

DE LA SINDROMUL INTESTINULUI IRTABIL COMORBID CU SINDROMUL POST-COVID-19 SPRE SINDEMIE

Alexandru BABIN, Pavel BABIN

IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).03](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).03)

Rezumat

Sindromul intestinului iritabil (SII) este o tulburare funcțională frecventă, iar în contextul sindromului post-COVID-19 se observă tot mai des o comorbiditate între cele două. Această asociere implică factori imunologici, infecțioși și psiho-emoționali, conturând un tablou clinic complex. Dincolo de simpla coexistență, interacțiunea acestor condiții reflectă o dinamică de tip sindemic, în care componenta biologică se împletește cu contextul social și psihologic. Articolul analizează această evoluție de la comorbiditate la sindemie, cu implicații importante pentru practica clinică. Studiul curent a inclus 39 de pacienți cu SII + sindromul post-COVID (NICE) + obezitate (IMC= 30-34,9 kg/[(m)²]). Vârsta medie a fost de 42 ± 2,8 ani; raportul femeii/bărbați a fost de 3:2. Pacienții au fost supuși fibrocolonoscopiei (FCS) cu biopsie, Stool Ag-test Hp, CDI (Cl. dificile infection, toxine A, B, AB), aprecierii calprotectinei (cantitativ/calitativ), onco-markerilor (CEA, CA-19.9, CA-153, CA-125), lipidogramei, controlului glicemiei, aprecierii Ratei Filtrării Glomerulare (eRFG, CKD-EPI). Divizarea conform ROMA IV a evidențiat predominant SII cu diaree (15 pacienți – 38,5%) și SII mixt (11 pacienți – 28,2%), dintre care 19 pacienți (73%) au demonstrat și prezența MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease). Conform criteriilor sindromului cardiometabolic (CM), examinarea eRFG a reflectat și BCR st. G3a-b, adică sindromul Cardio-Reno-Metabolic (CaReMe), ceea ce este sindemia și se explică prin dereglarea integrității mucoasei, inflamație de intensitate scăzută. Comorbiditatea SII cu sindrom post-COVID-19 (prezența MASLD→CaReMe) este un sindrom overlap. Gestionarea acestor pacienți necesită o abordare comprehensivă de către medicul de familie, multidisciplinară, tratamentul presupunând, de asemenea, includerea sinbioticelelor, metabioticelor, Rifaximinei, Rebamipidei, GLP-1 RA și i-SGLT-2.

Cuvinte-cheie: SII, post-COVID-19, MASLD, CaReMe, sindemia

Summary

From irritable bowel syndrome comorbid with post-COVID-19 syndrome to syndemia

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional disorder, and in the context of the post-COVID-19 syndrome, a comorbidity between the two is increasingly observed. This association involves immunological, infectious and psycho-emotional factors, outlining a complex clinical picture. Beyond simple coexistence, the interaction of these conditions reflects a syndemic-type dynamic, in which the biological component is intertwined with the social and psychological context. The article analyzes this evolution from comorbidity to syndemic, with important implications for clinical practice. The current

study included 39 patients with IBS + post-COVID syndrome (NICE) + obesity (BMI = 30-34.9 kg/[(m)²]). The mean age was 42 ± 2.8 years; the female/male ratio was 3:2. Patients underwent fibrocolonoscopy (FCS) with biopsy, Stool Ag-test Hp, CDI (Cl. difficile infection, toxins A, B, AB), calprotectin assessment (quantitative/qualitative), onco-markers (CEA, CA-19.9, CA-153, CA-125), lipidogram, blood glucose control, Glomerular Filtration Rate assessment (eGFR, CKD-EPI). The division according to ROMA IV revealed predominantly IBS with diarrhea (15 patients - 38.5%) and mixed IBS (11 patients - 28.2%), of which 19 patients (73%) also demonstrated the presence of MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease). According to the criteria of cardiometabolic syndrome (CM), the eGFR examination also reflected CKD st. G3a-b, that is Cardio-Reno-Metabolic syndrome (CaReMe) – which is syndemia, and is explained by the disruption of mucosal integrity, low-intensity inflammation. Comorbidity of IBS with post-COVID-19 syndrome (presence of MASLD→CaReMe) is an overlap syndrome. Management of these patients requires a comprehensive, multidisciplinary approach by the family doctor, but treatment also involves the inclusion of synbiotics, metabiotics, Rifaximin, Rebamipide, GLP-1 RA and i-SGLT-2.

