



# COVID-19

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-16-22

УДК 616.34–008.314.4–036.12–08(07)

## Особенности поражения кишечника при COVID-19

Сарсенбаева А. С.<sup>1</sup>, Лазебник Л. Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (454092, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64)

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. АИ Евдокимова (Москва, ул. Делегатская, 20\1, г. Москва, Российская Федерация, 127473)

## Features of intestinal damage in COVID-19

A. S. Sarsenbaeva<sup>1</sup>, L. B. Lazebnik<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo, 64)

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Delegatskay str., 20\1, Moscow, 127473, Russia)

**Для цитирования:** Сарсенбаева А. С., Лазебник Л. Б. Особенности поражения кишечника при COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;184(12): 16–22. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-16-22

**For citation:** Sarsenbaeva A. S., Lazebnik L. B. Features of intestinal damage in COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;184(12): 16–22. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-16-22

✉ **Corresponding author:**

**Сарсенбаева Айман Силкановна**  
Aiman S. Sarsenbaeva  
aiman-ss@yandex.ru

**Сарсенбаева Айман Силкановна**, кафедра терапии ИДПО, профессор, д.м.н.

**Лазебник Леонид Борисович**, кафедра Поликлинической терапии, профессор, д.м.н.

Aiman S. Sarsenbaeva, Department of Therapy ICPE, Professor, Doctor of Medical Sciences; *Scopus Author ID*: 8580282400

Leonid B. Lazebnik, Department of Polyclinic therapy, Professor, doctor of medical Sciences; *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0001-8736-5851>, *Scopus Author ID*: 7005446863

## Резюме

Настоящий обзор представляет систематизацию литературного материала о характере вовлечения кишечника в патологический процесс при COVID-19; обсуждается роль феномена «ось кишечник-легкие» в реализации инфекционного процесса, приводится алгоритм выбора безопасной лекарственной терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, анализ факторов риска антибиотик-ассоциированной диареи.

**Ключевые слова:** ось кишечник-легкие, воспалительные заболевания кишечника, COVID-19, антибиотик-ассоциированная диарея

## Summary

This review presents a systematization of the literature on the nature of intestinal involvement in the pathological process in COVID-19; discusses the role of the "gut-lung axis" phenomenon in the implementation of the infectious process, provides an algorithm for choosing safe drug therapy in patients with inflammatory bowel diseases, and analyzes risk factors for antibiotic-associated diarrhea.

**Keywords:** gut-lung axis, inflammatory bowel diseases, COVID-19, antibiotic-associated diarrhea

## Роль кишечника в формирования патологии при COVID-19

Число подтвержденных случаев заболевания COVID-19 в мире прогрессивно увеличивается, доля пациентов, переживших это заболевание, увеличивается, в настоящее время клиницисты и патологи пытаются более детально охарактеризовать варианты и тяжесть повреждений, вызванных SARS-CoV-2.

Легкие, безусловно, являются первым органом-мишенью инфекции SARS-CoV-2, но при этом, накапливаются доказательства того, что вирус может распространяться на многие органы и системы, включая сердце, кровеносные сосуды, почки, кишечник и мозг [1]. Поражение желудочно-кишечного тракта часто встречается у пациентов с COVID-19, о чем свидетельствует достаточная распространенность в клинике заболевания анорексии, диареи, рвоты, тошноты, болей в животе и/или желудочно-кишечных кровотечений, достигающих 50% случаев (варьируя с частотой от 3 до 79% по разным данным), даже при отсутствии респираторных проявлений [2]. Рецепторы ACE2, которые вирус использует для проникновения в клетки хозяина, экспрессируются в пищеводе, желудке, тонком кишечнике, толстой кишке, печени и поджелудочной железе.

