

## GASTROENTEROLOGIA

# Najlepszym sposobem walki jest eradykacja bakterii

SIBO, czyli zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth*), to zespół objawów, które są konsekwencją zaburzeń składu mikrobioty w jelicie cienkim. – *Świadomość, że istnieje metoda walki z tą chorobą, z pewnością poszerza możliwości pomocy pacjentom* – mówiła prof. dr hab. n. med. Barbara Skrzydło-Radomańska w trakcie konferencji Postępy w Gastroenterologii 2022.

– *SIBO jest częstszą formą dysbiozy, niż się spodziewamy, choć zainteresowanie medycyny budzi od dopiero 35 lat. Nic więc dziwnego, że nie mamy precyzyjnych danych o częstości jego występowania w populacji ogólnej. Szacunkowo oceniamy ją na od 2,5 proc. do aż 22 proc. Wiemy za to, że stanowi epifenomen dla bardzo wielu chorób, będąc być może czynnikiem utrudniającym ich leczenie* – stwierdziła ekspertka.

SIBO to uchwytany klinicznie zespół objawów, które są konsekwencją zwiększenia ilości i/lub zmiany składu jakościowego mikrobioty w jelicie cienkim. Według definicji ilościowej o SIBO można mówić, gdy stwierdza się  $> 10^3$  CFU (*colony forming unit*) bakterii na 1 ml treści aspirowanej z proksymalnego odcinka jelita cienkiego i/lub obecność w niej szczepów charakterystycznych dla okrężnicy (SIBO *coliform*). Uzasadnieniem ilościowym dla tego stanu klinicznego jest fakt, że w jelicie cienkim znajduje miejsce na kolonizację większą ilość bakterii. Mogą one przemieścić się z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, z okrężnicy, lub z górnego odcinka przewodu pokarmowego, z jamy ustnej lub nosogardła.

## Przyczyny SIBO

Przyczyny SIBO można podzielić na trzy grupy: zaburzenia obrony przeciwbakteryjnej, anomalie w budowie układu pokarmowego i zaburzenia motoryki.

– *Pierwszą, biologiczną linią obrony jest kwaśne pH żołądkowe, które zapewnia kwas solny. Często jego działanie blokujemy jatrogennie, dlatego zespół SIBO wykrywa się u 70 proc. pacjentów leczonych powyżej 12 miesięcy inhibitorami pompy protonowej* – tłumaczyła prof. Barbara Skrzydło-Radomańska. Wyjaśniła, że przed rozrostem bakteryjnym chroni nas też obecność aktywnych i w odpowiedniej ilości enzymów trawiennych z trzustki, obecność żółci, prawidłowa czynność motoryczna przewodu pokarmowego. Formą obrony przeciwbakteryjnej jest również jelitowa sekrecja immunoglobulin. Czynniki, na które nie mamy wpływu, to wiek i płeć – SIBO częściej występuje u osób powyżej 60. roku życia i u kobiet.



Fot. Archiwum

Anomalie anatomiczne mogą być wrodzone, jak uchyłki jelita cienkiego, nabyte, np. w wyniku terapii radiologicznej, mogą mieć charakter polekowy (po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych), mogą być konsekwencją nieswoistych chorób zapalnych jelit lub operacji.

Zaburzenia motoryki rzadko są wrodzone, ale mogą być wywołane przez choroby ogólnoustrojowe, takie jak cukrzyca (u połowy pacjentów występuje SIBO), układowe choroby tkanki łącznej, choroba trzewna, choroby neurologiczne z zaburzeniami motoryki (choroba Parkinsona).

Współwystępowanie SIBO jest szczególnie częste u pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego – opisywana w literaturze częstość współwystępowania obu tych schorzeń wynosi od 25 proc. do aż 85 proc. W celiakii współwystępowanie SIBO sięga 50 proc., w przewlekłej niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki 30–40 proc., mukowiscydozie 56 proc.

