

Maciej Jabłkowski, Jolanta Białkowska-Warzecha, Aleksandra Jabłkowska

Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego, Oddział Chorób Zakaźnych i Chorób Przewodu Pokarmowego, Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Zespół rozrostu bakteryjnego – SIBO. Jak go diagnozować i leczyć w praktyce lekarza rodzinnego w świetle nowych wytycznych?

Small intestine bacterial overgrowth – SIBO.
How to diagnose and treat it in the practice of the family physician according to new guidelines

Streszczenie

Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO) to zespół objawów żołądkowo-jelitowych spowodowany nadmierną ilością bakterii w jelicie cienkim. Może być skutkiem przewlekłego stosowania inhibitorów pompy protonowej (IPP) lub towarzyszyć takim chorobom, jak zespół jelita nadwrażliwego (IBS), cukrzyca czy choroba uchyłkowa. SIBO może współistnieć z rozrostem grzybiczym (SIFO) lub rozrostem archeonów (IMO). Obecnie podstawą diagnostyki SIBO są testy oddechowe. Preferowanym leczeniem jest eradykacja rozrostu za pomocą eubiotyku rifaksyminy. W przypadku wzdęć pomocna może być dieta *low FODMAP* oraz stosowanie błonnika rozpuszczalnego niewywołującego wzdęć, np. arabinogalaktanu, a w przypadku zaparcí suplementacja diety błonnikami rozpuszczalnymi i makrogolami. Dane dotyczące stosowania probiotyków w SIBO są niejednoznaczne, a prokinetyków zbyt skąpe, by mogły potwierdzić ich skuteczność i uzasadnić rekomendowanie w wytycznych.

Słowa kluczowe

SIBO, eubioza, dysbioza, IBS, rifaksymina, wytyczne

Abstract

Small intestine bacterial overgrowth (SIBO) is a syndrome of gastrointestinal symptoms caused by excessive bacteria in the small intestine. It may result from chronic proton pump inhibitor use or accompany diseases such as IBS, diabetes mellitus, or diverticular disease. SIBO may coexist with fungal overgrowth (SIFO) or archaea overgrowth (IMO). Currently, respiratory tests are the mainstay of SIBO diagnosis. The preferred treatment is eradication of the growth with eubiotic rifaximin. A low-FODMAP diet and soluble fibre not raised bloating like arabinogalactan may be helpful for bloating and soluble fibre supplementation for constipation. Data on the use of probiotics in SIBO are inconclusive, and prokinetics are too sparse to recommend them in guidelines.

Key words

SIBO, eubiosis, dysbiosis, IBS, rifaximin, guidelines

Wstęp

Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (*small intestine bacterial overgrowth* – SIBO) to zespół objawów żołądkowo-jelitowych spowodowany obecnością nadmiernej liczby bakterii w jelicie cienkim [1]. Jest to stan dysbiozy, w którym dochodzi do zaburzenia równowagi bakteryjnej (eubiozy) w jelicie cienkim. Objawy kliniczne SIBO mogą się różnić w zależności od stopnia nasilenia rozrostu bakteryjnego. W zespole tym występuje nadmierna liczba bakterii tlenowych i beztlenowych kolonizujących jelito cienkie. Region ten fizjologicznie zawiera niewielką ilość bakterii. Za normę w proksymalnej części jelita czczego osób zdrowych przyjmuje się $< 10^3$ jednostek tworzących kolonię (*colony forming units* – CFU) [2]. Można wyróżnić dwa podstawowe rodzaje rozrostu bakterii w SIBO: 1) górnego odcinka przewodu pokarmowego (*upper aerodigestive tract* – UAT), w którym dominują bakterie Gram-ujemne pochodzące z jamy ustnej – *Streptococcus viridans* i *Prevotella* spp., oraz 2) dolnego odcinka przewodu pokarmowego, tzw. *coliform*, w którym dominują przede wszystkim bakterie *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Proteus mirabilis* i *Clostridium* spp. [3, 4]. Czynniki predysponujące do rozwoju UAT SIBO obejmują spowolnienie pracy jelit spowodowane przyjmowaniem leków i hipochlorhydrię żołądka wywołaną przewlekłym stosowaniem inhibitorów pompy protonowej (IPP) lub zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, charakterystyczne dla osób starszych. *Coliform* SIBO może wystąpić w zaburzeniach motoryki jelit lub nieprawidłowościach anatomicznych, np. uchyłkach okrężnicy [5].

Nadmiernej kolonizacji jelita cienkiego przez bakterie, czyli wystąpieniu SIBO, zapobiegają liczne mechanizmy obronne organizmu: kwaśny sok żołądkowy, żółć, trzustkowe enzymy proteolityczne, wydzielnicza IgA, prawidłowa perystaltyka jelit oraz zastawka krętniczko-kątnicza zapobiegająca cofaniu się płynnej treści z jelita grubego do jelita cienkiego [6]. Zaburzenie któregośkolwiek z ww. mechanizmów obronnych może prowadzić do rozwoju SIBO.

Intensywny rozrost bakterii, czyli SIBO, powoduje wzmożoną fermentację węglowodanów i wytwarzanie gazów, które napinając ścianę jelita, wywołują dyskomfort, a nawet ból w jamie brzusznej. Obecność nadmiernej ilości gazów stała się podstawą aktualnie rekomendowanej diagnostyki SIBO za pomocą testów oddechowych. Oprócz wzdęcia u pacjentów obserwuje się również za-

burzenia trawienia, wchłaniania i motoryki jelitowej. Objawy SIBO są niespecyficzne i obejmują ból brzucha, wzdęcie, biegunkę, oddawanie gazów, odbijanie i niestrawność, które nakładają się na siebie i różnią się częstością występowania, czasem trwania i nasileniem [7]. Zawsze należy wykluczyć objawy alarmowe, takie jak utrata masy, krwawienie z przewodu pokarmowego, osłabienie, stany podgorączkowe. W SIBO mogą występować niedokrwistość z niedoboru żelaza, niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i witaminy B₁₂ oraz biegunka tłuszczowa, jak również ciężka biegunka powodująca odwodnienie. W większości przypadków wszystkie wymienione nieprawidłowości są subtelne lub niewykrywalne. Niektórzy pacjenci mogą przejawiać zmęczenie i słabą koncentrację, jednak żaden pojedynczy objaw nie może być przypisany konkretnie SIBO. Z występowaniem SIBO w jelicie może współistnieć rozrost archeonów produkujących metan i grzybów produkujących dwutlenek węgla. Oprócz nieprawidłowości anatomicznych czy zabiegów operacyjnych na jelicie SIBO najczęściej występuje w przebiegu cukrzycy, zespołu jelita nadwrażliwego, choroby uchyłkowej i przewlekłego leczenia IPP [8].

Diagnostyka

Obecnie diagnostyka SIBO opiera się na testach oddechowych. W badaniach tych określa się poziom gazów w wydychanym powietrzu, takich jak wodór i/lub metan, które powstają w wyniku fermentacji substratu podawanego pacjentom doustnie: laktulozy lub glukozy. Testy oddechowe są oparte na zasadzie, że komórki ludzkie nie wytwarzają wodoru ani metanu, a obecność tych gazów w oddechu wskazuje na metabolizm niestrawionych węglowodanów przez drobnoustroje jelitowe [9]. Badanie inwazyjne – posiew z aspiratu treści pobranej z dwunastnicy – wykonywane jest głównie w ośrodkach amerykańskich. Pobranie aspiratu podczas gastroskopii wymaga doświadczenia endoskopisty we wprowadzaniu cewnika przez kanał biopsyjny do dalszej drugiej lub trzeciej części dwunastnicy przy minimalnym wdmuchiwanie powietrza, jak również posiadania specjalnego cewnika Liguory ze strzykawką zasysającego treść pokarmową [10]. Zgodność diagnostyczna aspiratów jelita cienkiego z testami oddechowymi wynosi ok. 65%, co wskazuje, że zastosowanie jednej metody badawczej może nie być wystarczające do ostatecznego zdiagnozowania SIBO i że mogą być konieczne dodatkowe badania, szczególnie u pacjentów

z utrzymującymi się objawami i wysokim prawdopodobieństwem SIBO. Ważne jest odpowiednie przygotowanie pacjenta do testu oddechowego. Dokładne instrukcje dotyczące diety i odstawienia leków przed badaniem są dostępne w Internecie i na stronach ośrodków wykonujących takie badania. Należy zawsze poinformować pacjenta, aby odpowiednio wcześniej zapoznał się z nimi, ponieważ jedynie prawidłowe przygotowanie do badania zapewnia uzyskanie wiarygodnego wyniku [11]. W przypadku długotrwałego stosowania antybiotyków lub prokinetyków należy odczekać 4 tygodnie po odstawieniu leków, zanim wykona się test, a w przypadku długotrwałego stosowania probiotyków czy epizodu biegunki infekcyjnej – 2 tygodnie. Inhibitory pompy protonowej powinny zostać bezwzględnie odstawione na tydzień przed wykonaniem testu – na ten czas można pacjentowi zaproponować terapię pomostową, np. preparatem kwasu hialuronowego (HA) z siarczanem chondroityny (CS) i poloksamerem (P407), dostępnym w aptekach bez recepty w postaci wyrobu medycznego w wygodnych saszetkach.