В недавнем систематическом обзоре водянистая диарея отмечена в 9,6%–16% случаев [3]. Кроме того, было показано, что желудочно-кишечные симптомы могут иногда предшествовать поражению дыхательных путей и быть первым проявлением инфекции. [4]. Эти данные свидетельствуют о необходимости включения инфекции SARS-CoV-2 в дифференциальную диагностику острой диареи, по крайней мере на время текущей пандемии.

Недавние исследования постулировали двустороннюю связь между микробиотой кишечника и легких. Так, было доказано, что трансплантация фекальной микробиоты оказывает влияние на состав микробиоты легких [10], кроме того, было замечено, что резидентные в кишечнике врожденные лимфоидные клетки, участвующие в репарационных функциях, могут перемещаться в легкие под действием воспалительной реакции [11] и таким образом была подтверждена двусторонняя коммуникация через лимфатическую систему, включающая как бактерии, так и их метаболиты [12,13]. Комплекс связей между кишечником и легкими, включая кишечную и легочную микробиоту, их межкомпонентные перекрестные связи, а также перекрестные связи иммунной системы кишечника и легких с локальными или системными взаимодействиями были названы «осью кишечник-легкие» [9].

В экспериментальном исследовании Wang J, Li F, Wei H, et al., 2014 г [5] было обнаружено, что нарушение микробиоты кишечника связано с более тяжелыми формами респираторного гриппа у мышей, у которых сигналы, исходящие из микробиоты, были способны оказывать свое воздействие на стромальные клетки легких и поддерживать эпителиальные клетки в состоянии противовоспалительной готовности, индуцирование противовирусного состояния в неиммунных клетках. Исходя из этого, можно утверждать, что состав

микробиоты кишечника может оказывать влияние на иммунный ответ против некоторых вирусных респираторных агентов и, таким образом, на исход заболевания. Таким образом, можно выдвинуть гипотезу о предполагаемой роли оси «кишечник-легкие» в модуляции патофизиологии инфекции SARS-CoV-2 и последующей иммунной активации

Независимо от повреждающего действия SARS-CoV-2 на кишечник, необходимо учитывать исходно возможность дисбиоза кишечника и повышенную проницаемость кишечника. Такие условия могут оказывать влияние на заболевания легких через 2 возможных механизма: транслокацию бактерий и их метаболитов или миграцию активированных иммунных клеток. Исследования Bingula R., Filaire M., Radošević-Robin N. et al., (2017), Samuelson D. R., Welsh D. A., Shellito J. E. (2015), Huffnagle G. B., Mukherjee S., Hanidziar D., (2018), [6–8] действительно, показали корреляцию между составом кишечной микробиоты и исходом тяжелых пациентов с острым респираторным дистресс синдромом, обусловленным транслокацией бактерий из кишечника в легкие, вторичной по отношению к повышенной проницаемости кишечника и альвеоло-капилляров.

На сегодняшний день нет прямых доказательств, подтверждающих предположение о том, что воздействие на ось «кишечник-легкие» может оказывать влияние на течение инфекции SARS-CoV-2. Тем не менее, это остается гипотезой, требующей изучения из-за возможных последствий в клинической практике. Следует отметить, что единственным сообщением, связывающим ось «кишечник-легкие» с COVID-19, были китайские рекомендации, рекомендующие использовать пробиотики у тяжелых пациентов с COVID-19 для сохранения кишечного гомеостаза и предотвращения бактериальной инфекции [14].

Вирусная РНК была обнаружена в образцах фекалий у 50% пациентов COVID-19, и таким образом, была выдвинута версия о возможности фекально-оральной передачи для SARS-CoV-2 [15]. В исследовании Xiao et al присутствие РНК SARS-CoV-2 в кале варьировало от 1 до 12 дней, и у почти 25% пациентов продолжали оставаться положительными на РНК вируса образцы кала после отрицательного результата исследования мазка из полости рта и носоглотки; аналогичные результаты были также обнаружены в детских когортах [16,17]. Эти исследования показывают, что фекально-оральный путь, по крайней мере, возможен для SARS-CoV-2 и может даже длиться дольше, чем «обычная» передача вируса воздушно-капельным путем. Однако в исследовании, проведенном Wolfel et al, хотя вирусная РНК была обнаружена в образцах кала пациентов, присутствие инфекционного SARS-CoV-2 не было обнаружено, что ставит под сомнение фактическую способность вируса передаваться фекально-оральным путем [18].

