

Zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego a zespół jelita nadwrażliwego

Small intestinal bacterial overgrowth syndrome and irritable bowel syndrome

Joanna Gąsiorowska, Mieczysława Czerwionka-Szaflarska

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Prz Gastroenterol 2013; 8 (3): 165–171

DOI: 10.5114/pg.2013.36329

Słowa kluczowe: zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego, zespół jelita nadwrażliwego.

Key words: small intestinal overgrowth syndrom, irritable bowel syndrome.

Adres do korespondencji: dr n. med. Joanna Gąsiorowska, Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.: +48 52 585 48 50, faks: +48 52 585 40 86, e-mail: klped@cm.umk.pl

Streszczenie

Zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth syndrom* – SIBO) charakteryzuje się wzrostem ilości i/lub nietypowym rodzajem bakterii w jelicie cienkim. Podobieństwo niektórych objawów, większa częstość występowania SIBO u pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS) oraz poprawa kliniczna po antybiotykoterapii były podstawą teorii przerostu bakteryjnego w IBS. Według autorów tej teorii pierwotnym stanem jest SIBO, a wystąpienie objawów IBS ma charakter wtórny. Teoria przerostu bakteryjnego może wyjaśniać wiele elementów IBS, takich jak uczucie wzdęcia, pełności poposiłkowej, zaburzenia motoryki czy aktywacja układu immunologicznego. Nie wszyscy jednak akceptują tę teorię. Jej przeciwnicy uważają, że IBS jest zjawiskiem pierwotnym, w którym występują zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, nadwrażliwość czucia trzewnego i zaburzenia autonomiczne, co stwarza sprzyjające warunki do namnażania się bakterii i wtórnego przerostu bakteryjnego. W pracy przedstawiono teorię i wyniki badań dotyczących SIBO i IBS. Zależności pomiędzy tymi zespołami są nieznane i wymagają dalszych badań.

Przewód pokarmowy zawiera ok. 10^{11} – 10^{12} bakterii w 1 g treści jelitowej, przy czym ich ilość jest różna na poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego. Najmniej bakterii występuje w żołądku, a ich liczba wzrasta w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego. W początkowym odcinku jelita cienkiego jest ich ok. 10^3 – 10^4 , w dystalnym – 10^8 , natomiast w jelicie grubym – 10^{10} – 10^{12} w 1 g lub 1 ml treści jelitowej [1].

Abstract

Small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) is defined as an increase in the number and/or changes of the type of bacteria in the small intestine. There are similarities of some symptoms between SIBO and irritable bowel syndrome (IBS). SIBO is also frequently found in patients with IBS and we can observe an improvement after the therapy with some kind of antibiotics in persons with IBS. Some researchers created the bacterial overgrowth hypothesis of IBS. According to this hypothesis SIBO is the primary condition and the symptoms of IBS are secondary. This hypothesis would explain many elements of IBS. Opponents of this hypothesis think that IBS is a primary factor and IBS creates good conditions for proliferation of bacteria and lead to bacterial overgrowth. This article presents the hypothesis and results of research about SIBO and IBS. Relations between SIBO and IBS are unclear and further studies are needed.

Mikroby stanowiące prawidłową florę przewodu pokarmowego pełnią wiele ważnych funkcji, m.in. troficzne, metaboliczne i ochronne. Odpowiadają za fermentację niestrawionych węglowodanów do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (te natomiast są głównym źródłem energii dla kolonocytów), produkcję witamin z grupy K i B oraz stymulację układu odpornościowego [2–5].

Bakterie zasiedlające przewód pokarmowy można podzielić na trzy grupy: korzystne dla organizmu gospodarza, takie jak *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, potencjalnie patogenne, np. *Escherichia coli*, *Bacteroides*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, oraz patogenne, m.in. *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* [6].

Skład i rozmieszczenie mikrobiontów w przewodzie pokarmowym zależy od wielu czynników mechanicznych i chemicznych, takich jak: kwaśna treść żołądkowa, obecność enzymów trawiennych, kwasy żółciowe, motoryka przewodu pokarmowego, naturalne bariery (zastawka Bauchina). Zaburzenie tych mechanizmów może prowadzić do nadmiernego namnażania się flory bakteryjnej w górnych piętrach przewodu pokarmowego [7].

Zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth syndrom* – SIBO) jest heterogennym zespołem charakteryzującym się wzrostem liczby i/lub nietypowym rodzajem bakterii w jelicie cienkim. Uważa się, że dla SIBO charakterystyczna jest liczba bakterii powyżej 10^5 na 1 g lub 1 ml treści jelitowej w proksymalnym odcinku jelita cienkiego [7]. Częstość występowania SIBO nie jest dokładnie znana, ale uważa się, że w populacji osób dorosłych może ona wynosić 2,5–22% [7–11], natomiast niewiele jest danych dotyczących SIBO u dzieci. W badaniach Scarpellini i wsp. oszacowano częstość występowania SIBO u zdrowych dzieci na 7%, ale dotyczyły one bardzo małej grupy pacjentów [12].

W patogenezie SIBO pod uwagę bierze się takie nieprawidłowości, jak: zaburzenia sekrecji kwasu solnego – achlorhydrię (np. wskutek stosowania inhibitorów pompy protonowej), zaburzenia wydzielania enzymów trzustkowych (np. w niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, m.in. w przebiegu mukowiscydozy), zaburzenia immunologiczne (np. niedobór sIgA, AIDS, pospolity zmienny niedobór odporności) i nieprawidłowości przewodu pokarmowego (np. zwężenia, guzy jelita cienkiego, uchyłki, stany po operacji). Obserwuje się częstsze występowanie SIBO w zespole jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS), celiakii, chorobie Leśniowskiego-Crohna, zespole krótkiego jelita, niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie zapalnej wątroby, marskości wątroby i zaburzeniach neurologicznych, np. w przebiegu neuropatii cukrzycowej [7, 13].

Objawy SIBO są różnorodne i wynikają z metabolizmu bakteryjnego. Wskutek zwiększenia liczby bakterii w górnym odcinku przewodu pokarmowego dochodzi do dekonjugacji soli kwasów żółciowych, co z jednej strony prowadzi do zaburzeń wchłaniania tłuszczów oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (biegunka tłuszczowa), z drugiej natomiast wolne kwasy żółciowe działają drażniąco i stymulują do wydzielania wody do światła jelita grubego. Wolne kwasy tłuszczowe mają

toksyczny wpływ na enterocyty, co prowadzi do upośledzenia wchłaniania. Nasilona fermentacja węglowodanów wraz z produkcją krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, pobudzeniem perystaltyki oraz wydzielaniem wody do światła jelita grubego może spowodować wystąpienie biegunki osmotycznej oraz powstawanie gazów i wzdęć. Proteazy produkowane przez bakterie uszkadzają rąbek szczoteczkowy, a w efekcie obniżają aktywność disacharydaz i prowadzą do zaburzeń trawienia dwucukrów. Ponadto w przebiegu SIBO obserwuje się zwiększone wchłanianie antygenów bakteryjnych i tworzenie kompleksów immunologicznych, które krążąc w organizmie, mogą wywoływać objawy spoza przewodu pokarmowego, takie jak rumień guzowaty, kłębowe zapalenie nerek i zapalenie stawów [7, 14].

Uważa się, że złotym standardem rozpoznania SIBO jest badanie mikrobiologiczne treści jelita cienkiego i stwierdzenie liczby bakterii powyżej 10^5 w 1 g lub 1 ml treści jelitowej [7]. Inwazyjność badania ogranicza jednak zastosowanie tej metody w rozpoznawaniu SIBO.

Do pośrednich testów diagnostycznych wykorzystywanych w diagnostyce SIBO należą testy oddechowe z substancjami zawierającymi znakowany węgiel, np. z D-ksylozą lub kwasem glikolowym, wodrowe testy oddechowe (*hydrogen breath testing* – HBT) z laktulozą, glukozą lub laktozą, a także inne, np. test z *p*-aminobenzenem. Testy z substancjami znakowanymi węglem C^{13} lub C^{14} opierają się na zjawisku rozkładu tych substancji przez bakterie i powstaniu dwutlenku węgla, którego stężenie jest mierzone w wydychanym powietrzu. Wadą testu jest radioaktywność węgla i wysoki koszt badania. Na podobnej zasadzie oparte są HBT, w których substrat zostaje rozłożony przez bakterie z wytworzeniem wodoru i następczym pomiarem jego stężenia w wydychanym powietrzu (wodór fizjologiczny nie powstaje w organizmie człowieka). Testy te są tanie, nieinwazyjne i bezpieczne, ale istnieje możliwość fałszywie ujemnych wyników u ok. 15–20% populacji ze względu na brak flory jelitowej produkującej wodór [13]. Ze względu na dostępność są one rozpowszechnione w diagnostyce SIBO. Test z kwasem *p*-aminobenzoowym polega na dekonjugacji kwasów żółciowych przez bakterie. Kompleks kwasu *p*-aminobenzoowego z kwasem cholowym ulega rozszczepieniu w jelicie przez bakterie, następnie kwas *p*-aminobenzoowy zostaje wchłonięty i wydany z moczem, a jego stężenie można zmierzyć. Wadą testu jest mała czułość i swoistość.