Zgodnie z obowiązującymi referencyjnymi wytycznymi amerykańskimi do rozpoznania SIBO niezbędnym jest wzrost stężenia wodoru o ≥ 20 ppm w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 90 minut od rozpoczęcia pomiaru po podaniu dostępnym 75 g glukozy lub 10 g laktulozy [2]. Wzrost stężenia wodoru po 90. minucie testu świadczy o fermentacji substratu (laktulozy, glukozy) w okrężnicy. Niektóre typy gastrolizerów umożliwiają również pomiar stężenia metanu w wydychanym powietrzu – w przypadku metanu stężenie 10 ppm w dowolnym punkcie pomiaru wskazuje na kolonizację jelit drobnoustrojami wytwarzającymi metan. Ponieważ metanogeny nie są bakteriami (do których odnosi się nazwa SIBO), lecz należą do archeonów, dla nadprodukcji metanu właściwy jest termin zespół rozrostu metanogenów w jelitach (*intestinal methanogen overgrowth* – IMO), historycznie nazywany SIBO metanowym [1]. Charakterystyczne dla IMO jest to, że rozrost może dotyczyć tylko jelita cienkiego, tylko jelita grubego lub obu jelit jednocześnie, a głównymi objawami zgłaszanymi przez chorych są wzdęcie i zaparcia.

W metaanalizie 14 badań klinicznych opublikowanej w 2020 r. wykazano, że czułość testów oddechowych z laktulozą i glukozą wyniosła odpowiednio 42,0% i 54,5%, a swoistość odpowiednio 70,6% i 83,2% [12]. W teście oddechowym z laktulożą uzyskuje się do 30% wyników fałszywie dodatnich,

co jest efektem przyspieszonego pasażu powodowanego przez laktulozę, która nie wchłania się w jelicie cienkim i fermentuje w jelicie grubym. U pacjentów bez rozrostu bakterii w jelicie cienkim może się więc pojawić wczesny szczyt wytworzenia wodoru przed 90. minutą testu, który zostanie błędnie zinterpretowany jako SIBO. Test oddechowy z użyciem glukozy ze względu na jej wchłanianie w proksymalnym jelicie cechuje z kolei mała czułość w wykrywaniu rozrostu bakteryjnego w dystalnym odcinku jelita cienkiego. Niektórzy autorzy wskazują, że z uwagi na trudności w interpretacji wyników testu oddechowego z laktulozą jako diagnostykę SIBO powinno się stosować wyłącznie test z glukozą [13]. W przypadku pacjentów z cukrzycą z podejrzeniem SIBO, u których test oddechowy z zastosowaniem glukozy jest przeciwwskazany, można zastosować terapię empiryczną *treat and see*. Zawsze przed ustaleniem ostatecznego rozpoznania i wdrożeniem leczenia należy skonfrontować dodatni wynik testu oddechowego z uciążliwością objawów klinicznych zgłaszanych przez pacjenta.

Leczenie

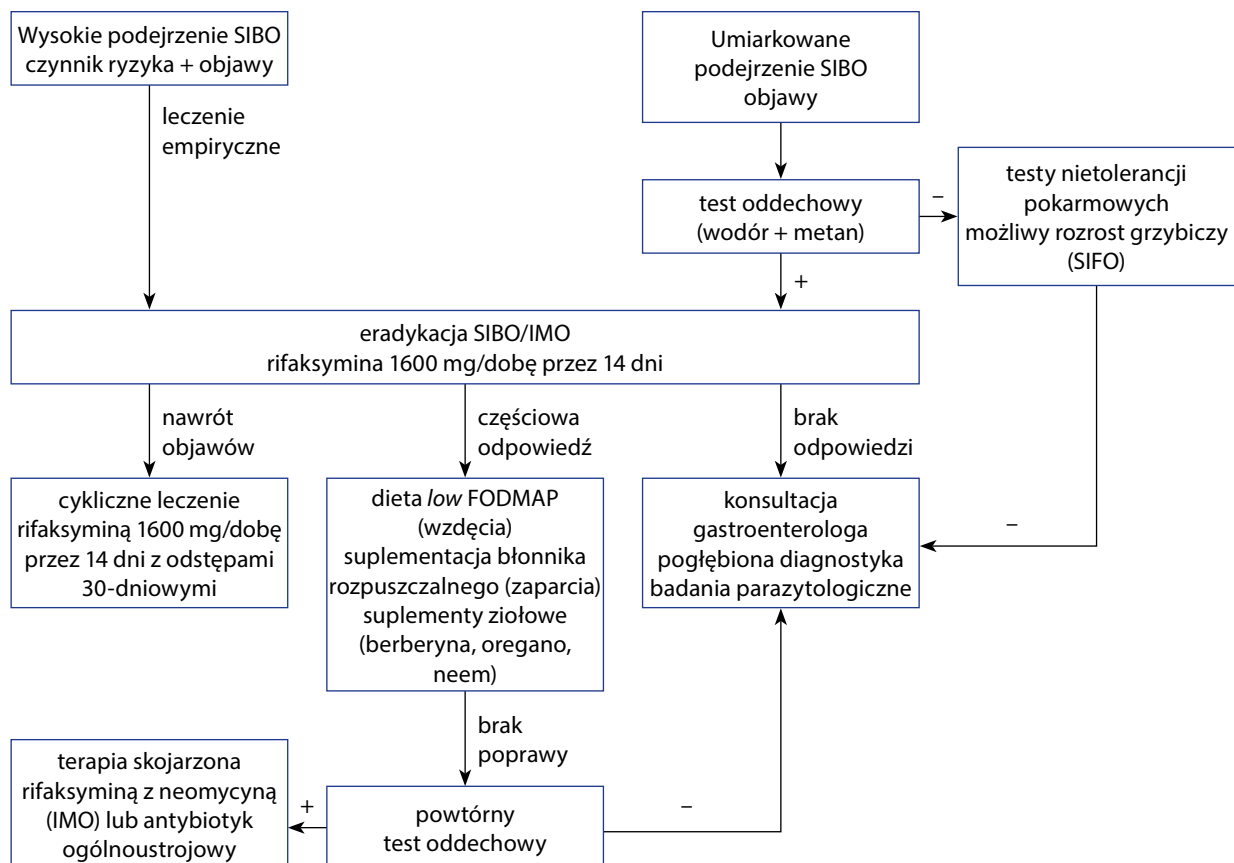
Leczenie SIBO obejmuje złagodzenie objawów poprzez eliminację rozrostu bakterii, utrzymanie remisji oraz korygowanie niedoboru witaminy B₁₂ i innych powiązanych niedoborów żywieniowych. Zgodnie z konsensusem północnoamerykańskim z 2020 r. stosowanie antybiotyków jest podstawą leczenia SIBO [1]. W eradykacji rozrostu bakteryjnego (indukcja remisji) można zastosować antybiotyki, które działają wybiórczo na szczepy bakteryjne wywołujące SIBO. Biorąc pod uwagę ograniczenia obecnych technik diagnostycznych, można włączyć terapię empiryczną *treat and see* przy użyciu rifaksyminy (1600 mg/dobę przez 14 dni) jako metodę diagnostyki u osób z wysokim podejrzeniem SIBO. Złagodzenie lub zniesienie objawów SIBO w wyniku tej terapii skłania do postawienia diagnozy. Dawniej stosowane w SIBO ogólnoustrojowe leki przeciwbakteryjne to głównie tetracykliny, fluorochinolony i kotrimoksazol. Z uwagi na ich działania niepożądane i ryzyko antybiotykooporności obecnie w eradykacji SIBO preferowana jest niewchłanialna z jelita rifaksymina, która wykazuje szerokie spektrum aktywności i działa na Gram-dodatnie i Gram-ujemne bakterie tlenowe i beztlenowe [14].

