

ZESPÓŁ PRZEROSTU BAKTERYJNEGO JELITA CIENKIEGO

Robert Okuniewicz, Łukasz Moos, Zenon Brzoza

Klinika Chorób Wewnętrznych, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski

Wpłynęło w styczniu, zaakceptowano w maju 2021 r.

Streszczenie: Zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO) jest heterogennym zespołem charakteryzującym się wzrostem liczby i/lub obecnością nietypowych bakterii w jelicie cienkim. Na złożoną etiologię SIBO składają się zaburzenia ochronnych mechanizmów przeciwbakteryjnych jak zmniejszona kwasność soku żołądkowego, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, zespoły niedoboru odporności oraz nieprawidłowości anatomiczne jak niedrożność jelita cienkiego, uchyłki, przetoki, chirurgiczna ślepa pętla, wcześniejsze resekcje krętniczo-kątnicze oraz zaburzenia ruchliwości. Objawy kliniczne SIBO mogą być niespecyficzne. Najczęściej występuje niestrawność, biegunka, wzdęcia, dyskomfort w jamie brzusznej. Czasem SIBO może powodować zaburzenia wchłaniania, poważne niedożywienie i zespoły niedoborów. Złotym standardem w diagnozowaniu SIBO jest nadal badanie mikrobiologiczne aspiratów jelita czczego. Do diagnostyki SIBO najczęściej stosuje się nieinwazyjne wodorowe testy oddechowe. Terapia SIBO musi być złożona i powinna obejmować leczenie choroby podstawowej, wsparcie żywieniowe i cykliczne stosowanie antybiotyków selektywnych dla przewodu pokarmowego. Rokowanie jest zwykle poważne, determinowane głównie przez chorobę podstawową, która doprowadziła do SIBO.

1. Wprowadzenie. 2. Ekosystem układu pokarmowego. 3. Patogeneza SIBO. 4. Patomechanizm. 5. Objawy. 6. Diagnostyka. 7. Leczenie. 8. Dieta w SIBO. 9. Podsumowanie

SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME

Abstract: Small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) is a heterogeneous syndrome characterized by an increase in the number and/or presence of atypical bacteria in the small intestine. Aetiology of SIBO is usually complex, associated with disorders of protective antibacterial mechanisms such as achlorhydria, pancreatic exocrine insufficiency, immunodeficiency syndromes and anatomical abnormalities such as small intestinal obstruction, diverticula, fistulae, surgical blind loop, previous ileo-caecal resections and motility disorders. Clinical signs of SIBO may be non-specific. Most often there is dyspepsia, diarrhoea, bloating and abdominal discomfort. SIBO can sometimes lead to malabsorption, severe malnutrition and/or other syndromes associated with nutritional deficiency. The gold standard for diagnosing SIBO is still microbial investigation of jejunal aspirates. Non-invasive hydrogen breath tests are most commonly used for diagnosis of SIBO. Therapy for SIBO must be complex. It should include treatment of the underlying disease, nutritional support and cyclical gastro-intestinal selective antibiotics. Prognosis is usually serious, determined mostly by the underlying disease that led to SIBO.

1. Introduction. 2. Digestive tract ecosystem. 3. Pathogenesis of SIBO. 4. Pathomechanism. 5. Symptoms. 6. Diagnostics. 7. Treatment. 8. Diet in SIBO. 9. Summary

Słowa kluczowe: IBS, mikrobiota, SIBO, wodorowe testy oddechowe, zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego
Key words: IBS, microbiota, SIBO, hydrogen breath tests, small intestine bacterial overgrowth

1. Wprowadzenie

Przerost flory bakteryjnej jelita cienkiego (small intestinal bacterial overgrowth syndrom – SIBO) to niejednorodny zespół charakteryzujący się zwiększoną liczbą i/lub nieprawidłowym typem bakterii w jelicie cienkim. W warunkach fizjologicznych ilość bakterii w jelicie cienkim jest znikoma, a bakterie bytujące w jelicie grubym nie powinny kolonizować jelita czczego i proksymalnie od niego położonych odcinków przewodu pokarmowego. Istnieje kilka endogennych mechanizmów obronnych zapobiegających przerostowi bakterii: wydzielanie kwasu żołądkowego, perystaltyka jelit, sprawna zastawka krętniczo-kątnicza, immunoglobuliny w wydzielinie jelitowej oraz bakteriostatyczne

właściwości wydzieliny trzustkowej i żółciowej. Gdy te mechanizmy zawiodą może dojść do rozwoju SIBO. U osób zdrowych zawartość bakterii w jelicie cienkim nie przekracza 10^3 w 1 g lub 1 ml treści jelitowej. Złotym standardem w rozpoznaniu SIBO jest stwierdzenie w hodowli treści jelitowej zaaspirowanej z proksymalnego odcinka jelita cienkiego liczby bakterii powyżej 10^5 jednostek tworzących kolonie (jtk – cfu) na 1 g lub 1 ml [10]. Wartość ta jest kwestionowana przez niektórych autorów. Khoshini i wsp. [15] sugerują, że wartością definiującą dla SIBO powinna być wartość 10^3 cfu/ml, gdyż w warunkach fizjologicznych taka ilość bakterii rzadko jest przekraczana. Jednak SIBO charakteryzuje się nie tylko przesunięciem ilościowym, ale także zmianą jakościową. W SIBO często obserwuje się

* Autor korespondencyjny: lek. Robert Okuniewicz, Klinika Chorób Wewnętrznych, Al. W. Witosa 26, 40-451 Opole; e-mail: robert.okuniewicz@uni.opole.pl

w jelicie cienkim przewagę gatunków Gram-ujemnych i beztlenowych.

