

# Syndrom bakteriálního přerůstání

Jan Bureš<sup>1</sup>, Jiří Cyrany<sup>1</sup>, Darina Kohoutová<sup>1</sup>, Miroslav Förstl<sup>2</sup>, Viktor Voříšek<sup>3</sup>, Jaroslav Květina<sup>4</sup>, Jiřina Lesná<sup>2</sup>, Stanislav Rejchrt<sup>1</sup>, Marcela Kopáčová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika, LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup>Ústav klinické mikrobiologie, LF UK a FN Hradec Králové

<sup>3</sup>Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK a FN Hradec Králové

<sup>4</sup>Ústav experimentální biofarmacie, společné pracoviště AV ČR a PRO.MED.CS Praha a.s., Hradec Králové

## Souhrn

Syndrom bakteriálního přerůstání (SIBO – Small Intestinal Bacterial Overgrowth) je definován jako zvýšený počet a/nebo abnormální složení bakterií v horní části gastrointestinálního traktu. Příznaky SIBO

zahrnují plynatost, průjmy, malabsorpci, hubnutí a malnutrici. K diagnostice SIBO se nejčastěji používají neinvazivní vodíkový a metanový dechový test (po perorálním podání glukózy nebo laktulózy). Léčba SIBO

by měla zahrnovat terapii základního onemocnění, nutriční podporu a antibiotika.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** BAKTERIÁLNÍ PŘERŮSTÁNÍ, TENKÉ STŘEVO, VODÍK, METAN, DECHOVÝ TEST

## Summary

### Small intestinal bacterial overgrowth syndrome

Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is defined as an increase in number and/or alteration in the type of bacteria in the upper gastrointestinal tract. Symptoms

related to SIBO are bloating, diarrhoea, malabsorption, weight loss and malnutrition. Non-invasive hydrogen and methane breath tests are most commonly used for diagnosis of SIBO (using glucose or lactulose). Therapy of SIBO should include

treatment of underlying disease, nutritional support and antibiotics.

**KEY WORDS:** BACTERIAL OVERGROWTH, SMALL INTESTINE, HYDROGEN, METHANE, BREATH TEST

Gastrointestinální trakt člověka tvoří mimořádně složitý a komplexní bakteriální ekosystém. Odhaduje se, že trávicí ústrojí je osídleno více než 400 různými druhy bakterií [15], z nichž nejvíce je pochopitelně v tlustém střevě. Vychýlení dynamické rovnováhy (kvalitativní a/nebo kvantitativní změny) může vést k závažným důsledkům pro makroorganizmus. Jedním z nich je tzv. syndrom bakteriálního přerůstání.

## DEFINICE

Syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě (SIBO – Small Intestinal Bacterial Overgrowth) je velmi heterogenní skupina chorobných stavů a poruch, charakterizovaná zvýšeným počtem a/nebo abnormálním druhem bakterií v tenkém střevě. Za diagnostický počet pro SIBO se podle většiny autorů považuje nález více než  $10^5$  mikroorganismů/ml aspirátu z proximálního jejunu (normálně

má být u zdravého dospělého člověka v jejunu  $\leq 10^4$  bakterií/ml) [40,50,51,131,135].

## PREVALENCE

Celková prevalence SIBO v populaci není známa. K tomu přispívá několik faktorů: část nemocných nevyhledá lékaře (nebo není diagnóza SIBO správně stanovena), u menší části osob SIBO probíhá asymptoticky nebo jsou symptomy překryty příznaky základní choroby nebo poruchy, které k SIBO vedly. Samozřejmě také záleží na metodě, kterou byla diagnóza SIBO stanovena. V různých studiích, při vyšetření malých počtů kontrolních klinicky zdravých osob, byly nálezy kompatibilní se SIBO zjištěny v 2,5–22 % [42,71,72,94–96,109,133].

U jednotlivých chorobných stavů jsou literární údaje o prevalenci různé. Např. u osob splňujících diagnostická kritéria dráždivého tračnicku je prevalence SIBO 30–85 % [33,71,72,

76,94]. U pacientů s celiakií neodpovídajících na bezlepkovou dietu je prevalence SIBO až 50 % [106]. U jaterní cirhózy byl SIBO diagnostikován u více než 50 % nemocných [86,108]. U sklerodermie (systémové sklerózy) byl SIBO zjištěn u 55 % pacientů [90]. U malé skupiny starých osob (70–94 let) s laktózovou malabsorpcí byl SIBO doložen u 90 % vyšetřených [2]. V zajímavé studii mezi morbidně obézními asymptotickými osobami byl SIBO zjištěn u 17 % (ve srovnání s 2,5 % neobézních kontrol) [109].

## ETIOLOGIE

SIBO je spojen s celou řadou poruch a chorobných jednotek. Obecně se jedná o stavy spojené s narušením protektivních protibakteriálních mechanismů v žaludku a v tenkém střevě (achlorhydrie, exokrinní pankreatická insuficience, IgA deficit, variabilní imunodeficit, AIDS aj.), anatomické

abnormality (mnohočetné divertikly tenkého střeva, syndrom slepé kličky, striktury aj.), poruchy motility tenkého střeva (sklerodermie, diabetes mellitus, postiradiační enteritida aj.) a abnormální komunikace (ileocekální resekce, enterokolické píštěle aj.) [131]. U některých pacientů se uplatňuje více vlivů současně. „Etiologické“ a „predisponující“ faktory nelze striktně oddělovat.

V některých případech se jedná o začarovaný kruh: základní onemocnění je komplikováno bakteriálním přerůstáním, které přímo nebo zprostředkovaně (malabsorpce a/nebo karencním syndromem) základní onemocnění dále zhorší. Důležitým modifikujícím a zhoršujícím faktorem je proteino-energetická malnutrice [12].

Achlorydie (při chronické atrofické gastritidě) a/nebo dlouhodobá léčba inhibitory protonové pumpy může vyvolat bakteriální přerůstání v žaludku a v duodenu. Inhibitory protonové pumpy nejen zvyšují bakteriální kolonizaci duodena, ale urychlují také střevní tranzit [70].

Etiopatogeneze dráždivého tračnicku není dosud uspokojivě objasněna. Příznaky SIBO a symptomy dráždivého tračnicku se do značné míry překrývají. SIBO je u osob splňujících diagnostická kritéria dráždivého tračnicku častým nálezem (30–85 %) [71,93, 82]. Podle autorů bakteriální teorie je primární SIBO a dráždivý tračník je sekundárním syndromem. U části nemocných vzniku dráždivého tračnicku předchází infekční gastroenteritida (postdysenteric bowel disturbance) [116], analýza mikrobiálního genomu zjistila rozdílná fekální mikrobiota zdravých osob a pacientů s dráždivým tračnickem (např. fylotypy *Coprococcus*, *Collinsella*, *Coprobacillus*) [48,52,81]. Podle zastánců opačné teorie naopak prvotní je dráždivý tračník (motorické poruchy, viscerální afferentní hypersenzitivita, psychosociální dysfunkce), u kterého dysmotilitní poruchy umožní vznik „sekundárního“ bakteriálního

přerůstání [37,48]. Třetí skupina autorů doporučuje u pacientů s identickými symptomy striktně odlišovat dráždivý tračník (podle těchto autorů musí být vodíkový dechový test s laktulózou negativní) a SIBO (pak se nejedná o dráždivý tračník, přestože jsou splněna diagnostická kritéria) [29]. A konečně poslední skupinu představuje názor, že SIBO u dráždivého tračnicku nehraje žádnou významnější etiopatogenetickou roli [98].

