

CZU: 616.233-072.1:[616.24-036.12+616.33-008.17]

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.43>

ROLUL BRONHOSCOPIEI ÎN DIAGNOSTICUL PACIENȚILOR CU BOALĂ PULMONARĂ OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ȘI BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Mihaela STOICA,

Ecaterina MUNTEANU,

Oxana SÂRBU, dr. în șt. med., conf. univ.,

Valeriu ISTRATI, dr. hab. în șt. med., prof. univ.

Departamentul de Medicină Internă, Disciplina medicină internă-semiologie,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Chișinău, Republica Moldova

e-mail: stoica.mihaela2296@gmail.com

Rezumat.

Introducere. Boala Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) și Boala de Reflux Gastroesofagian (BRGE) sunt afecțiuni frecvent asociate, favorizând exacerbare reciprocă. Datele din literatură indică că prevalența BRGE la pacienții cu BPOC variază între 17% și 78%, în funcție de metoda de diagnostic utilizată. Bronhoscopia și lavajul bronhoalveolar, oferă informații valoroase, alături de alte investigații esențiale, pentru evaluarea impactului BRGE asupra BPOC.

Material și metodă. S-a realizat o revizuire a literaturii în bazele de date PubMed, Scopus, Google Scholar și HINARI, utilizând cuvinte-cheie precum: “BRGE”, “BPOC”, “bronhoscopie”, “lavaj bronhoalveolar (LBA)” și “diagnostic”, publicate în perioada 2017-2025.

Rezultate. Bronhoscopia flexibilă a evidențiat hiperemie, edem și remodelare bronșică, cu secreții muco-purulente la pacienții cu BPOC și BRGE. Lavajul bronhoalveolar a evidențiat, citologic, creșterea neutrofilelor și eozinofilelor; imunocitologic, scăderea raportului CD4/CD8 și prezența limfocitelor B și a celulelor NK; precum și markeri de microaspirație gastroesofagiană, precum pepsină, gastrină, acizi biliari, IL-6, IL-8, TNF- α și NO. Testarea pentru *H. pylori* conform datelor din literatură, este asociată cu inflamație și iritație a mucoasei esofagiene și bronșice, fiind evidentă și în LBA, contribuind la severitatea BPOC și prezența BRGE.

Concluzii. Bronhoscopia și LBA sunt instrumente esențiale în evaluarea pacienților cu BPOC și BRGE, oferind dovezi directe sau indirecte ale microaspirațiilor refluxului gastroesofagian, informații ce permit abordarea personalizată a pacientului, reducerea exacerbărilor și îmbunătățirea calității vieții.

Cuvinte cheie. BPOC, BRGE, bronhoscopie, lavaj bronhoalveolar.

Summary. The role of bronchoscopy in the diagnosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease.

Introduction. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) are frequently associated conditions, each potentially exacerbating the other. Literature data indicate that the prevalence of GERD in patients with COPD ranges from 17% to 78%, depending on the diagnostic method used. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage (BAL) provide valuable information, alongside other essential investigations, for assessing the impact of GERD on COPD.

Materials and Methods. A literature review was conducted using the PubMed, Scopus, Google Scholar, and HINARI databases, employing keywords such as “GERD,” “COPD,” “bronchoscopy,” “bronchoalveolar lavage (BAL),” and “diagnosis,” covering publications from 2017 to 2025.

Results. Flexible bronchoscopy revealed hyperemia, edema, and bronchial remodeling, with mucopurulent secretions in patients with COPD and GERD. Cytologically, BAL showed increased neutrophils and eosinophils; immunocytologically, a decreased CD4/CD8 ratio and the presence of B lymphocytes and NK cells were observed; markers of gastroesophageal microaspiration such as pepsin, gastrin, bile acids, IL-6, IL-8, TNF- α , and NO were also detected. Literature data indicate that testing for *H. pylori* is associated with inflammation and irritation of the esophageal and bronchial mucosa, findings also evident in BAL, contributing to COPD severity and the presence of GERD.

