

Katarzyna Siniewicz-Luzeńczyk^{1,2}, Marcin Tkaczyk^{1,2}

Ocena częstości występowania zespołu przerostu bakteryjnego jelita cienkiego u dzieci leczonych immunosupresyjnie z powodu idiopatycznego zespołu nerczycowego

Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in children with idiopathic nephritic syndrome treated with immunosuppressive agents

¹ Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Łódź, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

² IV Katedra Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska. Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, ICZMP w Łodzi, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel.: +48 42 271 13 81, faks: +48 42 271 13 80, e-mail: kpm@toya.net.pl

¹ Department of Paediatrics, Immunology and Nephrology, Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute, Łódź, Poland. Head of the Department: Professor Krzysztof Zeman, MD, PhD

² The 4th Department of Paediatrics, Medical University of Lodz, Łódź, Poland. Head of the Department: Professor Krzysztof Zeman, MD, PhD

Correspondence: Department of Paediatrics, Immunology and Nephrology, Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute, Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel.: +48 42 271 13 81, fax: +48 42 271 13 80, e-mail: kpm@toya.net.pl

Streszczenie

Jako zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego określa się wzrost liczby niepatogennych bakterii powyżej 10^5 komórek bakteryjnych w mililitrze treści jelitowej w początkowym odcinku jelita cienkiego. Do zaburzeń predysponujących należą m.in. hipochlorydria polekowa, wrodzone i nabyte wady przewodu pokarmowego, niedobory odporności, silne sytuacje stresowe, a także zaburzenia równowagi flory jelitowej po leczeniu immunosupresyjnym. **Celem pracy** jest ocena częstości występowania zespołu przerostu bakteryjnego w jelicie cienkim u dzieci leczonych cyklosporyną A z powodu idiopatycznego zespołu nerczycowego. **Materiał i metoda:** Badaniem objęto 20 dzieci (11 dziewczynek, 9 chłopców) w wieku 4–16 lat (średnia $8,83 \pm 3,75$ roku) z rozpoznaniem idiopatycznym zespołem nerczycowym leczonych cyklosporyną ponad 3 miesiące. Kryterium wykluczającym było przyjmowanie antybiotyku lub probiotyków w czasie krótszym niż 3 miesiące poprzedzające badanie. U wszystkich pacjentów oznaczono stężenie cyklosporyny A w surowicy, a jako badanie dodatkowe wykonywano wodorowy test oddechowy po doustnym obciążeniu laktulozą. Analizy powietrza wydechowego dokonano za pomocą aparatu Gastrolyzer (Bedfont). Za dodatni wynik testu, przemawiający za przerostem bakteryjnym w jelicie cienkim, przyjęto przyrost minimum 20 cząsteczek wodoru na milion cząsteczek powietrza między maksymalnym odczytem a wartością na czczo lub wartościami w pierwszej godzinie testu. **Wyniki:** U wszystkich 20 dzieci uzyskano ujemny wynik wodorowego testu oddechowego, na podstawie którego wykluczono obecność zespołu przerostu bakteryjnego w jelicie cienkim. **Wnioski:** U badanych dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym podawanie leków immunosupresyjnych II rzutu nie powoduje ilościowego namnożenia bakterii niepatogennych w jelicie cienkim.

Słowa kluczowe: zespół przerostu bakteryjnego w jelicie cienkim, idiopatyczny zespół nerczycowy, cyklosporyna A, dzieci