Pimentel et al [94] zjistili u 93/111 (84 %) pacientů s dráždivým tračnickem abnormální laktulózový dechový test. Úspěšná léčba SIBO neomycinem (u 35 % pacientů) byla spojena s ústupem subjektivních symptomů nemocných. V této studii bylo ještě jedno velmi zajímavé pozorování: podskupina osob s metanogenním fenotypem byla 100% spojena s obstipací (constipation-predominant irritable bowel syndrome). V jiné studii produkce metanu prakticky nikdy nebyla zjištěna u dráždivého tračnicku s průjmy a u Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy s průjmy [95]. Asociaci metanogenního fenotypu a zácpy zjistili i další autoři [42].

Studie s dráždivým tračnickem je třeba interpretovat s vědomím odlišné české a mezinárodní terminologie. Česká terminologie nepoužívá termín „dráždivý tračník se zácpou“ (constipation-predominant irritable bowel syndrome), ale termín „spastická zácpa“. Současná mezinárodní klasifikace nepoužívá termín kvasná enteropatie a nezohledňuje patofyziologický přístup k funkčním gastrointestinálním poruchám [77–79].

Pimentel et al [96] zjistili, že 42/42 (100 %) pacientů s fibromyalgií mělo abnormální laktulózový vodíkový test, což bylo signifikantně významně více než u pacientů s dráždivým tračnickem (93/111; 84 %) a u kontrolních klinicky zdravých osob (3/15; 20 %). Pacienti s fibromyalgií měli vyšší hydrogenní profil, který koreloval se somatickými bolestmi [96].

U Crohnovy choroby je bakteriální přerůstání častým nálezem [12,131]. Castiglione et al [16] zjistili SIBO u 13/57 (23 %) nemocných, a to častěji u operovaných (30 %) než neoperovaných (18 %).

SIBO je zjišťována u celiakie v širokém rozmezí 9–55 % nemocných [41,60,106,128], zejména pak u těch, kteří nedostatečně odpovídají na bezlepkovou dietu a/nebo mají laktóзовou intoleranci [41,60].

Zajímavou studii publikovali Tursi et al [129]. Vyšetřovali bakteriální střevní přerůstání v tenkém střevě u pacientů s akutní divertikulitidou tračnicku. Tenkostřevní bakteriální přerůstání bylo zjištěno u 53/90 (59 %) nemocných. Autoři se domnívají, že primárním mechanismem je pomalý tranzit tlustým střevem a stáza stolice. Následně dochází k dysmikrobii v tračnicku s metabolickými změnami a indukci zánětu. Reverzní peristaltika usnadní kolonizaci tenkého střeva bakteriemi z tračnicku. SIBO zhoršuje příznaky akutní divertikulitidy, prodlužuje průběh onemocnění a může být samostatným rizikovým faktorem pro budoucí recidivy akutní divertikulitidy. Rifaximin se ukázal být účinným lékem jak akutní divertikulitidy tračnicku, tak i SIBO těchto pacientů [129].

Anatomické abnormality vedou pravidelně k SIBO. Může se jednat o entero-enterální nebo entero-kolické píštěle, striktury, objemné mnohočetné divertikly tenkého střeva, slepé kličky, ale i důsledky bariatrické chirurgie [61,75].

U dětí se syndromem krátkého střeva po rozsáhlých střevních resekcích představuje SIBO samostatný negativní faktor v adaptaci střeva. Prodlužuje závislost na parenterální výživě, zhoršuje malabsorpce a hepatopatii spojenou se syndromem krátkého střeva [14,19,27,85]. SIBO může vést k intestinálnímu selhání [136].

Chronická pankreatitida je bakteriálním přerůstáním komplikována ve 30–40 % případů [127,131]. Uplat-

ňuje se pravděpodobně více faktorů současně: exokrinní pankreatická insuficience (chybí antibakteriální efekt proteolytických fermentů a v lumen je abnormální trávenina), dysmotilitní změny, analgetika a u části pacientů zvýšená konzumace alkoholu. S rizikem bakteriálního přerůstání je spojena také cystická fibróza. Fridge et al [36] diagnostikovali SIBO u 14/25 (56 %) nemocných s cystickou fibrózou. Předchozí léčba azitromycinem byla samostatným rizikovým faktorem.

Wigg et al [133] zjistili u pacientů s nealkoholickou steatohepatitidou (NASH) vyšší prevalenci SIBO (11/22; 50 %) ve srovnání s kontrolními osobami (5/23; 22 %). Vyšší hodnoty xyloso-laktulózy testu u pacientů s NASH korelovaly s vyššími sérovými hodnotami TNF-alfa, nebyly však spojeny se zvýšenou střevní propustností ani se zvýšenými hodnotami sérového endotoxinu [133]. V jiné studii NASH byl SIBO diagnostikován u 6/12 nemocných (50 %) a pouze u 1/11 (9 %) kontrolní osoby. Podání ciprofloxacinu suprimovalo bakteriální přerůstání, zvýšilo sérový inzulin a snížilo endogenní produkci etanolu, ale neovlivnilo sérový acetylovaný grelin (který měl zhruba poloviční hodnoty ve srovnání s kontrolami). Dysregulace sekrece grelinu by mohla být zodpovědná za SIBO a endogenní produkci etanolu [110]. V experimentálním modelu NASH u potkana byl zjištěn zpomalený střevní tranzit a větší množství koliformních bakterií (*Escherichia coli*) v tenkém střevě. Léčba gentamycinem urychlovala střevní tranzit a zmírňovala tíži jaterního postižení pokusných zvířat [134].

Portální hypertenze provázející jaterní cirhózu významně mění intraluminální milieu střeva. Jaterní cirhóza je samostatným predisponujícím faktorem SIBO, spolupodílí se pravděpodobně také dysmotilitní poruchy tenkého střeva, zejména zpomalený tranzit u pokročilých forem jaterního

onemocnění (Child-Pugh C) [46,74]. U jaterní cirhózy byl SIBO diagnostikován u 50–60 % nemocných [8,86]. SIBO je rizikovým faktorem také pro vznik spontánní bakteriální peritonitidy [62,65,66,108]. Úloha SIBO v patogenezi spontánní bakteriální peritonitidy není beze zbytku objasněna [108]. U cirhotiků byl SIBO zjištěn častěji (14/20; 70 %) u pacientů se spontánní bakteriální peritonitidou v anamnéze než u nemocných, kteří ji neprodělali (4/20; 20 %) [46]. V jiné studii však vztah SIBO a spontánní bakteriální peritonitidy potvrzen nebyl [8], SIBO spíše koreloval se systémovou endotoxemií [7]. V diagnostice SIBO je třeba mít na paměti, že u jaterní cirhózy vodíkový dechový test s glukózou jen málo koreluje s mikrobiologickou analýzou jejunálního aspirátu (senzitivita 27–52 %; specifická 36–80 %) [6].

SIBO byl popsán u řady dalších stavů, např. renální insuficience, alkoholizmu, u benigní lymfoidní hyperplasie ilea, lymfoproliferativních onemocnění (lymfomy, chronická lymfatická leukemie), sklerodermie, endokrinních nemocí (akromegalie, hypotyreóza), rosacey, intestinální pseudo-obstrukce a u některých neurologických chorob (myotonie, svalové dystrofie, Parkinsonova choroba aj.) [89,90,102,107,115,131]. Prevalence SIBO stoupá s věkem (~ 50% u osob starších 75 let) [28].