W przeglądzie systematycznym z 2008 r. oceniano testy stosowane w diagnostyce SIBO [15]. W 44 badaniach porównywano różne testy ze złotym standardem, jakim jest zwiększenie liczby bakterii powyżej 10^5 w 1 ml lub 1 g treści jelitowej. W 13 badaniach porównywano wodrowy test oddechowy z glukozą. Czułość tego ba-

dania różniła się i wynosiła 20–93%, a swoistość 30–86%. W przypadku wodorowego testu oddechowego z laktulozą (11 badań) czułość wynosiła 31–68%, a swoistość 44–100%. Osiem badań dotyczyło testów z C¹⁴-ksylozą – czułość mieściła się w przedziale 14,3–95%, natomiast swoistość 40–94%. W 10 badaniach zastosowano test z kwasami żółciowymi, ale tylko w 2 określono czułość i swoistość.

Obraz kliniczny SIBO jest zmienny i charakteryzuje się dużą różnorodnością objawów. W przebiegu tego zespołu można obserwować biegunkę zarówno wodnistą, jak i tłuszczową, utratę masy ciała, objawy niedożywienia, bóle brzucha, wzdęcia, oddawanie nadmiernej ilości gazów, objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz witaminy B₁₂, hipalbuminemię, obrzęki, a także rumień guzowaty, wysypki skórne, zapalenie wątroby, nerek i stłuszczenie wątroby [14].

W obrazie klinicznym SIBO stwierdza się duże podobieństwo do obrazu IBS. Zespół jelita nadwrażliwego cechuje się złożoną patofizjologią z zaburzeniami motoryki, nadwrażliwością trzewną, nieprawidłowymi interakcjami mózg – jelita i zaburzeniami układu autonomicznego [16].

Ze względu na podobieństwo niektórych objawów (ból brzucha, biegunka, wzdęcia, oddawanie gazów) oraz doniesienia o dużym rozpowszechnieniu SIBO u pacjentów z IBS podjęto badania nad częstością występowania SIBO u pacjentów z IBS. W jednych z pierwszych badań na podstawie testu z C¹⁴-ksylozą stwierdzono SIBO u 56% pacjentów z biegunkową postacią IBS oraz u 29% pacjentów z postacią zaporciową IBS [17].

Większą częstość występowania SIBO u pacjentów z IBS rozpoznanych na podstawie I Kryteriów Rzymskich wykazali w badaniach Pimentel i wsp. [18]. Wśród 202 pacjentów z IBS aż u 157 (78%) stwierdzono przerost bakteryjnej flory jelitowej na podstawie nieprawidłowych wyników wodorowego testu oddechowego z laktulozą. U pacjentów tych zastosowano antybiotykoterapię (neomycyna, ciprofloksacyna, metronidazol lub doksylicyna przez 7–10 dni). Dalszej obserwacji poddano 47 pacjentów – u 25 uzyskano pełną eradykację. U 48% pacjentów ze skuteczną eradykacją ustąpiły objawy IBS definiowane wg I Kryteriów Rzymskich.

Dalsze badania tego zespołu potwierdziły związek między SIBO a IBS. Na podstawie nieprawidłowego wyniku wodorowego testu oddechowego z laktulozą stwierdzono występowanie SIBO aż u 84% pacjentów z IBS (I Kryteria Rzymskie) w porównaniu z 20% populacji zdrowej [10]. Równocześnie w badaniach tych oceniono skuteczność stosowania neomycyny w redukcji objawów IBS. U pacjentów z IBS otrzymujących neomycynę stwierdzono zmniejszenie nasilenia objawów choroby o 35% w porównaniu z grupą przyjmującą placebo,

w której uzyskano poprawę objawów o 11,4%. W podgrupie pacjentów z IBS i nieprawidłowym testem oddechowym zaobserwowano poprawę o 35,4% u osób otrzymujących neomycynę w porównaniu z poprawą o 10,6% u pacjentów przyjmujących placebo.