Conclusions. Bronchoscopy and BAL are essential tools for evaluating patients with COPD and GERD, providing direct or indirect evidence of gastroesophageal reflux microaspiration. These findings enable personalized patient management, reduction of exacerbations, and improvement in quality of life.

Keywords: COPD, GERD, bronchoscopy, bronchoalveolar lavage.

Rezюме. Роль бронхоскопии в диагностике пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и гастроэзофагиальной рефлюксной болезнью.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — часто сопутствующие заболевания, каждое из которых может усугублять течение другого. Согласно литературным данным, распространенность ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ варьирует от 17% до 78% в зависимости от используемого метода диагностики. Бронхоскопия и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) предоставляют ценную информацию наряду с другими необходимыми исследованиями для оценки влияния ГЭРБ на ХОБЛ.

Материалы и методы. Проведен обзор литературы в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar и HINARI с использованием ключевых слов: «ГЭРБ», «ХОБЛ», «бронхоскопия», «бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)», «диагностика», охватывающий публикации за период 2017–2025 гг.

Результаты. Гибкая бронхоскопия выявила гиперемию, отёк и бронхиальный ремоделинг с мукопулентными секретами у пациентов с ХОБЛ и ГЭРБ. Цитологически БАЛ показал увеличение числа нейтрофилов и эозинофилов; иммунологически наблюдалось снижение соотношения CD4/CD8 и наличие В-лимфоцитов и НК-клеток; также выявлены маркеры микроаспирации из желудочно-пищеводного рефлюкса, такие как пепсин, гастрин, желчные кислоты, IL-6, IL-8, TNF-α и NO. Данные литературы свидетельствуют о том, что тестирование на H. pylori связано с воспалением и раздражением слизистой оболочки пищевода и бронхов, что также выявляется в БАЛ, способствуя тяжести ХОБЛ и наличию ГЭРБ.

Выводы. Бронхоскопия и БАЛ являются важнейшими инструментами для оценки пациентов с ХОБЛ и ГЭРБ, предоставляя прямые или косвенные доказательства микроаспирации желудочно-пищеводного рефлюкса. Эти данные позволяют персонализировать лечение пациентов, снижать частоту обострений и улучшать качество жизни.

Ключевые слова: ХОБЛ, ГЭРБ, бронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж.

Introducere.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) este a treia cauză de deces la nivel global, cu o prevalență de aproximativ 10% la adulți. Ea se manifestă prin obstrucție progresivă a căilor respiratorii, inflamație cronică și exacerbări recurente, determinând dispnee, tuse și reducerea calității vieții. [1]. Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) este frecvent întâlnită, cu o prevalență globală între 10–30%, fiind definită prin refluxul conținutului gastric în esofag, acid sau non-acid, manifestat prin pirozis și regurgitații [2]. Prevalența BRGE în Republica Moldova constituie 17,4% și are o dispersie de la 15,0% la nordul Moldovei, până la 21,2% la sudul țării [3].

Boala Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) și Boala de Reflux Gastroesofagian (BRGE) sunt două entități frecvent întâlnite în practica clinică, care adesea coexistă la același pacient [4]. Studiile au demonstrat că pacienții cu BPOC prezintă o prevalență mai mare a BRGE comparativ cu populația generală, variind între 17% și 78% în funcție de metodele de diagnostic utilizate [5]. Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) poate fi o cauză a bolilor căilor respiratorii și/sau un declanșator al exacerbărilor acestora cu incidență la 1/3 din toți pacienții cu BRGE [6].