Abstract

Small intestinal bacterial overgrowth syndrome is defined as an increased number of non-pathogenic bacteria over 10^5 microorganisms in one millilitre of intestinal contents in the initial part of the small intestine. Predisposing disorders include e.g. drug-induced hypochloridia, congenital and acquired defects of the gastrointestinal tract, immunodeficiency, severe stress situations as well as intestinal microflora imbalance after immunosuppressive therapy. **The aim of the study** was to assess the incidence of small intestinal bacterial overgrowth in children receiving cyclosporine A due to idiopathic nephritic syndrome. **Material and methods:** The study included 20 children (11 girls and 9 boys) aged 4–16 years (mean age 8.83 ± 3.75 years), diagnosed with idiopathic nephritic syndrome and treated with cyclosporine for over 3 months. The use of antibiotics or probiotics less than 3 months prior to the study was an exclusion criterion. Serum levels of cyclosporin A were measured in all patients. Hydrogen breath test with lactulose was performed as an additional examination. The exhaled breath was analysed using Gastrolyzer (Bedfont). A minimum increase of 20 hydrogen molecules per million air molecules between the maximum value and the fasting level or values in the first hour of the test was considered as a positive test

outcome, indicating small intestinal bacterial overgrowth. **Results:** Negative result of hydrogen breath test, excluding small intestinal bacterial overgrowth, was observed in all 20 children. **Conclusions:** The administration of second line immunosuppressive agents in children with idiopathic nephritic syndrome does not induce non-pathogenic bacterial multiplication in the small intestine.

Key words: small intestinal bacterial overgrowth syndrome, idiopathic nephritic syndrome, cyclosporine A, children

WSTĘP

Idiopatyczny zespół nerczycowy (IZN) uważany jest za najczęstszą glomerulopatię u dzieci w wieku 1–12 lat⁽¹⁾. W leczeniu wykorzystuje się glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz immunomodulujące. Lekiem, który ma obecnie największe znaczenie terapeutyczne w przypadkach opornych lub zależnych od steroidów, jest cyklosporyna A (CsA)^(1–3). Wiadomo, że długotrwała terapia immunosupresyjna prowadzi do zaburzeń czynności układu odpornościowego, tym samym wpływa na stan mikroflory jelit, będąc potencjalnym czynnikiem predysponującym do zespołu przerostu bakteryjnego w jelicie cienkim (*small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO)⁽⁴⁾. Wcześniejsze badania wykazały, że może ona powodować zmiany w składzie flory fizjologicznej jelita oraz wpływać na zwiększoną liczbę bakterii proteolitycznych⁽⁵⁾.

SIBO jest heterogennym zespołem, którego rozpoznanie warunkuje wzrost liczby niepatogennych bakterii w początkowym odcinku jelita cienkiego powyżej 10^5 CFU (*colony forming units* – jednostka tworząca kolonię) w mililitrze treści pokarmowej^(4,6–8). W patogenezie SIBO uwzględnia się również wrodzone i nabyte wady przewodu pokarmowego, hipochlorydję związaną z długotrwałym stosowaniem inhibitorów pompy protonowej, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego oraz antybiotykoterapię^(4,9,10). SIBO charakteryzuje zmienny obraz kliniczny, a objawy związane są z zaburzeniami wchłaniania węglowodanów, tłuszczów, białek, oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Stąd najczęściej w przebiegu SIBO występują dolegliwości bólowe brzucha, biegunka tłuszczowa czy wzdęcia^(9,11). Warto podkreślić, że do objawów opisywanych w literaturze należą również te spoza przewodu pokarmowego, takie jak rumień guzowaty, stłuszczenie wątroby, zapalenie stawów czy kłębuszkowe zapalenie nerek^(12,13).

Metodą powszechnie uznawaną za złoty standard w rozpoznawaniu SIBO, zaliczaną do badań inwazyjnych (bezpośrednich), jest mikrobiologiczna ocena treści pobranej z bliższej części jelita cienkiego^(9,14). Z tego względu częściej w diagnostyce wykorzystuje się metody nieinwazyjne (pośrednie), tym bardziej powszechne w przypadku populacji wieku rozwojowego. Zaliczamy do nich m.in. wodorowy test oddechowy (*hydrogen breath test*, HBT)^(9,14–17).

W postępowaniu terapeutycznym SIBO należy uwzględnić przede wszystkim leczenie choroby podstawowej, jak również specyficzną antybiotykoterapię^(18,19). W badaniach prowadzonych w ostatnim czasie szczególnie podkreśla się skuteczność podawania rifaksyminy^(9,20).