Również Parodi i wsp. stwierdzili częstsze występowanie SIBO u pacjentów z IBS. Na podstawie nieprawidłowego wyniku wodorowego testu oddechowego z glukozą obserwowano przerost bakteryjny u 21 ze 130 pacjentów z IBS w porównaniu z 3 osobami z 70 zdrowych (różnice istotne statystycznie) [19]. Wśród pacjentów z IBS i nieprawidłowym wynikiem wodorowego testu oddechowego przeważali chorzy z biegunką. U pacjentów z nieprawidłowym wynikiem testu oddechowego zastosowano rifaksyminę przez 10 dni. U 71% (17 pacjentów) poddanych eradykacji uzyskano normalizację testu oddechowego, w tym u 15 z 17 istotną poprawę objawów klinicznych. Poprawa w zakresie objawów dotyczyła biegunki, bólów brzucha, wzdęć i oddawania gazów, natomiast nie poprawił się stopień nasilenia zaporcia.

Większą częstość występowania przerostu bakteryjnego u pacjentów z IBS stwierdzili także inni badacze. Lupascu i wsp. na podstawie nieprawidłowych wyników wodorowego testu oddechowego z laktulozą wykazali występowanie SIBO u 31% pacjentów z IBS rozpoznanych na podstawie II Kryteriów Rzymskich oraz u 4% osób zdrowych [9]. Z kolei w badaniach Peralta i wsp. stwierdzono występowanie SIBO u pacjentów z IBS (II Kryteria Rzymskie) na podstawie testu oddechowego z laktulozą u 56% pacjentów [20].

Obserwowana poprawa objawów po leczeniu antybiotykami była powodem dalszej oceny skuteczności takiego postępowania u pacjentów z IBS. Liczne badania skupiły się na antybiotykach działających miejscowo w przewodzie pokarmowym. Skuteczność neomycyny stwierdzili we wcześniej wspomnianych badaniach Pimentel i wsp. [10]. Skuteczność rifaksyminy w leczeniu SIBO u pacjentów z IBS wykazali Peralta i wsp. [20]. U pacjentów z IBS i nieprawidłowym wynikiem wodorowego testu z laktulozą zastosowali tygodniową kurację rifaksyminą. U 50% pacjentów uzyskano normalizację testu oddechowego i znaczącą poprawę objawów klinicznych, szczególnie w grupie z naprzemiennym występowaniem biegunki i zaporcia.

Również Pimentel i wsp. oceniali skuteczność stosowania rifaksyminy u pacjentów z IBS bez zaporć. Lek ten lub placebo stosowano przez 2 tygodnie 3 razy dziennie w dawce po 550 mg, a następnie pacjentów poddano dalszej obserwacji. U statystycznie większej liczby pacjentów otrzymujących rifaksyminę w porównaniu z grupą osób otrzymujących placebo stwierdzono poprawę w zakresie wszystkich objawów oraz bólów brzucha, wzdęć i konsystencji stolca. Jednocześnie leczenie było

bezpieczne – działania niepożądane w obu grupach były podobne [21].

Po leczeniu antybiotykami działającymi miejscowo w przewodzie pokarmowym u pacjentów z IBS stwierdza się poprawę kliniczną oraz normalizację wyników testów oddechowych, jednak poprawa nie jest stała, co powoduje konieczność powtarzania terapii. Pimentel i wsp. oceniali również skuteczność powtórnego leczenia rifaksyminą u 71 pacjentów z IBS przebiegającym bez zaparć (co najmniej 2-krotna terapia, maksymalnie 5 ponownych terapii) i zaobserwowali, że skuteczność i czas trwania poprawy się nie zmniejszają [22].

Yang i wsp. porównali skuteczność rifaksyminy i innych antybiotyków (neomycyna, doksycyklina, amoksylicyna z kwasem klawulanowym, ciprofloksacyna) w leczeniu IBS. Normalizację testu oddechowego po rifaksyminie uzyskano u 62% pacjentów z IBS rozpoznanych na podstawie I Kryteriów Rzymskich. Poprawa kliniczna nastąpiła u 69% otrzymujących rifaksyminę, u 38% przyjmujących neomycynę oraz u 44% otrzymujących inny antybiotyk niż rifaksymina, a różnice były istotne statystycznie [23]. Podobne wyniki uzyskali również inni badacze [24, 25].

Większa częstość występowania SIBO u pacjentów z IBS, a także poprawa kliniczna po antybiotykoterapii były podstawą teorii przerostu bakteryjnego w IBS [7, 26]. Według autorów teorii bakteryjnej pierwotnym stanem jest SIBO, a wystąpienie objawów IBS ma charakter wtórny [7]. Dodatkowo u niektórych pacjentów IBS poprzedzony jest zakażeniem przewodu pokarmowego, co mogłoby potwierdzać hipotezę bakteryjną IBS [27]. Odmienny skład flory jelitowej u pacjentów z IBS w porównaniu ze zdrową populacją może stanowić kolejny argument przemawiający za rolą SIBO w patogenezie IBS [28, 29].