Powszechne stosowanie rifaksyminy wynika z jej dobrego profilu bezpieczeństwa, porównywalnych z placebo działań niepożądanych i wysokiej skuteczności w leczeniu zespołu jelita nadwrażliwego

(*irritable bowel syndrome* – IBS), który w znacznym stopniu pokrywa się klinicznie z SIBO. Liczne badania kliniczne pokazują, że rifaksymina może działać jako eubiotyk, chroniąc mikrobiotę okrężnicy i jednocześnie zwiększając liczebność *Bifidobacterium* spp. i *Lactobacillus* spp. w jelitach, dlatego nie ma potrzeby włączenia dodatkowej osłonowej probiotykoterapii podczas leczenia rifaksyminą. Dostępne dowody wskazują, że rifaksymina, która jest rozpuszczalna w żółci, wzmacnia funkcje bariery jelitowej, łagodzi stan zapalny wywołany przez bakterie jelitowe oraz zmniejsza translokację metabolitów. Lek ten znacząco obniża w surowicy poziom lipopolisacharydu (LPS), endotoksyny znajdującej się w zewnętrznej błonie bakterii Gram-ujemnych. Rifaksymina zmniejsza ekspresję cytokin i zapalenie jelit, a jednocześnie zwiększa ekspresję wszystkich białek, które wpływają na funkcje barierowe, ponadto zmniejsza przyleganie bakterii do ściany jelita (adhezję bakterii) oraz zjadliwość bakteryjną, czyli wpływa korzystnie na dwa mechanizmy redukujące translokację bakteryjną [15]. Znane jest również bezpośrednie działanie przeciwzapalne rifaksyminy poprzez receptor X-pregnanu.

W 2017 r. opublikowano metaanalizę 32 badań klinicznych obejmujących łącznie 1331 pacjentów oceniających bezpieczeństwo i skuteczność rifaksyminy w leczeniu SIBO. Odsetek eradykacji SIBO po leczeniu rifaksyminą potwierdzony testem oddechowym był wysoki i wyniósł 71%. Ustąpienie objawów po zastosowaniu rifaksyminy nastąpiło u 68% pacjentów z SIBO [16]. W 2021 r. opublikowano kolejną metaanalizę 26 badań z zastosowaniem rifaksyminy z udziałem 874 pacjentów. Odsetek eradykacji SIBO rifaksyminą oceniony jako ustąpienie objawów wyniósł 63%. Analiza podgrup i metaregresja wykazały, że stopień eradykacji SIBO zależy od dawki rifaksyminy. Najwyższy stopień eradykacji, wynoszący 80%, osiągnięto w przypadku dawki 1600 mg/dobę [17]. Dawka 1600 mg/dobę stosowana przez 14 dni jest zalecana przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologii w eradykacji SIBO [18]. Schemat leczenia SIBO przedstawiono na rycinie 1.

Jeżeli po skutecznej eradykacji nie wyeliminuje się przyczyny SIBO, np. zrostów pooperacyjnych, IPP, z reguły dochodzi do nawrotu rozrostu bakterii. Odsetek nawrotów SIBO po leczeniu rifaksyminą jest niewielki i po 3 miesiącach wynosi 12,6%, po



Rycina 1. Leczenie SIBO (wg [14])

SIBO – zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego, IMO – zespół rozrostu metanogenów w jelitach, SIFO – zespół rozrostu grzybiczego jelita cienkiego

pół roku zwiększa się do 27,5% a po 9 miesiącach może pojawić się u mniej niż połowy pacjentów (43,7%) [19]. W przypadku nawrotu objawów należy rozważyć cykliczną terapię rifaksyminą w tej samej dawce (1600 mg/dobę), pamiętając o 30-dniowym odstępie między kolejnymi 14-dniowymi cyklami leczenia [18]. Pomimo udowodnionej skuteczności antybiotyków w eliminacji objawów i eradykacji rozrostu, u ok. 30–40% pacjentów z objawami podobnymi do SIBO może nie dojść do ich ustąpienia. U osób, które nie odpowiedziały na terapię rifaksyminą, należy przeprowadzić diagnostykę pod kątem innych nakładających się schorzeń (np. nietolerancja pokarmowa, celiakia, obecność pasożytów, IBS). Można również rozważyć terapię ogólnoustrojowym lekiem przeciwbakteryjnym – amoksycylina z klawulanianem 875 mg 2 razy na dobę, ciprofloksacyna 500 mg 2 razy na dobę, norfloksacyna 400 mg raz na dobę, metronidazol 250 mg 3 razy na dobę, neomycyna 500 mg 2 razy na dobę, tetracyklina 250 mg 2 razy na dobę czy kotrimoksazol 160 mg/800 mg 2 razy na dobę [1]. Należy jednak wziąć pod uwagę, że taka terapia może być związana z niższym odsetkiem eradykacji bakterii oraz pojawieniem się działań niepożądanych i antybiotykoooporności. W badaniu 142 kolejnych pacjentów losowo przydzielonych do dwóch grup leczenia: rifaksyminą 1200 mg/dobę przez 7 dni lub metronidazolem 750 mg/dobę przez 7 dni, odsetek eradykacji SIBO po zastosowaniu metronidazolu wyniósł 44% i był istotnie niższy niż w grupie rifaksyminy – 63% [20]. Pacjenci z dwoma schorzeniami, np. SIBO i nietolerancją laktozy, mogą doświadczyć jedynie częściowego złagodzenia objawów po antybiotykoterapii i będą wymagali długoterminowej diety bezlaktozowej. W związku z tym konieczne są dokładna ocena objawów i odpowiednie testy diagnostyczne, aby wykluczyć inne stany chorobowe u osób z nieoptymalną odpowiedzią na terapię.

Dietoterapia

Wyselekcjonowane bakterie zamieszkujące jelito cienkie rozwijają się dzięki spożywaniu produktów fermentujących, dlatego ograniczenie ich liczby pozabawia bakterie potrzebnego pożywienia niezbędnego do wzrostu i proliferacji. Dane na temat stosowania diet w SIBO są głównie rozszerzeniem danych dotyczących IBS. Obecnie uważa się, że czynniki dietetyczne odgrywają kluczową rolę w powstawaniu objawów IBS nawet u 84% chorych [21]. Metaanaliza prac poświęconych stosowaniu diety *low FODMAP* (fermentowalne oligo-, di-, monosacharydy i poli-

ole) i diet bezglutenowych w IBS wykazała, że nie ma dobrych dowodów popierających zalecanie pacjentom diet bezglutenowych, jednak istnieją „dowody o bardzo niskiej jakości” dla diety *low FODMAP* [22]. Główną przyczyną szybkiej indukcji objawów po spożyciu dużej dawki *FODMAP* oraz ich złagodzenia w ciągu kilku dni od rozpoczęcia diety *low FODMAP* jest prawdopodobnie zmieniona stymulacja mechanoreceptorów spowodowana rozszerzeniem światła przewodu pokarmowego [23]. Pomimo dostępności wielu informacji w Internecie, wskazówek dla pacjentów i gotowych przepisów dieta *low FODMAP*, aby w pełni wykorzystać jej potencjał w redukcji wzdęć, powinna być skonsultowana przez dietetyka klinicznego, który omówi z pacjentem jej trzy fazy: identyfikację wyzwalaczy, powolną eliminację pokarmów i ich ponowne wprowadzenie do codziennej diety. Część pacjentów, którzy samodzielnie stosują dietę *low FODMAP*, nadal ma dolegliwości. Przyczyną są prawdopodobnie ukryte źródła *FODMAP*, gdyż przemysł spożywczy na szeroką skalę stosuje fruktany jako dodatki do żywności. Doświadczony dietetyk kliniczny może wskazać takie produkty i pomóc wyeliminować je z codziennej diety. Trzeba pamiętać, że dieta *low FODMAP* jest ograniczona czasowo, można ją stosować maksymalnie przez 6 tygodni. Także diety wegańskie i wegetariańskie, bogate w błonnik, okazały się skuteczne u wielu osób z SIBO, jednak duża ilość świeżych warzyw często wzmaga wzdęcia. Diety bogate w błonnik rozpuszczalny zwiększają produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, jednocześnie hamując potencjalnie inwazyjne bakterie, takie jak *Escherichia coli* i inne gatunki *Enterobacteriaceae* [24]. Suplementacja błonnika rozpuszczalnego ma silną rekomendację w amerykańskich i polskich wytycznych dotyczących leczenia IBS, co najważniejsze – jest silna rekomendacja stosowania błonnika rozpuszczalnego również u pacjentów z biegunkową postacią IBS [18, 25].

