

Michał Lipiński

Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

„Obyś żył w ciekawych czasach” – stało się! Nowe wyzwania w chorobach związanych z dysfunkcją osi mózg–jelito– mikrobiota

“May you live in interesting times” – it happened!
New challenges in diseases related to the
dysfunction of the brain-gut-microbiota axis

Streszczenie

Coraz więcej dowodów wskazuje dysbiozę przewodu pokarmowego jako główny element patogenезы gastrologicznych objawów post-COVID i long COVID. Oddziaływanie mikroorganizmów wchodzących w skład mikrobioty jelitowej na funkcjonowanie przewodu pokarmowego zachodzi m.in. poprzez: krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), lipopolisacharyd (LPS), a także gazy, takie jak wodór, metan lub siarkowodór. Współczesność stawia nowe wyzwania dotyczące identyfikacji rodzaju dysbiozy, co w konsekwencji może się przyczynić do optymalizacji leczenia chorób związanych z dysfunkcją osi mózg–jelito–mikrobiota.

Słowa kluczowe

IBS, dysbioza, COVID-19, oś jelito–mózg, mikrobiota

Abstract

Increasing evidence points to gastrointestinal dysbiosis as a major component of the pathogenesis of post- and long-COVID gastrointestinal symptoms. Microorganisms included in the intestinal microbiota may influence the functioning of the gastrointestinal tract through inter alia short-chain fatty acids (SCFA), lipopolysaccharide (LPS), as well as gases such as hydrogen, methane, or hydrogen sulphide. The identification of the particular dysbiosis type has become a major challenge recently, because the proper dysbiosis determination may contribute to optimization of the treatment of diseases related to the dysfunction of the brain-gut-microbiota axis.

Key words

IBS, dysbiosis, COVID-19, gut-brain axis, microbiota

„Obyś żył w ciekawych czasach”

Ten zwrot, prawdopodobnie zapożyczony z Chin, został użyty po raz pierwszy w czasach nowożytnych przez brytyjskiego polityka Josepha Chamberlaina, który w swoim przemówieniu w 1898 r. stwierdził: „Zgodzicie się, że żyjemy w ciekawych czasach (...) nie pamiętam czasów, kiedy dzień po dniu dostarczano nam nowych powodów do obaw” [1].

Słowa wypowiedziane pod koniec XIX w. znakomicie opisują naszą rzeczywistość. Ciekawe czasy rozumiemy jako brak stabilności, konieczność podejmowania trudnych decyzji mających olbrzymi wpływ na przyszłość, ale także przytłaczającą ilość informacji, które docierają do nas każdego dnia.

Pierwsze dwie dekady XXI w. to wieloletni wzrost gospodarczy, który znacznie poprawił jakość naszego życia. Pandemia COVID-19 i idąca w ślad za nią recesja ekonomiczna są natomiast aktualnie postrzegane jako największe wyzwania, z jakimi mierzy się ludzkość od zakończenia II wojny światowej. Z przeprowadzonych badań opinii społecznej wynika, że w czasie trwania pandemii pogorszyło się zdrowie psychiczne 38,5% Polaków [2]. Według zebranych danych objawiało się to głównie przewlekłym stresem, obniżeniem nastroju, a także zaburzeniami snu. Co ciekawe, najczęściej wskazywanym powodem złego samopoczucia był wzrost cen, a dopiero na kolejnych miejscach znalazły się obawa o zdrowie bliskich i własne oraz ograniczenie kontaktów [2]. Dodatkowo marzec 2022 r. zrewidował pojęcie trwałego pokoju w Europie. Badania przeprowadzone w sierpniu 2022 r. ujawniły, że 75% Polaków ma obecnie poczucie, że wojna w Ukrainie zagraża bezpieczeństwu naszego kraju [3].

Uwzględniając złożoną etiopatogenezę chorób czynnościowych układu pokarmowego i wpływ czynników społecznych na ich przebieg, należy przyznać, że czasy, w których żyjemy, stawiają ogromne wyzwania diagnostyczne i terapeutyczne. Zaburzenia psychiczne (głównie lęk i depresja, ale również paranoja), kryzys ekonomiczny, izolacja społeczna, *lockdown*, praca zdalna, niedoskonałość systemu opieki zdrowotnej mogą mieć wpływ na występowanie oraz nasilenie objawów chorób czynnościowych, które już wcześniej stanowiły ogromny problem. Warto podkreślić wpływ opisanych powyżej czynników na przebieg rozpoznanych uprzednio przypadków zespołu jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS), a także na ewentualny wzrost zapadalności na to schorzenie.