Teoria przerostu bakteryjnego może wyjaśnić wiele elementów IBS. Jednym z objawów tego zespołu jest uczucie wzdęcia, pełności poposiłkowej. Choć wielu pacjentów z IBS opisuje nasilenie dolegliwości po posiłku, to nie udaje się zidentyfikować szkodliwego pokarmu [16]. Obecny model IBS – z zaburzeniami motorycznymi, nadwrażliwością trzewną, zaburzeniami osi mózg – jelita, układu autonomicznego oraz aktywacji immunologicznej – nie tłumaczy objawów pełności poposiłkowej. W badaniach potwierdzono wzrost ilości gazów w jelitach u pacjentów z IBS. Ponieważ nie można wytłumaczyć większej ilości gazów nietolerancją pokarmową, bierze się pod uwagę fermentację bakteryjną w jelicie cienkim – a SIBO jest zespołem, w którym dochodzi do namnożenia się bakterii w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Zwiększona częstość występowania SIBO u pacjentów z IBS mogłaby to potwierdzać [16]. Zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego

mogłby również tłumaczyć takie objawy występujące u pacjentów z IBS, jak biegunki i/lub zaparcia.

Przy obecności przerostu bakteryjnego w wykonywanym teście oddechowym można zmierzyć stężenie wodoru i metanu. Produkcja metanu jest charakterystyczna dla pacjentów z zaparciem, natomiast nie obserwuje się jej u pacjentów z biegunką. Rodzaj produkowanego gazu zależy natomiast od flory bakteryjnej. Pimentel i wsp. w swoich badaniach podzielili pacjentów z nieprawidłowym HBT z laktulozą na wydalających wodór, metan lub wodór i metan [30]. Postać zaparciową IBS miało 37% pacjentów wydalających tylko wodór, 52,3% pacjentów wydalających zarówno wodór, jak i metan oraz 100% wydalających tylko metan, natomiast postać biegunkową IBS – 42,7% pacjentów wydalających wodór, 13,6% wydalających wodór i metan oraz żaden wydalający tylko metan.

Kolejnym elementem, który może być rozważany, jest zaburzenie motoryki przewodu pokarmowego, gdyż wykazano znaczącą redukcję motoryki III fazy MMC (*major migrating complex*) u pacjentów z IBS, co może wynikać z retencji gazu. Wpływ przerostu bakteryjnego na motorykę przewodu pokarmowego wykazali w badaniach Vantrappen i wsp. [31]. Zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego może również tłumaczyć aktywację układu immunologicznego. U pacjentów z po-infekcyjnym IBS stwierdzono aktywację odpowiedzi immunologicznej [32], jednak obserwowano ją również u osób z IBS bez wcześniejszego zakażenia przewodu pokarmowego [33]. Odnotowano m.in. wzrost liczby śródnamionkowych limfocytów [34, 35].

Niektórzy zwolennicy teorii bakteryjnej kwestionują rozpoznanie IBS u pacjentów, u których nie potwierdzono SIBO testami diagnostycznymi lub nie uzyskano odpowiedzi na antybiotykoterapię [26]. Według nich IBS powinien reagować na antybiotykoterapię, a brak odpowiedzi wyklucza to rozpoznanie. U pacjentów z IBS, u których nie uzyskano trwałej poprawy po antybiotykoterapii, prawdopodobnie można rozważyć inne przyczyny objawów [36]. Chou i wsp. przeanalizowali dane pacjentów z rozpoznaniem IBS, wcześniej leczonych z tego powodu antybiotykami, którzy uzyskali nieprawidłowy wynik testu oddechowego z laktulozą lub u których poprawa po antybiotykoterapii utrzymywała się krócej niż 1 miesiąc. U 30,8% z tych osób (20 z 65 analizowanych) w późniejszym okresie stwierdzono inne stany lub czynniki predysponujące do SIBO lub wczesnego nawrotu. Byli to m.in. pacjenci, u których występowały nieprawidłowości w zakresie przewodu pokarmowego, takie jak niedrożność jelita cienkiego, *rectocele* lub wypadanie odbytnicy, niedokonany zwrot jelit, choroba uchyłkowa jelita cienkiego, lub ujawniła się inna jednostka chorobowa, np. choroba Addisona, skleroder-

mia, wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Trzech pacjentów przyjmowało narkotyki. Z tego powodu Chou i wsp. zwracają uwagę na potrzebę poszukiwania innego wyjaśnienia objawów u pacjentów z IBS, u których antybiotykoterapia zakończyła się niepowodzeniem.