INTRODUCTION

Idiopathic nephritic syndrome (INS) is considered the most common glomerulopathy in children aged 1–12 years⁽¹⁾. The treatment involves the use of glucocorticosteroids, immunosuppressants and immunomodulators. Cyclosporin A (CsA) is currently considered the most important therapy in steroid-resistant or dependent cases^(1–3). Long-term immunosuppressive therapy is known to lead to dysfunction of the immune system and thus to affect the intestinal microflora, representing a potential predisposing factor for small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)⁽⁴⁾. Previous studies have shown that it can induce changes in physiological intestinal microflora as well as increase the number of proteolytic bacteria⁽⁵⁾.

SIBO is a heterogeneous syndrome diagnosed based on an increased number of non-pathogenic bacteria in the initial part of the small intestine above 10^5 CFU (*colony forming units*) per one millilitre of intestinal contents^(4,6–8). The pathogenesis of SIBO also includes congenital and acquired defects of the gastrointestinal tract, hypochlorhydria associated with the long-term use of proton pump inhibitors, gastrointestinal dysmotility and antibiotic therapy^(4,9,10). The clinical picture of SIBO is variable and the symptoms are associated with carbohydrate, lipid, protein and fat-soluble vitamin malabsorption. Therefore, SIBO is usually manifested by abdominal pain, steatorrhoea and flatulence^(9,11). It is worth noting that the symptoms described in the literature also include those unrelated to the gastrointestinal tract, such as erythema nodosum, hepatic steatosis, arthritis and glomerulonephritis^(12,13).

Microbiological assessment of proximal small intestinal contents, which belongs to invasive (direct) tests, is a method widely recognised as a gold standard in the diagnosis of SIBO^(9,14). However, non-invasive (indirect) diagnostic methods are preferred, especially in children and adolescents. These include e.g. the hydrogen breath test (HBT)^(9,14–17).

Therapeutic management of SIBO should primarily involve the treatment of the underlying disease as well as a specific antibiotic therapy^(18,19). Recent studies particularly emphasise the efficacy of rifaximin^(9,20).

AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to assess the incidence of small intestinal bacterial overgrowth in children receiving cyclosporin A due to idiopathic nephritic syndrome.

CEL PRACY

Celem pracy była ocena częstości występowania zespołu przerostu bakteryjnego w jelicie cienkim u dzieci leczonych cyklosporyną A z powodu idiopatycznego zespołu nerczycowego.

MATERIAŁ I METODA

Badaniem objęto 20 dzieci (11 dziewczynek, 9 chłopców) w wieku 4–16 lat (średnia $8,83 \pm 3,75$ roku) z rozpoznaniem idiopatycznym zespołem nerczycowym leczonych cyklosporyną A, hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Immunologii i Nefrologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi w latach 2013–2014. Pacjentów zakwalifikowano do programu leczenia CsA (Equoral, Cycloid) ze względu na steroidozależność lub steroidooporność, a leczenie prowadzono zgodnie z zaleceniami Wyszyńskiej i wsp.⁽²¹⁾ Mediana czasu leczenia CsA wynosiła 19 miesięcy, a stężenia terapeutycznego CsA – 103,20 ng/ml. Dodatkowo 10 dzieci (5 chłopców, 5 dziewczynek) otrzymywało glikokortykosteroidy (Encorton) w średniej dawce 0,5 mg/kg/48 h, a 2 dzieci (1 chłopiec, 1 dziewczynka) – mykofenolan mofetylu (CellCept). Kryterium wykluczającym było przyjmowanie antybiotyku lub probiotyków w czasie krótszym niż 3 miesiące poprzedzające badanie. U wszystkich pacjentów dokonano szczegółowej analizy dolegliwości, które wystąpiły w trakcie leczenia CsA. Wykonano wodorowy test oddechowy po doustnym obciążeniu laktulozą. Analizy powietrza wydechowego przeprowadzono za pomocą aparatu Gastrolyzer (Bedfont) na czczo, a następnie w odstępach piętnastominutowych w pierwszej godzinie testu i półgodzinnych w drugiej godzinie testu. Przyrost minimum 20 cząsteczek wodoru na milion cząsteczek powietrza (*parts per milion*, PPM) między maksymalnym odczytem a wartością na czczo lub wartościami w pierwszej godzinie testu uznawany był za dodatni wynik testu, świadczący o SIBO. Ponadto oceniono podstawowe badania laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej, stężenie kreatyniny (z oceną przesączania kłębuszkowego – *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) oraz CsA w surowicy.