”

prof. Barbara Skrzydło-Radomańska: *Pierwszą, biologiczną linią obrony przeciwbakteryjnej jest kwaśne pH żołądkowe, dlatego zespół SIBO wykrywa się u 70 proc. pacjentów leczonych powyżej 12 miesięcy inhibitorami pompy protonowej*

## Kliniczne objawy SIBO

Typowe objawy to bóle brzucha, wzdęcie, uczucie pełności, zaburzenia rytmu wypróżnień ze skłonnością do biegunki i gazów, zespół przewlekłego zmęczenia, osłabienie. Z czasem może wystąpić biegunka tłuszczowa, mogą się też pojawiać niedobory witamin A, D, E i B<sub>12</sub>, wynikające ze złego wchłaniania, które pogłębiają się wraz z niedożywieniem i spadkiem masy ciała. Nie opisywano niedoborów witaminy K, bo bakterie wywołujące SIBO mogą ją produkować. – *W przebiegu SIBO występują też zmiany śluzówkowe, które stanowią uzasadnienie dla powikłań klinicznych, oraz uszkodzenia zapalne przebiegające ze ścieńczeniem błony śluzowej, naciekami zapalnymi, skróceniem kosmków* – wymieniła prof. Barbara Skrzydło-Radomańska. – *Są one odwracalne pod warunkiem przeprowadzenia skutecznej antybiotykoterapii* – dodała.

– *Same objawy kliniczne nie mogą być podstawą rozpoznania SIBO i uzasadnieniem dla miejscowej antybiotykoterapii działającej w przewodzie pokarmowym* – podkreśliła ekspertka. – *Aby ją wdrożyć, należy udowodnić obecność SIBO za pomocą badań diagnostycznych. Złotym standardem jest badanie mikroskopowe treści pobranej z dwunastnicy i jelita cienkiego, jednak ze względu na swą specyfikę jest ono przeprowadzane rzadko. Na co dzień, w diagnostyce SIBO wykorzystuje*

Agnieszka Paculanka

# Z SIBO

się testy oddechowe, które wykonuje się w sposób walidowany w wybranych ośrodkach. Należy przy tym pamiętać, żeby przed wykonaniem tych testów odpowiednio przygotować pacjenta. Pacjent powinien odstawić antybiotyki na 4 tygodnie przed badaniem, nie powinien też w tygodniu je poprzedzającym przyjmować prokinetyków i leków przeczyszczających bądź przeciwbiegunkowych. Przed dobę przed badaniem powinien utrzymywać dietę bez fermentujących węglowodanów, a przez 12 godzin wstrzymać się w ogóle od jedzenia. W dniu testu należy ograniczyć aktywność fizyczną, nie palić tytoniu i nie żuć gumy.

## Jak leczy się SIBO

Lecząc SIBO, można poprawić przebieg kliniczny chorób, na które nakłada się ten zespół, a także ulżyć pacjentom z zespołem jelita nadwrażliwego. – Leczenie przyczyny chirurgicznej jest czasem możliwe poprzez reoperację. Kontrola choroby podstawowej to staranie każdego lekarza, który tę chorobę prowadzi. Modyfikacja dotychczasowej farmakoterapii i regulacja motoryki pewnie jest możliwa, np. przez zastosowanie prokinetyków. W leczeniu dietetycznym staramy się eliminować substrat do fermentacji, np. próbujemy dietę low FODMAP eliminować węglowodany i fruktany. W przypadku ciężkiego przebiegu SIBO podejmowane są próby wprowadzenia diety elementarnej – wyjaśniała prof. Barbara Skrzydło-Radomańska. – Najlepszym sposobem walki z SIBO jest jednak eradykacja bakterii, by usunąć przyczynę epifenomenu. Ryfaksymina jako eubiotyk nie wchłania się z przewodu pokarmowego, co daje jej przewagę nad innymi antybiotykami. Dzięki temu zmniejsza się liczba skutków ubocznych i można uniknąć zakażenia *Clostridium difficile* oraz antybiotykooporności. Lek ten ma bardzo dobry współczynnik bezpieczeństwa. Gdy sytuacja wywołująca SIBO nie ulega korekcie stalej i możemy się spodziewać nawrotów choroby, ryfaksymina może być sto-