Для объяснения возникновения диареи у пациентов COVID-19 были выдвинуты различные этиопатогенетические гипотезы, включая потерю способности энтероцитов к всасыванию, микроскопическое воспалительное повреждение

слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [19] и нарушение функции ACE2, которая играет признанную роль в поддержании гомеостаза кишечника [20]. ACE2 распознается вирусом, в связи с этим можно предположить, что его присутствие может ингибировать его регуляторную активность и вызывать дисбиоз кишечника; кроме того, было показано, что экспрессия ACE2 понижается с помощью SARS-CoV-2 [21], что может еще больше способствовать ограничению функций ACE2.

Эндоскопия, выполненная у пациентов с COVID-19 с диареей, не выявила макроскопических изменений слизистой оболочки, но микроскопическое исследование выявило выраженную

инфильтрацию собственной пластинки лимфоцитами. Кроме того, в недавнем письме Effenberg et al. сообщили о более высоком уровне фекального кальпротектина у госпитализированных пациентов COVID-19 с диареей по сравнению с пациентами, без указаний на диарею [22].

Примечательно, что в недавнем обзоре высказывались предположения о возможной роли диареи как прогностического фактора при COVID-19. Убедительной корреляции не было обнаружено: в некоторых исследованиях желудочно-кишечные симптомы коррелировали с худшими исходами, в то время как другие результаты предполагали, что никакой ассоциации не было [23].

## Выбор препаратов для безопасного ведения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в период пандемии SARS-CoV-2

Наблюдательные исследования, сообщающие об отсутствии тяжелых случаев заболевания у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), проживающих в эпидемических районах, могут свидетельствовать о том, что эта популяция на самом деле находится в группе более низкого риска [24, 25], и иммуномодуляторы, возможно, в этом сыграли определенную роль. Предварительные данные Регистра Эпиднадзора эпидемиологии коронавируса (SECURE-IBD) показали, что увеличение возраста,  $\geq 2$  сопутствующих заболеваний, системные кортикостероиды и сульфасалазин или месаламин выступают как факторы риска у пациентов с ВЗК для тяжелой степени COVID-19. Анализ по влиянию аминосалицилатов действительно удивляет: исходы могут зависеть от неизвестных (сочетанных) факторов или биологической активности препарата, но четкая интерпретация на сегодняшний день невозможна [26].

Кортикостероиды, являющиеся основой для лечения многих иммуноопосредованных заболеваний, ассоциировались с худшими исходами при гриппозной пневмонии [27] и снижением вирусного клиренса у пожилых пациентов с респираторным синдромом [28, 29]. Современные данные указывают на нежелательность их использования при COVID-19, поскольку их применение было связано с более высокой смертностью, более длительной госпитализацией и более высоким риском вторичных бактериальных инфекций [30] кроме того, исследование SECURE-IBD показало, что системные кортикостероиды значительно повышают риск госпитализации, потребность в интенсивной терапии, следовательно, назначение стероидов должно быть осторожным и взвешенным у пациентов, не страдающих COVID-19, и следует избегать приема преднизолона  $\geq 20$  мг/сут [31].

Тиопурины снижают количество и функцию активированных Т-клеток [32], их назначение связано с повышенным риском развития вирусных инфекций [32]. На сегодняшний день нет достаточных доказательств того, что тиопурины действительно могут повышать риск заражения SARS-CoV-2. Поскольку они все еще продолжают оказывать свое иммуносупрессивное действие в течение

нескольких недель после прекращения лечения, снижение дозы и прекращение терапии в настоящее время не рекомендуются [31].