Postać poinfekcyjna IBS

Częstość występowania IBS w populacji ogólnej przed pandemią szacowano na 11% [4]. Ciekawych danych dostarczyło badanie przeprowadzone przez Ghoshal i wsp., w którym oceniano wpływ przebytej infekcji SARS-CoV-2 na ryzyko rozwoju nowych objawów pozwalających rozpoznać IBS. Okazało się, że 6-miesięczna obserwacja pozwoliła rozpoznać IBS u 5,3% pacjentów w grupie 280 osób po przebyciu COVID-19, natomiast w grupie 264 osób bez potwierdzonej infekcji SARS-CoV-2 w okresie objętym badaniem objawy IBS stwierdzono tylko u jednego pacjenta [5]. Konfrontując to z populacją polską – odsetek rządu 5% w grupie osób po potwierdzonym i zarejestrowanym przebyciu COVID-19 oznaczałoby wzrost liczby nowych przypadków IBS o ponad 300 tys. Około 30% pacjentów z IBS będzie szukało porady lekarskiej [6–8]. Co ciekawe, nie zależy to od specyfiki i nasilenia objawów brzusznych, ale od poziomu lęku i negatywnego wpływu dolegliwości na jakość życia [6, 7]. Obserwacje te wydają się szczególnie ciekawe w aspekcie problemów wynikających z pandemii COVID-19.

Co po COVID?

Warto podkreślić, że na symptomatologię chorób czynnościowych mogą wpływać nie tylko przyczyny psychogenne. Ostra infekcja wirusem SARS-CoV-2 wiąże się często z różnymi objawami gastrologicznymi. Badania ujawniają, że różne objawy gastrologiczne mogą występować u od 11,4% do nawet 61,1% pacjentów w ostrej fazie infekcji, w zależności od przyjętej metodologii [9]. Z punktu widzenia epidemiologii, a także potencjalnego obciążenia systemu opieki zdrowotnej niepokojące wydają się dane dotyczące konieczności diagnozowania i leczenia objawów post-COVID i long COVID. Jak pokazują badania, szeroko rozumiane objawy gastrologiczne (nudności, wymioty, utrata apetytu, ból brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, biegunka) mogą występować nawet u 44% pacjentów 12 tygodni od zakończenia hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 [10]. Warto podkreślić, że ból brzucha jako objaw post-COVID może występować nawet u 20% pacjentów po przebyciu COVID-19 [11, 12].

Wpływ wirusa SARS-CoV-2 na mikrobiotę jelitową

Istnieje wiele dowodów to, że wirus SARS-CoV-2 wykorzystuje głównie receptor ACE2, by wnikać do komórki organizmu ludzkiego [13]. Receptory

te są obecne nie tylko na powierzchni komórek nabłonka oddechowego, lecz także w błonie komórkowej komórek różnych narządów, takich jak: jelito cienkie, trzustka, nerki, serce [14]. W związku z tym zakażenie SARS-CoV-2 nie ogranicza się tylko do układu oddechowego. Mechanizm uwzględniający zaangażowanie receptora ACE2 może tłumaczyć objawy wynikające z dysfunkcji różnych narządów w ostrej fazie infekcji. Pojawia się coraz więcej dowodów wskazujących dysbiozę przewodu pokarmowego jako jeden z głównych elementów patogenyzy gastrologicznych objawów post-COVID i long COVID [15].