Częstość występowania SIBO nie jest dokładnie znana. Szczególnie trudno jest ustalić rzeczywistą częstość występowania, z uwagi na związek SIBO z wieloma innymi jednostkami chorobowymi, których objawy często się pokrywają. SIBO może przebiegać bezobjawowo lub z objawami niespecyficznymi. Często pacjenci nie szukają pomocy w służbie zdrowia, także SIBO może nie zostać prawidłowo rozpoznane w trakcie diagnostyki. Ponadto wydajność diagnostyczna zależy od przyjętej metodologii, przez co wyniki z różnych badań są trudne do porównania. Uważa się, że w populacji osób dorosłych częstość SIBO może wynosić 2,5–22% [10].

2. Ekosystem układu pokarmowego

Wkrótce po narodzinach flora bakteryjna kolonizuje przewód pokarmowy. Skład mikrobioty jelitowej pozostaje relatywnie niezmienny w ciągu życia. Z uwagi na kwaśny odczyn w żołądku i proksymalnym odcinku jelita cienkiego liczba bakterii jest w nich znikoma. W końcowym odcinku jelita krętego przeważa flora tlenowa oraz beztlenowa pochodząca z okrężnicy. W zespole przerostu bakteryjnego jelita cienkiego dochodzi do kontaminacji florą pochodzącą z jamy ustnej oraz okrężnicy.

Zasadniczą rolę mikroflory bytującej w jelicie grubym w procesie trawienia jest fermentacja błonnika pokarmowego, tj. tej części treści pokarmowej, która nie jest trawiona przez mikroflorę obecną w jelicie cienkim. W wyniku procesów fermentacyjnych z niestrawionej części pokarmu powstają, m.in. cząsteczki kwasu mlekowego oraz inne krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (tj. kwas octowy, propionowy i butyrynowy). Ten ostatni dostarcza energii komórkom nabłonka jelita grubego, poprawia wchłanianie substancji mineralnych oraz wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów i glukozy w wątrobie.[10]

Poszczególne odcinki układu pokarmowego, ze względu na panujące w nich warunki oraz ich zróżnicowane funkcje, charakteryzują się odmiennym składem ilościowym i jakościowym bakterii, grzybów i archeonów. Jama ustna zasiedlana jest przez bakterie w ilości 10^8 cfu/g, z dominacją bakterii z rodzajów *Streptococcus*, *Peptococcus*, *Bifidobacterium*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus* oraz *Fusobacterium*. Przełyk i górne odcinki przewodu pokarmowego charakteryzują się stosunkowo szybkim transportem treści pokarmowej, co znacznie ogranicza rozwój mikroorganizmów. Z kolei w żołądku bardzo niskie pH dodatkowo ogranicza występowanie wielu gatunków bakterii. Począwszy od dwunastnicy, w której stwierdzono głównie występowanie bakterii

Helicobacter pylori, *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp. oraz drożdżaków *Candida albicans* w niewielkich liczebnościach $10-10^3$ cfu/g, liczba oraz różnorodność bakterii wzrasta. W jelitach liczba bakterii stopniowo rośnie od 10^5 cfu/g w jelicie czczym (*Bacteroides*, *Lactobacillus* oraz *Streptococcus*) do 10^8 cfu/g w jelicie krętym (głównie *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* i *Veillonella* oraz *Enterobacteriaceae*) [5, 8, 22]. Około 30% gatunków mikrobioty stanowi uniwersalny i stabilny rdzeń zespołu mikroorganizmów obecny u większości ludzi. Reszta mikroorganizmów jest modyfikowana przez procesy fizjologiczne, w tym układ immunologiczny, genotyp, styl życia (dieta, wysiłek fizyczny) oraz środowisko życia gospodarza [3]. Warto zaznaczyć, że w bogatym ekosystemie jelitowym mikroorganizmy symbiotyczne, komensalne i patogene, konkurują ze sobą zarówno o miejsce adhezji do nabłonka jelitowego, jak i o substancje odżywcze.

Należy zauważyć, że pomimo znacznych postępów poczynionych w badaniach ogólnej mikroflory jelitowej, mikroflora jelita cienkiego pozostaje słabo poznana. Podczas gdy mikroflora okrężnicy jest łatwiej dostępna i można ją pobrać za pomocą kolonoskopii lub próbki kału, pobieranie próbek mikroflory jelita cienkiego stanowi duże wyzwanie ze względu na inwazyjność procedur (endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego) i trudności techniczne z nimi związane. W związku z tym znacznie utrudnia to zrozumienie SIBO i utrudnia ustanowienie jego definicji [2].