WYNIKI

U wszystkich 20 dzieci uzyskano ujemny wynik HBT, na podstawie którego wykluczono obecność SIBO. Dodatkowo u wszystkich pacjentów dokonano analizy subiektywnych objawów ze strony skóry, przewodu pokarmowego, układu kostno-stawowego, moczowego, krążenia oraz nerwowego (ryc. 1). Wyniki przedstawiały się następująco: u 6 dzieci (3 chłopców, 3 dziewczynki) stwierdzono występowanie dolegliwości bólowych brzucha. U 5 pacjentów (2 chłopców, 3 dziewczynki) miały one jednak charakter przemijający i występowały już przed okresem włączenia CsA. U jednego chłopca objawy pojawiły się w trakcie leczenia CsA i współistniały z nudnościami.

MATERIAL AND METHODS

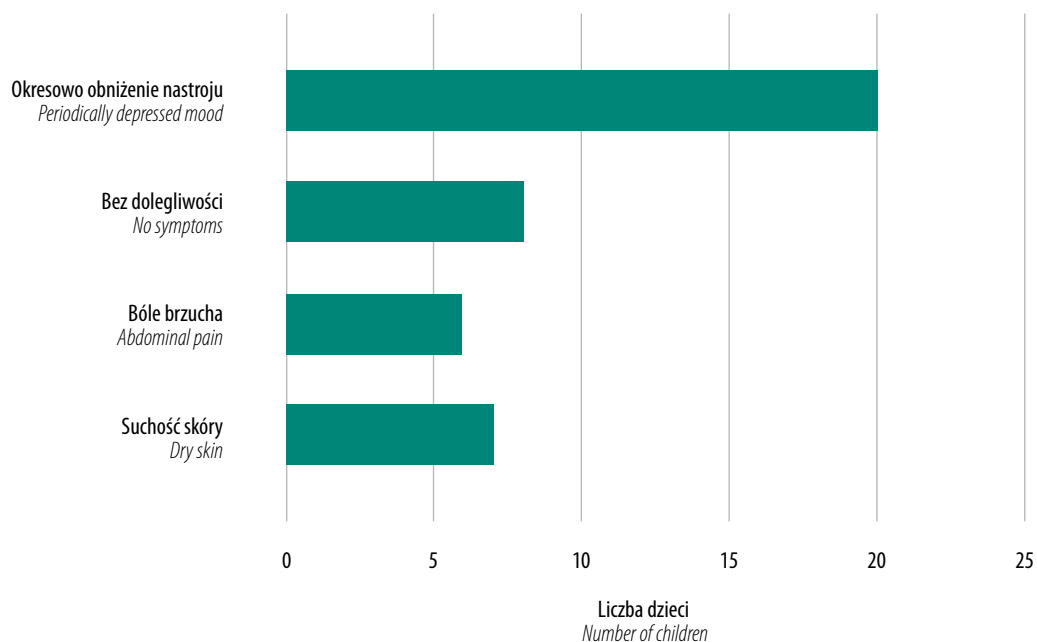
The study included 20 children (11 girls and 9 boys) aged 4–16 years (mean age 8.83 ± 3.75 years), diagnosed with idiopathic nephritic syndrome and treated with cyclosporin A in the Department of Paediatrics, Immunology and Nephrology of the Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute in Łódź between 2013 and 2014. The patients were enrolled in CsA (Equoral, Cycloid) therapeutic programme due either steroid dependency or steroid resistance and were treated in accordance with the guidelines proposed by Wyszyńska *et al.*⁽²¹⁾ The median of CsA treatment duration was 19 months, and the median of the therapeutic CsA level was 103.20 ng/mL. Additionally, 10 children (5 boys and 5 girls) received glucocorticosteroids (Encorton) at a mean dose of 0.5 mg/kg/48 hours, and 2 children (1 boy and 1 girl) received mycophenolate mofetil (CellCept). The use of antibiotic or probiotics less than 3 months prior to the study was an exclusion criterion. All patients were thoroughly evaluated for symptoms that occurred during CsA therapy. The hydrogen breath test after an oral lactulose load was performed. The exhaled breath was analysed first in fasted patients and then at 15-minute intervals in the first hour and 30-minute intervals in the second hour using Gastrolyzer (Bedfont). A minimum rise in hydrogen of 20 ppm between the maximum value and the fasting level or values in the first hour of the test was considered as a positive test outcome, indicating SIBO. Furthermore, basic laboratory parameters, such as peripheral blood cell count, creatinine levels (including estimated glomerular filtration rate – eGFR measurement) as well as serum CsA levels were assessed.

