Clostridium difficile* [26, 27].

Wyniki współczesnych badań molekularnych nie są tak jednoznaczne. Mimo że w kilku dużych badaniach dotyczących chorych na ZJD udokumentowano tendencję do zwiększonego stężenia bakterii typu *Firmicutes* i mniejszej liczby *Bacteroidetes* [28], to wyraźnie podkreśla się potrzebę dalszych badań w celu potwierdzenia tych obserwacji. Na obecnym etapie rozwoju wiedzy najbardziej bezpośrednim dowodem na udział bakterii w patogenezie ZJD pozostaje fakt rozwijania się pełnoobjawowego ZJD u prawie ¼ osób po infekcyjnym zapaleniu przewodu pokarmowego o etiologii bakteryjnej [29].

## POINFEKCYJNY ZESPÓŁ JELITA DRAŻLIWEGO

Poinfekcyjny ZJD jest zagadnieniem obecnie szeroko dyskutowanym, choć pierwsze doniesienie o potencjalnym związku przebytej infekcji przewodu pokarmowego i rozwoju ZJD opublikował Stewart ponad 60 lat temu [30]. Chaudhary i Truelove pogłębili wiedzę o tym zagadnieniu w badaniu opublikowanym w 1962 roku. Autorzy podali charakterystykę kliniczną ponad 130 chorych na ZJD, wskazując na poinfekcyjny charakter zespołu u części z nich (34/130) [31].

Obecnie uważa się, że poinfekcyjny ZJD jest powszechnie występującą chorobą, a jej częstość występowania wynosi 5–32%. Istotą choroby są utrzymujące się objawy

żołądkowo-jelitowe po przebytej infekcji przewodu pokarmowego, pomimo wyeliminowania patogenu potwierzonego ujemnymi posiewami stolca. Na podstawie metaanalizy opublikowanej w 2007 roku oszacowano, że ryzyko rozwoju *de novo* ZJD u osoby po przebytej infekcji jelitowej wzrasta sześciokrotnie względem osoby bez takiego obciążenia, a podwyższone ryzyko utrzymuje się przez okres 2–3 lat od przebytego zakażenia [32]. Do czynników ryzyka rozwoju poinfekcyjnego ZJD należą: płeć żeńska, młody wiek, palenie papierosów, stan zapalny jelita, predyspozycje genetyczne, a także ciężkość przebytego zakażenia [33].

Mechanizm patofizjologiczny poinfekcyjnego ZJD nie jest w pełni wyjaśniony. Postuluje się, że infekcja powoduje przetrwały stan zapalny błony śluzowej jelita (*low-grade mucosal inflammation*), prowadząc do jego zwiększonej przepuszczalności. Powoduje to nadmierne wnikanie antygenów bakteryjnych do błazki właściwej błony śluzowej jelita i wywołuje aktywację i degranulację mastocytów. Mastocyty uwalniają mediatory prozapalne (m.in. interleukinę 5, 10 i 13 oraz histaminę), ale również enzymy proteolityczne i hormony tkankowe, między innymi serotoninę. Wymienione substancje docierają do warstwy mięśniowej ściany jelita i wpływają bezpośrednio na jej motorykę powodując biegunkę bądź zaparcie, w zależności od reaktywności jelita. Zaburzona motoryka jelitowa sprzyja nadmiernej fermentacji bakteryjnej, czego objawem klinicznym jest wzdęcie.

Hipoteza przetrwałego stanu zapalnego po przebytej infekcji bakteryjnej była poddana szerokiej analizie. Badania wskazujące na zwiększoną liczbę komórek enteroendokrynnych oraz limfocytów T w błazce właściwej błony śluzowej jelita [34], a także zwiększone stężenie mastocytów w ścianie jelita pacjentów z poinfekcyjnym ZJD [35, 36] przemawiają za tą hipotezą. Warto dodać, że zanotowano również zwiększone stężenie przeciwciał przeciwko flagelinie — głównemu składnikowi wici bakteryjnej — w surowicy krwi tej grupy pacjentów [37]. Dotychczas nie wykazano, jaki rodzaj bakterii w największej mierze odpowiada za rozwój poinfekcyjnego ZJD. Najczęściej wymienia się *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* oraz enterokrwotoczny szczep *Escherichia coli* (O157:H7) [38]. Infekcje wirusowe, które charakteryzują się mniejszym uszkodzeniem tkanek niż infekcje bakteryjne, rzadziej wiążą się z rozwojem poinfekcyjnego ZJD.