3. Patogeneza SIBO

W patogenezie SIBO pod uwagę bierze się czynniki wewnętrzne i zewnętrzne, które zapobiegają przerostowi bakterii w jelicie cienkim. Czynniki wewnętrzne obejmują: wydzielanie soku żołądkowego i żółci (mają efekt przeciwbakteryjny); zaburzenia wydzielania enzymów trzustkowych (np. w niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki w przebiegu mukowiscydozy); ruchy perystaltyczne jelit zapobiegające przyleganiu bakterii do błony śluzowej jelit; naturalną odporność jelit w tym mechanizmy humoralne i komórkowe (np. niedobór sIgA, AIDS, pospolity zmienny niedobór odporności); produkcję mucyny przez komórki nabłonkowe błony śluzowej jelita hamujące bakterie chorobotwórcze, peptydy przeciwbakteryjne jelit (takie jak defensyny); zastawkę krętniczko-kątniczą zapobiegającą wstecznej translokacji bakterii z okrężnicy do jelita cienkiego i nieprawidłowości morfologiczne przewodu pokarmowego (np. zwężenia, guzy jelita cienkiego, uchyłki, stany po operacji).

Czynniki zewnętrzne obejmują dietę i leki modulujące florę jelitową takie jak pre- i probiotyki; środki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego (takie jak

Tabela I
Czynniki hamujące rozwój SIBO

Zewnętrzne	<ol style="list-style-type: none"> wydzielanie soku żołądkowego i żółci – które mają efekt przeciwbakteryjny; zaburzenia wydzielania enzymów trzustkowych (np. w niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, m.in. w przebiegu mukowiscydozy), ruchy perystaltyczne jelit – zapobiegają przyleganiu bakterii do błony śluzowej jelit; naturalna odporność jelit w tym mechanizmy humoralne i komórkowe (np. niedobór sIgA, AIDS, pospolity zmienny niedobór odporności); produkcja mucyny przez komórki nabłonkowe błony śluzowej jelita hamujące bakterie chorobotwórcze, peptydy przeciwbakteryjne jelit, takie jak defensyny, zastawka krętniczno-kątnicza – zapobiegająca wstecznej translokacji bakterii z okrężnicy do jelita cienkiego
Wewnętrzne	<ol style="list-style-type: none"> dieta leki modulujące florę jelitową <ol style="list-style-type: none"> pre i probiotyki, środki tłumiące kwas żołądkowy takie jak inhibitory pompy protonowej (PPI), Blokery H2 antybiotyki i leki zmieniające motorykę (prokinetyki, antycholinergiki i opioidy)

inhibitory pompy protonowej (PPI), blokery rec. H2) oraz antybiotyki i leki zmieniające motorykę (prokinetyki, antycholinergiki i opioidy) [8]. Zaburzenie tych mechanizmów może prowadzić do nadmiernego namnażania się flory bakteryjnej w górnych piętrach przewodu pokarmowego (Tabela I).

U części pacjentów w patogenezę SIBO może być zaangażowany więcej niż jeden czynnik, często też nie można oddzielić czynników „etiologicznych” i „predisponujących”. SIBO może występować u osób w podeszłym wieku bez wyraźnej patologii jelita cienkiego.

Obserwuje się częstsze występowanie SIBO w zespole jelita nadwrażliwego (IBS), celiakii, chorobie Leśniowskiego-Crohna, zespole krótkiego jelita, niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie zapalnej wątroby, marskości wątroby i zaburzeniach neurologiczno-metabolicznych, np. w przebiegu neuropatii cukrzycowej [4, 11].

SIBO może wiązać się z wieloma chorobami układu pokarmowego i pozajelitowego oraz wpływać na ich przebieg naturalny. Najlepiej udokumentowany w literaturze jest związek z zespołem jelita drażliwego. W celiakii i nieswoistym zapaleniu jelit współistnienie SIBO może zakłócać przebieg choroby i powodować postawienie błędnego rozpoznania reaktywacji choroby lub braku odpowiedzi na leczenie. Dowody dotyczące związku SIBO z chorobami pozajelitowymi są często sprzeczne i niewystarczające do wyciągnięcia ostatecznych wniosków co wymaga dalszych badań. [18]

4. Patomechanizm

Objawy SIBO są różnorodne i wynikają z metabolizmu bakteryjnego. Spośród mechanizmów prowadzących do wystąpienia objawów można wymienić:

- Dekoniugację soli kwasów żółciowych przez bakterie, co prowadzi do zaburzeń wchłaniania tłuszczów

oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (biegunka tłuszczowa).

- Wolne kwasy żółciowe działające drażniąco i stymulujące jelito do zwiększonego wydzielania wody do jego światła.
- Wolne kwasy tłuszczowe działające toksycznie na enterocyty, co prowadzi do zaburzeń wchłaniania jelitowego.
- Nasilony rozkład węglowodanów wraz z produkcją krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, pobudzeniem perystaltyki oraz wydzielaniem wody do światła jelita grubego prowadzący do wystąpienia biegunki osmotycznej oraz powstawania gazów i wzdęć.
- Proteazy bakteryjne uszkadzające rąbek szczoteczki, co prowadzi do zaburzeń trawienia dwucukrów przez disacharydazy.
- Zwiększone wchłanianie antygenów bakteryjnych i tworzenie kompleksów immunologicznych, które krążąc w organizmie, mogą wywoływać objawy spoza przewodu pokarmowego, takie jak rumień guzowaty, kłębkowe zapalenie nerek i zapalenie stawów [8].