Jednym z lepiej przebadanych błonników rozpuszczalnych, zarejestrowanych przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA), jest arabinogalaktan pochodzący z kory modrzewia japońskiego. Jest on całkowicie rozpuszczalny i jako jeden z nielicznych nie wzmaga wzdęcia, co jest szczególnie cenne dla pacjentów z SIBO, można go stosować u chorych z biegunką, wzdęciem i zaparciem. Pacjenci z IMO, u których wskutek nadprodukcji metanu dominującym objawem są zaparcia, również mogą odnieść korzyść z suplementacji tego błonnika. Arabinogalaktan

stosowany regularnie przez minimum 3 miesiące reguluje wypróżnienia oraz odżywia i uszczelnia jelito grube, gdyż jest źródłem endogennego kwasu masłowego. Ponadto moduluje mikrobiotę jelitową poprzez znaczące zmniejszenie liczebności *Firmicutes* i zwiększenie *Bacteroidetes* i *Bifidobacterium* oraz przeciwzapalnej bakterii *Faecalibacterium prausnitzii*. Liczebność *Bifidobacterium* ma tendencję do zwiększania się wraz z czasem suplementacji arabinogalaktanu. Skład i funkcja mikrobiomu jelitowego mogą być zmieniane przez dietę wysokobłonnikową. Zdecydowana większość osób dorosłych w krajach rozwiniętych nie spożywa zalecanej dziennej dawki błonnika (25 g/dobę dla kobiet oraz 38 g/dobę dla mężczyzn), dlatego suplementacja arabinogalaktanu jest sposobem na uzupełnienie niedoborów błonnika w diecie i pozytywną modulację mikrobioty jelitowej [26].

Rozrost grzybiczy

Jakiegokolwiek uszkodzenie błony śluzowej jelita lub zaburzenie mikrobiomu przewodu pokarmowego, będące następstwem chemioterapii, antybiotykoterapii, procesu zapalnego, aktywacji komórek układu odpornościowego lub zaburzenia mechanizmów regeneracyjnych nabłonka, może skutkować SIFO. Rozrost grzybiczy w jelicie cienkim może być przyczyną niewyjaśnionych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego w ok. 25% przypadków. W jednym z niewielu opublikowanych badań dotyczących SIFO na podstawie posiewu aspiratu z jelita rozrost grzybiczy stwierdzono u 63% pacjentów, z czego u 40% rozpoznano izolowane SIBO, u 26% izolowane SIFO, a u 34% mieszane SIBO i SIFO [27]. W innym badaniu, w którym oceniono 776 pacjentów z objawami, 60% z nich miało dodatni wynik posiewu ($> 10^3$ CFU) w kierunku SIBO lub SIFO, z czego 64% miało izolowane SIBO, 7% izolowane SIFO, a 29% SIBO i SIFO. Dominującymi organizmami były *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Neisseria*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Candida albicans* oraz *Candida glabrata* i *Candida dubliniensis* [28].

Candida spp., tak jak pozostałe grzyby, które również mogą rozrastać, np. *Cryptococcus neoformans* wywołujący kryptokozę, wydzielają jedynie dwutlenek węgla, nie da się więc wykryć SIFO w teście oddechowym. Wszystkie testy w kierunku *Candida* spp. – z kału, posiewy, testy na przeciwciała czy oznaczenie z moczu charakterystycznego produktu przemiany materii *Candida*, jakim jest D-arabinitol – nawet jeżeli są dodatnie, nie wskazują jednoznacz-

nie na rozrost *Candida* w jelicie cienkim. Objawy SIBO i SIFO zgłaszane przez chorych są podobne. Chorzy z SIFO mogą się skarżyć na wzdęcie brzucha i wodnistą biegunkę bez domieszki krwi, nawet do 8–10 stolców na dobę, przez kilka tygodni, jak również stolce z domieszką śluzu, bolesne zaparcie lub ból brzucha. Grzyby w jelitach mogą wchodzić w interakcje i współistnieć z bakteriami, tworząc grzybiczo-bakteryjny biofilm w przewodzie pokarmowym. Dzięki produkcji nadtlenu wodoru niektóre bakterie, np. gatunki z rodzaju *Lactobacillus*, mają zdolność hamowania zarówno wirulencji, jak i wzrostu grzybów *Candida* w jelicie. U chorych z SIFO dominują odbijanie, wzdęcie brzucha, niestrawność, nudności, biegunka i nadmierne oddawanie gazów, ale objawy te nie są wystarczająco swoiste, aby rozpoznać SIFO wyłącznie na ich podstawie. Nadal za najlepszą metodę diagnostyczną uważana jest aspiracja i posiew treści uzyskanej z trzeciej lub czwartej części dwunastnicy lub z jelita czczego. Liczba grzybów w jelicie upoważniająca do rozpoznania SIFO pozostaje nieokreślona, ale rozrost $\geq 10^3$ CFU/ml wydaje się racjonalnym progiem, podobnie jak w przypadku SIBO. Nie zostało wyjaśnione, czy eradykacja grzybów z jelita prowadzi do ustąpienia objawów. W przypadku utrzymujących się uporczywych objawów i ujemnego testu oddechowego w kierunku SIBO lub braku poprawy po antybiotykoterapii można rozważyć 2-tygodniowe empiryczne leczenie przeciwgrzybicze, które niekiedy łagodzi dolegliwości, chociaż dotychczas nie potwierdzono jego skuteczności w eradykacji grzybów z jelita [29]. Pomocne mogą być również probiotyki, które mają w składzie grzyb *Saccharomyces boulardii*, a także suplementy ziołowe oparte na oregano, berberynie czy neem.

Rozrost metanogenów

Dodatni wynik testu oddechowego na metan wiąże się z zaparciami (OR = 3,51, 95% CI: 2,00–6,16), a poziom metanu w wydychanym powietrzu jest proporcjonalny do stopnia nasilenia zaparć [30]. Niewyjaśnioną kwestią pozostaje, czy to czy metan spowalnia czas pasaży jelitowego, czy też opóźniony pasaż sprzyja wzrostowi metanogenów i produkcji metanu. W organizmie metan jest produkowany przez metanogenne archeony, głównie *Methanobrevibacter smithii*, z wodoru i dwutlenku węgla. Dotychczas nie stwierdzono, aby metan odgrywał fizjologiczną rolę u ludzi – 80% jest wydalane z gazami jelitowymi, a 20% z oddechem [31]. W 2021 r. opublikowano retrospektywne, przekrojowe bada-