Nie wszyscy jednak akceptują teorię przerostu bakteryjnego w IBS. Jej przeciwnicy uważają, że IBS jest zjawiskiem pierwotnym związanym z obecnością zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego, nadwrażliwością czucia trzewnego, zaburzeniami autonomicznymi. W efekcie zaburzeń motoryki i pasażu jelitowego powstają sprzyjające warunki do namnażania się bakterii, co prowadzi do wtórnego przerostu bakteryjnego [7]. Kolejna grupa badaczy uważa, że pomimo takich samych objawów należy rozróżnić IBS (z prawidłowym wynikiem testu oddechowego laktulozą) od SIBO (przy nieprawidłowym wyniku HBT nie rozpoznaje się IBS pomimo spełnienia kryteriów rozpoznania) [25]. Jeszcze inna grupa badaczy stoi na stanowisku, że SIBO nie odgrywa żadnej znaczącej roli w patogenezie IBS [37].

Grover i wsp. potwierdzili częstsze występowanie nieprawidłowych wyników HBT u pacjentów z IBS (32,9%) w porównaniu z populacją osób zdrowych (17,9%), ale różnice były nieistotne statystycznie [8]. Posserud i wsp. w swoich badaniach nie stwierdzili natomiast częstszego występowania SIBO definiowanego jako wzrost liczby bakterii powyżej 10^5 w 1 g lub 1 ml treści jelitowej [37]. U 7 pacjentów ze 162 z IBS (4%) oraz u 1 osoby z 26 zdrowych (4%) odnotowano zwiększenie liczby bakterii, które upoważniało do rozpoznania SIBO. Podobne wyniki otrzymali inni badacze i wykazali brak różnic w częstości występowania SIBO pomiędzy populacją osób zdrowych a pacjentami z IBS [38, 39].

Niewiele badań dotyczących SIBO i IBS przeprowadzono u dzieci. Scarpellini i wsp. oceniali częstość występowania SIBO u pacjentów z IBS (II Kryteria Rzymskie). Nieprawidłowy wynik HBT z laktulozą uzyskano u 65% pacjentów z IBS i u 7% zdrowych [12]. Kolejne dwa badania dotyczyły nie tyle pacjentów z IBS, co dzieci z przewlekłym bólem brzucha. Collins i Lin objęli badaniami 75 dzieci i młodzieży w wieku 8–18 lat z przewlekłym bólem brzucha spełniających II Kryteria Rzymskie [40]. Stwierdzono nieprawidłowy HBT z laktulozą u 91% pacjentów oraz u 35% z grupy kontrolnej. W dalszych badaniach tego zespołu oceniano skuteczność rifaksyminy u dzieci z przewlekłym bólem brzucha [41]. U 49 pacjentów zastosowano lek, a u 26 – placebo. Nieprawidłowy wynik testu z laktulozą stwierdzono u 94% dzieci otrzymujących rifaksyminę i 92% przyjmujących placebo. Po leczeniu nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie poprawy objawów w obu grupach, natomiast u 20% otrzymujących rifaksyminę uzyskano normalizację wodorowego testu oddechowego z laktulozą.

W metaanalizie z 2009 roku uwzględniono 20 badań dotyczących występowania SIBO u pacjentów z IBS [42]. Zsumowane rozpowszechnienie SIBO na podstawie HBT z laktulozą wyniosło 54%, HBT z glukozą – 31%, a badania treści jelitowej – 4%, co daje dużą rozbieżność w częstości występowania SIBO u pacjentów z IBS w zależności od stosowanego testu diagnostycznego. Jednocześnie częstość występowania SIBO rozpoznana na podstawie złotego standardu, jakim jest badanie mikrobiologiczne treści jelitowej, jest niewielka. Tak więc akceptowanie teorii związku przyczynowego między SIBO a IBS wydaje się przedwczesne.

Jednym z argumentów za rolą SIBO w patogenezie IBS jest poprawa po antybiotykach działających w przewodzie pokarmowym. Przeciwnicy tej teorii zwracają jednak uwagę, że poprawę u pacjentów z IBS uzyskuje się nie tylko po antybiotykach, lecz także po innych lekach. W przeglądzie z 2011 roku wykazano skuteczność tegaserodu (prokinetyk) w porównaniu z placebo, a także lubiprostonu (pochodna prostaglandyny E1) u pacjentów z IBS z zaparciem, głównie w zakresie wzdęć. U pacjentów z IBS bez zaparcia stwierdzono natomiast poprawę w zakresie wzdęć po rifaksyminie w porównaniu z placebo, a także po probiotykach *Bifidobacterium infantis* (vs placebo), *Bifidobacterium animalis* (szczepy żywe vs martwe) [43].