5. Objawy

Obraz kliniczny SIBO jest zmienny i charakteryzuje się dużą różnorodnością objawów takich jak: bóle brzucha, odbijania, wzdęcia, biegunka, nadmierne gromadzenie i oddawanie gazów i niestrawność. Objawy nakładają się i różnią się częstotliwością, czasem trwania i ciężkością. Zazwyczaj zgłasza je ponad dwie trzecie pacjentów [9, 12].

W cięższych przypadkach u pacjentów mogą wystąpić zaburzenia wchłaniania prowadzące do utraty masy ciała i niedożywienia. Występuje wtedy niedobór

witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, witaminy B12, obniżony poziom albumin, żelaza. Te niedobory z kolei mogą prowadzić do anemii makrocytarnej lub mikrocytarnej, polineuropatii i metabolicznej choroby kości. W przebiegu tego zespołu można obserwować także rumień guzowaty, wysypki skórne, zapalenie wątroby, nerek i stłuszczenie wątroby. W obrazie klinicznym SIBO stwierdza się duże podobieństwo do obrazu IBS.

6. Diagnostyka

Uważa się, że złotym standardem rozpoznania SIBO jest badanie mikrobiologiczne treści jelita cienkiego i stwierdzenie liczby bakterii przekraczającej 10^3 cfu w 1 g lub 1 ml treści jelitowej [11]. W diagnostyce SIBO wykorzystuje się wiele metod, jednak wszystkie mają swoje ograniczenia.

Metoda oparta na aspiracji treści z dwunastnicy w trakcie badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego, lub przez sondę donosową jest inwazyjna, kosztowna i niesie potencjalne ryzyko dla pacjenta. Wiele bakterii treści jelitowej nie jest identyfikowanych zwykłymi badaniami mikrobiologicznymi i wymaga specjalnych podłoży hodowlanych. Problemem jest również fakt, że treść dwunastnicza pobrana przez sondę nosową zawiera bakterie tylko z początkowego odcinka dwunastnicy, natomiast migracja bakterii zaczyna się dystalnie, co powoduje, że w początkowym okresie rozwoju SIBO wynik badania treści jelitowej nie wykaże wzrostu liczby bakterii. W trakcie pobierania treści jelitowej sondą może dojść do kontaminacji bakteryjnej, szczególnie bakteriami jamy ustnej [10, 27]. Brakuje także jasności co do wartości granicznych, które definiują wynik pozytywny. Występują trudności techniczne związane z transportem i hodowlą aspiratu. Obecnie pojawiły się bardziej niezawodne techniki aspiracji, hodowli i sekwencjonowania zawartości jelita cienkiego. Do pobrania treści z jelita cienkiego używa się niestandardowego, zabezpieczonego cewnika o podwójnym świetle, dzięki czemu zmniejszono ryzyko kontaminacji uzyskanych próbek bakteriami z górnego odcinka przewodu pokarmowego podczas. Wykazano także, że tradycyjne postępowanie z próbkami nie było idealne ani co do hodowli, ani sekwencjonowania. Płyn jelita cienkiego jest śluzowaty, co utrudnia izolację i hodowlę bakterii jelita cienkiego lub ekstrakcję DNA do sekwencjonowania drobnoustrojów. Zastosowanie środka mukolitycznego (ditiotretolu) zwiększyło wydajność hodowli, przygotowania biblioteki i sekwencjonowania. Wykazano również, po raz pierwszy, że istniała zgodność między identyfikacją SIBO za pomocą testów oddechowych z laktulozą, hodowlą i sekwencjonowaniem oraz obecnością objawów klinicznych sugerujących SIBO.

W badaniach przy zastosowaniu metod tradycyjnych ten związek nie był jasny, a zmiany mikrobiologiczne jelita cienkiego obserwowane w zaburzeniach czynnościowych mogą być bardziej związane z dietą [17].

Ze względu na inwazyjny charakter bezpośredniej aspiracji i techniki posiewu, opracowano testy pośrednie, które są obecnie powszechnie stosowane. Testy oddechowe mają przewagę nad metodą bezpośredniej hodowli, ponieważ są proste w użyciu, tanie i nieinwazyjne. Obecnie najpopularniejsze są testy oddechowe wodorowe i metanowe. U ludzi wodór i metan są wytwarzane wyłącznie przez bakterie jelitowe, a mianowicie w jelicie grubym u osób zdrowych, a także w jelicie cienkim w przypadku SIBO. Około 80% wodoru i metanu jest wydalane z gazami, 20% jest wchłaniana z przewodu pokarmowego do krwiobiegu i ostatecznie wydalana przez płuca co można zmierzyć w wydychanym powietrzu [2].

Powszechnie stosowanymi substratami w testach oddechowych do wykrywania SIBO są glukoza i laktuloza. Zaleca się podanie pacjentowi 75 g glukozy lub 10 g laktulozy rozpuszczonych w 1 szklance wody (250 ml). Wzrost stężenia wodoru o ponad 20 ppm (części na milion) w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 90 minut lub zwiększenie poziomu metanu o ponad 10 ppm to wyniki pozytywne [27, 29].