Zmiany w mikrobiocie jelitowej były czynnikiem, który korelował z nasileniem objawów COVID-19 [16] oraz stężeniem markerów stanu zapalnego [17]. Jedną z symptomatycznych zmian w mikrobiomie pacjentów w czasie ostrych objawów COVID-19 jest zmniejszenie liczebności bakterii produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (*short-chain fatty acids* – SCFA) [18]. Zjawisko to ma charakter przetrwały i może być obserwowane nawet po 30 dniach od wyzdrowienia [18]. Bakterie butyrogenne, odpowiedzialne za proces degradacji i fermentacji błonnika pokarmowego, stanowią główne źródło SCFA w przewodzie pokarmowym [19]. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe mają zdolność pokonywania bariery jelitowej i tą drogą docierają do krążenia ogólnoustrojowego [20, 21], co umożliwia im pełnienie funkcji czynnika modulującego odpowiedź immunologiczną płuc poprzez oddziaływanie na komórki prezentujące antygen [22]. Są one traktowane jako główne bioaktywne metabolity o udowodnionym działaniu przeciwzapalnym oraz zostały uznane za kluczowy sygnał w osi mikrobiota–jelito–mózg [23]. Zaburzenia

funkcjonowania tej osi przyczyniają się do neuropsychiatrycznych konsekwencji COVID-19.

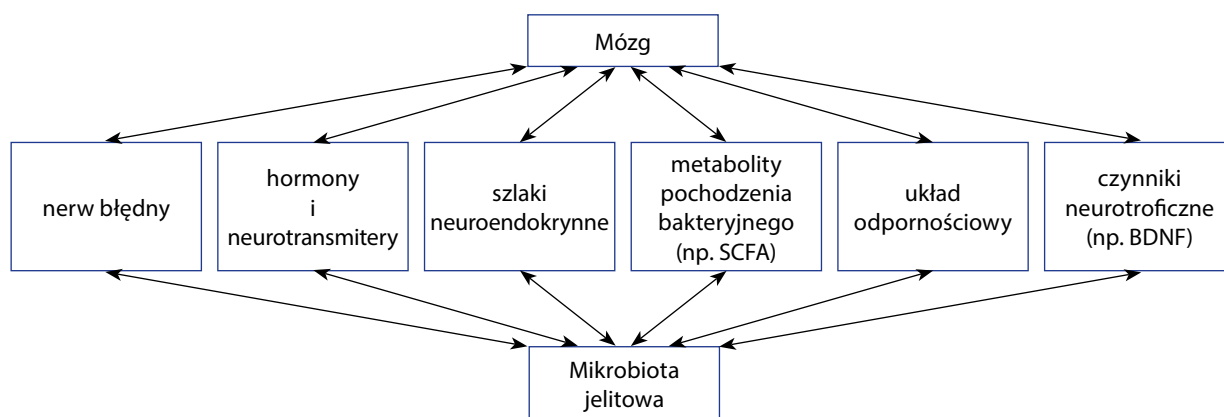
Omawiając wpływ COVID-19 na mikrobiotę jelitową, należy zwrócić uwagę na powtarzające się, obserwowane w wielu badaniach zjawisko istotnie zmniejszonej różnorodności bakterii jelitowych [24, 25]. Warto podkreślić, że różnorodność mikrobiologiczna jest krytycznym wyznacznikiem stabilności ekosystemu mikrobiotycznego jelit [26]. Stabilność mikrobiotyczna zapewnia odporność na kolonizację patogenami oportunistycznymi [16, 27]. Dlatego zmniejszenie różnorodności mikrobioty jelitowej może tłumaczyć ekspansję bakterii oportunistycznych i wykazywać długotrwały wpływ na stan pacjentów po przebyciu COVID-19 [28].

Co ciekawe, w badaniach mających na celu obserwację zależności między obecnością materiału genetycznego wirusa SARS-CoV-2 w stolcu a występowaniem konkretnych szczepów bakteryjnych stwierdzono zwiększoną liczebność gatunków oportunistycznych, takich jak *Collinsella aerofaciens* czy *Morganella morganii*, w próbkach kału z wysoką zawartością RNA wirusa [29]. W tym samym badaniu u pacjentów z niską lub zerową zawartością genomu SARS-CoV-2 w stolcu obserwowano dużą liczebność bakterii wytwarzających SCFA [29].