Анти-ФНО-агенты ассоциированы с повышением инфекционного риска [33]; однако ФНО может играть патогенетическую роль в тяжелых случаях COVID-19, поскольку он может вызывать повышенную экспрессию ACE2 и гибель лимфоцитов [34]. Tursi et al сообщили о случае быстрого выздоровления молодого человека с ВЗК и COVID-19, получавшего лечение адалимумабом [35].

В реестре SECURE-IBD анти-ФНО-агенты, по-видимому, не влияли на течение COVID-19, в то время как комбинированная терапия (анти-ФНО и тиопурины) были связаны с худшими исходами [26]. В настоящее время рекомендуется продолжение лечения анти-ФНО79; кроме того, Адалимумаб изучается в качестве препарата выбора для лечения синдрома цитокинового шторма при COVID-19 [36].

Применение ведолизумаба и устекинумаба не связано с повышенным риском развития вирусных инфекций, и в настоящее время рекомендуется продолжение лечения, без отмены [31]. Ведолизумаб по механизму действия является кишечнo-селективным агентом, который предотвращает самонаведение лимфоцитов; по опыту применения при других тяжелых вирусных инфекциях (клиническое исследование фазы 1) у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) не увеличивало вирусную нагрузку [37].

Устекинумаб нацелен на субъединицу Р40, общую для IL-12 и IL-23, блокируя таким образом прайминг Th1-клеток и активацию Th17-клеток. Подавление ответа Th17 теоретически может способствовать смягчению цитокинового шторма COVID-19, но это свойство еще не опробовано.

Блокада JAK-киназ приводит к более широкому подавлению цитокин-опосредованных реакций. Ингибирование JAK 1 и 3 подавляет IFN $\gamma$ , который играет важную роль в вирусном клиренсе [37], связан с повышенным риском развития инфекции опоясывающего герпеса [38] и наоборот, ингибирование JAK 2 было предложено в качестве терапевтической стратегии для COVID-19 [39]. Пока

никаких окончательных выводов по тофацитинибу (ингибитору JAK 1 и 3) нельзя сделать в отношении SARS-CoV-2: прекращение лечения в настоящее время не рекомендуется, но следует избегать начала лечения в эпидемических районах, за исключением случаев отсутствия альтернативы [40].

При ведении пациентов с ВЗК в качестве реципиентов для трансплантации фекальной микробиоты, как эффективного средства лечения рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile* [64, 65] нужно помнить о потенциальной опасности внедрения вируса COVID-19 через фекальный трансплантат.

## Антибиотико-ассоциированная диарея

С учетом патогенетических механизмов воспалительного (нередко деструктивного) характера в организме пациента, ожидаемы и постинфекционные желудочно-кишечные расстройства. Кроме того, препараты с потенциальными желудочно-кишечными, панкреатическими и гепатобилиарными побочными эффектами, такие как антибиотики, противовирусные препараты, гидроксихлорохин и биологические препараты, часто используются для лечения пациентов, пораженных COVID-19.

В клинических исследованиях диарея у взрослых обычно определяется как  $\geq 3$  жидких стула/сут на протяжении более чем 2 суток [43, 44]. ААД определяется как диарея, связанная с лечением антибиотиками, либо во время приема антибиотиков, либо в течение 8 недель после прекращения приема антибиотиков [44], а при исследовании кала выявляются признаки дисбиоза.

В связи с широким применением антибиотиков частота ААД постепенно увеличивается и в некоторых исследованиях достигает 35% [45, 46]. Это напрямую связано с применением антибиотиков [46]. CDAD составляет приблизительно 10%–20% ААД [47] и, таким образом, считается распространенным патогеном, вызывающим ААД [45, 49]. ААД стало серьезным осложнением заболеванием, особенно у тяжелобольных пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [50]. Поэтому профилактика ААД крайне важна для тяжелобольных пациентов.