Dużym ograniczeniem wodorowych testów oddechowych jest możliwość uzyskiwania fałszywie ujemnych wyników u około 15–20% populacji ze względu na brak flory jelitowej produkującej H_2 [9]. W diagnostyce SIBO w teście oddechowym powinno się mierzyć stężenie wodoru, jak i metanu. Powstawanie metanu odnotowuje się u pacjentów z zaparciami, natomiast nie obserwuje się go u pacjentów z biegunką. Rodzaj powstającego gazu zależy od flory bakteryjnej [34]. Kwestia producentów metanu jelitowego nie została jeszcze ostatecznie rozwiązana. *Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmanae* i inne *Methanobacteriales* są zdolne do syntetyzowania metanu i niektórzy autorzy uważają *Methanobrevibacter* za głównego producenta metanu w jelitach ludzi [35, 36]. W przypadku metanu stężenie 10 ppm w dowolnym punkcie czasowym testu wskazuje na kolonizację metanogenami (drobnoustrojami wytwarzającymi metan). Ponieważ metanogeny nie są bakteriami (do których odnosi się nazwa SIBO), lecz należą do archeonów, eksperci ACG proponują w takich przypadkach używanie zamiast SIBO określenia „zespół rozrostu metanogenów w jelitach” (IMO) [7].

Przed przystąpieniem do badania pacjent powinien pościć przez co najmniej 14 godzin. W tym czasie może spożywać jedynie wodę niegazowaną. Ostatni posiłek w przeddzień testu nie powinien być zbyt obfity i nie powinien zawierać błonnika (posiłek niskoresztkowy). Na 12 godzin przed rozpoczęciem badania,

pacjent powinien zaprzestać palenia tytoniu i żucia gumy. W dniu badania można zażywać leki (z wyjątkiem witamin, środków przeczyszczających i antybiotyków) popijane czystą wodą. Leki wpływające na wynik testu (antybiotyki, inhibitory pompy protonowej) powinny być wcześniej odstawione – antybiotykoterapia powinna być zakończona co najmniej 4 tygodnie przed, a leki prokinetyczne i przeczyszczające co najmniej 1 tydzień przed terminem badania [26]. Na wynik testu mają wpływ różnorodne czynniki zależne od gospodarza, takie jak rodzaje i proporcje bakterii kolonizujących jelita, resztkowe węglowodany, zdolność wchłaniania jelit a nawet wiek i płeć pacjenta.

Nadal brak jest porozumienia wśród ekspertów, jak zdefiniować nieprawidłowy test oddechowy. Nie ma zgody co do optymalnego czasu trwania testów oddechowych ani co do wartości granicznych określających wynik pozytywny. Testy oddechowe są bezpieczne, zapewniają znaczną wydajność diagnostyczną i mogą być przydatne w rutynowej praktyce gastroenterologicznej [1].

Obecnie opracowywana jest nowatorska technologia kapsułek przyjmowanych doustnie, za pomocą których można mierzyć stężenie wodoru i dwutlenku węgla *in vivo* po spożyciu posiłku węglowodanowego i co może stanowić lepszą alternatywę dla obecnych technik pomiaru wodoru w wydychanym powietrzu. Kourosch Kalantar-Zadeh i wsp. w 2018 r. opublikowali pracę, w której opisali pilotażową próbę z wykorzystaniem elektronicznej kapsułki. W kapsułce zastosowano kombinację czujników przewodnictwa cieplnego i półprzewodnikowych, a ich selektywność i czułość na różne gazy jest kontrolowana poprzez regulację elementów grzejnych czujników. Profile gazowe uzyskano podczas modulowania aktywności fermentacji drobnoustrojów jelitowych poprzez zmianę spożycia błonnika pokarmowego. W badaniu stwierdzono, że zmiany spożycia błonnika są związane z różnymi czasami pasażu w jelicie cienkim i okrężnicy oraz z fermentacją jelitową. Regionalne wzorce fermentacji można określić za pomocą profili gazowego wodoru. Kapsuła gazowa jest dokładnym i bezpiecznym narzędziem do monitorowania efektów diety poszczególnych osób i może być wykorzystywana jako narzędzie diagnostyczne w chorobach jelit [31].

Często stosowaną metodą jest próba empirycznego leczenia antybiotykami ze względu na potencjalne korzyści diagnostyczne i terapeutyczne. W przypadku braku efektu leczenia nie można wykluczyć rozpoznania SIBO. Stosowanie antybiotyków u pacjentów z nieswoistymi objawami związanymi z SIBO jest obciążone ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, wytworzenia oporności na antybiotyki oraz zapaleniem jelita grubego związanym z *Clostridium difficile*. Wśród ekspertów nie ma zgody co do kryteriów uzyskanej pra-

widłowej odpowiedzi na leczenie empiryczne. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, u których występują choroby współistniejące takie jak zespół jelita drażliwego. U tych chorych może nastąpić złagodzenie objawów, ale jest to prawdopodobnie spowodowane działaniem antybiotyku na florę bakteryjną okrężnicy, a nie jelita cienkiego.

7. Leczenie

Terapia SIBO musi być złożona, obejmując wszystkie przyczyny, objawy i powikłania oraz w pełni zindywidualizowana. Powinna obejmować leczenie choroby podstawowej, wsparcie żywieniowe i cykliczne stosowanie selektywnych antybiotyków.