Oś mózg–jelito–mikrobiota

Komunikacja w ramach osi mózg–jelito–mikrobiota jest dwukierunkowa i angażuje następujące szlaki (ryc. 1) [30]:

- nerw błędny – jak pokazują badania przeprowadzone na modelu zwierzęcym, wykonanie wagoatomii blokuje wystąpienie niektórych zjawisk związanych z wpływem mikrobioty na ośrodkowy układ nerwowy (OUN);



Rycina 1. Elementy odpowiedzialne za komunikację w osi mózg–jelito–mikrobiota

SCFA (*short-chain fatty acids*) – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego

- hormony i neurotransmitery – część z nich może w sposób bezpośredni wpływać na nerw błędny i OUN. W przypadku neurotransmiterów bariera krew–mózg jest istotnym czynnikiem uniemożliwiającym ich bezpośredni wpływ na funkcjonowanie OUN. Badania pokazują jednak, że bakterie mikrobioty jelitowej mają zdolność wytwarzania pęcherzyków błonowych zawierających m.in. neurotransmitery. Pęcherzyki błonowe mogą prawdopodobnie pokonywać barierę krew–mózg i w ten sposób umożliwiać zawartym w nich cząsteczkom działanie w OUN;
- szlaki neuroendokrynne – głównie poprzez oś podwzgórze–przysadka–nadnercza. Kortyzol może zmieniać motorykę przewodu pokarmowego, zwiększać przepuszczalność jelit i wpływać na mikrobiotę jelitową;
- szlaki immunologiczne – przewód pokarmowy zawiera ok. 70–80% komórek odpornościowych organizmu. Mikrobiota jelitowa może również wpływać na układ odpornościowy jelit i zwiększać stężenie cytokin;
- metabolity pochodzenia bakteryjnego, zwłaszcza SCFA – regulują poziom ekspresji hydroksylazy tryptofanu 1, enzymu zaangażowanego w syntezę serotoniny, a także hydroksylazy tyrozynowej, która jest zaangażowana w regulację szybkości biosyntezy dopaminy, noradrenaliny i adrenaliny;
- czynniki neurotroficzne – mikrobiota jelitowa moduluje poziom neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) w mózgu.

W ostatnich latach pojawiło się wiele prac charakteryzujących mikrobiotę jelitową i jej wpływ na oś mózg–jelito jako ważny czynnik patogenezy, a nawet cel terapeutyczny w wielu sytuacjach klinicznych. Udział osi mózg–jelito–mikrobiota rozważa się w rozwoju objawów zaburzeń lękowych i depresyjnych, otyłości, schizofrenii, chorobie Parkinsona i chorobie Alzheimera, a także chorób ze spektrum autyzmu [30]. Ciekawych obserwacji dostarczyło badanie przeprowadzone

w populacji dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, w którym dowiedziono, że zastosowanie antybiotyków (wankomycyna doustnie) wiązało się z poprawą w obszarze zachowań stereotypowych [31].

Sygnatura mikrobiotyczna IBS

Warto podkreślić, że zjawisko polegające na zmniejszeniu różnorodności mikrobiotycznej, obserwowane często po przebyciu COVID-19, było już wcześniej opisywane jako jedna z cech mikrobioty osób z IBS (tab. 1). Dodatkowo w obrazie tworzącym tzw. sygnaturę mikrobiotyczną IBS wymienia się:

- zwiększenie liczebności *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Prevotella* [32],
- związek pomiędzy liczebnością gatunków metanogennych i nasileniem objawów IBS [32],
- mniejszą względną liczebność bakterii produkujących maślan u pacjentów z biegunkową i mieszaną postacią IBS [33],
- większą liczebność gatunków *Lactobacillus* i *Streptococcus*, przy czym najbardziej znaczący wzrost tych bakterii zaobserwowano u osób z IBS bez wzdęć [34],
- zmniejszoną liczebność rodzajów *Faecalibacterium* i *Bifidobacterium* [35],
- nadmierną liczebność typu *Bacteroidetes* oraz zmniejszenie liczebności rodzaju *Bifidobacterium* u pacjentów z postacią biegunkową IBS [35].

Profil mikrobiologiczny pacjentów z IBS wpływa na specyfikę i spektrum objawów tej choroby. Oddziaływanie mikroorganizmów wchodzących w skład mikrobioty jelitowej na funkcjonowanie przewodu pokarmowego, a zarazem na obraz kliniczny IBS zachodzi m.in. poprzez:

- produkty metabolizmu, takie jak SCFA,
- lipopolisacharyd (*lipopolysaccharide* – LPS),
- gazy, np. wodór, metan lub siarkowodór [36].