### MIKROBIOLOGIE, PATOGENEZE, PATOFYZIOLOGIE A PATOLOGIE

V jejunu zdravého dospělého člověka jsou zastoupeny laktobacily, enterokoky, gram-pozitivní aerobní bakterie a fakultativní anaerobionti v celkovém počtu do  $10^4$  bakterií/ml jejunálního obsahu. Koliformní bakterie zpravidla nepřesahují  $10^3$  mikroorganismů/ml. Bakteroidy (dominantní bakterie v tračníku) jsou v jejunu nacházeny zřídka. V ileu narůstá jak počet bakterií, tak i zastoupení koliformních mikrobů. V terminálním ileu může být

koncentrace až  $10^9$  bakterií/ml [131, 135].

Normální bakteriální osídlení tenkého střeva má řadu pozitivních vlivů na funkci střeva. Ty je možno identifikovat přímo nebo odvozovat ze studií s bezmikrobními zvířaty. U bezmikrobních zvířat jsou klky tenkého střeva nižší a nepravidelné, krypty jsou zkrácené, buňky epitelu mají kubický vzhled (místo cylindrického), regenerační schopnost sliznice tenkého střeva je snížena, lymfatická tkáň Peyerových plaků je redukována, bývají pozorovány odchylky ve vstřebávání sacharidů a oligopeptidů. Po bakteriálním osídlení původně bezmikrobních zvířat se tyto odchylky rychle normalizují [131]. Bakteriální flóra gastrointestinálního traktu je důležitým faktorem pro zachování integrity a funkce trávicího ústrojí člověka. Podílí se na obraně makroorganismu proti patogenním mikroorganismům, stimuluje imunitní systém, ovlivňuje metabolickou a trofickou funkci sliznice, syntetizuje některé vitaminy a nutrienty, ovlivňuje sensorické a motorické funkce střeva. Bakteriální střevní flóru ovlivňuje celá řada faktorů, především množství a složení potravy, dále léky, životní (a geografické) prostředí, alkohol a pravděpodobně i další vlivy (životní styl, psychosomatický stres aj.) [4,40, 131].

K bakteriálnímu přerůstání v žaludku a/nebo v tenkém střevě může dojít tehdy, když je narušen některý z přirozených ochranných mechanismů makroorganismu. Hlavními obrannými mechanismy jsou kyselina chlorovodíková a žluč (pro žaludek a duodenum), antegrádní peristaltika a dále v jejunu a ileu proteolytické enzymy, hlen, funkční imunitní systém (včetně sekrece IgA do střevního lumina) a intaktní ileo-cekální chlopeč. Ze všech případů spojených se SIBO (podrobněji jsou uvedeny níže) 90 % tvoří poruchy střevní motility různé etiologie a chronická pankreatitida [73].

SIBO u většiny pacientů pravděpodobně nezpůsobuje jeden bakteriální kmen nebo jedna skupina (čeleď nebo rod) bakterií. Obecně je možno říci, že se jedná o expanzi bakterií tračnicku do tenkého střeva. Méně často se jedná o kvantitativní nárůst bakterií vyskytujících se v tenkém střevě normálně v menším množství. Bouhnik et al [10] vyšetřovali jejunální aspiráty u 63 pacientů s průjmy a/nebo malabsorpcí. Diagnostická kritéria SIBO splnilo 55 nemocných (87 %). Autoři identifikovali 141 mikroaerofilních kmenů (*Streptococcus* 60 %, *Escherichia coli* 36 %, *Staphylococcus* 13 %, *Klebsiella* 11 % a další) a 117 kmenů anaerobních bakterií (*Bacteroides* 39 %, *Lactobacillus* 25 %, *Clostridium* 20 % a další) [10].

SIBO může být provázen jak malabsorpcí, tak i malabsorpcí. Bakterie mohou při SIBO významně interferovat s absorpčními a metabolickými pochody makroorganismu. V důsledku poškození kartáčového lemu enterocytů může být snížena aktivita disacharidáz. Pokud bakterie současně fermentují sorbitol, fruktózu a laktózu, může výsledkem být malabsorpce sacharidů. Poškození sliznice tenkého střeva může mít za následek zvýšenou střevní propustnost a/nebo exsudativní enteropatii (protein-losing enteropathy). Deficit vitamínu B12 vzniká v důsledku spotřebování tohoto vitamínu anaerobními bakteriemi. Bakterie využívají také bílkoviny ve střevním luminu, což může vést k proteinové karenci pro makroorganismus a k nadprodukcí amoniaku střevními bakteriemi. Dekonjugace žlučových kyselin může vést k malabsorpci tuků a vitamínů rozpustných v tucích. Zvýšeně tvořená kyselina lithocholová je špatně vstřebatelná a je enterotoxická [40, 83,131].

Bakterie při SIBO produkují řadu toxinů, které mohou mít překvapivé systémové účinky. Může se jednat o fenol, kresol, nadprodukcí amoniaku, D-laktát, endogenní etanol, bakte-

riální peptidoglykany a další. SIBO bývá spojen se zvýšenými hodnotami endotoxinu, bakteriální působky stimulují produkci (pro)zánětlivých cytokinů [21,131].

SIBO má negativní vliv nejen na funkci, ale i na strukturu tenkého střeva. Pravidelně jsou nacházeny mikroskopické zánětlivé změny (především lamina propria) a vilózní atrofie (která musí být odlišena od celiakie). U části pacientů jsou změny patrné také makroskopicky. Hoog et al [45] našli při kapslové endoskopii slizniční změny (mucosal breaks – eroze a/nebo ulcerace) u 16/18 (89 %) nemocných s chronickými myopatickými nebo neuropatickými poruchami tenkostřevní motility.

U části pacientů se syndromem krátkého střeva může mít bakteriální přerůstání do určité míry paradoxně příznivý efekt pro makroorganismus. Bakterie mohou částečně degradovat sacharidy, a vytvářet tak snáze využitelné energetické substráty [131].

### KLINICKÉ PROJEVY

Klinický obraz SIBO je vyjádřen v různé intenzitě podle tíže postižení a většinou je modifikován základním onemocněním. SIBO může probíhat asymptoticky nebo klinicky imponovat jako dráždivý tračník s nespecifickými příznaky (plynatost, flatulence, abdominální diskomfort, průjmy, bolesti břicha). V těžších případech může být vyjádřen malabsorpční syndrom (hubnutí, steatorea, malnutrice), jaterní leze, kožní projevy (rosacea), artralgie nebo různě vyjádřený karencní syndrom (anémie, tetanie při hypokalcemii indukované deficitem vitamínu D, metabolická kostní nemoc, neuropatie při dlouhodobém deficitu vitamínu B12, porušená bariérová funkce střeva aj.) [30,40,131]. Anémie je většinou makrocytární (z deficitu vitamínu B12), může být i mikrocytární (při poruše vstřebávání železa nebo okultních krevních ztrátách do gastrointestinálního traktu) nebo normocytární (anémie chro-

nického onemocnění). Sérové foláty a vitamin K jsou zpravidla normální, nebo dokonce zvýšené v důsledku zvýšené bakteriální produkce [40]. Pokud se objeví otoky dolních končetin, jsou zpravidla smíšené etiologie (anémie, malnutrice, hypoproteinemie, deficit vitamínu B12).