Najważniejsze jest zawsze, jeśli to możliwe, leczenie choroby podstawowej. Wsparcie żywieniowe jest obowiązkowe w SIBO związanym z niedożywieniem, utratą wagi i niedoborem składników odżywczych. Zwykle stosuje się zindywidualizowaną dietę, żywienie dojelitowe lub wspomaganie żywieniowe preparatami polimerowymi. U niektórych pacjentów konieczne jest wykluczenie z diety laktozy, redukcja innych cukrów prostych, zwiększenie pokrycia zapotrzebowania energetycznego tłuszczem oraz podanie olejów MCT (trójglicerydów o średniej długości łańcucha). Ważne jest także unikanie leków np. opioidów, które opóźniają pasaż jelitowy, inhibitorów pompy protonowej, które zmniejszają kwasność soku żołądkowego, leków przeciwcukrzycowych.

W miarę możliwości należy w uzasadnionych przypadkach rozważyć leczenie chirurgiczne w celu skorygowania patologii przewodu pokarmowego (przetoki jelitowo-kolkowe, ślepe pętle, niedrożność jelit, liczne uchyłki jelita cienkiego itp.) Zabiegi chirurgiczne mogą poprawić motorykę jelit w zespole krótkiego jelita (seryjna enteroplastyka poprzeczna), spowalniając pasaż jelitowy (zastawki, odwrócone segmenty, wstawka okrężnicy) lub zwiększając powierzchnię błony śluzowej jelita (tworzenie „neo-błony śluzowej”, sekwencyjne wydłużanie jelit) [13].

Niektóre zmiany w organizmie chorego czy schorzenia, takie jak popromienne zapalenie jelit, twardzina układowa, resekcja żołądka, chirurgiczna resekcja zastawki krętniczo-kątniczej mają charakter nieodwracalny. U takich pacjentów niektórzy eksperci zalecają cykliczną comiesięczną antybiotykoterapię niskodawkową z użyciem 2 lub 3 antybiotyków [24, 28]. Jednak te podejścia wymagają kontrolowanych badań.

Jednym z celów leczenia SIBO jest wyeliminowanie nadmiernego wzrostu bakterii co ma prowadzić do złagodzenia objawów choroby. W praktyce klinicznej antybiotykoterapia, która powinna obejmować zarówno bakterie tlenowe, jak i beztlenowe, pozostaje przede wszystkim empiryczna. Skutecznym jest kilka

ogólnoustrojowych antybiotyków o szerokim spektrum działania, takich jak metronidazol, fluorochinolony, tetracykliny, amoksycylina z kwasem klawulanowym, chloramfenikol. Przewlekłe ich stosowanie wiąże się jednak z ryzykiem działań niepożądanych.

Obecnie najczęściej stosowanym lekiem jest rifaksymina. Jest to antybiotyk, który słabo się wchłania z przewodu pokarmowego, wykazuje szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego obejmujące bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, zarówno tlenowe, jak i beztlenowe. Dzięki temu, że nie wchłania się z przewodu pokarmowego osiąga wysokie stężenie w świetle jelita i w kale konieczne do uzyskania efektu klinicznego. Dodatkowo stwierdzono, że rifaksymina wpływa na zachowanie mikrobioty okrężnicy oraz zwiększenie względnej liczebności pałeczek kwasu mlekowego i *Bifidobacteria*. W przypadku pacjentów z SIBO z przewagą wodoru skuteczną terapią jest rifaksymina w dawce 1650 mg/dobę przez dwa tygodnie [20]. W przypadku pacjentów z SIBO z przewagą metanu, skuteczną terapią jest połączenie neomycyny 1000 mg/dobę i rifaksyminy 1650 mg/dobę przez dwa tygodnie. [17].

U dużej części pacjentów po leczeniu antybiotykami dochodzi do nawrotu SIBO. Ma to miejsce głównie u osób starszych, po usunięciu wyrostka robaczkowego i przy przewlekłym stosowaniu inhibitorów pompy protonowej [17]. U pacjentów z wczesnym nawrotem choroby, w ciągu trzech miesięcy, podaje się drugi cykl antybiotyków. U pacjentów z późnym nawrotem choroby, powyżej trzech miesięcy, antybiotyki podaje się tylko po dodatnim wyniku testu oddechowego. Nawracające SIBO można leczyć tym samym antybiotykiem co na początku lub naprzemiennie z innym antybiotykiem. Jeśli po dwóch cyklach leczenia nie ma poprawy, lekarz powinien rozważyć alternatywne rozpoznanie [33]. Należy wziąć pod uwagę niedobór disacharydaz lub nietolerancje pokarmowe [23, 32]. Na przykład u pacjenta z nietolerancją laktozy antybiotyki mogą spowodować częściową poprawę, jednak pacjent będzie wymagał diety z wyłączeniem laktozy. Dodatkowo należy wziąć pod uwagę inne nakładające się stany, takie jak zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych, nadmierne wydzielanie hormonów, przyjmowanie leków, wzdęcia czynnościowe, nadwrażliwość.