Wykazywane w czasie testów oddechowych z glukozą lub laktulozą podwyższone stężenia wodoru i/lub siarkowodoru (ocenianego tylko w badaniach klinicznych) w wydychanym powietrzu wiążą się częściej z postacią biegunkową IBS [37, 38], natomiast zwiększone stężenie metanu w omawianym

Tabela 1. Podobieństwo zmian zachodzących w mikrobiocie jelitowej u pacjentów po przebyciu COVID-19 i u pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS)

Cecha	COVID-19 i post-COVID	IBS
zmniejszona różnorodność bakterii jelitowych	+	+
zmniejszona liczebność bakterii butyrogennych	+	+
zwiększona liczebność <i>Ruminococcus gnavus</i>	+	+

badaniu częściej występuje u osób z przeważającymi zaparciami [37].

Rozpoznanie IBS

Należy bardzo wyraźnie zaznaczyć, że IBS nie jest rozpoznaniem „z wykluczenia”. Aby można było rozpoznać IBS, muszą wystąpić odpowiednie objawy i dodatkowo powinny być spełnione kryteria czasowe. Rozpoznanie IBS powinno być oparte na kryteriach rzymskich IV, które zostały zebrane w tabeli 2 [4]. Kryteria te nie uwzględniają częstego objawu towarzyszącego, jakim są wzdęcia. Wzdęcie brzucha jest częstym objawem, występującym nawet u 76% pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi przewodu pokarmowego i do 13% populacji ogólnej w krajach zachodnich [39].

Wyróżnia się cztery główne podtypy IBS [4]: z dominującym zaparciem (IBS-C), z dominującą biegunką (IBS-D), ze zmiennym rytmem wypróżnień (IBS-M), postać niesklasyfikowana (IBS-U).

Powyższy podział IBS ma znaczenie nie tylko w klasyfikowaniu pacjentów na podstawie objawu dominującego, lecz także w podejściu terapeutycznym. Jak opisano powyżej, poszczególne podtypy IBS mogą się też różnić zaburzeniami mikrobioty. Jeżeli uznaje się istniejące zaburzenia dysbiotyczne za cel terapeutyczny, podział ten jest często pomocny w dostosowaniu zaleceń farmakologicznych i dietetycznych.

SIBO i IMO – czy potrafimy je diagnozować?

Warto podkreślić, że u chorych z IBS ryzyko wystąpienia zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO) jest ponad 4-krotnie większe w porównaniu z grupą kontrolną (OR = 4,7, 95% CI: 3,1–7,2) [40]. Ponieważ drobnoustroj *Methanobrevibacter smithii* jest archeonem i może rozrastać się poza jelitem cienkim, bardziej odpowiedni jest ostatnio zasugerowany termin – rozrost metanogeny w jelicie (*intestinal methanogen overgrowth* – IMO). Wyróżnienie spośród zaburzeń dysbiotycznych IMO podkreśla odrębną specyfikę etiologii tego problemu, a także często inne spektrum objawów. Co ciekawe, stosowana już bardzo rzadko metoda diagnozowania SIBO oparta na badaniu mikrobiologicznym pobranego w czasie endoskopii aspiratu z jelita cienkiego, poza trudnościami technicznymi, nie jest rekomendowana w IMO. Z uwagi na trudności w pozyskaniu materiału do posiewu i jego analizy pod kątem diagnozy SIBO (aspirat z jelita cienkiego) w ostat-

Tabela 2. Kryteria rzymskie IV rozpoznawania zespołu jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS)

Nawracający ból brzucha występujący średnio przez co najmniej 1 dzień w tygodniu przez ostatnie 3 miesiące, który spełnia co najmniej 2 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • wiąże się z wypróżnieniem • wiąże się ze zmianą częstości wypróżnień • wiąże się ze zmianą konsystencji stolca
Kryteria spełnione przez ostatnie 3 miesiące przy wystąpieniu objawów co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem

nich latach sięga się po inne metody diagnozowania dysbiozy. Opublikowane w 2020 r. wytyczne ACG Clinical Guideline wymieniają testy oddechowe z glukozą lub laktulozą jako metodę pośrednią diagnozowania SIBO i IMO [41].