D-laktátová acidóza je další závažnou metabolickou komplikací syndromu krátkého střeva (u osob s intaktním tračnickem), jedná se o bakteriální přerůstání laktobacilů. Nevstřebané sacharidy, které se dostanou z tenkého do tlustého střeva, mohou laktobacily fermentovat na D-izomer kyseliny mléčné, který není lidský organismus schopen metabolizovat. D-laktát je následně ze střeva vstřebáván, jeho chronicky vyšší sérové koncentrace jsou pravidlem, většina pacientů však zůstává asymptotická. V klinicky vyjádřených případech je D-laktátová acidóza spojena se zmateností, mozečkovou ataxií a setřelou řečí. V léčbě je třeba korigovat metabolickou acidózu, podat perorálně antibiotika (metronidazol, rifaximin). V prevenci stavu je důležité v perorálním příjmu omezit jednoduché cukry, polysacharidy podávat v menším množství, spolu s vyšším přívodem lipidů [14,105].

### DIAGNOSTIKA

Na SIBO je třeba pomýšlet vždy u pacientů se souborem nespecifických dyspeptických příznaků (plynatost, diskomfort, průjem, bolest), při poruchách motility a/nebo pasáže tenkého střeva, anatomických abnormalit tenkého střeva a u všech malasimilačních stavů.

Nález při fyzikálním vyšetření je většinou nespecifický nebo modifikován základním onemocněním. Břicho může být meteoristicky vzedmuté, může být přítomna tenkostřevní klapotáž. Dalšími nálezy může být latentní tetanie, polyneuropatie (z deficitu vitamínu B12), kožní projevy (rosacea). Epizodické delirantní stavy

s ataxií mohou být projevem D-laktátové acidózy.

V laboratorních nálezech zpravidla bývá anémie, nízké hodnoty vitamínu B12 a laboratorní známky malnutrice (lymfopenie, nízký sérový prealbumin a transferin). Foláty a sérová koncentrace vitamínu K jsou většinou normální, nebo dokonce zvýšené (v důsledku bakteriální syntézy) [40].

Za zlatý standard pro diagnostiku SIBO se stále považuje vyšetření jejunálního aspirátu. Ten je možno získat pomocí speciální sondy zavedené do jejuny nosem nebo při enteroskopii. V dnešní době jsou již komerčně dostupné aspirační katétry se systémem spirálních otvorů bránícím sekundární kontaminaci aspirátu. Mikrobiologické vyšetření aspirátu klade vysoké nároky na mikrobiologickou laboratoř (určení kvantitativní proporce anaerobiů) a má řadu úskalí, především nízkou reprodukovatelnost a přítomnost nekultivovatelných bakterií. Distribuce bakteriálního přerůstání může být nerovnoměrná, takže ho jednorázové vyšetření nemusí zachytit. Může být také lokalizováno v místě, které je relativně obtížně dostupné pro aspiraci (např. slepá klička) [40,131].

Vodíkové a metanové dechové testy jsou v současné době hlavní diagnostickou metodou SIBO [39]. Princip a metodika těchto dechových testů byly nedávno podrobně popsány v jiných publikacích [11,39,43,56,58,59,130]. V lidském organismu jsou veškerý vodík a metan tvořeny výhradně střevními bakteriemi, a to u zdravého člověka v tračniku a v případě SIBO také v tenkém střevě. Zhruba 80 % vodíku a metanu je vyloučeno flatem a asi 20 % plicemi vydechovaným vzduchem, kde je možno je stanovit. Pro diagnózu SIBO se dechový test provádí buď po perorálním podání glukózy, nebo laktulózy. Po podání glukózy dochází k časnému vzestupu vodíku a/nebo metanu ve vydechovaném (single early peak)

v důsledku fermentace glukózy bakteriemi v tenkém střevě. Při laktulózovém testu se u SIBO objeví dva vrcholy – první díky metabolické aktivitě bakterií v tenkém střevě, druhý po dosažení laktulózy tračniku. Vodíkové a metanové testy dosud nebyly standardizovány, různé protokoly se liší dávkou (a koncentrací) testovacího substrátu, délkou testů, intervaly sběru vzorků dechu a cut-off hodnotami (bazální a vrcholové). Podle většiny autorů je cut-off hodnota vrcholu vodíku a/nebo metanu u pozitivního dechového testu po glukóze 10–12 ppm (parts per million), při bazálních hodnotách 0–4 ppm [43,87]. Laktulózový test hodnotíme jako pozitivní, když zachytíme bifázický průběh nebo když získáme obraz časného plateau hodnot vodíku se vzestupem o 20 ppm (a případným vzestupem metanu zejména v oblasti druhého vrcholu křivky) [58].

Podle většiny autorů je pro diagnostiku SIBO přesnější vodíkový dechový test po podání glukózy než po podání laktulózy [22,39,54,103,120]. Po podání glukózy je senzitivita 62,5 % a specificita 82 % (diagnostická přesnost 72 %), po podání laktulózy 52 a 86 % (diagnostická přesnost 55 %) [87]. Při dechovém testu může být ve vydechovaném vzduchu pouze vodík, nebo současně vodík a metan, nebo pouze metan. Proto je důležité stanovit při dechovém testu vždy oba plyny současně. Vedle své neinvazivity mají vodíkové a metanové testy i další výhody – žádnou toxicitu, nízkou cenu substrátů a relativně snadnou dostupnost.

Vodíkové a metanové testy mají svá úskalí, s možností falešně negativních i falešně pozitivních výsledků, ale mohou mít problémy i v interpretaci nálezů. Velmi rychlé vstřebání podané glukózy v proximálním jejunu může způsobit falešně negativní výsledek. Při bakteriálním přerůstání v distálním ileu může být obtížné odlišit peak z ilea od normálního

vrcholu poté, co substrát dosáhl céka. U syndromu krátkého střeva (se zachovalým tlustým střevem) může substrát rychle dosáhnout tračniku a způsobit falešně pozitivní výsledky. Při nízkém zastoupení anaerobiů může být dechový test falešně negativní [53,58,87,103,104,131]. Pokud by byl při laktulózovém testu zachycen pouze první vrchol vzestupu vodíku a chybí druhý vrchol pro vodík a metan, mohlo by se jednat o kombinaci bakteriálního přerůstání v tenkém střevě a kvasnou kolopatii [58]. U závažných plicních chorob se nálezy obtížně interpretují. Při vysoké koncentraci vodíku a nízké koncentraci metanu ve vydechovaném vzduchu je přesnost stanovení metanu snížena [43].

V literatuře se uvádí, že vodík a metan jsou u člověka produkovány hydrogenními a metanogenními bakteriemi [1,39,43,47], autoři však zpravidla nespecifikují, o které bakterie se konkrétně jedná. Hlavními střevními plyny jsou vodík, metan, oxid uhličitý, dusík a kyslík (dohromady tvoří 99 % objemu). Vodík je produkován ve střevním luminu bakteriemi při fermentaci sacharidů. Paralelně je vodík střevními bakteriemi spotřebováván k syntéze metanu, acetátu a sirovodíku. Metan v lidském organismu vzniká výhradně bakteriální syntézou ve střevě [121–125], ze čtyř mol vodíku a jednoho mol oxidu uhličitého vzniká jeden mol metanu a voda (čímž se snižuje objem střevních plynů) [1,57]. Otázka hlavních producentů metanu ve střevě není definitivně dořešena. *Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmanae* a další *Methanobacteriales* jsou schopny metan syntetizovat a někteří autoři považují methanobrevibaktera za hlavního producenta metanu ve střevě člověka [1,111,112]. Nebylo však doloženo, že by u metanogenního fenotypu byly metanogenní *Archea* (*Methanobrevibacter* aj.) většinovým bakteriálním rodem ve střevě člověka.

Předpoklad, že by koliformní bakterie mohly syntetizovat metan [13], nebyl pozdější studií potvrzen. McKay et al [80] zjistili, že řada anaerobiů (*Bacteroides*, *Clostridium* aj.) produkuje vodík, ale jen zřídka metan. Vodík produkují také *Enterobacteriaceae* [13,32].