Mecanismele care stau la baza acestei interacțiuni sunt atât gastroesofagiene, cât și respiratorii. Din perspectiva gastroenterologică, reducerea presiunii sfincterului esofagian inferior, scăderea motilității esofagiene și disfuncția de înghițire favorizează refluxul [7]. Aspirația directă a conținutului gastric în căile respiratorii superioare stimulează și

deteriorează celulele epiteliale, ducând la eliberarea diferitelor citokine și provocând inflamația cronică a căilor respiratorii. Acest lucru contribuie la hiperreactivitate și la obstrucția căilor respiratorii [6]. Din perspectiva respiratorie, tusea cronică, hiperinflamația bronșică, obstrucția căilor aeriene și hiperinflarea pulmonară cresc presiunile intratoracice și gradientul toraco-abdominal, amplificând refluxul acid și microaspirațiile [8]. Factorii suplimentari, precum fumatul, medicamentele bronhodilatatoare și anxietatea, pot exacerba aceste mecanisme.

Diagnosticul BRGE la pacienții cu BPOC se bazează tradițional pe endoscopie digestivă superioară [9], monitorizarea pH-ului esofagian și imagistică pulmonară, însă aceste metode nu reflectă întotdeauna impactul refluxului asupra arborelui respirator [10]. Având în vedere că BRGE poate agrava evoluția BPOC, iar modificările mecanice asociate BPOC pot favoriza refluxul, este esențială evaluarea directă a căilor respiratorii prin bronhoscopie și lavaj bronhoalveolar (LBA) [3]. Aceste investigații permit identificarea inflamației bronșice, prezența biomarkerilor de microaspirație și modificările celulare sau mediatorilor inflamatori, oferind perspective asupra mecanismelor fiziopatologice și optimizând managementul pacienților cu BPOC și BRGE [8].

În ciuda utilizării metodelor standard de diagnostic, prevalența BRGE în rândul pacienților cu BPOC poate fi subestimată datorită simptomelor atipice sau chiar absente ale refluxului gastroesofagian. Prin urmare, evaluarea atentă a pacientului și aplicarea unui set complet de instrumente diagnostice sunt

esențiale pentru identificarea corectă a BRGE la pacienții cu BPOC. În acest context bidirecțional, procedurile precum bronhoscopia și LBA se dovedesc a fi instrumente utile nu doar pentru evaluarea directă a arborelui respirator, ci și pentru identificarea unor biomarkeri care pot confirma prezența și impactul refluxului gastroesofagian asupra țesutului pulmonar. Această abordare integrată permite o înțelegere mai precisă a interacțiunii dintre BRGE și BPOC, facilitând personalizarea strategiilor terapeutice și monitorizarea evoluției bolii.

Materiale și metode.

Pentru realizarea acestui review, s-a efectuat o căutare sistematică a literaturii în mai multe baze de date electronice, inclusiv PubMed, Scopus, Google Scholar și HINARI. Cuvintele-cheie utilizate au fost: gastroesophageal reflux disease (GERD) (boala de reflux gastroesofagian (BRGE)), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)), bronchoscopy (bronhoscopie), bronchoalveolar lavage (BAL) (lavaj bronhoalveolar (LBA)), diagnosis (diagnostic) și investigation (investigații), combinate prin operatori booleani precum AND, OR pentru a optimiza identificarea studiilor relevante.

Au fost incluse în analiză articole publicate între 2017 și 2025, care au utilizat bronhoscopia flexibilă și lavajul bronhoalveolar la pacienți adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică asociată cu boala de reflux gastroesofagian. Această abordare a permis o sinteză riguroasă a datelor disponibile privind modificările detectabile prin bronhoscopie și lavaj bronhoalveolar la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică și boală de reflux gastroesofagian.

Rezultate.

Analiza literaturii a permis identificarea caracteristicilor fiziologice și patologice observate la bronhoscopie flexibilă și în LBA la pacienții cu BPOC asociată cu BRGE. Studiile eligibile au raportat modificări detectate prin aceste investigații, cum ar fi inflamația bronșică, prezența markerilor de microaspirație, modificări ale compoziției celulare sau ale mediatorilor inflamatori, care au fost corelate cu exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice [11].