Foto: iStockphoto

sowana cyklicznie. Jest to ważne, bo w sytuacji sprzyjającej SIBO w prawie 45 proc. przypadków po 9 miesiącach po eradykacji można się spodziewać nawrotu. Częściej zdarza się to u starszych pacjentów, po resekcji wyrostka robaczkowego i u przewlekle stosujących inhibitory pompy protonowej. Pamiętajmy jednak, by nie narażać pacjenta na zbędne wydatki – przepisujemy odpowiednią ilość leku w odpowiedniej dawce. W Polsce jest to 1600 mg na dobę, przez 14 dni – taka terapia pozwala na skuteczną eradykację bakterii. Dawki 600 mg i 800 mg są niewystarczające, ale również zwiększenie dawki do 2400 mg nie poprawia wyników leczenia – podkreśliła ekspertka. U osób, które nie mogą odstawić inhibitora pompy protonowej, należy pomyśleć o profilaktyce. Wcześniejsze rekomendacje nie mówiły nic o probiotykach, a często nawet były źródłem wątpliwości co do ich bezpieczeństwa. W badaniach wykazywano, że probiotyki mogą wręcz powodować SIBO, kwasie mleczanową, prowadzić do objawów klinicznych imitujących SIBO (gazy, wzdęcie). Ich wycofanie i zastosowanie antybiotyku powodowało ustąpienie tych dolegliwości. Kolejne badania wskazują jednak, że probiotyki mogą działać prokinetycznie i u pacjentów narażonych na wystąpienie SIBO, przy długotrwałym stosowaniu inhibitorów pompy protonowej lub przy licznych nawrotach, można się pokusić o profilaktykę z zastosowaniem przebadanych szczepów w kompozycji dwuszczepowej w jednym preparacie. Dzięki temu o połowę zmniejsza się prawdopodobieństwo

”

Współwystępowanie SIBO jest szczególnie częste u pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego – częstość współwystępowania obu tych schorzeń wynosi od 25 proc. do aż 85 proc.

stwu wystąpienia SIBO nawet przy długotrwałym stosowaniu inhibitorów pompy protonowej. W razie podejrzenia zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego dodanie prokinetyku może zwiększyć prawdopodobieństwo skuteczności terapii.

– Rozważajmy współwystępowanie SIBO w wielu chorobach, ale szczególnie ważne jest, by o nim myśleć w przypadku chorób ogólnoustrojowych, encefalopatii wątrobowej, przewlekłego zapalenia trzustki, celiakii i zespołu jelita nadwrażliwego. Szukajmy możliwości korekty chirurgicznej, stosujmy właściwe dawki leków, jeśli trzeba, to nawet cyklicznie. Wspomagajmy leczenie dietą. Pamiętajmy o błonniku rozpuszczalnym, który początkowo może nasilać dolegliwości, ale potem da spodziewane rezultaty, o probiotykach i profilaktyce, o lekach prokinetycznych – podsumowała prof. Barbara Skrzydło-Radomańska. ■

”

prof. Barbara Skrzydło-Radomańska: *Ryfaksymina jako eubiotyk nie wchłania się z przewodu pokarmowego, co daje jej przewagę nad innymi antybiotykami. Dzięki temu zmniejsza się liczba skutków ubocznych i można uniknąć zakażenia *Clostridium difficile* oraz antybiotykooporności*



## GASTROENTEROLOGIA

## Pocovidowy IBS – chorych

U pacjentów, którzy przeszli infekcję SARS-CoV-2, wzrasta prawdopodobieństwo zachorowania na pocovidowy zespół jelita nadwrażliwego (*post-COVID irritable bowel syndrome* – *post-COVID IBS*). Z opublikowanych badań wynika, że skutków zakażenia SARS-CoV-2 w przewodzie pokarmowym doświadcza 1/5 pacjentów. Jakie czynniki wpływają na wystąpienie *post-COVID IBS*? Jak postępować z chorymi? Między innymi na te pytania odpowiedziała prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska podczas konferencji Postępy w Gastroenterologii 2022.