U dospělých bělochů pouze asi 30–50 % osob produkuje metan, zatímco vodík produkuje 90–98 % jedinců [43]. Je zajímavé, že u člověka odpověď na podanou laktulózu souvisí s výdejem vodíku dechem. Většina osob s laktózovou malabsorpcí, která neprodukuje vodík, začne po zátěži laktózou vytvářet místo vodíku metan [18]. Žluč ve střevním luminu je významným inhibitorem metanogeneze [31]. Podle některých autorů je metanogenní fenotyp spojen s tendencí k zácpě [42,94] a vyšší produkce metanu byla zjištěna u kolorektálního karcinomu a adenomů [97]. Obecně však platí shoda, že zácpa není rizikovým faktorem pro vznik kolorektálního karcinomu.

Vodíkové a metanové testy je možno kombinovat se současně provedeným dechovým testem s D-xylózou [44,126]. Tato kombinace zvyšuje senzitivitu neinvazivní diagnostiky SIBO [44,120]. Další alternativou je cholyl-13C-glycin-hydrolázový dechový test [44]. Berthold et al [9] nedávno navrhli dechový test s 13C-laktózo-ureidem. Tento test má 100% specifitu (predikovat pozitivní kultivaci u SIBO), ale nižší senzitivitu (66 %).

Byla navržena řada dalších diagnostických testů SIBO, z invazivních např. stanovení mastných kyselin s krátkým řetězcem v jejunálním aspirátu [20], z neinvazivních to jsou např. sérové nekonjugované žlučové kyseliny, kyselina p-aminobenzoová v moči (po podání colil-PABA) nebo močový indikan [55]. Širšího klinického uplatnění však dosud tyto testy nedosáhly. U SIBO může docházet k endogenní syntéze etanolu, za kte-

rou jsou pravděpodobně zodpovědné *Candida albicans* a *Saccharomyces cerevisiae*. Etanol je možno stanovit v krvi. Po úspěšné antibiotické léčbě SIBO etanol z krve vymizí [118]. Jako diagnostický test se toto vyšetření neuplatňuje.

Při nemožnosti provést žádný diagnostický test (při jejich nedostupnosti pro konkrétní pracoviště), při důvodném podezření na SIBO je možno výjimečně zvážit empirický diagnostický test rifaximinem (na 7–10 dní). Rychlý ústup symptomů možnost SIBO podporuje, není však jeho důkazem.

Na druhou stranu, průkaz SIBO není 100% důkazem příčinného vztahu bakteriálního přerůstání a klinických příznaků (nebo abnormálních laboratorních nálezů). U části pacientů se SIBO dojde k sekundárním zánětlivým změnám nejen tenkého, ale i tlustého střeva jako reakce na vstřebané bakteriální antigeny. Zánětlivé změny mohou působit samostatnou symptomatologií [131]. Úspěšná terapie kyselinou 5-aminosalicylovou a glukokortikoidy [132] tuto teorii podporuje.

#### DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diagnostika a diferenciální diagnostika SIBO je obtížná, pokud se na tuto možnost nemyslí. Odlišit je třeba funkční trávicí poruchy bez bakteriálního přerůstání a chronické infekce gastrointestinálního traktu (např. lambliózu). Samostatnou problematiku tvoří dráždivý tračník (viz výše). Esposito et al navrhli k diferenciální diagnostice dráždivého tračníku a SIBO využívat laktulózy dechový test [29]. Parodi et al [88] navrhli odlišovat osoby splňující diagnostická kritéria dráždivého tračníku (IBS-like symptoms) od funkční plynatosti (functional bloating). První skupina v případě průkazu SIBO profituje z antibiotické terapie, zatímco druhá skupina nikoliv.

Na možnost SIBO je třeba pomýšlet v případech nejasného zhoršování klinického stavu u pacientů s Crohno-

vou chorobou, chronickou pankreatitidou nebo sklerodermií. Bakteriální přerůstání je třeba zvažovat u celiakie neodpovídající na adekvátní léčbu bezlepkovou dietou. SIBO je standardním bodem diferenciální diagnostiky malasimilačního syndromu a syndromu krátkého střeva.

#### PRINCIPY LÉČBY

K dispozici není žádná optimální léčba SIBO. Terapie by měla být komplexní (postihující všechny aspekty vzniku, projevů a komplikací) a musí být přisně individualizována.

Rozhodující je léčba základního onemocnění všude tam, kde je možná. Nutriční podpora je zásadně důležitá u SIBO spojeného s malnutricí, hubnutím a deficitem mikronutrientů. Zpravidla je zvolena individualizovaná dieta, enterální výživa nazojejunální sondou nebo perorální nutriční podpora formou sippingu polymerními přípravky. V řadě případů je třeba vyřadit laktózu, omezit jednoduché cukry, zvýšit energetické krytí tuky a podávat mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem (MCT oleje).

Antibiotická léčba by měla postihnout selektivně ty bakteriální kmeny, které SIBO způsobily. Volba antibiotika by se měla řídit testováním citlivosti na antibiotika. To je však v klinické praxi obtížně realizovatelné, zpravidla je zjištěno více bakterií současně (s rozdílnou antibiotickou citlivostí). Stran volby antibiotika, dávkování a délky podávání nepanuje všeobecná jednota. Obecně, dlouhodobá empirická terapie širokospektrými antibiotiky není optimálním řešením, protože je spojena s řadou problémů (intolerance pacientem, dysmikrobie v tračníku, průjmy, *Clostridium difficile*, bakteriální rezistence, finanční náklady) [40]. Tetracyklin byl po dlouhou dobu považován za lék volby. Di Stefano et al [23] podávali pacientům se SIBO tetracyklin sedm dní (1 000 mg/den) a normalizaci vodíkového testu spolu s ústupem potíží dosáhli pouze u 3/11

(27 %) nemocných [23]. Postupně byla zkoušena řada dalších antibiotik, většinou u malých skupin nemocných. Attar et al [3] u deseti pacientů podávali nejprve placebo a pak postupně v různém pořadí vždy na sedm dní norfloxacin (800 mg/den), amoxicilin s kyselinou klavulanovou (1 500 mg/den) a *Saccharomyces boulardii* (1 500 mg/den). Norfloxacin a amoxicilin s kyselinou klavulanovou vedly k signifikantnímu snížení frekvence průjmů ve srovnání s placebem (u 9/10, resp. 6/10 osob), ale vodíkový dechový test se normalizoval pouze u tří a pěti nemocných [3]. Castiglione et al [17] u Crohnovy choroby dosáhli po deseti dnech terapie normalizace vodíkového dechového testu u 13/15 (87 %) léčených metronidazolem (750 mg/den) a u 14/14 (100 %) léčených ciprofloxacinem (1 000 mg/den). Di Stefano et al [24] 21 nemocným se syndromem slepé kličky rozdělených do tří skupin podávali: 1) rifaximin následovaný metronidazolem, nebo 2) dvě kúry metronidazolu, nebo 3) dvě kúry rifaximinu. Obě antibiotika byla účinná, metronidazol více redukoval vodíkový dechový test i obtíže nemocných. V jiné studii byl v léčbě SIBO rifaximin účinnější než metronidazol (63 vs 44 %) [69]. Limitací všech těchto studií kromě malého počtu pacientů je i absence dlouhodobého sledování nemocných. Pimentel et al [94] podávali neomycin nebo placebo 111 osobám s dráždivým tračníkem (84 % z nich mělo abnormální laktulózový dechový test). Neomycin zlepšil symptomy i dechový test u 35 % pacientů ve srovnání s 11 % v placebové skupině [94]. Z dalších perorálních antibiotik byly zkoušeny například cefalexin, trimetoprim, levofloxacin nebo gentamycin [131].