În BPOC, cele mai frecvente constatări bronhoscopice sunt hiperemia și edemul mucoasei, hipersecreția de mucus vâscos și aderent, deformarea lumenului bronșic, subțierea sau îngroșarea pereților bronșici și prezența secrețiilor muco-purulente. Aceste modificări reflectă inflamația cronică și remodelarea bronșică, elemente definitorii pentru boală [12]. La fumătorii cu BPOC, bronhoscopia poate evidenția, pe lângă modificările menționate, mucoasa cu aspect atrofic sau rugos, depuneri de pigment (carbon,

„macchie negre”) și secreții mai vâscoase, datorită efectului toxinelor din fumul de tutun asupra epitelului bronșic și a glandelor mucosae [13]. La pacienții cu BRGE, bronhoscopia poate adăuga informații suplimentare: microaspirațiile repetate pot determina prezența unor secreții muco-purulente cu aspect acid, distribuite predominant în bronhiile bazale, mucoasa poate avea aspect granular, friabil și neregulat, cu zone circumscrise de eritem și inflamație („traheobronșită de reflux”), localizate mai ales în segmentele declive [14]. Aceste modificări, deși nespecifice, reflectă inflamația cronică, remodelarea bronșică și posibile microaspirații, oferind indicii importante pentru investigații suplimentare și managementul integrat al pacientului.

Lavajul bronhoalveolar (LBA) este o tehnică complementară bronhoscopiei, care presupune instilarea și aspirarea unei soluții saline sterile la nivelul segmentelor pulmonare periferice. Analiza lichidului obținut permite determinarea compoziției celulare și imunocitologice, a profilului mediatorilor inflamatori, a markerilor specifici microaspirației gastroesofagiene (pepsină, acizi biliari), precum și a parametrilor biochimici și bacteriologici [15].

La fel, în LBA, s-a evidențiat prezența markerilor de aspirație și a celulelor implicate în inflamația bronșică – pepsină, gastrină, amilază, acizi biliari, IL-6, IL-8, TNF- α și oxidul nitric (NO) – au fost prezenți predominant la pacienții cu reflux gastroesofagian, indiferent de statutul de fumător, în timp ce aceștia au fost absenți la nefumători și fumători fără BRGE [16, 17]. Analiza pH-ului LBA poate completa tabloul clinic, în mod normal, pH-ul LBA este ușor acid până la neutru, în general între 6,8 și 7,0. Acest pH reflectă mediul lichidului alveolar și nu este influențat semnificativ de factori externi precum dieta, dar poate fi modificat în contexte patologice. Astfel, un pH scăzut poate fi sugestiv pentru aspirații acide prezente în BRGE [18]. Bacteriologia LBA identifică agenții infecțioși responsabili de exacerbări, dar nu indică direct prezența sau urmele de reflux gastroesofagian, însă împreună cu detectarea markerilor specifici (pepsină, gastrina etc.) poate sugera implicarea refluxului gastroesofagian în inflamația bronșică [19]. *Helicobacter pylori* poate fi la fel detectat în LBA prin metoda PCR în timp real, fiind identificat la aproximativ 10–11,5% dintre pacienți cu BPOC sau cancer pulmonar [20].

Bronhoscopia, citologia, imunologia, markerii de aspirație și alte investigații evidențiază inflamația, dezechilibrele celulare, imune și prezența microaspirațiilor la pacienții cu BRGE, explicând impactul refluxului gastroesofagian asupra căilor respiratorii.

Tabelul 1.

Citologia lichidului de lavaj bronhoalveolar (LBA) în funcție de statutul de fumat și pacienții cu BRGE.