Wraz z rozwojem wiedzy o skutkach zakażenia SARS-CoV-2 pojawiły się dwa nowe pojęcia: *post-COVID* i *long COVID*, w których mieszczą się różne objawy brzuszne. W przypadku *post-COVID* są to wymioty, nudności, utrata apetytu, zaparcia, choroba refluksowa, w przypadku *long COVID* – przede wszystkim dysbioza, czyli różnego rodzaju zaburzenia w składzie mikrobioty jelitowej, które sprawiają, że u pacjentów rozwijają się m.in. objawy IBS.

Ukazują się kolejne badania i metaanalizy potwierdzające, że występowanie IBS po przechorowaniu COVID-19 wciąż jest bardzo istotnym problemem klinicznym. Do gabinetów lekarzy zgłasza się wielu pacjentów z objawami podobnymi do objawów towarzyszących IBS, którzy w wywiadzie zgłaszają przebyty COVID-19.

– W czasie pandemii szpital, w którym pracuję, został przekształcony w szpital zakaźny, stąd mamy własne dane dotyczące mikrobioty w czasie infekcji SARS-CoV-2. Okazało się, że właśnie jej skład był predyktorem przebiegu COVID-19. Pacjenci z dysbiozą mieli znacznie wyższy wskaźnik śmiertelności. Otrzymane wyniki wskazują na ogromną rolę mikrobioty nie tylko w IBS, lecz także u pacjentów z COVID-19 – podkreśliła prof. Grażyna Rydzewska.

– Polskie badanie „*Irritable bowel syndrome following COVID-19: an underestimated consequence of SARS-CoV-2 infection*” pokazuje częstość występowania objawów brzusznych u pacjentów z infekcją SARS-CoV-2, którzy wcześniej ich nie mieli, w momencie wyjścia ze szpitala, po 3 i po 6 miesiącach. Okazuje się, że o ile w punkcie pierwszym objawy brzuszne zgłaszało 10,6 proc., to w punkcie trzecim już 26,9 proc. z nich – mówiła ekspertka.

– Mówiąc o COVID-19 w aspekcie IBS, nie możemy zapominać o wpływie przymusowej izolacji na stan pacjentów, którzy konieczność życia w odosobnieniu znosili bardzo źle – podkreśliła prof. Grażyna Rydzewska. – Chińskie badanie „*Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on irritable bowel syndrome*” z udziałem 2000 pacjentów wykazało, że pacjenci z objawami IBS zgłaszali także istotne pogorszenie jakości życia w czasie pandemii, w tym nasilenie objawów, oraz znacznie gorzej niż chorzy bez IBS postrzegali i znosili zasady dystansu społecznego – dodała.

Badanie „*Gastrointestinal symptoms and healthcare utilization have increased among patients*



Fot. Patryk Rydzek

”

prof. Grażyna Rydzewska: *Musimy szybciej sięgnąć po strategię, które mają większą szansę zadziałać, czyli po ryfaksyminę i ewentualnie probiotyki i psychobiotyki oraz kwas masłowy. Podstawą strategii szybkiego reagowania jest jednak szybkie włączenie do leczenia ryfaksyminy*

with functional gastrointestinal and motility disorders during the COVID-19 pandemic” pokazało, że pomimo dużo gorszego dostępu do ochrony zdrowia ci pacjenci znacznie częściej kupowali leki gastrologiczne: inhibitory pompy protonowej, blokery receptora H2 i opioidy. – Oznacza to, że mieli oni potrzebę leczenia, potrzebę kontaktu z lekarzem, który nie zawsze mogliśmy im zapewnić – wyjaśniła prof. Grażyna Rydzewska. – Pacjenci z IBS cierpią także z powodu różnych zaburzeń psychicznych. Około 30 proc. z nich jednocześnie choruje na depresję, a pandemia tylko pogorszyła sytuację. Ci pacjenci słabiej odpowiadają na psychoterapię i słabiej reagują na leki przeciwdepresyjne – dodała.