Největší zkušenosti jsou v současné době s léčbou SIBO pomocí rifaximinu [25,37,67,91,92,101,113]. Rifaximin je semisyntetické antibiotikum odvozené od rifamycinu. Po perorál-

ním podání se z gastrointestinálního traktu vstřebává méně než 0,1 % tohoto antibiotika. Rifaximin je baktericidní vůči gram-pozitivním i gram-negativním, aerobním i anaerobním bakteriím (bakteroidy, laktobacily, klostridia a další) [84]. Podle různých studií rifaximin zlepšil symptomy v 33–92 % a eradikuje SIBO až v 80 % [91,92]. Většina autorů doporučuje rifaximin podávat 7–10 dní, a to buď jednorázově, nebo cyklicky. Vyšší dávky (1 200 nebo 1 600 mg/den) jsou účinnější než dávky standardní (600 nebo 800 mg/den) [67,113]. Rifaximin je jediným antibiotikem, kterým je možno dosáhnout dlouhodobého příznivého klinického efektu u pacientů s dráždivým tračníkem se SIBO [37].

Prebiotika i probiotika mají řadu příznivých účinků na makroorganismus, posilují bariérovou funkci střeva, inhibují řadu patogenů, modulují zánětlivou odpověď střeva, ale redukuje také viscerální hypersenzitivitu [34,35,63,64,99,117]. V klinických studiích se zdají být účinnější v ovlivnění příznaků dráždivého tračníku ve srovnání s placebem [5,117]. Práce s léčebným podáním probiotik v terapii SIBO (mimo dráždivý tračník) [117] jsou ojedinělé [38,114,119] a prozatím je nelze paušálně doporučit [100]. U stavů spojených s rizikem D-laktázové acidózy jsou probiotika na bázi laktobacila kontraindikována.

Prokinetika se zdají být logickým léčebným krokem u SIBO v důsledku dysmotilitních změn. V různých studiích se zkoušely metoklopramid, cisaprid (který byl později stažen z trhu), domperidon, erytromycin, tegaserod a oktreetid. Je však jen málo dokladů, že by tato léčba byla účinná [26,131]. Jako doplňkovou terapii u recidivujících případů SIBO je možno aplikovat periodické laváže tenkého střeva (např. polyetylen glykolem) [131].

Chirurgickou léčbu je třeba zvážovat vždy, když je možno korigovat anatomické abnormality (entero-kolické píštěle, syndrom slepé kličky aj.).

V netransplantační chirurgické léčbě syndromu krátkého střeva se na specializovaných pracovištích provádí intervence zlepšující střevní motilitu (STEP – Serial Transverse Entero Plasty) nebo zvětšující povrch střeva (vytvoření „neo-mukózy“, sekvenční prodloužení střeva) [49].

## PROGNÓZA

Prognóza je dána především základním onemocněním, které k SIBO vedlo. Všeobecně je považována za závažnou. Jak již bylo uvedeno, SIBO může vést k intestinálnímu selhání [136]. U sklerodermie s gastrointestinálním postižením (SIBO, intestinální pseudo-obstrukce, malnutrice) je úhrnná pětiletá letalita vyšší než 50 % [26].

Rekurence SIBO po úspěšné antibiotické léčbě je vysoká. Lauritano et al [68] zjistili za devět měsíců po úspěšné antibiotické léčbě rifaximinem rekurenci SIBO u 44 % (35/80) pacientů. Kromě základního onemocnění byly samostatnými faktory zvyšujícími riziko rekurence SIBO vyšší věk (OR 1,1), apendektomie v anamnéze (OR 5,9) a dlouhodobá léčba inhibitory protonové pumpy (OR 3,5) [68].

## ZÁVĚRY

- Syndrom bakteriálního přerůstání je charakterizován zvýšeným počtem a/nebo abnormálním druhem bakterií v tenkém střevě.
- SIBO představuje obtížnou kapitolu současné gastroenterologie.
- Klinické projevy mohou mít nespecifické (plynatost, dyspepsie, abdominální diskomfort), SIBO však může vést k závažné malabsorpci, těžké malnutrici a karencním syndromům.
- Pro diagnostiku SIBO se v klinické praxi nejčastěji využívají vodíkový a metanový dechový test po perorální podání glukózy nebo laktulózy.
- Léčba musí být komplexní, zahrnovat terapii základního onemocnění, nutriční podporu a lokálně působící antibiotika.

- Prognóza je zpravidla závažná, je dána základním onemocněním, které k SIBO vedlo.

Práce vznikla v rámci řešení výzkumného záměru MZO 00179906 a grantu GAČR 305/08/0535.

#### Literatura/References

1. Abraczinskas D, Goldfinger SE. Intestinal gas and bloating. UpToDate [online], vol 17.2. Wellesley 2009. Available from: <<http://www.uptodate.com>>.
2. Almeida JA, Kim R, Stoita A et al. Lactose malabsorption in the elderly: role of small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(2): 146–154.
3. Attar A, Flourié B, Rambaud JC et al. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial. *Gastroenterology* 1999; 117(4): 794–797.
4. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G et al. Interaction between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(11): 2560–2568.
5. Barbara G, Stanghellini V, Cremon C et al. Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale and clinical evidence for their use. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (Suppl 3): S214–S217.
6. Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B et al. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver: poor performance of the glucose breath hydrogen test. *J Hepatol* 2000; 33(3): 382–386.
7. Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9): 2364–2370.
8. Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(10): 2962–2967.
9. Berthold HK, Schober P, Scheurlen C et al. Use of the lactose-<sup>13</sup>C-ureide breath test for diagnosis of small bowel bacterial overgrowth: comparison to the glucose hydrogen breath test. *J Gastroenterol* 2009. Epub ahead of print.
10. Bouhnik Y, Alain S, Attar A et al. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(5): 1327–1331.
11. Braden B. Methods and functions: Breath tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23(3): 337–352.
12. Bureš J. Malnutrice u Crohnovy choroby. In: J Bureš a kol. *Gastroenterologie* 2006. Collectio novissima. Praha: Triton 2006: 239–253.
13. Bureš J, Cyrany J, Lesná J et al. Hydrogen breath tests: hydrogenic and methanogenic bacteria are common Enterobacteriaceae strains. *Gut* 2008; 57 (Suppl 2): A223.
14. Bureš J, Kopáčková M, Rejchrt S. Syndrom krátkého střeva u dospělých. *Postgrad Med* 2007; 9(8): 880–886.
15. Camp JG, Kanther M, Semova I et al. Patterns and scales in gastrointestinal microbial ecology. *Gastroenterology* 2009; 136(6): 1989–2002.
16. Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A et al. Orocecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31(1): 63–66.
17. Castiglione F, Rispo A, Di Girolamo E et al. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(11–12): 1107–1112.
18. Cloarec D, Bornet F, Gouilloud S et al. Breath hydrogen response to lactulose in healthy subjects: relationship to methane producing status. *Gut* 1990; 31(3): 300–304.
19. Cole CR, Ziegler TR. Small bowel bacterial overgrowth: a negative factor in gut adaptation in pediatric SBS. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9(6): 456–462.
20. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology* 1990; 98(2): 302–309.
21. Dibaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(1): 11–20.
22. Di Stefano M, Certo M, Colecchia A et al. H<sub>2</sub>-breath tests: methodological audits in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 (Suppl 1): 8–13.
23. Di Stefano M, Malservisi S, Veneto G et al. Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(5): 551–556.
24. Di Stefano M, Miceli E, Missanelli A et al. Absorbable vs. non-absorbable antibiotics in the treatment of small intestine bacterial overgrowth in patients with blind-loop syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(8): 985–992.
25. Di Stefano M, Strocchi A, Malservisi S et al. Non-absorbable antibiotics for managing intestinal gas production and gas-related symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(8): 1001–1008.
26. Domsic R, Fasanella K, Bielefeldt K. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Dig Dis Sci* 2008; 53(5): 1163–1174.
27. Duro D, Kamin D, Duggan C. Overview of pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47 (Suppl 1): S33–S36.
28. Elphick DA, Chew TS, Higham SE et al. Small bowel bacterial overgrowth in symptomatic older people: can it be diagnosed earlier? *Gerontology* 2005; 51(6): 396–401.