Keywords: IBS, post COVID-19, MASLD, CaReMe, syndemia

Резюме

От синдрома раздраженного кишечника, сопутствующего постковидному синдрому, до синдемии

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является распространенным функциональным расстройством и в контексте постковидного синдрома всё чаще наблюдается коморбидность между ними. Эта связь включает иммунологические, инфекционные и психоэмоциональные факторы, обрисовывая сложную клиническую картину. Помимо простого сосуществования, взаимодействие этих состояний отражает динамику синдемического типа, в которой биологический компонент переплетается с социальным и психологическим контекстом. В статье анализируется эта эволюция от коморбидности к синдемии с важными последствиями для клинической практики. Текущее исследование включило 39 пациентов с СРК + пост-COVID-19 синдромом (NICE) + ожирением (ИМТ = 30-34,9 кг/[(м)²]). Средний возраст составил 42 ± 2,8 года; соотношение женщин и мужчин составило 3:2. Пациентам проводилась фиброколоноскопия (ФКС) с биопсией, анализ кала на антиген Hp, CDI (инфекция Cl. difficile, токсины А, В, АВ), оценка кальпротектина (количественная/каче-

стенная), онкомаркеры (CEA, CA-19.9, CA-153, CA-125), липидограмма, контроль уровня глюкозы в крови, оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ, СКД-EPI). Разделение по ROMA IV выявило преимущественно СРК с диареей (15 пациентов – 38,5%) и смешанный СРК (11 пациентов – 28,2%), из которых у 19 пациентов (73%) также наблюдалось наличие стеатоза печени, связанного с метаболической дисфункцией (MASLD). Согласно критериям кардиометаболического синдрома (КМС) исследование СКФ также отражало ХБП ст. G3a-b, а именно кардио-рено-метаболический синдром (CaReMe) – который является синдемией и объясняется нарушением целостности слизистой оболочки, воспалением низкой интенсивности. Коморбидность СРК с пост-COVID-19 синдромом (а также наличие MASLD → КМС → CaReMe) является перекрестным синдромом (overlap). Ведение этих пациентов требует комплексного, мультидисциплинарного подхода со стороны семейного врача, а лечение включает синбиотики, метабиотики, рифаксимин, ребамипид, GLP-1 RA и i-SGLT-2.

Ключевые слова: СРК, пост-COVID-19, MASLD, CaReMe, синдемия

Introducere

Stresul imens asupra pacienților cu Sindromul Intestinului Iritabil (SII), după „suportarea” COVID-19, a dus la modificarea simptomatologiei maladiilor cauzate de axa *Brain-Gut*, inclusiv a comorbidităților, prin modificarea în ultimii ani a compoziției microbiotei, afectarea integrității mucoasei intestinale, inflamație de intensitate scăzută (*low inflammation*) [2].

Odată cu pandemia de COVID-19, tot mai multe studii evidențiază apariția sau exacerbarea simptomatologiei SII în contextul sindromului post-COVID-19 (*Long COVID*), sugerând o interacțiune complexă între disbioză, inflamația cronică de grad redus, perturbările neuro-imune și componenta psihologică. Această suprapunere clinică între două entități cronice, amplificată de factori sociali și psihologici, definește premisele unei *sindemii* – concept care depășește simpla comorbiditate și reflectă interdependența biologică și contextuală a bolilor.

Interacțiunea emergentă necesită explorarea, oferind o perspectivă multidisciplinară asupra diagnosticării și gestionării pacientului afectat de această dublă povară funcțională și post-infecțioasă, inflamatorie.

Scopul cercetării

Reflectarea simptomatologiei SII la pacienții cu sindromul post-COVID-19 în condițiile comorbidităților (obezitatea, *boala steatotică hepatică asociată cu disfuncția metabolică (MASLD)*, sindromul Cardio-Reno-Metabolic (*CaReMe*)) – conceptul de *sindemie*, precum și abordarea acestor pacienți.