LBA / Tip celule	Nefumător	Fumător	BRGE
Nr. total de celule	<13x10 ⁶ /ml	>25x10 ⁶ /ml	<15x10 ⁶ /ml
Macrofage	85-90%	90-95%	80-90%
Limfocite	10-15%	5-10%	5-15%
Neutrofile	≤3%	5-15%	3-10%
Eozinofile	≤1%	0,5 - 4%	≤1%
Mastocite	≤0,5%	0,5-2%	≤1%
Plasmocite	0%	0-2%	0%
Celule epiteliale	<5%	>5%	>5%

*LBA – lavaj bronhoalveolar

Tabelul 2.

Imunocitologia lichidului de lavaj bronhoalveolar (LBA) în funcție de statutul de fumat și pacienții cu BRGE.

LBA / Tip celule	Nefumător	Fumător	BRGE
Limfocit T CD3	65-75%	60-70%	65-75%
Limfocit T CD4	40-45%	35-40%	35-45%
Limfocit T CD8	20-25%	25-30%	20-30%
Raport CD4/CD8	1,0-2,0	1,0-1,5	1,0-1,8
Limfocite B CD20	<5%	<5%	<5%
Celule NK CD57	2-14%	2-14%	2-14%
Celule Langerhans	<3%	>3%	0-3%

*LBA – lavaj bronhoalveolar

Discuții.

Studiile confirmă faptul că BRGE reprezintă un factor agravant pentru pacienții cu BPOC. Microaspirațiile repetate de conținut gastric în căile respiratorii produc inflamație cronică, alterarea clearance-ului muciliar și favorizează exacerbările BPOC. Astfel, refluxul necontrolat poate accentua simptomatologia respiratorie și grăbi progresia bolii pulmonare.

Examenul bronhoscopic a permis evidențierea leziunilor inflamatorii și a alterărilor mucoasei, iar analiza LBA a oferit informații citologice, imunologice și biochimice [12]. La pacienții cu BRGE, examenul citologic al LBA evidențiază frecvent celule epiteliale lezate, macrofage activate și un număr ușor crescut de neutrofile. Aceste modificări apar deoarece microaspirațiile repetate de acid gastric, pepsină și acizi biliari induc o agresiune cronică a mucoasei bronșice, ducând la inflamație și remodelare tisulară [15]. În cazul BRGE, analiza imunocitologică arată o

scădere a raportului CD4/CD8 și activarea celulelor NK, reflectând un dezechilibru între imunitatea adaptativă și cea înăscută. Aceste modificări sunt explicate prin expunerea repetată la antigene gastrice și biliare, care stimulează în mod persistent sistemul imun. Consecința este o inflamație cronică de tip mixt (adaptativ și înăscut), ce poate agrava evoluția bolilor respiratorii cronice, cum este BPOC [21]. Prezența pepsinei, gastrinei, a acizilor biliari și a citokinelor proinflamatorii (IL-6, IL-8, TNF- α) în LBA și secrețiile respiratorii este caracteristică pacienților cu BRGE. Acești markeri demonstrează că refluxul nu se limitează la esofag, ci pătrunde în căile respiratorii, unde declanșează o cascadă inflamatorie locală și sistemică [17]. La pacienții cu BRGE, pH-metria esofagiană, evidențiază episoade frecvente de reflux acid, corelate cu simptomatologia respiratorie (tuse cronică, wheezing, dispnee). Aceste episoade explică de ce bronhoscopia și analiza LBA arată modificări inflamatorii [22]. Mecanismele posibile

care corelează infecția cu *H. pylori* și bolile respiratorii includ răspunsul imun al gazdei, mimetismul molecular (activarea celulelor autoreactive de către antigene bacteriene) și leziunile directe prin aspirație sau inhalare. *H. pylori* poate stimula atât imunitatea locală, cât și pe cea sistemică [16].

Așa dar, rezultatele obținute subliniază legătura directă între BRGE și modificările bronhopulmonare, demonstrând că microaspirațiile repetate și inflamația indusă de reflux contribuie la deteriorarea căilor respiratorii și exacerbează evoluția BPOC.