Rozwój technologii badawczej

Zmiany w mikrobiocie jelitowej mogące odpowiadać dysbiozie stwierdzanej u pacjentów z IBS mogą być potwierdzone w różnych odcinkach przewodu pokarmowego (np. dwunastnica, jelito kręte, jelito grube). Poddając analizie materiał, jakim jest stolec, dokonujemy zatem ograniczonej oceny mikrobiotycznej. Z drugiej strony należy mieć na uwadze, że pozyskanie każdego innego materiału wiąże się często z koniecznością wykonania badania endoskopowego.

Stosowane coraz częściej metody molekularne pozwalają na identyfikację i oznaczenie względnej liczebności nie tylko konkretnych grup bakterii, np. butyrogennych, lecz także konkretnych typów, klas, a nawet gatunków. Złotym standardem badania mikrobioty jest sekwencjonowanie nowej generacji, które obejmuje analizę 16S rRNA, stanowiącego indikator obecności określonych mikroorganizmów w danym środowisku [42]. Metoda ta znalazła zastosowanie również jako jedno z głównych narzędzi w klasyfikacji taksonomicznej bakterii [42]. Na szczególną uwagę zasługują badania potwierdzające możliwość wykorzystania technologii analizy różnicy nukleotydów w bakteryjnym genie 16S rRNA w diagnozowaniu dysbiozy przewodu pokarmowego. Opisywana metoda umożliwia identyfikację konkretnych drobnoustrojów, które już wcześniej zostały powiązane ze stanem dysbiozy. Badania oceniające wykorzystanie opisanej powyżej metody w analizie stolca dowiodły, że dysbioza była stwierdzana u 73% pacjentów z IBS i 74% pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit [43].

Podsumowanie

Przedstawione powyżej fakty miały na celu uświadomienie konieczności szerszego spojrzenia na trzy kluczowe zagadnienia. Po pierwsze – pandemia COVID-19 okazała się problemem związanym nie tylko z ostrą fazą infekcji SARS-CoV-2, lecz także z objawami post-COVID i long COVID. Dodatkowo negatywne konsekwencje społeczne pandemii będą obecne w naszym życiu jeszcze przez wiele lat i będą stanowić ogromne wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej. Po drugie – u pacjentów z chorobami czynnościowymi przewodu pokarmowego (np. IBS) w czasie pandemii COVID-19 dochodzi do nasilenia objawów. Z uwagi na podwyższone ryzyko (5,3%) rozwoju nowych objawów IBS w grupie osób po przebyciu COVID-19 można przypuszczać, że w najbliższych miesiącach zwiększą się potrzeby interwencji medycznych w tym zakresie. Po trzecie – diagnostyka zaburzeń dysbiotycznych, które stanowią ważny czynnik w interakcji mózg–jelito–mikrobiota, pozwala nam nie tylko na poszerzenie wiedzy na temat patogenyzy gastrologicznych chorób czynnościowych, lecz także w wybranych przypadkach umożliwia określenie celu terapeutycznego, co zwiększa szanse na sukces zaproponowanej terapii.