Należy podkreślić, że dotychczas nie wykazano skutecznego sposobu leczenia poinfekcyjnego ZJD, jednak rokowanie w tej chorobie jest korzystne. Wyniki szeroko zakrojonych, kohortowych badań autorów kanadyjskich wykazały samoistne ustąpienie objawów u prawie 70% badanych po 2 latach pomimo braku leczenia. Po 4 latach utrzymywanie się objawów obserwowano u 23%, zaś po 4 latach jedynie u 17% pacjentów [39, 40].

### **NADMIERNY ROZROST FLORY BAKTERYJNEJ JELITA CIENKIEGO**

Hipoteza nadmiernego rozrostu flory bakteryjnej jelita cienkiego (SIBO, *small intestinal bacterial overgrowth*) u chorych na ZJD budzi kontrowersje. Szczególne wątpliwości dotyczą wodorowego testu oddechowego, za pomocą którego dotychczas rozpoznawano to zaburzenie. Polega on na pomiarze stężenia wodoru — produktu metabolizmu bakteryjnego — w wydychanym powietrzu po doustnym podaniu roztworu laktozy, bądź glukozy. Pimentel i wsp. w 2000 roku wykazali nieprawidłowe wyniki wodorowego testu oddechowego aż u 78% chorych na ZJD [41]. Na tej podstawie wysunięto podejrzenie, że SIBO jest jednym z głównych czynników etiologicznych tej choroby.

Wyniki najnowszych badań wykorzystujących metodę posiewu treści jelitowej nie przynoszą już tak jednoznacznych wyników. Należy przytoczyć interesujące badanie Posserud i wsp. opublikowane w 2007 roku, w którym nie wykazano istotnej różnicy w występowaniu SIBO u 162 chorych z ZJD w porównaniu z grupą zdrowych ochotników [42]. Hodowla mikrobiologiczna płynnej treści jelita cienkiego pobieranej w trakcie badania endoskopowego bądź przez sondę przelnosową, jest obecnie „złotym standardem” w rozpoznawaniu SIBO. Warunkiem rozpoznania jest stężenie bakteryjne  $\geq 10^5$  jednostek tworzących kolonię w mililitrze aspiratu (CFU [*colony forming unit*]/ml).

Warto dodać, że istnieją liczne czynniki egzogenne o potencjalnie stymulującym wpływie na rozrost flory bakteryjnej jelita cienkiego. Wśród nich wymienia się inhibitory pompy protonowej [43, 44], ale również dietę bogatą w FODMAP, czyli fermentujące oligo-, di- i monosacharydy oraz polialkohole. Składniki te są substratem metabolizmu bakteryjnego i mogą prowadzić do SIBO, jednak potwierdzenie tej hipotezy wymaga dalszych

badania. FODMAP występują powszechnie w produktach spożywczych takich jak lody, mleko, ale również w mące pszennej, miodzie, bulionach warzywnych i owocach takich jak jabłka, gruszki czy arbuzy. Brytyjscy badacze z *King's College University* wykazali, że wdrożenie diety z niską zawartością składników z tej grupy (*low-FODMAP diet*) wiąże się z poprawą w zakresie głównych dolegliwości u 86% pacjentów z ZJD [45].

### MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE: ANTYBIOTYKI, PROBIOTYKI I PRZESZCZEPNIENIE BAKTERII JELITOWYCH

Pomimo dowodów na częstsze występowanie ZJD u osób po antybiotykoterapii, uzasadnione jest stosowanie słabo wchłanianych antybiotyków, jak rifaksymina. Dotychczas ukazały się trzy badania z randomizacją oceniające przydatność tego leku. Wynik najnowszego z nich wskazuje na większą skuteczność rifaksyminy w porównaniu z placebo w zwalczaniu głównych dolegliwości, takich jak wzdęcie, ból brzucha czy biegunka o około 10% w grupie chorych na ZJD. Efekt ten utrzymywał się przez okres obserwacji wynoszący 10 tygodni. Lek stosowano w dawce 550 mg 3 razy dziennie przez 2 tygodnie [46]. Najnowsza metaanaliza potwierdza skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rifaksyminy w ZJD [47], podkreśla się jednak konieczność dalszych badań klinicznych na ten temat.