Materiale și metode

În studiul curent au fost incluși 39 de pacienți cu SII + sindromul post-COVID-19 (*NICE*) + obezitate (IMC = 30-34,9 kg/[m]²). Vârsta medie a pacienților a fost de 42±2,8 ani; raportul femei/bărbați a fost de 3:2. Pacienții au fost supuși fibrocolonoscopiei (FCS) cu biopsie, detectării *H. pylori* în materiile fecale (*Stool Ag-test Hp*), CDI (*Cl. difficile infection, toxine A, B, AB*), aprecierii calprotectinei (cantitativ/calitativ), onco-markerilor (CEA, CA-19.9, CA-153, CA-125), lipidogramei, controlului glicemiei, aprecierii ratei filtrării glomerulare (*eRFG, CKD-EPI*), cu determinarea stadiului bolii cronice de rinichi (BCR).

Rezultate

Divizarea conform *ROMA IV* a evidențiat predominant SII cu diaree (15 pacienți – 38,5%) și SII mixt (11 pacienți – 28,2%), dintre care 19 pacienți (73%) au demonstrat și prezența bolii steatotice hepatice asociate cu disfuncția metabolică (*MASLD*).

Conform criteriilor sindromului cardiometabolic (CM), examinării ratei filtrării glomerurale (*eRFG*) cu stabilirea BCR st. *G3a-b*, a fost diagnosticat și sindromul *Cardio-Reno-Metabolic (CaReMe)* – conceptul de *sindemie*, ceea ce se explică prin dereglarea integrității mucoasei, sindromul creșterii permeabilității epiteliale (SCPE), inflamație de intensitate scăzută. Având în vedere că în jur de 80% sânge în ficat este sângele din intestin, toxicoza (endotoxemia) a evoluat în inflamație de intensitate scăzută → *MASLD* → *CaReMe* cu *eRFG* în diapazonul 45-59 ml/min/1,73m².

Discuții

Mecanismele patofiziologice posibile comorbidității COVID-19 și SII sunt reflectate în [11]. COVID-19 a jucat un rol semnificativ în patofiziologia SII, deoarece este unul dintre factorii iritanți ai mediului microbial intestinal.

Funcția bidirecțională a *axei intestin-plămân*, prin intermediul moleculelor biochimice și de semnalizare din sistemul imunitar, are ca rezultat tulburările din sistemul gastro-intestinal (GI), fiind frecvent legată de sistemul respirator.

Este constatat că bogăția și varietatea comună medie a bacteriilor sunt scăzute la pacienții cu SARS-CoV-2, în comparație cu martorii sănătoși. Mai mult, a existat o creștere a numărului de agenți patogeni oportuniști și o reducere a populației de simbioți benefici [12]. De remarcat că disfuncția homeostaziei intestinale se poate dezvolta la pacienții cu o infecție SARS-CoV-2 și poate rămâne după eliminarea virusului, chiar și la pacienții fără manifestări gastro-intestinale. Un astfel de rezultat poate fi explicat prin interacțiunea *axei intestin-plămân*.