RESULTS

Negative HBT results were obtained in all 20 children, thus excluding SIBO. Additionally, all patients were evaluated for subjective skin, gastrointestinal, osteoarticular, urinary, cardiovascular and nervous symptoms (Fig. 1). The findings were as follows: abdominal pain was reported in 6 children (3 boys and 3 girls). These symptoms were of transient nature and occurred already before CsA inclusion in 5 patients (2 boys and 3 girls). The symptoms occurred in one boy during CsA therapy and coexisted with nausea. Seven patients (4 boys and 3 girls) reported an increased dryness of the skin. Other than that, depressed mood was periodically observed in all patients.

DISCUSSION

Adequate microbial colonisation of the gastrointestinal tract is crucial for the maintenance of intrasystemic homeostasis⁽²²⁾. Chronic immunosuppression, which seems important not only in the context of non-specific inflammatory bowel diseases but also in other diseases, is one of many factors that cause gastrointestinal microbiota disorders^(6,23).



Ryc. 1. Ocena występowania subiektywnych objawów w grupie badanej
Fig. 1. The incidence of subjective symptoms in the study group

Siedmiu pacjentów (4 chłopców, 3 dziewczynki) zgłaszało problemy pod postacią wzmożonej suchości skóry, poza tym okresowo u wszystkich pacjentów obserwowano incydenty obniżenia nastroju.

OMÓWIENIE

Prawidłowa kolonizacja przewodu pokarmowego drobnoustrojami odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu wewnątrzustrojowej homeostazy⁽²²⁾. Jednym z licznych czynników prowadzących do zaburzeń mikrobiota przewodu pokarmowego może być przewlekła immunosupresja, która wydaje się istotna nie tylko w kontekście nieswoistych chorób zapalnych przewodu pokarmowego, ale również innych schorzeń^(6,23). W dotychczasowym piśmiennictwie istnieją nie liczne doniesienia analizujące wpływ powyższego leczenia na stan mikroflory jelitowej u pacjentów z IZN. Szlachciński i wsp. dokonali oceny składu ilościowego oraz jakościowego mikroflory wskaźnikowej jelita cienkiego oraz jelita grubego z materiału biologicznego (kał). W badaniu stwierdzono, że u dzieci leczonych długotrwanie immunosupresyjnie występuje obniżona liczba bakterii jelitowych. Zmiany te odnotowano wyłącznie w grupie pacjentów, u których stosowano CsA oraz glikokortykosteroidy. Na uwagę zasługuje fakt, że zaburzenia były bardziej nasilone w grupie pacjentów leczonych CsA w porównaniu z glikokortykosteroidami. Takiej zależności nie obserwowano u dzieci leczonych cyklofosfamidem, a zaburzenia dotyczyły jedynie jakościowego składu flory jelitowej^(5,24). W warunkach homeostazy w początkowym odcinku jelita cienkiego znajduje się prawidłowo od 10^3 – 10^4 bakterii w mililitrze treści jelitowej⁽¹³⁾. Celem prezentowanej pracy było wykazanie, czy