Различные типы антибиотиков представляют различные риски для ААД [45]. В настоящее время исследования по ААД [51–53] у тяжелобольных лиц показали, что частота ААД может достигать 21,6% даже в случаях, когда применяется монотерапия антибиотиками [50]. Однако факторы, связанные с ААД у пациентов отделений интенсивной терапии с монотерапией антибиотиками, не достаточно изучены.

Проявления ААД могут включать легкую диарею, лихорадку, боль в животе, вздутие живота, повышенное количество лейкоцитов или токсический мегаколон, токсический шок, полиорганную дисфункцию и даже смерть [51]. Вследствие тяжелых нарушений кишечной флоры, тяжелобольные пациенты часто становятся мишенью для патогенных представителей флоры, таких как *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*. При этом многие факторы, такие как продолжительность применения антибиотиков, комбинированное применение антибиотиков, пожилой возраст и уровень сыровоточного альбумина, связаны с возникновением ААД [50, 54].

Наибольшей агрессивностью в плане воздействия на флору кишечника и ААД обладают противогрибковые препараты, бета-лактамы и многие

антибиотики [45, 46, 50]. Исследование Hong Zhou, Qiang Xu, Yu Liu, and Li-Tao Guo, 2020 г [55] показывает, что повышенный риск развития ААД возникает только при использовании ингибиторов бета-лактамаз, что согласуется с результатами предыдущего исследования [43].

Исследования Puri BK, Hakkarainen-Smith JS, Monro JA. (2015) [56] показали, что цефалоспорины являются также серьезными предрасполагающими факторами для развития ААД.

Основная проблема ААД может быть связана с эмпирическим применением антибиотиков и специфическим состоянием здоровья пациента отделения интенсивной терапии, ведь пациенты в отделении интенсивной терапии находятся в критическом состоянии и для их лечения часто подбираются антибиотики высокого класса с широким спектром действия. Сообщения в литературе указывают на то, что продолжительность воздействия антибиотиков и продолжительность пребывания в стационаре являются факторами риска развития ААД, особенно когда курс длится более 3 дней и когда два или более антибиотика используются вместе [52, 57], но в исследовании Hong Zhou, Qiang Xu, Yu Liu, and Li-Tao Guo (2020) [55] подчеркивается, что продолжительность применения антибиотиков и время пребывания в отделении интенсивной терапии были факторами риска развития ААД у пациентов отделения интенсивной терапии, получавших даже монотерапию антибиотиками, в 66,03% случаев по причине легочной инфекции. В этом исследовании статистически значимые различия (все  $P < 0,05$ ) были обнаружены между двумя группами по следующим переменным: средний возраст, заболеваемость сахарным диабетом, длительность применения ингибиторов протонной помпы и длительность приема антибиотиков ( $10,24 \pm 5,94$  против  $6,19 \pm 3,11$  (значение достоверно)). По сравнению с пациентами без ААД, пациенты с ААД имели более длительное время пребывания в ОРИТ ( $15,89 \pm 10,69$  д против  $8,49 \pm 6,31$  д,  $p < 0.001$ ). Однако статистически значимых различий между двумя группами по следующим переменным: пол, артериальная гипертензия, парентеральное питание, желудочно-кишечная хирургия, время голодания более 72 ч, уровень альбумина, количество лейкоцитов, использование глюкокортикоидных добавок, оценка APACHE II или смертность в отделении интенсивной терапии. Из 209 зарегистрированных пациентов 125 (59,81%) получали лечение бета-лактамами антибиотиками в комбинации с ингибиторами ферментов; 39 (18,66%) пациентов получали лечение карбапенемами; 23 (11,00%) пациента получали лечение цефалоспоридами; 12 (5,74%) пациентов

получали лечение фторхинолонами; 4 (1,91%) пациента получали лечение противогрибковыми препаратами; 2 (0,96%) пациента получали лечение гликопептидами; и 4 (1,91%) пациента получали лечение оксазолидинонами; 2 (0,96%) пациента лечили гликопептидами. У пациентов, получавших бета-лактамы антибиотики в комбинации с ингибиторами ферментов, частота АДД была выше, чем у пациентов, не получавших этот вид терапии (26,40% *против* 14,29%,  $P = 0,037$ ). Достоверных различий в частоте АДД с другими формами монотерапии антибиотиками не выявлено.