29. 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 non-absorbable antibiotics. *World J Gastroenterol* 2007; 13(45): 6016–6021.
30. Fan X, Sellin JH. Review article: small intestinal bacterial overgrowth, bile acid malabsorption and gluten intolerance as possible cause of chronic watery diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(10): 1069–1077.
31. Florin TH, Woods HJ. Inhibition of methanogenesis by human bile. *Gut* 1995; 37(3): 418–421.
32. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. 12th ed. St Louis: Mosby 2007.
33. 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. Epub ahead of print.
34. Frič P. Probiotika a prebiotika – renesance terapeutického principu. I. Teorie a experimentální doklady. *Postgrad Med* 2005; 7: 472–477.
35. Frič P. Probiotika, prebiotika a atopie. *Pediatr pro Prax* 2008; 9(1): 46–50.
36. Fridge JL, Conrad C, Gerson L et al. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44(2): 212–218.
37. Frizzera CL, Cash BD. Review article: the role of antibiotics vs. conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(11): 1271–1281.
38. Gabrielli M, Lauritano EC, Scarpellini E et al. *Bacillus clausii* as a treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(5): 1327–1328.
39. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G et al. Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 (Suppl 1): 1–49.
40. Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig Dis* 2007; 25(3): 237–240.
41. Ghoshal UC, Ghoshal U, Misra A et al. Partially responsive celiac disease resulting from small intestinal bacterial overgrowth and lactose intolerance. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 10.
42. Grover M, Kanazawa M, Palsson OS et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20(9): 998–1008.
43. Hamilton LH. *Breath Tests and Gastroenterology*. 2nd ed. Milwaukee: QuinTron Instruments 1998.
44. Hofmann AF. The evaluation of bacterial overgrowth in the small intestine: how, when and why. In: Perri F, Andriulli A (eds). *Clinical Application of Breath Tests in Gastroenterology and Hepatology*. Rome: International University Press 1998: 133–137.
45. Hoog CM, Lindberg G, Sjoqvist U. Findings in patients with chronic intestinal dysmotility investigated by capsule endoscopy. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 29.
46. Chang CS, Chen GH, Lien HC et al. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998; 28(5): 1187–1190.
47. Christl SU, Murgatroyd PR, Gibson GR et al. Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology* 1992; 102(4 Pt 1): 1269–1277.
48. Chun AB, Wald A. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *UpToDate* [online], vol 17.2. Wellesley 2009. Available from: <<http://www.uptodate.com>>.
49. Iyer K. Nontransplant surgery for short bowel syndrome. In: Buchan A (ed). *Clinical Nutrition in Gastrointestinal Disease*. Thorofare: Slack 2006: 367–373.
50. Juránková J, Lata J, Příbramská V et al. *Střevní mikroflóra. I. část – obecný přehled*. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(4): 150–160.
51. Juránková J, Lata J, Příbramská V et al. *Střevní mikroflóra. II. část – antibiotika, bakteriální přerůstání, bakteriální translokace*. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(1): 12–20.
52. 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(1): 24–33.
53. Kerckhoffs AP, Visser MR, Samson M et al. Critical evaluation of diagnosing bacterial overgrowth in the proximal small intestine. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(10): 1095–1102.
54. Kerlin P, Wong L. Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. *Gastroenterology* 1988; 95(4): 982–988.
55. Khoshini R, Dai SC, Lezcano et al. A systemic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008; 53(6): 1443–1454.
56. Kocna P. *Dechové testy – moderní neinvazivní diagnostika*. *Interní Med* 2006; 8(7/8): 336–341.
57. Koetse HA, Vonk RJ, Pasterkamp S et al. Variations in colonic H<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> production as a cause of inadequate diagnosis of carbohydrate maldigestion in breath tests. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(6): 607–611.
58. Kopáčová M et al. *Využití funkčních dechových testů v gastroenterologii*. Hradec Králové: Nucleus 2006.
59. Kopáčová M, Cyrany J, Bureš J. *Využití vodíkových dechových testů v gastroenterologii*. In: J Bureš a kol. *Gastroenterologie 2006. Collectio novissima*. Praha: Triton 2006: 161–179.
60. Krauss N, Schuppan D. Monitoring nonresponsive patients who have

celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006; 16(2): 317–327.

61. Lakhani SV, Shah HN, Alexander K et al. Small intestinal bacterial overgrowth and thiamine deficiency after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients. *Nutr Res* 2008; 28(5): 293–298.

62. Lata J, Fejfar T, Krechler T et al. Spontaneous bacterial peritonitis in the Czech Republic: prevalence and aetiology. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(7): 739–743.

63. Lata J, Juránková J, Husová L et al. Variceal bleeding in portal hypertension: bacterial infection and comparison of efficacy of intravenous and per-oral application of antibiotics: a randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(10): 1105–1110.

64. Lata J, Novotný I, Příbramská V et al. The effect of probiotics on gut flora, level of endotoxin and Child-Pugh score in cirrhotic patients: results of a double-blind randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(12): 1111–1113.

65. Lata J, Příbramská V, Juránková J et al. Střevní propustnost, hladina endotoxinu a změny bakteriální flóry u nemocných s jaterní cirhózou po podávání *Escherichia coli* Nissle (Mutaflor). *Čes Slov Gastroenterol Hepatol* 2006; 60(2): 70–72.

66. Lata J, Příbramská V. Spontaneous bacterial peritonitis – a severe complication of liver cirrhosis. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(2): 72–80.

67. Lauritano EC, Gabrielli M, Lupascu A et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(1): 31–35.

68. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(8): 2031–2035.

69. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev*

*Med Pharmacol Sci* 2009; 13(2): 111–116.

70. Lewis SJ, Franco S, Young G et al. Altered bowel function and duodenal bacterial overgrowth in patients treated with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10(4): 557–561.

71. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *J Am Med Assoc* 2004; 292(7): 852–858.

72. 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(11–12): 1157–1160.

73. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5): 1035S–1045S.

74. Madrid AM, Cumsille F, Defilippi C. Altered small bowel motility in patients with liver cirrhosis depends on severity of liver disease. *Dig Dis Sci* 1997; 42(4): 738–742.

75. Machado JD, Campos CS, Lopes Dah Silva C et al. Intestinal bacterial overgrowth after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2008; 18(1): 139–143.

76. Mann NS, Limoges-Gonzales M. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology* 2009; 56(91–92): 718–721.

77. Mařatka Z. Functional gastrointestinal disorders – 50 years' experience in comparison with the Rome criteria. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(1): 10–16.