Only few reports analysing the effects of such treatment on the intestinal microflora in INS patients may be found in the literature. Szlachciński *et al.* evaluated the quantitative and qualitative composition of indicative microflora in the small and large intestine based on biological material (faeces). It was found in the study that children receiving long-term immunosuppressive treatment had a decreased number of intestinal bacteria. These changes were reported only in patients receiving CsA and glucocorticosteroids. It is worth noting that the disorders were more severe in CsA-treated patients *vs.* glucocorticosteroid-treated patients. Such a relationship was not observed in children receiving cyclophosphamide, and the disorders related only to the qualitative composition of the intestinal flora^(5,24). Under homeostatic conditions, between 10^3 and 10^4 bacteria are found in one millilitre of intestinal contents in the initial part of the small intestine⁽¹³⁾. The aim of this study was to demonstrate that chronic immunosuppression can induce multiplication of non-pathogenic bacteria in this part of the bowel. The obtained results of HBT with lactulose allowed to exclude small intestinal bacterial overgrowth in all 20 patients diagnosed with INS who were treated with CsA. It seems that the above study outcomes are in line with those obtained by Szlachciński *et al.*, who clearly showed a decreased total number of bacteria in the faeces of patients in the study group. In our study, all patients had a negative HBT, indicating the absence of small intestinal bacterial overgrowth, i.e. multiplication of non-pathogenic bacteria in the initial part of the intestine, as in accordance with the current SIBO definition^(4,6–8). Unfortunately, the result is not evidence of a reduced number of intestinal bacteria as it does not involve quantitative evaluation and does

przewlekła immunosupresja może być przyczyną ilościowego namnożenia bakterii niepatogennych w tej części jelita. Uzyskane wyniki badań na podstawie przeprowadzonego HBT po obciążeniu laktulozą wykluczają obecność przerostu bakteryjnego w jelicie cienkim u wszystkich 20 pacjentów z rozpoznaniem IZN leczonych CsA. Wydaje się, że powyższe rezultaty badań są zgodne z wynikami Szlachcińskiego i wsp., którzy wyraźnie wykazali zmniejszoną całkowitą liczbę bakterii w kale u pacjentów w grupie badanej. W prezentowanej pracy wynik HBT u wszystkich pacjentów był ujemny, co nie przemawia za przerostem bakteryjnym w jelicie cienkim, czyli zgodnie z aktualną definicją SIBO za ilościowym namnożeniem niepatogennych drobnoustrojów w początkowym odcinku jelita cienkiego^(4,6-8). Niestety, nie jest to jednocześnie dowód na zmniejszoną liczbę bakterii jelitowych, ponieważ HBT jest testem jakościowym, niepozwalającym oszacować dokładnej liczby bakterii niepatogennych, a interpretacja uzyskanych wyników pozwala wyłącznie potwierdzić bądź wykluczyć SIBO. Należy zauważyć, że w piśmiennictwie metodą uznawaną za złoty standard w diagnozowaniu SIBO jest przede wszystkim mikrobiologiczna ocena treści jelitowej^(9,14,23). Wybór zastosowanego testu diagnostycznego podyktowany był jego nieinwazyjnością oraz łatwością wykonania. Jak wynika z danych literaturowych, test ten obarczony jest ryzykiem wystąpienia fałszywie ujemnych wyników u około 15–20% populacji^(9,23). Do czynników wpływających na fałszywie ujemne wyniki należy m.in. opóźnione opróżnienie żołądka⁽⁸⁾. W przypadku prezentowanej pracy dobór pacjentów do grupy badanej był prowadzony tak restrykcyjnie, aby w jak największym stopniu wyeliminować czynniki wpływające na obiektywizm wyników, co równocześnie miało przełożenie na jej dość niską liczebność. Ze względu na tak jednolitą grupę oraz powtarzalność ujemnego wyniku HBT u wszystkich pacjentów wydaje się, że uzyskane rezultaty powinny być traktowane jako wiarygodne. Szlachciński i wsp. dodatkowo wykazali, że zaburzenie flory jelitowej miało związek z występowaniem subiektywnych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego u dzieci z IZN^(5,24). Autorzy podkreślili jednak, że prezentowane objawy pokrywały się również z objawami opisywanymi w charakterystyce CsA jako objawy niepożądane, a nawet mogły być traktowane jako nieodłączna składowa obrazu klinicznego samej choroby, jaką jest IZN⁽²⁴⁾. W prezentowanej pracy analiza subiektywnych objawów ze strony przewodu pokarmowego u dzieci z IZN leczonych CsA wykazała występowanie dolegliwości bólowych brzucha u 6 z nich (3 chłopców, 3 dziewczynki), co stanowiło 30% ogółu pacjentów. W badaniach własnych z 2012 roku stwierdzono, że w grupie pacjentów z dolegliwościami bólowymi brzucha rozpoznawalność SIBO była wysoka i wynosiła aż 70%⁽²⁵⁾. Ponadto wyniki różnią się od prezentowanych przez Szlachcińskiego i wsp., ponieważ w tej grupie badanej prawie 67% dzieci bardzo często uskarżało się na dolegliwości bólowe brzucha. W naszych badaniach u większości dzieci z IZN (2 chłopców, 3 dziewczynki)