Tradycyjnie za złoty standard w diagnostyce SIBO uznaje się badanie mikrobiologiczne treści jelitowej, jednak wiele bakterii treści jelitowej nie jest identyfikowanych zwykłymi badaniami mikrobiologicznymi i wymaga specjalnych podłoży. 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 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. Obecnie dostępne są specjalne cewniki do pobierania treści jelitowej w taki sposób, aby uniknąć kontaminacji bakteryjnej na innych poziomach przewodu pokarmowego.

Khoshini i wsp. w przeglądzie systematycznym testów stosowanych w diagnostyce SIBO podkreślają, że nie ma walidowanych testów diagnostycznych ani złotego standardu dla SIBO (łącznie z badaniem mikrobiologicznym treści jelitowej) [15].

Yu i wsp. zwracają uwagę, że nieprawidłowy wynik powszechnie stosowanego testu, jakim jest HBT z laktulozą, wiąże się z czasem pasażu jelitowego [44]. Porównali oni czas tranzytu ustno-kątniczego z HBT z laktulozą. Pacjenci z IBS otrzymali testowy posiłek zawierający technet oraz laktulozę. Następnie wykona-

no scyntyografię i mierzono czas tranzytu jelitowego oraz dokonywano pomiarów stężenia wodoru w wydychanym powietrzu. Nieprawidłowy wynik testu oddechowego miało 63% pacjentów z IBS, ale u większości z nich jednocześnie technet osiągnął kątnicę, zanim uzyskano nieprawidłowy odczyt w teście oddechowym, a więc wydychany wodór pochodził już z fermentacji bakteryjnej w jelicie grubym. Tak więc nieprawidłowy wynik testu oddechowego nie musi wskazywać na przerost bakteryjny, ale może świadczyć o nieprawidłowym pasażu jelitowym.

W badaniach Posserud i wsp. [37] wśród 162 pacjentów z IBS tylko 4% osób miało więcej niż 10^5 bakterii w 1 g treści jelitowej, podobnie jak w grupie pacjentów zdrowych, natomiast już 24% pacjentów z IBS miało więcej niż 10^4 bakterii w 1 g treści jelitowej (4% w grupie kontrolnej) oraz aż 43% pacjentów z IBS miało więcej niż 10^3 bakterii w 1 g treści jelitowej (12% w grupie kontrolnej). U części pacjentów z liczbą bakterii poniżej 10^5 na 1 g treści jelitowej wykonano HBT. Test z glukozą przeprowadzono u 54 pacjentów z IBS oraz u 20 pacjentów z grupy porównawczej i stwierdzono jeden nieprawidłowy wynik u pacjenta z IBS. Test z laktulozą wykonano u 46 pacjentów z IBS oraz u 21 z grupy porównawczej. Aż u 7 pacjentów z IBS (15%) oraz u 4 z grupy kontrolnej (20%) stwierdzono nieprawidłowy wynik testu (brak różnic statystycznych w obu grupach). Tak więc u części pacjentów niespełniających kryteriów SIBO odnotowano nieprawidłowy wynik wodorowego testu z laktulozą.

Jelito cienkie prawidłowo zawiera mniej niż 10^3 bakterii w 1 g treści jelitowej, natomiast zgodnie ze standardem SIBO rozpoznaje się, jeśli bakterii jest więcej niż 10^5 w 1 g treści jelitowej. Nie wszyscy się z tym zgadzają, uważają bowiem, że liczba bakterii określająca kryteria rozpoznania jest zbyt wysoka [15].

Podsumowując – trudności diagnostyczne oraz metody stosowane w diagnostyce SIBO często utrudniają porównanie wyników badań, dlatego trudno jest jednoznacznie potwierdzić lub wykluczyć rolę SIBO w patofizjologii IBS. Wyniki najczęściej stosowanych testów diagnostycznych do rozpoznawania SIBO (test oddechowy) znacznie różnią się od wyników badania mikrobiologicznego treści jelitowej uznawanego za złoty standard. Na rezultaty tych testów mogą również wpływać inne czynniki, takie jak motoryka przewodu pokarmowego, dlatego istnieją wątpliwości co do rozpoznania SIBO, a tym samym zależności pomiędzy SIBO i IBS. Niektóre elementy IBS można wytłumaczyć teorią bakteryjną, inne są kontrowersyjne. Jednocześnie leki stosowane w IBS niebędące antybiotykami mogą dawać poprawę i zmniejszać nasilenie objawów, co może podważać koncepcję bakteryjną w SIBO. Biorąc pod uwagę