Piśmiennictwo

1. <https://quoteinvestigator.com/2015/12/18/live/>. Dostęp: 16.08.2022.
2. <https://uce-pl.com/news/40-proc-polakow-twierdzenie-w-czasie-pandemii-pogorszylo-sie-ich-zdrowie-psychiczne>. Dostęp: 16.08.2022.
3. <https://prk24.pl/61635005/cbos-trzech-na-czterech-ankietowanych-ma-poczucie-ze-wojna-w-ukrainie-za-graza-bezpieczenstwo-polski>. Dostęp: 16.08.2022.
4. Pietrzak A, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A i wsp. Guidelines on the management of irritable bowel syndrome: In memory of Professor Witold Bartnik. *Prz Gastroenterol* 2018; 13: 259-288.
5. Ghoshal UC, Ghoshal U, Rahman MM i wsp. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2022; 37: 489-498.
6. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 71-80.
7. Creed F. Who needs a doctor for IBS? *Gut* 1997; 41: 415-416.
8. Lee V, Guthrie E, Robinson A i wsp. Functional bowel disorders in primary care: factors associated with health-related quality of life and doctor consultation. *J Psychosom Res* 2008; 64: 129-138.
9. Kariyawasam JC, Jayarajah U, Riza R i wsp. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2021; 115: 1362-1388.
10. Weng J, Li Y, Li J i wsp. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 344-346.
11. Galal I, Hussein AARM, Amin MT i wsp. Determinants of persistent post-COVID-19 symptoms: value of a novel COVID-19 symptom score. *Egypt J Bronchol* 2021; 15: 10.
12. Bogariu AM, Dumitrascu DL. Digestive involvement in the Long-COVID syndrome. *Med Pharm Rep* 2022; 95: 5-10.
13. Scialo F, Daniele A, Amato F i wsp. ACE2: the major cell entry receptor for SARS-CoV-2. *Lung* 2020; 198: 867-877.
14. Li MY, Li L, Zhang Y i wsp. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020; 9: 45.
15. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)* 2021; 53: 737-754.
16. Zuo T, Zhang F, Lui GCY i wsp. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020; 159: 944-955.
17. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC i wsp. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70: 698-706.
18. Zhang F, Wan Y, Zuo T i wsp. Prolonged impairment of short-chain fatty acid and L-isoleucine biosynthesis in gut microbiome in patients with COVID-19. *Gastroenterology* 2022; 162: 548-56.
19. Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM i wsp. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc* 2021; 80: 37-49.
20. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K i wsp. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014; 20: 159-166.
21. Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N i wsp. Desired turbulence? Gut-lung axis, immunity, and lung cancer. *J Oncol* 2017; 2017: 1-15.
22. Cait A, Hughes MR, Antignano F i wsp. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 785-795.
23. Martin CR, Osadchiv V, Kalani A i wsp. The brain-gut-microbiome axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 6: 133-148.
24. Cao J, Wang C, Zhang Y i wsp. Integrated gut virome and bacteriome dynamics in COVID-19 patients. *Gut Microbes* 2021; 13: 1-21.
25. de Oliveira GLV, Oliveira CNS, Pinzan CF i wsp. Microbiota modulation of the gut-lung axis in COVID-19. *Front Immunol* 2021; 12: 635471.
26. Lahti L, Salojärvi J, Salonen A i wsp. Tipping elements in the human intestinal ecosystem. *Nat Commun* 2014; 5: 4344.
27. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 790-801.
28. Finlay BB, Amato KR, Azad M i wsp. The hygiene hypothesis, the COVID pandemic, and consequences for the human microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118: e2010217118.
29. Zuo T, Liu Q, Zhang F i wsp. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70: 276-284.
30. Du Y, Gao XR, Peng L i wsp. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon* 2020; 6: e04097.
31. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER i wsp. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol* 2000; 15: 429-435.

32. Tap J, Derrien M, Törnblom H i wsp. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017; 152: 111-123.
33. Pozuelo M, Panda S, Santiago A i wsp. Reduction of butyrate- and methaneproducing microorganisms in patients with irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 2015; 5: 12693.
34. Ringel-Kulka T, Benson AK, Carroll IM i wsp. Molecular characterization of the intestinal microbiota in patients with and without abdominal bloating. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G417-G426.
35. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y i wsp. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome – a systematic review. *Gastroenterology* 2019; 157: 97-108.
36. Singh P, Lembo A. Emerging role of the gut microbiome in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2021; 50: 523-545.
37. Singer-Englar T, Rezaie A, Gupta K i wsp. Competitive hydrogen gas utilization by methane- and hydrogen sulfide-producing microorganisms and associated symptoms: results of a novel 4-gas breath test machine. *Gastroenterology* 2018; 154 (suppl. 1): S-47.
38. Takakura W, Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome – an update. *Front Psychiatry* 2020; 11: 664.
39. Ryu MS, Jung HK, Ryu JI i wsp. Clinical dimensions of bloating in functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 509-516.
40. Chen B, Kim J, Zhang Y i wsp. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2018; 53: 807-818.
41. Pimentel M, Saad RJ, Long MD i wsp. ACG Clinical Guideline: small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 165-178.
42. Ricci V, Carcione D, Messina S i wsp. Circulating 16S RNA in biofluids: extracellular vesicles as mirrors of human microbiome? *Int J Mol Sci* 2020; 21: 8959.
43. Casén C, Vebø HC, Sekelja M i wsp. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 71-83.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Michał Lipiński
Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA
ul. Wołoska 137
02-507 Warszawa
e-mail: michal7lipinski@yahoo.com