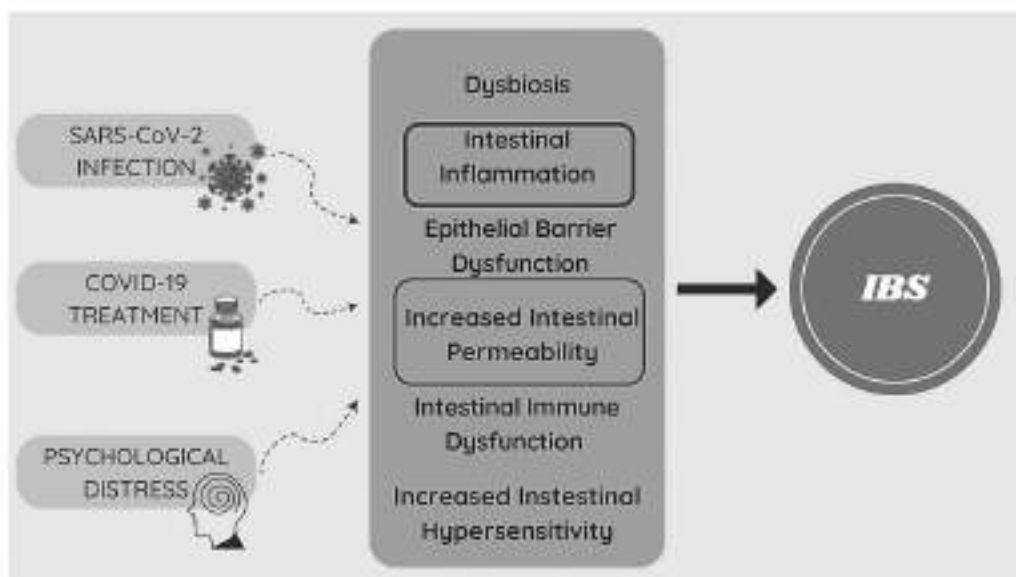


Figura 1. Posibile mecanisme fiziopatologice ale COVID-19 și SII-PI.

În plus, atât sistemul respirator, cât și cel gastro-intestinal provin din același organ embrionar, și anume *foregut* (*intestinul anterior*), microbiota lor crește aproape concomitent după naștere și sunt afectate de factori comuni.

În general, o tulburare a *axei intestin-plămân*, posibil indusă de COVID-19, amplifică manifestarea SII, iar manifestările pulmonare au fost raportate la aproximativ 33% dintre pacienții cu SII [6].