wszystkie powyższe elementy, należy stwierdzić, że zależności pomiędzy SIBO a IBS są nieznane i wymagają dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1035S-45S.
2. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 1987; 28: 1221-7.
3. Cummings JH, Beatty ER, Kingman SM, et al. Digestion and physiological properties of resistant starch in the human large bowel. *Br J Nutr* 1996; 75: 733-47.
4. Hill MJ. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6 Suppl 1: S43-5.
5. Saavedra JM. Use of probiotics in pediatrics: rationale, mechanisms of action, and practical aspects. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 351-65.
6. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, et al. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr* 2006; 25: 361-8.
7. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2978-90.
8. Grover M, Kanazawa M, Palsosson OS, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 998-1008.
9. Lupascu A, Gabrielli M, Lauritano EC, et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1157-60.
10. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-9.
11. Sabaté JM, Jouët P, Harnois F, et al. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obes Surg* 2008; 18: 371-7.
12. Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study. *J Pediatr* 2009; 155: 416-20.
13. Hutyra T, Iwańczak B. Bakteryjny przerost flory jelita cienkiego u dzieci. *Pediatr Współcz Gastroenterol Hepatol Żyw Dziecka* 2010; 12: 130-4.
14. Cybula-Watczak A, Wiercińska-Drapała A. Zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego. *Gastroenterol Prakt* 2011; 3: 63-9.
15. Khoshini R, Dai SC, Lezcano S et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1443-54.
16. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004; 292: 852-8.
17. Galatola G, Grosso M, Barlotta A et al. Diagnosis of bacterial contamination of the small intestine using the 1 g [14 C] xylose breath test in various gastrointestinal diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1991; 37: 169-75.

18. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503-6.
19. Parodi A, Dulbecco P, Savarino E, et al. Positive glucose breath testing is more prevalent in patients with IBS-like symptoms compared with controls of similar age and gender distribution. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 962-6.
20. Peralta S, Cottone C, Doveri T, et al. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with Rifaximin. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2628-31.
21. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al.; TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 364: 22-32.
22. Pimentel M, Morales W, Chua K, et al. Effects of Rifaximin treatment and retreatment in nonconstipated IBS subjects. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2067-72.
23. Yang J, Lee HR, Low K, et al. Rifaximin versus other antibiotics in the primary treatment and retreatment of bacterial overgrowth in IBS. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 169-74.
24. Majewski M, McCallum RW. Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: clinical profiles and effects of antibiotic trial. *Adv Med Sci* 2007; 52: 139-42.
25. Esposito I, de Leone A, Di Gregorio G, et al. Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: an observation on nonabsorbable antibiotics. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6016-21.
26. Spiegel BM. Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome: an epidemiologic and evolutionary perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 461-9.
27. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 136: 1979-88.
28. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkituokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 133: 24-33.
29. Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997; 314: 779-82.
30. Pimentel M, Mayer AG, Park S, et al. Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 86-92.
31. Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, et al. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *J Clin Invest* 1977; 59: 1158-66.
32. Gwee KA, Collins SM, Read NW, et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 523-6.
33. Törnblom H, Lindberg G, Nyberg B, et al. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 1972-9.
34. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, et al. 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: 804-11.
35. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003; 125: 1651-9.
36. Chou JY, Tabrizi R, Pimentel M, et al. Presumed IBS with short remission after antibiotic therapy often have secondary causes for their symptoms. *Gastroenterology* 2010; 138: S229.
37. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56: 802-8.
38. Bratten JR, Spanier J, Jones MP. Lactulose breath testing does not discriminate patients with irritable bowel syndrome from healthy controls. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 958-63.
39. Walters B, Vanner SJ. Detection of bacterial overgrowth in IBS using the lactulose H2 breath test: comparison with 14C-D-xylose and healthy controls. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1566-70.
40. Collins BS, Lin HC. Chronic abdominal pain in children is associated with high prevalence of abnormal microbial fermentation. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 124-30.
41. Collins BS, Lin HC. Double-blind, placebo-controlled antibiotic treatment study of small intestinal bacterial overgrowth in children with chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 382-6.
42. Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 12: 1279-86.
43. Schmulson M, Chang L. The treatment of functional abdominal bloating and distension. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1071-86.
44. Yu D, Cheeseman F, Vanner S. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. *Gut* 2011; 60: 334-40.