78. Mařatka Z. Kvasná enteropatie příčinou syndromu dráždivého tračníku? *Čes Slov Gastroenterol Hepatol* 2005; 59(2): 92.

79. Mařatka Z. Functional digestive disorders – pathophysiological approach. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(3): 85–87.

80. McKay LF, Holbrook WP, Eastwood MA. Methane and hydrogen production by human intestinal anaerobic bacteria. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B* 1982; 90(3): 257–260.

81. 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. *Br Med J* 1997; 314(7083): 779–782.

82. Nelis GF, Vermeeren MA, Jansen W. Role of fructose-sorbitol malabsorption in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 99(4): 1016–1020.

83. Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(11): 1391–1395.

84. Ojetti V, Lauritano EC, Barbaro F et al. Rifaximin pharmacology and clinical implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5(6): 675–682.

85. Oliverius M, Dastyh M. Selhání tenkého střeva – od parenterální výživy k transplantaci střeva. *Čes Slov Gastroenterol Hepatol* 2009; 63(3): 105–112.

86. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(12): 1273–1281.

87. Parodi A, Capurso G, Perri F et al. H<sub>2</sub>-breath testing for small-intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 (Suppl 1): 18–22.

88. 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. Epub ahead of print.

89. Parodi A, Paolino S, Greco A et al. Small intestinal bacterial overgrowth

- in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(7): 759–764.
90. Parodi A, Sessarego M, Greco A et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients suffering from scleroderma: clinical effectiveness of its eradication. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(5): 1257–1262.
91. Peralta S, Cottone C, Doveri T et al. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with rifaximine. *World J Gastroenterol* 2009; 15(21): 2628–2631.
92. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18(3): 349–358.
93. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12): 3503–3506.
94. 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(2): 412–419.
95. 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(1): 86–92.
96. Pimentel M, Wallace D, Hallegua D et al. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(4): 450–452.
97. Piqué JM, Pallarés M, Cusó E et al. Methane production and colon cancer. *Gastroenterology* 1984; 87(3): 601–605.
98. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56(6): 802–808.
99. Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology* 2009; 136(6): 2015–2031.
100. Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology* 2006; 130 (2 Suppl 1): S78–S90.
101. Rana SV, Bhardwaj SB. Small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(9): 1030–1037.
102. Resmini E, Parodi A, Savarino V et al. Evidence of prolonged orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2119–2124.
103. Riordan SM, McIver CJ, Walker BM et al. The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(9): 1795–1803.
104. Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(5): 1113–1126.
105. Rose BD. D-lactic acidosis. *UpToDate* [online], vol 17.2. Welleley 2009. Available from: <<http://www.uptodate.com>>.
106. Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE et al. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(2): 157–161.
107. Rubio-Tapia A, Hernández-Calleros J, Trinidad-Hernández S et al. Clinical characteristics of a group of adults with nodular lymphoid hyperplasia: a single center experience. *World J Gastroenterol* 2006; 12(12): 1945–1948.
108. Runyon BA. Pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *UpToDate* [online], vol 17.2. Welleley 2009. Available from: <<http://www.uptodate.com>>.
109. 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(4): 371–377.
110. Sajjad A, Mottershead M, Syn WK et al. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(4): 291–299.
111. Samuel BS, Hansen EE, Manchester JK et al. Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacter smithii* to the human gut. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(25): 10643–10648.
112. Scanlan PD, Shanahan F, Marchesi JR. Human methanogen diversity and incidence in healthy and diseased colonic groups using *mcrA* gene analysis. *BMC Microbiol* 2008; 8: 79.
113. Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE et al. High dosage rifaximin for the treatment of small bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(7): 781–186.
114. Schiffrin EJ, Parlesak A, Bode C et al. Probiotic yogurt in the elderly with intestinal bacterial overgrowth: endotoxaemia and innate immune functions. *Br J Nutr* 2009; 101(7): 961–966.
115. Simrén M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 2006; 55(3): 297–303.
116. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 136(6): 1979–1988.
117. Spiller R. Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(4): 385–396.
118. Spinucci G, Guidetti M, Lanzoni E et al. Endogenous ethanol production in a patient with chronic intestinal pseudo-obstruction and small intestinal bacterial overgrowth. *Eur J*

Gastroenterol Hepatol 2006; 18(7): 799–802.

119. Stotzer PO, Blomberg L, Conway PL et al. Probiotic treatment of small intestinal bacterial overgrowth by *Lactobacillus fermentum* KLD. Scand J Infect Dis 1996; 28(6): 615–619.

120. Stotzer PO, Kilander AF. Comparison of the 1-gram (14)C-D-xylose breath test and the 50-gram hydrogen glucose breath for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. Digestion 2000; 61(3): 165–171.

121. Strocchi A, Ellis CJ, Furne JK et al. Study of constancy of hydrogen-consuming flora of human colon. Dig Dis Sci 1994; 39(3): 494–497.

122. Strocchi A, Ellis CJ, Levitt MD. Use of metabolic inhibitors to study H<sub>2</sub> consumption by human feces: evidence for a pathway other than methanogenesis and sulfate reduction. J Lab Clin Med 1993; 121(2): 320–327.

123. Strocchi A, Furne J, Ellis C et al. Methanogens outcompete sulfate reducing bacteria from H<sub>2</sub> in the human colon. Gut 1994; 35(8): 1098–1101.

124. Strocchi A, Levitt MD. Factors affecting hydrogen production and consumption by human fecal flora. The critical roles of hydrogen tension and methanogenesis. J Clin Invest 1992; 89(4): 1304–1311.

125. Strocchi A, Levitt MD. Maintaining intestinal H<sub>2</sub> balance: credit the

colonic bacteria. Gastroenterology 1992;102(4 Pt 1): 1424–1426.

126. Toskes PP. Role of breath tests in testing for bacterial overgrowth. In: Perri F, Andriulli A (eds). Clinical Application of Breath Tests in Gastroenterology and Hepatology. Rome: International University Press 1998: 146–147.

127. Trespi E, Ferrieri A. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis. Curr Med Res Opin 1999; 15(1): 47–52.

128. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. Am J Gastroenterol 2003; 98(4): 839–843.

129. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM et al. Assessment of small intestinal bacterial overgrowth in uncomplicated acute diverticulitis of the colon. World J Gastroenterol 2005; 11(18): 2773–2776.

130. Urita Y, Ishihara S, Akimoto T et al. Seventy-five gram glucose tolerance test to assess carbohydrate malabsorption and small bowel bacterial overgrowth. World J Gastroenterol 2006; 12(19): 3092–3095.

131. Vanderhoof JA, Young RJ. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of bacterial overgrowth. Treatment of bacterial overgrowth. UpToDate [online], vol 17.2. Wellesley

2009. Available from: <<http://www.uptodate.com>>.

132. Vanderhoof JA, Young RJ, Murray N et al. Treatment strategies for small bacterial overgrowth in short bowel syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 27(2): 155–160.

133. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor  $\alpha$  in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Gut 2001; 48(2): 206–211.

134. Wu WC, Zhao W, Li S. Small intestinal bacterial overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. World J Gastroenterol 2008; 14(2): 313–317.

135. Zbořil V et al. Mikroflóra trávicího traktu – klinické souvislosti. Praha: Grada Publishing 2005.

136. Ziegler TR, Cole CR. Small bowel bacterial overgrowth in adults: a potential contributor to intestinal failure. Curr Gastroenterol Rep 2007; 9(6): 463–467.

Adresa pro korespondenci/

Correspondence to:

prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.

II. interní klinika

LF UK a FN Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: [buress@lfhk.cuni.cz](mailto:buress@lfhk.cuni.cz)