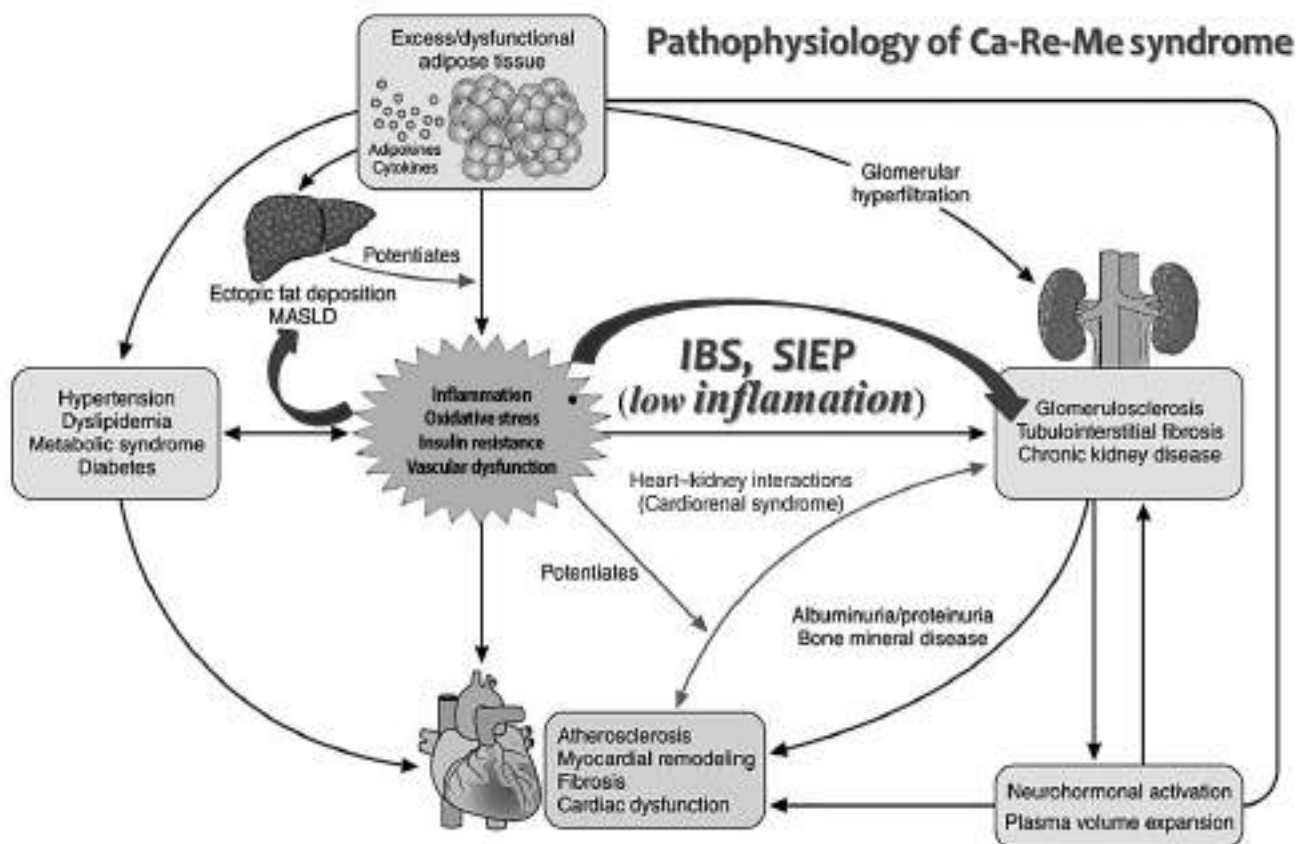


Figura 2. O sinteză a dovezilor pentru managementul clinic al sindromului Cardio-Reno-Metabolic (CaReMe); (adaptat după Babin A.)

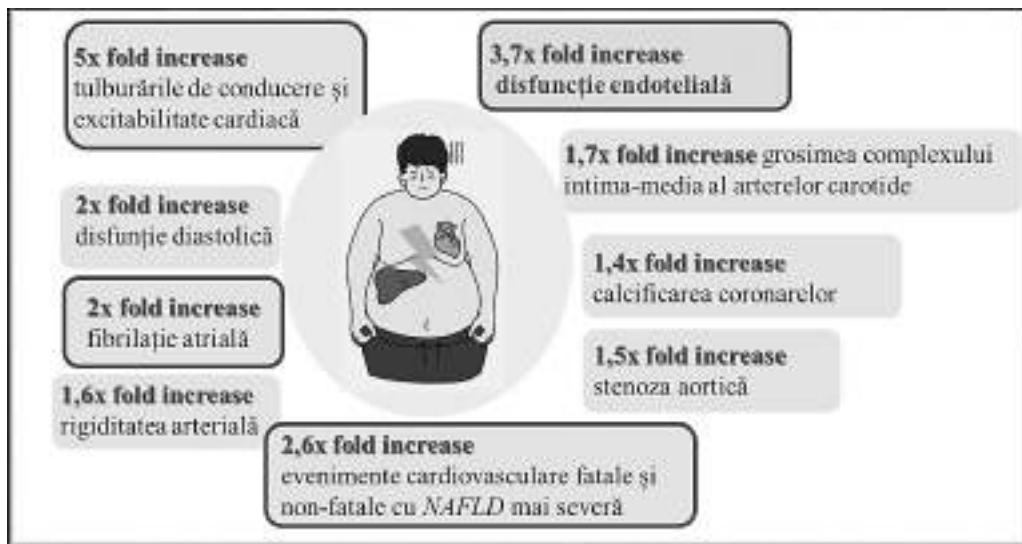


Figura 3. MASLD și riscurile cardiovasculare

Gastroenterita acută, care se poate dezvolta după o infecție virală sau bacteriană, pare a fi factorul de risc dominant pentru SII-post-infecțios. Cu toate acestea, incidența SII-post-infecțios în urma unei infecții virale nu a fost studiată la fel de mult ca SII-post-infecțios indus de infecția bacteriană. Există un alt mecanism considerat a fi implicat în sporirea SII după infectarea cu SARS-CoV-2. Faptul că SARS-CoV-2 poate avea un tropism enteric și poate provoca inflamații intestinale presupune că acest virus acționează cu un mecanism similar cu cel al norovirusului – permeabilitatea intestinală crescută (*Syndrome of increased epithelial permeability – SIEP*) [9]. Aceasta este confirmată și prin studiile care au identificat simptome GI persistente în timpul sindromului post-COVID-19 (dintre care 18,1% diaree; 5,7% greață și vomă) [7, 11].

Pornind de la această analiză și aceste dovezi, patofiziologia sindromului *CaReMe* cu comorbidități ca manifestarea *sindemiei* este prezentată în figura 2 [4].