Istnieją liczne badania dotyczące probiotyków w leczeniu ZJD, jednak ich wyniki nie są jednoznaczne. Duża heterogenność badanych grup i różnice w dawkowaniu utrudniają stworzenie jednolitych standardów leczenia tymi preparatami. Obecnie uważa się, że probiotykiem o największym potencjale terapeutycznym jest szczep *Bifidobacterium infantis* 35624. W dużym, prospektywnym badaniu z placebo obejmującym 362 chorych z ZJD wykazano zmniejszenie głównych dolegliwości o ponad 20% w porównaniu z grupą kontrolną. Korzystne wyniki wykazano zarówno w postaci biegunkowej, jak i zaparciowej tej choroby [48]. Badanie uwzględniono w najnowszej aktualizacji wskazań do probiotyków, choć należy podkreślić, że stopień skuteczności *Bifidobacterium infantis* 35624 w trzystopniowej skali (A–C) został oceniony na umiarkowany (B). W zaleceniach znalazły się jeszcze dwa probiotyki: *Bifidobacterium animalis* oraz

*Lactobacillus plantarum* 299V, mimo że ich efektywność została oceniona jedynie jako nieznaczna (C) [49].

Interesującym kierunkiem są badania na temat przeszczepiania bakterii jelitowych (FMT, *fecal microbiota transplantation*). Metoda polega na pobraniu próbek kału i skondensowaniu jelitowej flory bakteryjnej od odpowiednio zakwalifikowanego dawcy, a następnie podaniu jej biorcy za pomocą sondy dojelitowej, kolonoskopu bądź lewatywy doodbytniczej. Mimo że pierwsze doniesienia dotyczące FMT pojawiły się przed blisko 50 laty, metoda wciąż budzi wiele kontrowersji. Najnowsze badania podkreślają jej obiecującą rolę w leczeniu infekcji oportunistycznych, szczególnie odpornej na leczenie infekcji *Clostridium difficile* [50]. O ile słuszność hipotezy zaburzonego składu bakteryjnego flory jelitowej w etiologii ZJD zostanie potwierdzona, FMT od zdrowego dawcy wydaje się mieć potencjał terapeutyczny również w tej chorobie. Dotychczas jednak nie przeprowadzono żadnego dużego badania klinicznego z zastosowaniem FMT w ZJD.

### PODSUMOWANIE

W ostatnich latach istotnie pogłębiono wiedzę o roli bakteryjnej flory jelitowej i jej znaczeniu klinicznym. Prowadzone badania dostarczyły dowodów na udział zaburzonego składu mikrobiomu jelitowego w patogenezie ZJD. Poinfekcyjny ZJD, będący aktualnie niezależną jednostką chorobową, stanowi przykład bezpośredniego udziału bakterii w patogenezie tej choroby. Wykazano, że wpływ jelitowego mikrobiomu wykracza poza układ pokarmowy. Jego rola w metabolizmie układu kostnego czy też w patofizjologii chorób układu sercowo-naczyniowego stanowi jeden z elementów oddziaływania na ustrój. Pełne poznanie wszystkich gatunków bakterii tworzących endogenną mikroflorę będzie stanowić niewątpliwie cel nowych badań. Można oczekiwać, że badania z użyciem nowoczesnych technik laboratoryjnych dostarczą kolejnych informacji o znaczeniu zaburzonej mikroflory jelitowej i etiopatogenezie ZJD, przyczyniając się do zwiększenia możliwości terapeutycznych, które obecnie są ograniczone do empirycznej antybiotykoterapii rifaksyminą oraz stosowania niektórych probiotyków o niepewnej skuteczności klinicznej.