nie pacjentów poddanych testom oddechowym. W grupie 1461 pacjentów 33% było SIBO(+). Spośród pacjentów SIBO(+) 50% produkowało tylko H_2 , 39% produkowało tylko CH_4 , a 11% produkowało zarówno H_2 , jak i CH_4 [32]. Pacjenci z SIBO metanowym wykazują inne spektrum objawów towarzyszących i stanów klinicznych w porównaniu z SIBO wywołanym przez bakterie wytwarzające wodór. Metan może zwiększać kurczliwość i opóźnić perystaltykę jelita krętego poprzez wpływ na neurony cholinergiczne. Obserwacje uzasadniają zwiększone podejrzenie IMO szczególnie u starszych pacjentów, którzy nie mają klasycznych objawów SIBO. Jeśli w takich przypadkach rozważa się empiryczne leczenie SIBO, wskazane jest unikanie monoterapii antybiotykami systemowymi, na które archeony są odporne. W retrospektywnym przeglądzie 74 pacjentów z IBS rozpoznanych wg historycznych już kryteriów rzymskich I z 1994 r., którzy otrzymywali przez 10 dni albo samą neomycynę (500 mg 2 razy na dobę, $n = 8$), albo samą rifaksyminę (400 mg 3 razy na dobę, $n = 39$), albo skojarzenie obu leków ($n = 27$), odnotowano normalizację metanu u 33% osób leczonych samą neomycyną, 28% osób leczonych samą rifaksyminą i 87% osób stosujących terapię skojarzoną. Należy jednak wziąć pod uwagę bardzo niski poziom wytwarzanego metanu traktowany w badaniu jako rozpoznanie IMO – 3 ppm. Zważywszy na powszechną kolonizację przewodu pokarmowego archeonami wytwarzającymi metan, poziom metanu w jelitach poniżej 10 ppm jest obecnie uważany za fizjologiczny i niewymagający leczenia. U 85% pacjentów stosujących leczenie skojarzone rifaksyminą i neomycyną odnotowano odpowiedź kliniczną (według niesprecyzowanych przez autorów pracy kryteriów), w porównaniu z 63% pacjentów leczonych neomycyną i 56% pacjentów w grupie rifaksyminy [33]. Najnowsze doniesienia dotyczące większej grupy 153 pacjentów wskazują jednak, że eradykacja rozrostu mentanogenów w jelitach rifaksyminą w monoterapii jest tak samo skuteczna jak leczenie skojarzone rifaksyminą z neomycyną. Odpowiedź na leczenie oceniano w 5-punktowej subiektywnej skali klinicznej (pogorszenie, brak poprawy, minimalna poprawa, umiarkowana poprawa, ustąpienie). Skuteczne leczenie zdefiniowano jako umiarkowaną poprawę lub ustąpienie objawów. Spośród 74 pacjentów z IMO 48 było leczonych rifaksyminą w monoterapii – 58% odpowiedziało na leczenie; 11 było leczonych kombinacją rifaksyminy i neomycyny – 45% odpowiedziało na leczenie. Nie było więc istotnej

różnicy w odpowiedzi na leczenie między rifaksyminą w monoterapii a skojarzeniem rifaksyminy i neomycyny. Spośród 58 pacjentów z wodorowoodatnym metanoujemnym SIBO 43 było leczonych rifaksyminą w monoterapii – 49% odpowiedziało na leczenie. Nie odnotowano również istotnej różnicy w odpowiedzi na leczenie rifaksyminą w monoterapii między podgrupami SIBO i IMO. Autorzy wnioskujeją, że odsetek odpowiedzi na monoterapię rifaksyminą wśród pacjentów z IMO był podobny do odsetka odpowiedzi wśród pacjentów z SIBO. Dodatkowo w podgrupie IMO stwierdzono podobną odpowiedź na samą rifaksyminę i skojarzenie rifaksyminy z neomycyną [34]. Obecne wzorce praktyki klinicznej faworyzujące antybiotykową terapię skojarzoną w IMO powinny zatem zostać zrewidowane i leczenie to ewentualnie powinno być stosowane jako kolejna terapia przy niepowodzeniu monoterapii rifaksyminą.

Probiotyki

W opublikowanej w 2017 r. metaanalizie badań dotyczących stosowania probiotyków w SIBO stwierdzono, że wydają się one zmniejszać produkcję wodoru (OR = 1,61, 95% CI: 1,19–2,17), jednak były to w większości badania małe i niskiej jakości [35]. Opublikowane rok później badanie wykazało, że probiotyki mogą wywoływać objawy u pacjentów z SIBO, w tym gazy, wzdęcia i mgłę mózgową [36]. Odstawienie probiotyków i kuracja antybiotykami spowodowały ustąpienie mgły mózgowej, jednocześnie istotnie poprawiając inne objawy żołądkowo-jelitowe u 77% badanych. Sugeruje to, że nie wszystkie probiotyki mają taką samą skuteczność i należy je stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z SIBO. W jednym z badań podanie *Bifidobacterium infantis* 35624 nie wpłynęło na wytwarzanie wodoru, ale spowodowało wzrost produkcji metanu – dwukrotnie więcej osób spełniło kryteria rozpoznania IMO (≥ 10 ppm CH_4) po suplementacji probiotycznej niż przed [37]. Liczba pacjentów uzyskujących korzyść z terapii na jednego pacjenta, któremu leczenie zaszkodziło, czyli współczynnik NNH (*number needed to harm*), dla probiotyków w łagodzeniu objawów IBS wynosi 35, podczas gdy np. dla eubiotyku rifaksyminy wynosi 8971 [38]. Należy zawsze dokładnie rozważyć, czy na pewno włączenie suplementacji probiotycznej u chorego z SIBO przyniesie spodziewane korzyści i nie pogorszy jego stanu zdrowia. Amerykańskie wytyczne leczenia SIBO z 2020 r. wskazują, że brakuje spójnych danych, które uzasadniałyby zalecanie kon-

kretnych probiotyków w leczeniu SIBO [1]. Autorzy amerykańskich wytycznych dotyczących leczenia IBS z 2021 r. opowiadają się przeciwko stosowaniu probiotyków [25].

Migrujące kompleksy motoryczne i prokinetyki

Jelito cienkie posiada funkcję oczyszczającą z nawracającą perystaltyką poprzedzającą i migrującymi kompleksami motorycznymi (*migrating motor complex* – MMC) zorganizowanymi w trzy fazy: spoczynku, nieregularnej aktywności elektrycznej i motorycznej oraz wyzwolenia właściwej aktywności skurczowej. Ma to na celu oczyszczenie jelita cienkiego z niestrawionych resztek pokarmowych w celu przygotowania przewodu pokarmowego do przyjęcia nowej porcji pożywienia i stanowi naturalną obronę organizmu przed zastojem pokarmu i rozrostem bakterii. Migrujący kompleks motoryczny fazy III to intensywne fazowe i toniczne zdarzenie skurczowe, które rozpoczyna się w żołądku lub proksymalnym jelicie i przechodzi w kierunku okrężnicy, napędzając treść pokarmową, wydzieliny i bakterie [39]. Mechanizm ten może zostać zakłócony przez zaburzenia motoryki, w tym neuropatię cukrzycową lub leki, takie jak opioidy, leki przeciwbiegunkowe czy antycholinergiczne, które mogą zmniejszać ruchy napędowe i ułatwiać rozrost bakterii. Powszechnie uważa się, że przywrócenie prawidłowej motoryki przewodu pokarmowego może zmniejszyć ryzyko wystąpienia SIBO, jednak opublikowane dane potwierdzające tę hipotezę są skąpe, a badania dotyczą niewielkich grup pacjentów i kilku substancji prokinetycznych: oktreotydu, cisaprydu i tegaserodu [40]. W 2018 r. opublikowano jednośrodkowe badanie przesiewowe prowadzone w Indiach z udziałem 147 pacjentów, w którym zbadano stosowanie IPP z lewosulpirydem – neuroleptykiem z grupy benzamidów wykorzystywanym w leczeniu zaburzeń psychicznych, depresyjnych i somatycznych. Autorzy badania stwierdzili, że SIBO występowało istotnie częściej (13,2%) w grupie stosującej IPP niż w grupie stosującej skojarzenie IPP z lewosulpirydem (1,8%), jednak nie wiadomo, ilu pacjentów miało już SIBO przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ nie przeprowadzono wyjściowego testu oddechowego przed włączeniem IPP. Jakość danych pochodzących z tego badania nie pozwala więc na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, że zastosowanie lewosulpirydu u pacjentów leczonych IPP może zmniejszyć ryzyko wystąpienia SIBO [41]. Działanie prokinetyczne wy-

kazuje również rifaksymina, skuteczna w eradykacji SIBO. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo w grupach równoległych, w którym porównano wpływ rifaksyminy w dawce 1650 mg/dobę vs placebo przez 14 dni w leczeniu IBS bez zapań, wykazano, że stosowanie rifaksyminy wiązało się z istotnym, ponad 2-krotnym przyspieszeniem opróżniania wstępnicy (*colon ascendens*): 7 godzin rifaksymina vs 15 godzin placebo [42].