#### Dlaczego objawy utrzymują się tak długo?

Poinfekcyjny zespół jelita nadwrażliwego nie jest pojęciem nowym – od dawna wiadomo, że biegunki infekcyjne mogą wywoływać zespół jelita nadwrażliwego. Dane z kohortowego badania prospektywnego przeprowadzonego w Belgii po zatruciu wody pitnej pokazują, że po roku od infekcji aż 20 proc. badanych eksponowanych na zakażenie miało objawy IBS. Publikacja z 2022 r. w „*Gut*” wprowadza pojęcie PACS (*postacute COVID syndrome*), wymieniając wiele jego objawów, m.in. przewlekłe zmęczenie, bezsenność, jak również objawy brzuszne: bóle, zaburzenie rytmu wypróżnień. Autorzy tej pracy badali mikrobiotę pacjentów i postulują jej przetrwałe zaburzenie, co wskazuje, że pacjenci będą mieli objawy brzuszne bardzo długo.

”

prof. Grażyna Rydzewska: *Długie utrzymywanie się objawów poinfekcyjnego IBS tłumaczymy przede wszystkim dysbiozą, która trwa do 2 lat, a wielu pacjentów może odczuwać przetrwałe objawy nawet przez 7 lat*



Agnieszka Paculanka

# będzie coraz więcej



”

prof. Grażyna Rydzewska: Chorzy na COVID-19 z dysbiozą mieli znacznie wyższy wskaźnik śmiertelności. Wyniki badań wskazują na ogromną rolę mikrobioty nie tylko w IBS, lecz także u pacjentów z COVID-19

nam zjawisko „pamięci bólu”, a wielu pacjentów może odczuwać przetrwałe objawy nawet przez 7 lat i w tym czasie zgłaszać dolegliwości bólowe. Dysbioza wywołuje sensytyzację neuronów, która sprawia, że objawy bólowe trwają niezależnie od czynnika wywołującego infekcję. Zjawisko sensytyzacji zachodzi przez receptor TRPV1. Zmiany pronocycyptywne mogą się utrzymywać nawet do 7 lat po infekcji. Mamy więc dysbiozę, która może się utrzymywać do 2 lat po infekcji i przez kolejne 7 lat – wyjaśniła prof. Grażyna Rydzewska.

### Konieczna strategia szybkiego reagowania

Zasady postępowania z pacjentami z IBS zostały opisane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2018 r.

– Badania wykazały, że pacjenci z poinfekcyjnym IBS, wspinając się po drabinie leczenia IBS, osiągną jedynie przejściowe korzyści lub nie osiągną ich wcale – zaznaczyła prof. Grażyna Rydzewska.

– Poza tym zgłaszając się do nas, korzystali oni już z różnych metod. Sięgali po olejek z mięty pieprzowej, błonnik rozpuszczalny, próbowali różnych diet, również diety low FODMAP czy bezglutenowej, a także wykonali wiele badań i nie uzyskali zadowalającego efektu. Dlatego musimy w takich przypadkach szybciej sięgać po strategię, które mają większą szansę zadziałać, czyli po ryfaksyminę i ewentualnie probiotyki i psychobiotyki oraz kwas masłowy. Podstawą strategii szybkiego reagowania jest jednak szybkie włączenie do leczenia ryfaksyminy – dodała.

W badaniu „Lactulose breath testing as a predictor of response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea”<sup>25</sup> wykazano, że dodatni test oddechowy był predyktorem pozytywnej odpowiedzi na podanie ryfaksyminy.

– Wytyczne amerykańskie zalecają, by u pacjentów z ewidentnymi objawami nie wykonywać testu oddechowego, tylko od razu wdrażać leczenie, jednak my rekomendujemy przeprowadzenie tego