1. Bommelaer G., Poynard T., Le Pen C. i wsp. Prevalence of irritable bowel syndrome (IBS) and variability of diagnostic criteria. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2004; 28: 554–561.
2. Chang L., Toner B.B., Fukudo S. i wsp. Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1435–1446.
3. Drossman, D. A., Camilleri M., Mayer E.A., Whitehead W.E. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108–2131.
4. Wilson A., Longstreth G.F., Knight K. i wsp. Quality of life in managed care patients with irritable bowel syndrome. *Manag. Care Interface* 2004; 17: 24–28.
5. Hirota A., Eikichi I., Kazuhiko N. Low-grade inflammation plays a pivotal role in gastrointestinal dysfunction in irritable bowel syndrome. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2010; 1: 97–105.
6. Kellow J.E., Phillips S.F., Zinsmeister A.R. Dysmotility of the small intestine in irritable bowel syndrome. *Gut* 1988; 29: 1236–1243.
7. Yuan Y.Z., Tao R.J., Xu B. i wsp. Functional brain imaging in irritable bowel syndrome with rectal balloon-distention by using fMRI. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9: 1356–1360.
8. Fichna J., Storr M.A. Brain-gut interactions in IBS. *Front. Pharmacol.* 2012; 3: 127.
9. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010; 90: 859–904.
10. Qin J., Li R., Raes J. i wsp. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59–65.
11. Penders J., Thijs C., van den Brandt P.A. i wsp. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007; 56: 661–667.
12. Bager P., Wohlfahrt J., Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin. Exp. Allergy* 2008; 38: 634–642.
13. Negele K., Heinrich J., Borte M. i wsp. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2004; 15: 48–54.
14. Balamurugan R., Janardhan H.P., George S. i wsp. Bacterial succession in the colon during childhood and adolescence: molecular studies in a southern Indian village. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88: 1643–1647.
15. Enck P., Zimmermann K., Rusch K. i wsp. The effects of ageing on the colonic bacterial microflora in adults. *Z. Gastroenterol.* 2009; 47: 653–658.
16. Biagi E., Nylund L., Candela M. i wsp. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One* 2010; 5: e10667.
17. Dethlefsen L., McFall-Ngai M., Relman D.A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007; 449: 811–818.
18. Zoetendal E.G., Rajilic-Stojanovic M., de Vos W.M. High throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut* 2008; 57: 1605–1615.
19. Lee K.J., Tack J. Altered intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22: 493–498.
20. Salzman N.H., Underwood M.A., Bevins C.L. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Semin. Immunol.* 2007; 19: 70–83.
21. Girard J. The incretins: From the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. Part A: Incretins: Concept and physiological functions. *Diabetes Metab.* 2008; 34: 550–559.
22. Sjögren K., Engdahl C., Henning P. i wsp. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27: 1357–1367.
23. Stobaugh D.J., Deepak P., Ehrenpreis E.D. Increased risk of osteoporosis-related fractures in patients with irritable bowel syndrome. *Osteoporos. Int.* 2013; 24: 1169–1175.
24. Eutamene H., Lamine F., Chabo C. i wsp. Synergy between *Lactobacillus paracasei* and its bacterial products to counteract stress-induced gut permeability and sensitivity increase in rats. *J. Nutr.* 2007; 137: 1901–1907.
25. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S. i wsp. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1575–1584.
26. Balsari A., Ceccarelli A., Dubini F. i wsp. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. *Microbiologica* 1982; 5: 185–194.
27. Wyatt G.M., Bayliss C.E., Lakey A.F. i wsp. The faecal flora of two patients with food-related irritable bowel syndrome during challenge with symptom-provoking foods. *J. Med. Microbiol.* 1988; 26: 295–299.
28. Jeffery I.B., O'Toole P.W., Öhman L. i wsp. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012; 61: 997–1006.
29. Talley N.J., Spiller R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet* 2002; 360: 555–564.
30. Stewart G.T. Post-dysenteric colitis. *Br. Med. J.* 1950; 1: 405–409.
31. Chaudhary N.A., Truelove S.C. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q. J. Med.* 1962; 31: 307–322.
32. Thabane M., Kottachchi D.T., Marshall J.K. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26: 535–544.
33. Öhman L., Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 7: 163–173.
34. Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P. i wsp. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter enteritis* and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804–811.
35. O'Sullivan M., Clayton N., Breslin N.P. i wsp. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2000; 12: 449–457.
36. Weston A.P., Biddle W.L., Bhatia P.S., Miner P.B. Jr. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 1993; 38: 1590–1595.
37. Schoepfer A.M., Schaffer T., Seibold-Schmid B. i wsp. Antibodies to flagellin indicate reactivity to bacterial antigens in IBS patients. *Neurogastroenterol. Motil.* 2008; 20: 1110–1118.
38. Thabane M., Marshall J.K. Post-infectious irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 3591–3596.
39. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X., Clark W.F. Prognosis in post-infectious irritable bowel syndrome: a four year follow up after the Walkerton waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology* 2006; 130: A52.

40. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X. i wsp. Prognosis in post-infectious irritable bowel syndrome: a six year follow up after the Walkerton waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology* 2007; 132: A66.
41. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 3503–3506.
42. Posserud I., Stotzer P.O., Björnsson E.S. i wsp. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56: 802–808.
43. Compare D., Pica L., Rocco A. i wsp. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011; 41: 380–386.
44. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8: 504–508.
45. Staudacher H.M., Whelan K., Irving P.M., Lomer M.C. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2011; 24: 487–495.
46. Pimentel M., Lembo A., Chey W.D. i wsp. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 22–32.
47. Menees S.B., Maneerattannaporn M., Kim H.M., Chey W.D. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 28–35.
48. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J. i wsp. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 1581–1590.
49. Floch M.H., Walker W.A., Madsen K. i wsp. Recommendations for probiotic — use 2011 Update. *J. Clin. Gastroenterol.* 2011; 45: S168–S171.
50. Gough E., Shaikh H., Manges A.R. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53: 994–1002.