Stosowanie IPP a SIBO

Inhibitory pompy protonowej są często zlecane bez ewidentnych wskazań i nadużywane przez pacjentów. Supresja kwasu żołądkowego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem biegunki (OR = 4,9) i zwiększonym ryzykiem infekcji (OR = 2,55). Do zmiany populacji bakterii żołądkowo-jelitowych dochodzi u ok. 50% pacjentów długotrwale przyjmujących IPP niezależnie od jego rodzaju [43]. W badaniu 200 osób z chorobą refluksową przełyku, które otrzymywały IPP średnio 36 miesięcy, SIBO wykryto u 50% pacjentów [44]. W metaanalizie 11 badań obejmującej 3134 pacjentów leczonych IPP iloraz szans wystąpienia SIBO wyniósł 2,3 (95% CI: 1,2–4,2) [43]. Kolejna, opublikowana w 2018 r. metaanaliza 19 badań z udziałem 7055 pacjentów również potwierdziła większe ryzyko wystąpienia SIBO w przypadku stosowania IPP (OR = 1,71, 95% CI: 1,20–2,43) [45]. Częstość występowania SIBO związanego z IPP i nasilenie objawów wzrasta wraz z czasem trwania leczenia – im dłuższa terapia IPP, tym cięższe konsekwencje SIBO. Częstość ta drastycznie wzrasta do ponad 70% po roku stosowania IPP [44]. Wzdęcia i utrata masy ciała są częstsze w SIBO związanym z IPP niż w SIBO związanym z IBS. Powodem może być złe wchłanianie składników odżywczych i enteropatia z utratą białka. Odsetek eradykacji SIBO rifaksyminą w grupie chorych stosujących przewlekle IPP wynosi 87% i jest wyższy niż w innych grupach pacjentów z SIBO. Eradykacja SIBO rifaksyminą w zależności od czasu trwania leczenia IPP wyniosła 93% w grupie leczonej IPP krócej niż 12 miesięcy i 86% u pozostałych pacjentów (13–60 miesięcy). Po wyeliminowaniu SIBO za pomocą rifaksyminy objawy ustąpiły: wzdęcia w 90%, biegunka w 94%, bóle brzucha w 92% przypadków. Tolerancja rifaksyminy była doskonała, stwierdzono zaledwie 2% niewielkich skutków ubocznych – na poziomie placebo (ból głowy, nudności o łagodnym nasileniu), które szybko ustępowały po zaprzestaniu leczenia [44]. Zasadna wydaje się więc ocena pacjentów przyj-

mujących przewlekłe IPP pod kątem objawów SIBO z następczą eliminacją rozrostu bakteryjnego rifaksyminą, szczególnie że w tym przypadku można się spodziewać wysokiego odsetka eradykacji i złagodzenia objawów. U tych pacjentów może się jednak okazać niezbędna cykliczna terapia eradykacyjna SIBO.

SIBO a zespół jelita nadwrażliwego

W badaniu przeprowadzonym na populacji 386 dorosłych uczestników festiwalu Woodstock Rock w 2018 r. w Polsce częstość występowania IBS oceniana za pomocą kryteriów rzymskich IV wyniosła 11,4% [46]. Jest to zgodne z danymi globalnymi – częstość występowania IBS na świecie oceniono na 11% (wśród kobiet 14%, a wśród mężczyzn 8,9%) [18]. Polskie badanie wykazało, że kobiety istotnie częściej cierpią mają objawy IBS (OR = 2,96, 95% CI: 1,44–6,16) [46]. Zespół jelita nadwrażliwego jest jedną z najczęściej ocenianych chorób powiązanych z SIBO. W wieloczynnikowej patogenezie IBS ważną rolę odgrywają zakłócenia interakcji jelitowo-mózgowych, a zasadniczym elementem tych interakcji jest mikrobiota jelitowa, której zaburzenia (dysbioza) bezpośrednio wpływają na pozostałe mechanizmy patogenetyczne IBS. Metaanaliza 11 badań, w których wzięło udział 1076 pacjentów z IBS i 509 osób w grupach kontrolnych, wykazała, że w dobrze zaprojektowanych badaniach ryzyko wystąpienia SIBO w IBS było 10 razy wyższe niż u osób bez IBS (OR = 9,64, 95% CI: 4,26–21,82) [47]. W jednym z licznych badań dotyczących występowania SIBO w IBS, w którym wzięło udział 111 pacjentów z IBS, wykazano, że 84% z nich miało SIBO vs 20% w grupie kontrolnej [48]. Dalsze dowody na to, że IBS jest związane z dysbiozą mikrobioty (lub SIBO), opierają się na skuteczności leków przeciwbakteryjnych w IBS. W 2015 r. FDA zatwierdziła rifaksyminę do leczenia IBS z biegunką, opierając się na fakcie, że jedną z przyczyn IBS są zaburzenia mikrobioty jelitowej. Optymalną korzyść ze stosowania rifaksyminy zaobserwowano u pacjentów z IBS z nieprawidłowym wyjściowym poziomem wodoru podczas testu oddechowego. 76% pacjentów z początkowo dodatnim wynikiem testu oddechowego, który stał się ujemny po kuracji rifaksyminą, zostało zdefiniowanych jako osoby reagujące na leczenie na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego określonego przez FDA w badaniu TARGET 3, w którym wzięło udział 2579 pacjentów. Dodatni test oddechowy jest najsilniejszym znanym predyktorem odpowiedzi na rifaksyminę u pacjen-

tów z biegunkową postacią IBS, liczba pacjentów, którym należy podać badany lek, aby u jednego wystąpił efekt terapeutyczny (*number needed to treat* – NNT), wynosi 2,9 [49]. Zdarzenia niepożądane w badaniu były podobne do placebo, nie zaobserwowano biegunki związanej z *Clostridioides difficile* czy też klinicznie istotnej oporności bakterii mimo 3-krotnie cyklicznie powtarzanych 14-dniowych kuracji rifaksyminą [50].

W Polsce zarejestrowaną dawką rifaksyminy w leczeniu biegunkowej postaci IBS zgodnie z ChPL Xifaxan jest 550 mg podawane co 8 godzin przez 14 dni. Z uwagi na dostępność tabletek po 200 mg Polskie Towarzystwo Gastroenterologii rekomenduje dawkę 1600 mg przez 14 dni w przypadku leczenia rifaksyminą w postaci tabletek 200 mg [18]. Leczenie można zastosować w schemacie 2–2–2 tabletki/dobę lub 3–2–3 tabletki/dobę przez 14 dni. Ważne jest, aby dobową dawkę rifaksyminy nie była niższa niż 1600 mg. Takie leczenie powoduje jednocześnie eradykację rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim i ustąpienie objawów IBS.

SIBO a cukrzyca i przewlekłe zapalenie trzustki

Objawy ze strony przewodu pokarmowego zgłasza nawet 75% chorych na cukrzycę [51]. W przypadku pacjenta diabetologicznego z biegunką, wzdęciem i bólem brzucha należy zawsze różnicować, czy jest to niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki czy SIBO. W cukrzycy często występują zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego na tle neuropatii układu autonomicznego przez utrzymującą się hiperglikemię. Pasaż jelitowy u chorych na cukrzycę jest istotnie zwolniony w porównaniu z osobami zdrowymi. Prowadzi to do przewlekłego zaparcia, które sprzyja namnażaniu się bakterii w świetle jelita. Zaburzenia funkcji jelita cienkiego oraz grubego występują stosunkowo często u pacjentów z długo trwającą cukrzycą, zwłaszcza powikłaną gastroparezą. Typowymi objawami gastroparezy cukrzycowej są: wczesne uczucie sytości, ból w nadbrzuszu, wzdęcie i nudności. Zaburzenia motoryki jelit objawiają się biegunką lub zaparciem, które mogą również występować naprzemiennie [52]. W opublikowanej w 2019 r. metaanalizie 13 badań obejmujących 518 pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki częstość występowania SIBO wyniosła 38,6% (95% CI: 25,5–53,5). Ryzyko względne dla SIBO w przewlekłym zapaleniu trzustki w porównaniu z grupą kontrolną wyniosło 5,58 (95% CI: 2,26–13,75). Wśród tych pacjentów 86% leczonych

rifaksymina wykazywało poprawę objawów w porównaniu z 40% leczonych doksycyliną i metronidazolem [53].