not allow the exact estimation of the number of non-pathogenic bacteria, and the interpretation of the results can only confirm or exclude SIBO.

It should be noted that microbiological assessment of intestinal contents is a method considered as a gold standard in the diagnosis of SIBO in the literature^(9,14,23). The choice of the applied test was based on its non-invasiveness and the fact that it is easy to perform. According to data from the literature, HBT involves the risk of false-negative results in about 15–20% of the population^(9,23). Factors accounting for false-negative results include e.g. delayed gastric emptying⁽⁸⁾. In the present study, the selection of patients for the study group was performed in a restrictive manner to eliminate the highest possible number of factors affecting the objectivity of the results, which resulted in a relatively small size of the study group. With such a homogeneous study group and a repeated negative HBT result in all patients it seems that the obtained findings should be considered reliable.

Szlachciński *et al.* additionally showed that the impaired intestinal flora was associated with subjective gastrointestinal symptoms in INS children^(5,24). The authors stressed, however, that the symptoms corresponded to those described as adverse effects in CsA product characteristics and could be even considered as an integral element of INS clinical picture⁽²⁴⁾.

In our study, the analysis of subjective gastrointestinal symptoms in INS patients treated with CsA showed the occurrence of abdominal pain in 6 patients (3 boys and 3 girls), accounting for 30% of all patients. Our studies in 2012 showed that the rate of diagnosis of SIBO in patients with abdominal pain was high, i.e. up to 70%⁽²⁵⁾. Furthermore, the results differ from those presented by Szlachciński *et al.* since more than 67% of children in this study group very often complained of abdominal pain. In our studies, the symptoms occurred periodically and were rather functional in most INS children (2 boys and 3 girls), and the patients and/or their guardians/parents did not associate their onset with the use of immunosuppressive therapy.

CONCLUSIONS

The administration of second line immunosuppressive agents in children with steroid-dependent idiopathic nephritic syndrome does not induce an increase in the number of non-pathogenic bacteria colonies in the small intestine.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

Funding/Support and role of the sponsor

The study was funded by the Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute (2012/IV/46).

dolegliwości występowały okresowo i miały raczej charakter czynnościowy, a pacjenci i/lub ich opiekunowie nie wiązali ich początku z podaniem immunosupresji.