W wielu badaniach wykazano, że probiotyki podawane w odpowiednich ilościach mogą zmniejszać objawy SIBO. Mechanizm ich działania może być zróżnicowany: mogą działać poprzez hamowanie cytokin prozapalnych, modulować mikroflorę jelitową, utrzymywać integralność nabłonka jelitowego oraz zmniejszać nadwrażliwość trzewną [5, 16, 32]. W jednym z badań wykazano, że podawanie dużych dawek *S. boulardii* przez jeden miesiąc zmniejszyło ból brzucha, wzdęcia u dzieci z zespołem krótkiego jelita (SBS) i prowadziło

do pewnych zmian flory bakteryjnej w próbkach kału [20]. Kolejne badanie wykazało, że leczenie rifaksyminą wraz z probiotykiem (*Lactobacillus casei*) skuteczniej poprawiało objawy SIBO niż sam antybiotyk [19]. Niektóre badania zalecały leczenie rifaksyminą wraz z probiotykami jako standardową terapię w leczeniu SIBO [26]. Potrzebne są dalsze badania celem oceny skuteczności probiotyków u pacjentów z SIBO.

Ponieważ SIBO wiąże się z zaburzeniami kurczliwości jelit, wydaje się, że leki prokinetyczne będą miały korzystny wpływ u pacjentów z SIBO. W badaniu Pimentel i wsp. [22] wykazano, że pacjenci z IBS i SIBO mieli mniejszą częstotliwość migrującego zespołu motorycznego. W związku z tym oczekuje się, że leki prokinetyczne które poprawiają motorykę jelita cienkiego, mogą być przydatne w zapobieganiu SIBO po skutecznym leczeniu.

Zmiana diety może mieć wpływ na zmniejszenie dolegliwości u pacjentów z SIBO. U tych pacjentów bakterie w jelicie cienkim mogą rozkładać węglowodany takie jak laktoza, fruktoza, a także ulegające fermentacji oligo-, di-, monosacharydy i poliole (FOD-MAP). Wynikiem tego są wzdęcia i ból brzucha. Dlatego ograniczenie tych składników w diecie może złagodzić objawy a nawet może zmienić mikroflorę jelitową [30]. Dieta bogata w węglowodany złożone sprzyja rozwojowi mniej chorobotwórczych bakterii niż dieta bogata w tłuszcze czy białka [34]. Diety wegetariańskie, bogate w błonnik, prowadzą do większej produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które hamują potencjalnie inwazyjne bakterie, takie jak *E. coli* i inni przedstawiciele *Enterobacteriaceae* [3, 34]. Konieczne są kolejne badania, aby ocenić wpływ modyfikacji diety na mikroflorę jelitową, w tym SIBO.

8. Podsumowanie

SIBO jest heterogennym zespołem charakteryzującym się wzrostem liczby i/lub nietypowych bakterii w jelicie cienkim. Na złożoną etiologię SIBO składają się zaburzenia ochronnych mechanizmów przeciwbakteryjnych jak zmniejszona kwaśność soku żołądkowego, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, zespoły niedoboru odporności oraz nieprawidłowości anatomiczne jak niedrożność jelita cienkiego, uchyłki, przetoki, chirurgiczna ślepa pętla, wcześniejsze resekcje krętniczo-kątnicze oraz zaburzenia ruchliwości. Objawy kliniczne SIBO mogą być niespecyficzne. Najczęściej występuje niestrawność, wzdęcia, dyskomfort w jamie brzusznej. Czasem SIBO może powodować zaburzenia wchłaniania, poważne niedożywienie i zespoły niedoborów. Do diagnostyki SIBO najczęściej stosuje się nieinwazyjne wodorowe testy oddechowe. Terapią SIBO musi być złożona i powinna obejmować

leczenie choroby podstawowej, wsparcie żywieniowe i cykliczne stosowanie antybiotyków selektywnych dla przewodu pokarmowego. Rokowanie jest zwykle poważne, determinowane głównie przez chorobę podstawową, która doprowadziła do SIBO.