W polskim prospektywnym badaniu 231 pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 wykazano, że SIBO częściej występowało u pacjentów z objawami brzuszными (67%) niż w grupie kontrolnej (15%). Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy poziomem lipazy czy elastazy 1 a objawami brzuszными, takimi jak zaparcia, biegunka, refluks żołądkowo-przełykowy, dyspepsja czy bóle brzucha [54]. Wyniki te wskazują, że objawy brzuszne u chorych na cukrzycę są częściej związane z SIBO niż z niewydolnością egzokrynną trzustki, więc ze względu na różne metody leczenia tych stanów chorobowych w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić testy oddechowe i w przypadku dodatniego wyniku włączyć terapię eradykacyjną rifaksymina.

SIBO a choroba uchyłkowa jelita

Odsetek występowania SIBO u osób z chorobą uchyłkową jest wysoki i wynosi 59% [55]. SIBO dodatkowo może pogorszyć objawy w tej grupie pacjentów i wydłużyć przebieg kliniczny choroby, co potwierdza się w przypadku utrzymywania się SIBO i nawrotu zapalenia uchyłków, ponieważ bakterie z jelita cienkiego mogą ponownie skolonizować okrężnicę i wywołać nawrót objawów. O ile IBS ma jasno sprecyzowane kryteria rzymskie IV pozwalające na jego rozpoznanie (ból brzucha przynajmniej raz w tygodniu w ciągu ostatnich 3 miesięcy, który pojawia się od 6 miesięcy, przy spełnieniu 2 z 3 warunków: związany z wypróżnieniem i/lub któremu towarzyszy zmiana częstości i/lub konsystencji wypróżnień), to rozpoznanie choroby uchyłkowej już nie jest takie jednoznaczne. Pacjenci z uchyłkiem lub uchyłkami w jelicie mogą mieć nawracające lub przewlekłe objawy brzuszne albo jelitowe bez dowodów na zapalenie uchyłków – jest to objawowa niepowikłana choroba uchyłkowa (ONChU). Po pozornym ustąpieniu epizodu zaostrzenia ONChU, często rozpoznawanego jako epizod łagodnego ostrego zapalenia uchyłków, pacjenci mogą nadal mieć objawy brzuszne. Patofizjologia tych objawów jest niejasna i była przypisywana przewlekłemu nawracającemu zapaleniu uchyłków, odcinkowemu zapaleniu jelita grubego związanego z uchyłkowatością (*segmental colitis associated with diverticulosis* – SCAD), a także poinfekcyjnemu IBS w następstwie ostrego zapalenia uchyłków [56]. Objawy choroby uchyłkowej, IBS i SIBO są podobne (ból brzucha, wzdęcie, biegunka, zmienny rytm wypróżnień).

Mikrobiota jelitowa jest zaangażowana w patofizjologię IBS poprzez odpowiedź immunologiczną, jelitowy układ nerwowy oraz oś mikrobiota–jelito–mózg. Jedyną terapią, która wykazała skuteczność zarówno w IBS, jak i w chorobie uchyłkowej, jest modulujący mikrobiotę jelitową i likwidujący dysbiozę bakteryjną eubiotyk rifaksymina. Wysokiej jakości randomizowane badania kontrolowane placebo wykazały skuteczność rifaksyminy w redukcji objawów IBS z biegunką. Rifaksymina redukuje również objawy w ONChU.

W metaanalizie 4 prospektywnych badań z randomizacją oceniającej u 1660 pacjentów długoterminową skuteczność podawania rifaksyminy i suplementacji błonnikiem w porównaniu z samą suplementacją błonnikiem pod kątem występowania objawów i powikłań NNT dla rifaksyminy w łagodzeniu objawów ONChU w ciągu roku wyniosła 3 [57]. Synergiczny efekt działania rifaksyminy i błonnika rozpuszczalnego wynika ze zmniejszonej proliferacji mikrobioty przewodu pokarmowego, co powoduje zmniejszenie wytwarzania wodoru i metanu przez bakterie i/lub zwiększenie objętości stolca ze względu na ograniczenie bakteryjnej degradacji włókien, a w konsekwencji zmniejsza ból i ułatwia wypróżnianie. Eubiotyk rifaksymina nie działa jak zwykły antybiotyk, nie wpływa na ogólny skład mikrobioty jelitowej w chorobie uchyłkowej, lecz selektywnie redukuje taksony bakteryjne biorące udział w regulacji stanu zapalnego jelit i funkcji bariery śluzówkowej. Już po jednym cyklu leczenia rifaksymina 47% chorych z ONChU zgłosiło znaczącą poprawę kliniczną, definiowaną jako złagodzenie bólu brzucha, zmniejszenie wzdęć i poprawę wypróżnień. Zaobserwowano znaczący wzrost liczby *Bacterioides* w mikrobiocie kałowej pacjentów z ONChU. Bakterie te pełnią funkcję ochronną przed zapaleniem [58]. Rifaksymina jest jedynym lekiem w Polsce z zarejestrowanym wskazaniem do cyklicznej terapii ONChU, który spełnia wszystkie cele terapii [59]. Obecnie, w dobie pandemii, nie zaleca się przerywania cyklicznej terapii przewlekłej choroby uchyłkowej, aby ograniczyć zaostrzenia, nawroty, powikłania i niepotrzebne wizyty starszych pacjentów na oddziałach szpitalnych.

SIBO siarkowodorowe

Diagnostyka SIBO w USA w ostatnim czasie została uzupełniona o możliwość rejestracji pomiaru siarkowodoru (H_2S) wytwarzanego przez bakterie, który do tej pory nie był mierzalny podczas testów oddechowych. Nowy system 4-gazowy

(H₂, CH₄, H₂S, CO₂) może mierzyć wszystkie gazy powstające w procesie fermentacji bakteryjnej. Bakterie redukujące siarczany wykorzystują H₂ do produkcji siarkowodoru. Obecnie uważa się, że to właśnie siarkowodor jest odpowiedzialny za powstawanie biegunek u pacjentów z SIBO. W badaniu z udziałem 175 osób poziom H₂S ≥ 5 ppm różnicował pacjentów z IBS z biegunką od pacjentów z zaparciami z czułością i swoistością odpowiednio 75% i 94%. Pacjenci z podwyższonym poziomem siarkowodoru (> 5 ppm) jako dominujące objawy zgłaszali biegunkę, ból brzucha i nagłą potrzebę oddania stolca. W grupie kontrolnej zdrowych osób poziom wytwarzanego siarkowodoru nie przekraczał 2 ppm [60]. W innym badaniu obejmującym 298 pacjentów z objawami mogącymi wskazywać na SIBO u 80% stwierdzono obecność przynajmniej jednego gazu (H₂, CH₄, H₂S), 25 pacjentów wodor- i metanoujemnych uzyskało wynik dodatni na obecność H₂S [61]. Metan i siarkowodor są niezależnie związane z niższym poziomem H₂, co jest zgodne ze znaną fizjologią produkcji tych gazów poprzez zużycie wodoru przez bakterie. Właśnie ten proces może być powodem, dla którego w badaniach klinicznych poziom wytwarzanego przez bakterie wodoru nie koreluje z objawami zgłaszanymi przez pacjentów. Uwzględnienie w niedalekiej przyszłości pomiaru wszystkich trzech gazów podczas testów oddechowych może pomóc w ocenie rodzaju rozrostu i dostosowaniu leczenia do objawów zgłaszanych przez pacjenta.

Podsumowanie

Dysbioza w jelicie cienkim przejawiająca się rozrostem bakterii wiąże się z występowaniem objawów, z którymi lekarz podstawowej opieki zdrowotnej spotyka się na co dzień. Zespół ten powinien być włączony do diagnostyki różnicowej, zwłaszcza u pacjentów z IBS, ONChU, cukrzycą czy przewlekłe leczonych IPP. Przy coraz szerszym dostępie do nieinwazyjnej metody diagnostycznej, jaką jest test oddechowy, oraz bezpiecznej terapii eubiotykiem rifaksymina o wysokiej skuteczności w eradykacji SIBO, która powoduje ustąpienie objawów, w krótkim czasie można poprawić jakość życia chorych z rozpoznaniem SIBO.