WNIOSKI

U badanych dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym o steroidozależnym przebiegu podawanie leków immunosupresyjnych II rzutu nie powoduje zwiększenia liczby kolonii bakterii niepatogennych w jelicie cienkim.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych innych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Źródło finansowania

Praca finansowana ze środków własnych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki (2012/IV/46).

Piśmiennictwo / References

- Grenda R: Steroidooporne i steroidozależne submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek. *Nefrol Dial Pol* 2006; 10: 62–67.
- Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P *et al.*: Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72: 1429–1447.
- Grenda R: Pierwotne glomerulopatie u dzieci i młodzieży. Postępy w diagnostyce i terapii. *Przewodnik Lekarza* 2011; 14: 90–93.
- Kirsch M: Bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 231–237.
- Szlachciński R, Gałęcka M, Tkaczyk M: Ocena mikroflory jelitowej u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym leczonych cyklosporyną A. *Lek Wojsk* 2009; 87: 134–137.
- Bures J, Cyrany J, Kohoutova D *et al.*: Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2978–2990.
- Singh VV, Toskes PP: Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 365–372.
- Khoshini R, Dai SC, Lezcano S *et al.*: A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1443–1454.
- Hutyra T, Iwańczak B: Bakteryjny przerost flory jelita cienkiego u dzieci. *Pediatr Współcz Gastroenterol Hepatol Żyw Dziecka* 2010; 12: 130–134.
- Saltzman JR, Russell RM: Nutritional consequences of intestinal bacterial overgrowth. *Compr Ther* 1994; 20: 523–530.
- Mulak A, Kudyba M, Paradowski L: Zaburzenia mikroflory jelitowej w przebiegu przewlekłego leczenia inhibitorami pompy protonowej. *Gastroenterol Pol* 2012; 19: 166–170.
- Cybula-Watczak A, Wiercińska-Drapała A: Zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego. *Gastroenterol Prakt* 2011; 3: 63–69.
- Gąsiorowska J, Czerwionka-Szaflarska M: Znaczenie ekosystemu mikrobiontów przewodu pokarmowego u dzieci – wybrane zagadnienia. *Pediatr Pol* 2011; 86: 639–645.
- Grace E, Shaw C, Whelan K *et al.*: Review article: small intestinal bacterial overgrowth – prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 674–688.
- King CE, Toskes PP: Breath tests in the diagnosis of small intestine bacterial overgrowth. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1984; 21: 269–281.
- Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G *et al.*; 1st Rome H₂-Breath Testing Consensus Conference Working Group: Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 Suppl 1: 1–49.
- Sachdev AH, Pimentel M: Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4: 223–231.
- Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE *et al.*: High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 781–786.
- 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: 794–797.
- Siniewicz-Luzeńczyk K, Bik-Gawin A, Zeman K *et al.*: Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in children. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 28–32.
- Wyszyńska T, Litwin M, Książek J *et al.*: Zespół nerczycowy. In: Sieniawska M, Wyszyńska T (eds.): *Nefrologia dziecięca*. Vol. 1, Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa”, Warszawa 2003: 253–313.
- Nowak A, Libudzisz Z: Mikroorganizmy jelitowe człowieka. *Standardy Medyczne – Pediaatria* 2008; 5: 372–379.
- Gąsiorowska J, Czerwionka-Szaflarska M: Zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego a zespół jelita nadwrażliwego. *Prz Gastroenterol* 2013; 8: 165–171.
- Szlachciński R: Ocena mikroflory jelitowej u dzieci leczonych z powodu idiopatycznego zespołu nerczycowego. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Łódź 2013.
- Siniewicz-Luzeńczyk K, Krakowska A, Ślemp A *et al.*: Zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego u dzieci z dolegliwościami bólowymi brzucha. *Pediatr Med Rodz* 2012; 8: 120–123.