Din aceasta reiese că are loc disbalanța axei intestin-ficat (*Gut-Liver axis*), ceea ce stă la baza explicației că MASLD este manifestarea hepatică a sindromului Cardio-Metabolic (*CaMe's*). Microbiota intestinală promovează depunerea de grăsime hepatică prin modularea receptorului nuclear farnesoid X (*FXR*), care este responsabil pentru reglarea sintezei acizilor biliari și a acumulării trigliceridelor în ficat [5]. Organizațiile medicale cu autoritate (*AACE, AMA, WHO, FDA*) au recunoscut *obezitatea ca o boală* și o problemă medicală gravă (implicațiile definirii obezității ca boală: raportul prezentat la conferința Asociației pentru Studiul Obezității, 2021) [8]. Integritatea epiteliului intestinal, apărarea imună în intestin și ficat și compoziția microbiotei par să joace un rol integrat în menținerea sănătății și echilibrului în axa intestin-ficat (este descrisă și o creștere a raportului *Firmicutes/Bacteroidetes*) [1]. Pierderea echilibrului în populația și funcția microbiană (sau disbioza) pro-

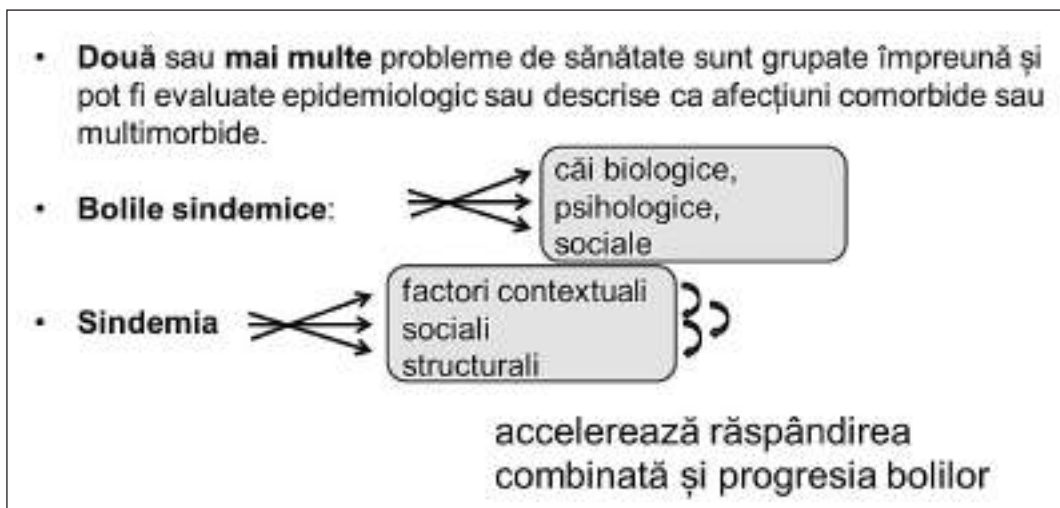


Figura 4. Componentele principale ale sindemiei

voacă perturbarea joncțiunilor strânse ale barierei intestinale; această modificare morfologică duce la creșterea permeabilității intestinale – *SIEP* (cunoscută și sub denumirea de „intestin permeabil” – *leaky gut*) și la o creștere a influxului portal al bacteriilor sau a produselor lor către ficat.

Meta-analiza și *review-ul* 2010-2022 (peste 770.000 de pacienți) relevă că *MASLD* crește semnificativ riscurile cardiovasculare (fig. 3) [3].

Așadar, continuumul poate fi prezentat în felul următor: inflamația de intensitate joasă (*low inflammation*) → *MASLD* → *CaReMe* cu eRFG în diapazonul 45-59 ml/min/1,73m² – conceptul de *sindemie*.

Tratamentul *MASLD* implică: utilizarea Urso-deoxycholic Acid (*UDCA*), Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist (*GLP-1RA*), inhibitor al co-transportorului sodiu-glucoză de tip 2 (*i-SGLT-2*) (prevenirea comorbidităților).