Также доказуемо, что возраст и сопутствующие заболевания являются факторами риска развития АДД [58,59]. Одно из исследований показало, что пожилые пациенты более склонны к АДД [60], так, частота АДД у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет составляет 10–37% [61]. Пациенты с хроническими сопутствующими заболеваниями и полиорганной дисфункцией, получающие лечение антибиотиками, также могут быть более склонны к АДД [58,59]. Многомерный логистический регрессионный анализ не выявил никакой корреляции наличия сахарного диабета с АДД. Это может быть связано с конкретными пациентами ОРИТ, поступившими в течение нашего периода исследования, у которых, возможно, были различия в факторах риска развития АДД.

Существуют данные о том, что длительность применения ингибиторов протонной помпы была связана с АДД у пациентов, получавших монотерапию антибиотиками [62,63]. К числу других факторов риска АДД относят также хирургические вмешательства на органах брюшной полости и применение глюкокортикоидов. Предыдущие исследования также показали, что чем дольше пребывание в больнице, тем выше риск АДД, а пребывание в больнице в течение  $\geq 2$  недель коррелирует с частотой АДД [52,57]. Более длительное пребывание в стационаре пациентов свидетельствует о более тяжелом состоянии пациента, большем количестве факторов риска развития АДД и повышенном потенциале заражения АДД. Время пребывания в отделении интенсивной терапии ( $8,49 \pm 6,31$  сут *против*  $15,89 \pm 10,69$  сут) было ниже в группе без АДД, чем в группе АДД ( $P < 0.001$ ), что указывает

на факт увеличения при АДД времени пребывания в отделении интенсивной терапии пациентов. Однако существенной разницы в показателях смертности, связанной с ОИТ, между этими двумя группами не было.

Таким образом, для профилактики АДД у пациентов отделений интенсивной терапии следует рационально применять антибиотики, а также строго контролировать применение и время использования вспомогательных препаратов, таких как ингибиторы протонной помпы. В будущем необходимы более релевантные исследования для анализа использования антибиотиков и АДД.

Пожалуй, самый важный открытый вопрос, на который нужно ответить, звучит так: «что происходит с пациентами после выздоровления от COVID-19 и как вирус влияет на их организм?» В отношении кишечных инфекций, вызванных SARS-CoV-2 или пандемическими изменениями окружающей среды, следует отметить, что они как минимум, могут привести к функциональным желудочно-кишечным расстройствам, связанным со стрессом (например, реактивация СРК и постинфекционный СРК) [66].

Заклячая настоящий обзор, следует отметить, что кишечник является вторым по частоте органом-мишенью при COVID-19, интеракция кишечной и легочной микробиоты в конечном итоге способна оказать влияние на исход заболевания, иммуносупрессивная терапия генно-инженерными биологическими препаратами воздействует на ключевые факторы патогенеза COVID-19, осложнения антибактериальной терапии в виде антибиотикоассоциированной диареи ожидаемы у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями и полиорганной дисфункцией.

Не вызывает сомнения, что как сам факт инфицирования SARS-CoV-2, так и массивные лекарственные вмешательства, применяемые при лечении тяжелых форм этого заболевания, могут привести развитию поражений кишечника разной степени, вплоть до псевдомембранозного колита. Подобные соображения были озвучены в ряде сообщений на недавно закончившемся 23 съезде НОГР в рамках 15 Национального конгресса терапевтов.