badania. Z naszych doświadczeń wynika bowiem, że pacjenci, którzy mieli dodatni wynik testu oddechowego, znacznie lepiej reagowali na ryfaksyminę. W Polsce dostępne są tabletki zawierające 200 mg ryfaksyminy, dlatego w zaleceniach dawkę 1600 mg (4 × 400 mg) traktujemy jako dawkę równoważną dla 1650 (badania TARGET 1, 2, 3) i taka powinna być stosowana przez 14 dni. Dopuszcza się, choć z zastrzeżeniem dotyczącym spodziewanej mniejszej skuteczności, dawkę 1200 mg (3 × 400 mg). W przypadku nawrotów ryfaksymina powinna być stosowana cyklicznie w odstępach nie mniejszych niż 4 tygodnie – mówiła prof. Grażyna Rydzewska. Dzięki szybkiemu włączeniu terapii nakierowanych na mikrobiotę, czyli ryfaksyminy i ewentualnie probiotyków, można się spodziewać lepszych efektów klinicznych.

### Holistyczne podejście do zaburzeń mikrobioty i terapii IBS

Skuteczne leczenie IBS i zaburzeń mikrobioty wymaga holistycznego podejścia do chorego.

– Mamy do dyspozycji neuromodulatory, psychobiotyki, terapie nacelowane na mikrobiotę, spośród których najważniejsza jest ryfaksymina, ale także probiotyki i prebiotyki, mamy agonistów GLP-1, które również korzystnie ją modulują, leczenie objawowe, endoskopowe, przyczynowe, w zależności od potrzeb. Bardzo istotne są też relacje pacjent-lekarz i dobrostan psychiczny pacjenta. W naszym zespole jest nie tylko dietetyk, lecz także psycholog, który pomaga chorym również przez telefon. To ważne, by opiekę i wsparcie zapewnić kompleksowo, w ramach zespołu terapeutycznego – podsumowała prof. Grażyna Rydzewska.

”

prof. Grażyna Rydzewska: W przypadku nawrotów ryfaksymina powinna być stosowana cyklicznie w odstępach nie mniejszych niż 4 tygodnie

Do czynników ryzyka wystąpienia poinfekcyjnego IBS należą czynniki genetyczne, mikrozapalenie jelit, przepuszczalność bariery jelitowej, zaburzenia motoryki, ciężkość przebiegu zakażenia, zaburzenia psychologiczne/psychiatryczne, czynniki infekcyjne, młodszy wiek, płeć (kobiety).

Jest też metaanaliza „Gastrointestinal manifestation of long COVID”<sup>24</sup>, która pokazuje zmienną wzrastającą częstość występowania IBS jako manifestacji long COVID, co potwierdza, że pacjentów po przebyciu COVID-19 i u 22 proc. jako przetrwałe objawy long COVID. Do najczęstszych objawów przewlekłego COVID ze strony układu pokarmowego należą: utrata apetytu (20 proc.), niestrawność (20 proc.), zespół jelita nadwrażliwego (17 proc.), utrata smaku (17 proc.) i ból brzucha (14 proc.). Uwzględniona w metaanalizie publikacja Blakett z 2021 r. wskazuje na wyższy odsetek występowania IBS po COVID-19 – 39 proc.

– Długie utrzymywanie się objawów poinfekcyjnego IBS tłumaczymy przede wszystkim dysbiozą, która utrzymuje się do 2 lat. Często jednak umyka

Fot. iStockphoto

### Przypisy

- Nazarewska A, Lewandowski K, Kaniewska M, Rosolowski M, Marlicz W, Rydzewska G. Irritable bowel syndrome following COVID-19: an underestimated consequence of SARS-CoV-2 infection. *Pol Arch Intern Med* 2022; 132: 16323.
- Xin Zi Quek S, Xiu Ling Loo E, Demutska A, En Chua C, Sen Kew G, Wong S, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 2187-2197.
- Gubatan J, Zikos T, Spear Bishop E, Wu J, Gottfried A, Becker L, et al. Gastrointestinal symptoms and healthcare utilization have increased among patients with functional gastrointestinal and motility disorders during the COVID-19 pandemic. *Neurogastroenterol Motil* 2022; 34: e14243.
- Choudhury A, Tariq R, Jena A, Kinzelman Vesely E, Singh S, Khanna S, et al. Gastrointestinal manifestations of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2022; 15: 17562848221118403.
- Rezaie A, Heimanson Z, McCallum R, Pimentel M. 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.