Integritatea epitelului intestinal și a compoziției microbiotei obligă menținerea echilibrului axei intestin-ficat; în acest caz folosim Rebamipidă (citoprotector-inductor sintezei *PG E₂ I₂*) [7]; terapie țintită pentru normalizarea microbiotei – probiotice, sinbiotice, metabiotice.

Conceptul de *sindemie* a fost propus de către antropologul Merrill Singer. „*Sindemik*” înseamnă „două sau mai multe boli care interacționează într-un asemenea mod, încât provoacă mai mare daună decât simpla sumă a celor două boli”. Conceptual, *sindemia* are trei componente principale (fig. 4) [10].

Concluzii

1. Comorbiditatea SII cu sindrom post-COVID-19 nespecificat (în asociere cu *MASLD* și evoluția în *CaReMe*'s) este un sindrom *overlap*, care demonstrează conceptul de *sindemie* și agravează impactul negativ asupra simptomelor.

2. Gestionarea acestor pacienți (cu sindromul *overlap* – *sindemie*) necesită o abordare comprehensivă de către *medicul de familie*, multidisciplinară, tratamentul presupunând includerea inclusiv a sinbioticelelor, metabioticelelor, Rifaximinei, Rebamipidei, *GLP-1 RA* și *i-SGLT-2*.

Bibliografie

1. ALBILLOS, A., GOTTARDI, A., RESCIGNO, M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J. Hepatol.* 2020;72:558–577. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
2. BABIN, A., TOLMACI, V., BABIN, P. Peculiarities of Irritable Bowel Syndrome in comorbid patients with COVID-19 *Medicine and Pharmacy Reports Volumul 95, Supliment nr. 1 2022/ISSN 2602-0807/ISSNe 2668-0572*

3. BYRNE, C.D., TARGHER, G. Non-alcoholic fatty liver disease-related risk of cardiovascular disease and other cardiac complications. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Feb;24 Suppl 2:28-43. doi: 10.1111/dom.14484.
4. CHIADI, E. et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148:00–00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001186.
5. CROCI, S. et al. Dietary Strategies for Management of Metabolic Syndrome: Role of Gut Microbiota Metabolites. *Nutrients.* 2021;13(5):1389.
6. FANOS, V., PINTUS, M.C., PINTUS, R. MARCIALIS, M.A. Lung microbiota in the acute respiratory disease: From coronavirus to metabolomics. *J. Pediatr. Neonat. Individ. Med.* 2020;9:e090139.
7. KOVALEVA, A., POLUEKTOVA, E., MASLENNIKOV, R. Effect of Rebamipide on the Intestinal Barrier, Gut Microbiota Structure and Function, and Symptom Severity Associated with Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia Overlap: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med.* September 2023;12(18). DOI:10.3390/jcm12186064.
8. LULIA, M., YEOB, G., FARRELL, E. et al. The implications of defining obesity as a disease. *The Lancet Discovery Science.* Volume 58, 101962, April 2023.
9. MARASCO, G., CREMON, C., BARBARO, M.R., CACCIARI, G., FALANGONE, F., KAGRAMANOVA, A., BORDIN, D., DRUG, V., MIFTODE, E., FUSAROLI, P. et al. Post COVID-19 irritable bowel syndrome. *Gut.* 2022;72:328483.
10. MENDENHALL, E., SINGER, M. What constitutes a syndemic? Methods, contexts, and framing from 2019. *Curr. Opin.* 2020;15(4):213-217.
11. PARAMYTHIOTIS, D., KARLAFTI, E., DIDAGELOS, M. et al. Post-COVID-19 and Irritable Bowel Syndrome: A Literature Review. *Medicina.* 2023 Nov 6;59(11):1961. doi: 10.3390/medicina59111961.
12. SETTANNI, C.R., IANIRO, G., PONZIANI, F.R., BIBBÒ, S., SEGAL, J.P., CAMMAROTA, G., GASBARRINI, A. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J. Gastroenterol.* 2021;27:7433–7445.

Autor corespondent:

Alexandru Babin, conf. univ., dr. șt. med.,
IP USMF *Nicolae Testemițanu*,
tel.: +37369046467,
e-mail: alexandru.babin@usmf.md