Piśmiennictwo

- Amieva-Balmori M., Coss-Adame E., Rao N.S., Dávalos-Pantoja B.M., Rao S.S.C.: Diagnostic utility of carbohydrate breath tests for SIBO, fructose, and lactose intolerance. *Dig. Dis. Sci.* **65**, 1405–1413 (2020)
- Avelar Rodriguez D., Ryan P.M., Toro Monjaraz E.M., Ramirez Mayans J.A., Quigley E.M.: Small intestinal bacterial overgrowth in children: a state-of-the-art review. *Front. Pediatr.* **7**, 363 (2019)
- Brown K., DeCoffe D., Molcan E., Gibson D.L.: Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*, **4**, 1095–1119 (2012)
- Bures J., Cyrany J., Kohoutova D., Förstl M., Rejchrt S., Kvetina J., Vorisek V., Kopacova M.: Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J. Gastroenterol.* **16**, 2978–2990 (2010)
- Chey W.D., Maneerattaporn M., Saad R.: Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. *Gut Liver*. **5**, 253–266. (2011)
- Cybula-Waczak A., Wiercińska-Drapała A.: Zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego. *Gastroenterol. Prakt.* **3**, 63–69 (2011)
- Daniluk J.: Postępowanie w zespole rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego. Omówienie wytycznych American College of Gastroenterology 2020. *Med. Prakt.* **9**, 39–47 (2020)
- Dethlefsen L., Eckburg P.B., Bik E.M., Relman D.A.: Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol. Evol.* **21**, 517–523 (2006)
- Erdogan A., Rao S.S., Gulley D., Jacobs C., Lee Y.Y., Badger C.: Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol. Motil.* **27**, 481–489 (2015)
- Gąsiorowska J., Czerwionka-Szaflarska M.: Zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego a zespół jelita nadwrażliwego. *Przegl. Gastroenterol.* **8**, 165–171 (2013)
- Hutyra T., Iwańczak B.: Bakteryjny przerost flory jelita cienkiego u dzieci. *Pediatr Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka*; **12**, 130–134 (2010)
- Jacobs C., Coss Adame E., Attaluri A., Valestin J., Rao S.S.: Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **37**, 1103 (2013)
- Iyer K.: Nontransplant surgery for short bowel syndrome (w) Clinical nutrition in gastrointestinal disease, red. A.L. Buchan, Thorofare, Slack, 2006, s. 367–373
- Kalantar-Zadeh K., Berean K.J., Ha N. et al.: A human pilot trial of ingestible electronic capsules capable of sensing different gases in the gut. *Nat. Electronics.* **1**, 79–87 (2018)
- Khoshini R., Dai S.C., Lezcano S., Pimentel M.: A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig. Dis. Sci.* **53**, 1443–1454 (2008)
- Kim H.J., Vazquez Roque M.I., Camilleri M., Stephens D., Burton D.D., Baxter K., Thomforde G., Zinsmeister A.R.: A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol. Motil.* **17**, 687–696 (2005)
- Leite G.G.S., Morales W., Weitsman S., Celly S., Parodi G., Mathur R., Sedighi R., Barlow G.M., Rezaie A., Pimentel M.: Optimizing microbiome sequencing for small intestinal aspirates: validation of novel techniques through the REIMAGINE study. *BMC Microbiol.* **1**, 239 (2019)
- Losurdo G., Salvatore D'Abramo F., Indelicati G., Lillo C., Ierardi E., Di Leo A.: The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* **16**, 3531 (2020)
- Lyszkowska M., Popińska K., Idzik M., Książyk P.: Probiotics in children with gut failure. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **46**, 543 (2008)
- O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K., O'Sullivan G.C., Kiely B., Collins J.K., Shanahan F., Quigley E.M.: Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*, **128**, 541–551 (2005)
- Pimentel M., Chang C., Chua K.S., Mirocha J., DiBaise J., Rao S., Amichai M.: Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* **59**, 1278–1285 (2014)
- Pimentel M., Soffer E.E., Chow E.J., Kong Y., Lin H.C.: Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test, suggesting bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci.* **47**, 2639–2643 (2002)
- Philpott H., Yu S., Rao S.: Letter to the editor: It's all in the mix: Diagnosis and management of food intolerance. *Clin. Gastro. Hepatol.* **14**, 1221–1224 (2016)
- Pittman N., Rawn S.M., Wang M., Masetto A., Beattie K.A., Larché M.: Treatment of small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: A systematic review. *Rheumatology*, **57**, 1802–1811 (2018)
- Quigley E.M.M., Murray J.A., Pimentel M. A.G.A.: Clinical practice update on small intestinal bacterial overgrowth: expert review. *Gastroenterology*, **159**, 1526–1532 (2020)
- Rao S.S.C., Bhagatwala J.: Small Intestinal bacterial overgrowth: clinical features and therapeutic management. *Clin. Transl. Gastroenterol.* **10**, e00078 (2019)
- Rosania R., Giorgio F., Principi M., Amoroso A., Monno R., Di Leo A., Ierardi E.: Effect of probiotic or prebiotic supplementation on antibiotic therapy in the small intestinal bacterial overgrowth: a comparative evaluation. *Curr. Clin. Pharmacol.* **8**, 169–172 (2013)
- Sachdev A.H., Pimentel M.: Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther. Adv. Chronic Dis.* **4**, 223–231 (2013)
- Samuel B.S., Hansen E.E., Manchester J.K., Coutinho P.M., Henrissat B., Fulton R., Latreille P., Kim K., Wilson R.K., Gordon J.I.: Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacter smithii* to the human gut. *Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 10643–10648 (2007)
- Scanlan P.D., Shanahan F., Marchesi J.R.: Human methanogen diversity and incidence in healthy and diseased colonic groups using *mcrA* gene analysis. *BMC Microbiol.* **8**, 79 (2008)
- Singh S., Allan N., Wahl C., et al.: Development of a swallowable diagnostic capsule to monitor gastrointestinal health. Paper presented at: AGA 2019. *Gastroenterology*, **156** (Sup 1), 376 (2019)
- Thijssen A.Y., Jonkers D., Clemens C.H., Masclee A.: Effect of probiotic treatment on visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, **140**, 852 (2011)
- Viswanathan L., Larion S., Shaffer N., Viswanathan L., Larion S., Shaffer N., Sharma A., Rao S.S.: How useful is histological testing of disaccharidase deficiency in the evaluation of unexplained GI symptoms in adults? *AGA Abstracts*, **152**, 7–8 (2017)
- Zimmer J., Lange B., Frick J.S., Sauer H., Zimmermann K., Schwiertz A., Rusch K., Klosterhalfen S., Enck P.: A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur. J. Clin. Nutr.* **66**, 53–60 (2012)