Piśmiennictwo

1. Pimentel M, Saad RJ, Long MD i wsp. ACG Clinical Guideline: small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 165-178.
2. Rezaie A, Buresi M, Lembo A i wsp. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disor-

3. Bohm M, Shin A, Teagarden S i wsp. Risk factors associated with upper aerodigestive tract or coliform bacterial overgrowth of the small intestine in symptomatic patients. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54: 150-157.
4. Shin AS, Gao X, Bohm M i wsp. Characterization of proximal small intestinal microbiota in patients with suspected small intestinal bacterial overgrowth: a cross-sectional study. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00073.
5. Siddique DA, Gupta A, Howard G i wsp. Differences in clinical presentation between patients with aerodigestive tract small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and coliform SIBO. *Gastroenterology* 2020; 158 (suppl. 1): 639.
6. Daniluk J. Postępowanie w zespole rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego. Omówienie wytycznych American College of Gastroenterology 2020. *Med Prakt* 2020; 9: 39-47.
7. Quigley EM, Murray JA, Pimentel M. AGA clinical practice update on small intestinal bacterial overgrowth: expert review. *Gastroenterology* 2020; 159: 1526-1532.
8. Sachdev AH, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4: 223-231.
9. Gandhi A, Shah A, Jones MP i wsp. Methane positive small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes* 2021; 13: 1933313.
10. Karunaratne TB, Sharma A, Rao SSC. Small-bowel aspiration during upper esophagogastroduodenoscopy: Rao technique. *VideoGIE* 2020; 6: 152-154.
11. Massey BT, Wald A. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome: a guide for the appropriate use of breath testing. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 338-347.
12. Losurdo G, Leandro G, Ierardi E i wsp. Breath tests for the non-invasive diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth: a systematic review with meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil* 2020; 26: 16-28.
13. Camilleri M, Szarka LA. Every breath test you take: practical advice on breath testing used to detect small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 331-333.
14. Achufusi TGO, Sharma A, Zamora EA i wsp. Small intestinal bacterial overgrowth: comprehensive review of diagnosis, prevention, and treatment methods. *Cureus* 2020; 12: e8860.
15. Bloom PP, Tapper EB, Young VB i wsp. Microbiome therapeutics for hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2021; 75: 1452-1464.
16. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 604-616.
17. Wang J, Zhang L, Hou X. Efficacy of rifaximin in treating with small intestine bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 15: 1385-1399.
18. Pietrzak A, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A i wsp. Guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology Rev* 2018; 13: 167-196.
19. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E i wsp. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2031-2035.

20. Lauritano, Gabrielli M, Scarpellini E i wsp. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13: 111-116.
21. Chey WD, Keefer L, Whelan K. Behavioral and diet therapies in integrated care for patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2021; 160: 47-62.
22. Dionne J, Ford AC, Yuhong Yuan Y i wsp. A systematic review and meta-analysis evaluating the efficacy of a gluten-free diet and a low FODMAPs diet in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1290-1300.
23. Staudacher HM, Whelan K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. *Gut* 2017; 66: 1517-1527.
24. Zimmer J, Lange B, Frick JS i wsp. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 53-60.
25. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM i wsp. ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 17-44.
26. Chen O, Sudakaran S, Blonquist T i wsp. Effect of arabinogalactan on the gut microbiome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in healthy adults. *Nutrition* 2021; 90: 111273.
27. Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A i wsp. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1103-1111.
28. Uy PP. Diagnostic yield and microbial characteristics of duodenal aspirate and culture for SIBO or SIFO. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33 Suppl. 1: e14230.
29. Erdogan A, Lee Y, Sifuentes H, Rao SS. Small intestinal fungal overgrowth (SIFO): a cause of gastrointestinal symptoms. *Gastroenterology* 2014; 146: S-358.
30. Kunkel D, Basseri RJ, Makhani MD i wsp. Methane on breath testing is associated with constipation: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1612-1618.
31. Gandhi A, Shah A, Jones MP i wsp. Methane positive small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes* 2021; 13: 1933313.
32. Madigan KE, Bundy R, Weinberg RB. Distinctive clinical correlates of small intestinal bacterial overgrowth with methanogens. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; S1542-3565(21)01049-1.
33. Low K, Hwang L, Hua J i wsp. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 547-550.
34. Zoll B, Hernandez R, Keo T i wsp. Symptomatic response to rifaximin monotherapy in intestinal methanogen overgrowth. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33 Suppl. 1: e14230.
35. Zhong C, Qu C, Wang B i wsp. Probiotics for preventing and treating small intestinal bacterial overgrowth: A meta-analysis and systematic review of current evidence. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 300-311.
36. Rao SSC, Rehman A, Yu S i wsp. Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9: 162.
37. Kumar K, Saadi M, Ramsey FV i wsp. Effect of *Bifidobacterium infantis* 35624 (Align) on the lactulose breath test for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 989-995.
38. Lacy BE. Review article: an analysis of safety profiles of the treatments for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 817-830.
39. Bohm M, Siwiec RM, Wo JM. Diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 289-299.
40. Ginnebaugh B, Chey WD, Saad R. Small intestinal bacterial overgrowth: how to diagnose and treat (and then treat again). *Gastroenterol Clin North Am* 2020; 49: 571-587.
41. Revaiah PC, Kochhar R, Rana SV i wsp. Risk of small intestinal bacterial overgrowth in patients receiving proton pump inhibitors versus proton pump inhibitors plus prokinetics. *JGH Open* 2018; 2: 47-53.
42. Acosta A, Camilleri M, Shin A i wsp. Effects of rifaximin on transit, permeability, fecal microbiome, and organic acid excretion in irritable bowel syndrome. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7:e173.
43. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 483-490.
44. Lombardo L, Foti M, Ruggia O i wsp. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 504-508.
45. Su T, Lai S, Lee A i wsp. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol* 2018; 53: 27-36.
46. Palma J, Antoniewicz J, Borecki K i wsp. Irritable bowel syndrome prevalence among participants of Woodstock Rock Festival in Poland based on Rome IV Criteria questionnaire. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 11464.
47. Shah E, Basseri JR, Chong K i wsp. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2441-2449.
48. 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: 412-419.
49. Rezaie A, Heimanson Z, McCallum R i wsp. Lactulose breath testing as a predictor of response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1886-1893.
50. Lembo A. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016; 151: 1113-1121.
51. Shakil A, Church RJ, Shobhas R. Gastrointestinal complications of diabetes. *Am Fam Physician* 2008; 77: 1697-1702, 1703-1704.
52. Kadaj-Lipka R, Rydzewska G. Exocrine pancreatic insufficiency and causes of abdominal symptoms in diabetes patients. *Gastroenterology Rev* 2020; 15: 289-293.
53. Kurdi BE, Babar S, Iskandarani ME i wsp. Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00072.
54. Kadaj-Lipka R, Juchnicka A, Rydzewska G. Gastrointestinal symptoms in diabetic patients – diabetic exocri-

- ne pancreatopathy or small intestinal bacterial overgrowth? *Pancreatology* 2017; 17 Suppl. 69.
55. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM i wsp. Assessment of small intestinal bacterial overgrowth in uncomplicated acute diverticulitis of the colon. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2773-2776.
 56. Alamo RZ, Quigley EM. Irritable bowel syndrome and colonic diverticular disease: overlapping symptoms and overlapping therapeutic approaches. *Curr Opin Gastroenterol* 2019; 35: 27-33.
 57. Bianchi M, Festa V, Moretti A i wsp. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 902-910.
 58. De Vincentis A, Santonico M, Del Chierico F i wsp. Gut microbiota and related electronic multisensorial system changes in subjects with symptomatic uncomplicated diverticular disease undergoing rifaximin therapy. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 655474.
 59. Pietrzak AM, Bartnik W, Szczepkowski M i wsp. Polski konsensus interdyscyplinarny dotyczący diagnostyki i leczenia choroby uchyłkowej okrężnicy. *Gastroenterol Klin* 2015; 7: 1-19.
 60. Pimentel M, Hosseini A, Chang C i wsp. Exhaled hydrogen sulfide is increased in patients with diarrhea: results of a novel collection and breath testing device. *Gastroenterology* 2021; 160: s-278.
 61. Singer-Englar T, Rezale 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: S-47.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Maciej Jabłkowski
Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby
Uniwersytet Medyczny
ul. Kniaziewiczza 1/5
91-347 Łódź
e-mail: maciej.jablkowski@gmail.com