## Литература | References

- Pan A, Liu L, Wang C, et al. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. JAMA. 2020 doi: 10.1001/jama.2020.6130.
- Ong J, Young BE, Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. Gut. 2020;69:1144–1145. doi: 10.1136/gutjnl-2020–321051.
- Tian Y, Rong L, Nian W, et al. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51:843–851.
- D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul;18(8):1663–1672. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278065; PMCID: PMC7141637.
- Wang J, Li F, Wei H, Lian ZX, Sun R, Tian Z. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. J Exp Med. 2014 Nov 17;211(12):2397–410. doi: 10.1084/jem.20140625. Epub 2014 Nov 3. Erratum in: J Exp Med. 2014 Dec 15;211(13):2683. Erratum in: J Exp Med. 2014 Nov 17;211(12):2396–7. PMID: 25366965; PMCID: PMC4235643.
- Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, et al. Desired turbulence? Gut-lung axis, immunity, and lung cancer. J Oncol. 2017;2017:5035371. doi: 10.1155/2017/5035371. Epub 2017 Sep 17. PMID: 29075294; PMCID: PMC5623803.
- Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. Front Microbiol. 2015;6:1085.

8. Huffnagle GB. *The Microbiota and Allergies/Asthma What Is the Evidence Linking Changes in the Microbiota to the Development of Allergic Disease?* www.plospathogens.org.
9. Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, et al. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Feb 19;10:9. doi: 10.3389/fcimb.2020.00009. PMID: 32140452; PMCID: PMC7042389.
10. Madan JC, Koestler DC, Stanton BA, et al. Serial analysis of the gut and respiratory microbiome in cystic fibrosis in infancy: interaction between intestinal and respiratory tracts and impact of nutritional exposures. *mBio.* 2012 Aug 21;3(4): e00251–12. doi: 10.1128/mBio.00251–12. PMID: 22911969; PMCID: PMC3428694.
11. Huang Y, Mao K, Chen X, et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense. *Science.* 2018;359:114–119.
12. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014;20:159–166.
13. McAleer JP, Kolls JK. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. *Eur J Immunol.* 2018;48:39–49.
14. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 2020;21:125–126.
15. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020.
16. Xing YH, Ni W, Wu Q, et al. Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020.
17. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26:502–505.
18. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;1–5.
19. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology.* 2020.
20. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487:477–481.
21. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;1–0. www.elsevier.com/locate/ejim. Accessed May 7, 2020.
22. Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut.* 2020. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
23. Litao G, Jingjing S, Yu L, Lei Z, Xiaona H, Zhijing Z. Risk Factors for Antibiotic-Associated Diarrhea in Critically Ill Patients. *Med Sci Monit.* 2018;24:5000–5007.
24. Norsa L, Indriolo A, Sansotta N, et al. Uneventful course in IBD patients during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy. *Gastroenterology.* 2020.
25. An P, Ji M, Ren H, et al. Protection of 318 inflammatory bowel disease patients from the outbreak and rapid spread of COVID-19 infection in Wuhan, China. *SSRN Electron J.* 2020.
26. Brenner EJ, Ungaro RC, Gearry RB, et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology.* 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.032.
27. Ni YN, Chen G, Sun J, et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23:99.
28. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol.* 2004;31:304–309.
29. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al.; Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:757–767.
30. Yang Z, Liu J, Zhou Y, et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020.
31. Rubin DT, Abreu MT, Rai V, et al. Management of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis during the COVID-19 pandemic: results of an International Meeting. *Gastroenterology.* 2020.
32. O'Connor A, Qasim A, O'Moráin CA. The long-term risk of continuous immunosuppression using thioguanides in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2010;1:7–16.
33. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1385–1397.e10.
34. Mehta AK, Gracias DT, Croft M. TNF activity and T cells. *Cytokine.* 2018;101:14–18.
35. Tursi A, Angarano G, Monno L, et al. COVID-19 infection in Crohn's disease under treatment with adalimumab. *Gut.* 2020;69:1364–1365.
36. Anon. Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) – The World Health Organization International Clinical Trials Registered Organization Registered Platform <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49889>. Accessed May 9, 2020.
37. Sneller MC, Clarridge KE, Seamon C, et al. An open-label phase 1 clinical trial of the anti-α4β7 monoclonal antibody vedolizumab in HIV-infected individuals *Sci Transl Med.* 2019;11.
38. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al.; Study A3921063 Investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2012;367:616–624.
39. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53:368–370.
40. Mao R, Liang J, Shen J, et al.; Chinese Society of IBD, Chinese Elite IBD Union; Chinese IBD Quality Care Evaluation Center Committee. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:425–427.
41. Ianiro G, Maida M, Burisch J, et al. Efficacy of different faecal microbiota transplantation protocols for *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2018;6: 1232–1244.
42. Ianiro G, Murri R, Sciumè GD, et al. Incidence of bloodstream infections, length of hospital stay, and survival in patients with recurrent *clostridioides difficile* infection treated with fecal microbiota transplantation or antibiotics: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2019;171:695–702.

43. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478–98; quiz 499.
44. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:89–95.
45. Tian CF, Su BY, Li YJ, Tong YH, Zhao XH, Liang JY, Li SB, Gao BL. Management of antibiotic-associated pseudomembranous colitis in Non-hospitalized and hospitalized patients. *Pak J Pharm Sci*. 2016;29:1805–1810.
46. Zhang Y, Sun J, Zhang J, Liu Y, Guo L. Enzyme Inhibitor Antibiotics and Antibiotic-Associated Diarrhea in Critically Ill Patients. *Med Sci Monit*. 2018;24:8781–8788.
47. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;346:334–339.
48. Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)* 2017;6:21.
49. Högenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;27:702–710.
50. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 2002;324:1361.
51. Issa I, Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict? *World J Gastroenterol*. 2014;20:17788–17795.
52. Ruiters-Ligeti J, Vincent S, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Risk Factors, Incidence, and Morbidity Associated With Obstetric *Clostridium difficile* Infection. *Obstet Gynecol*. 2018;131:387–391.
53. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22:3078–3104.
54. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol*. 2008;3:563–578.
55. Hong Zhou, Qiang Xu, Yu Liu, and Li-Tao Guo Risk factors, incidence, and morbidity associated with antibiotic-associated diarrhea in intensive care unit patients receiving antibiotic monotherapy. *World J Clin Cases*. 2020 May 26; 8(10): 1908–1915. Published online 2020 May 26. doi: 10.12998/wjcc.v8.i10.1908
56. Puri BK, Hakkarainen-Smith JS, Monro JA. The potential use of cholestyramine to reduce the risk of developing *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in patients receiving long-term intravenous ceftriaxone. *Med Hypotheses*. 2015;84:78–80.
57. Videlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1355–1369.
58. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, Simon MS, Evans AT. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology*. 2017;152:1889–1900.e9.
59. Evans CT, Safdar N. Current Trends in the Epidemiology and Outcomes of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2015;60 Suppl 2: S66–S71.
60. Huang H, Wu S, Wang M, Zhang Y, Fang H, Palmgren AC, Weintraub A, Nord CE. Molecular and clinical characteristics of *Clostridium difficile* infection in a University Hospital in Shanghai, China. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1606–1608.
61. Xie C, Li J, Wang K, Li Q, Chen D. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2015;13:128–134.
62. Ma H, Zhang L, Zhang Y, Liu Y, He Y, Guo L. Combined administration of antibiotics increases the incidence of antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1047–1054.
63. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soullard D, Novack L, Pencina M, Talmor D. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med*. 2010;170:784–790.
64. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2006;101:812–822. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00465.x.
65. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J. Gastroenterol*. 2010;16:2202–2222. doi: 10.3748/wjg.v16.i18.2202.
66. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Jun 11: 1–8. doi: 10.1007/s40520-020-01616-x [Epub ahead of print]. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group