Concluzii.

Asocierea dintre boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și boala de reflux gastroesofagian (BRGE) agravează simptomele respiratorii, crește frecvența exacerbărilor și reduce calitatea vieții. Bronhoscopia evidențiază inflamația și modificările structurale, iar lavajul bronhoalveolar (LBA) detectează biomarkeri ai microaspirației și profilul inflamator. Integrarea acestor metode permite o evaluare complexă și personalizată, cu potențial de reducere a exacerbărilor și de îmbunătățire a prognosticului.

Bibliografie.

- Boers E., Barrett M., Su J.G., et al. *Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050*. JAMA, 2023;6(12):e2346598.
- Young A., Kumar M.A., Thota P.N. *GERD: A practical approach*. Cleve Clin. J. Med., 2020;87(4):223-230.
- Scorpan, A., Bivol, G., Scurtu, A., Istrati, V., Sârbu, O., Calin, G., Stoica, M. *Clasificarea clinica a bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE)*. Congresul Medicilor de Familie din Republica Moldova, Ed. 5, 17-18 mai 2024, Chisinau. Chișinău: CEP Medicina, 2024;5:189-201. ISBN (pdf) 978-9975-82-377-7.
- Huang C., Liu Y., Shi G. *A systematic review with meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. BMC. Pulm. Med., 2020;20:2.
- Baldomero A.K., Wendt C.H., Petersen A. et al. *Impact of gastroesophageal reflux on longitudinal lung function and quantitative computed tomography in the COPD Gene cohort*. Respir. Res., 2020; 21:203.
- Stoica, M., Sârbu, O., Calin, G., Scorpan, A., Scurtu, A., Istrati, V. *Impactul bolii de reflux gastroesofagian asupra căilor respiratorii superioare*. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, 2024;11(2S):54. ISSN 2345-1467.
- Wu J., Ma Y., Chen Y. *GERD-related chronic cough: Possible mechanism, diagnosis and treatment*. Front. Physiol., 2022;13:1005404.
- Griffiths T.L., Nassar M., Soubani A.O. *Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease*. Expert. Rev. Respir. Med., 2020;14:767–775.
- Macedo C., Almeida N. *Endoscopy in Extraesophageal Manifestations Secondary to Gastroesophageal Reflux Disease: Why Do We Insist?* GE Port. J. Gastroenterol., 2020;27:302–303.
- Chen J.W. et al. *AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Extraesophageal Gastroesophageal Reflux Disease: Expert Review*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2023;21(6):1414 - 1421.e3.
- Biswas A., Mehta H.J., Sriram P.S. *Diagnostic Yield of the Virtual Bronchoscopic Navigation System Guided Sampling of Peripheral Lung Lesions using Ultrathin Bronchoscope and Protected Bronchial Brush*. Turk. Thorac. J., 2019;20(1):6-11.
- DeMarco B., MacRosty C.R. *Bronchoscopic Management of COPD and Advances in Therapy*. Life, 2023;13:1036.
- Li C., Zhu T., Ma D., Chen Y., Bo L. *Complications and safety analysis of diagnostic bronchoscopy in COPD: a systematic review and meta-analysis*. Expert Review of Respiratory Medicine, 2022;16(5): 555–565.
- Cheng X., Shi J., Zhang D. et al. *Assessing the genetic relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic respiratory diseases: a mendelian randomization study*. BMC. Pulm. Med., 2023;23: 243.
- Davidson K.R., Ha D.M., Schwarz M.I., Chan E.D. *Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases*. J. Thorac. Dis., 2020;12(9):4991-5019.
- Durazzo M., Adriani A., Fagoonee S., Saracco G.M., Pellicano R. *Helicobacter pylori and Respiratory Diseases: 2021 Update*. Microorganisms, 2021;9:2033.
- Savarino E., Zentilin P., Marabotto E., Savarino V. *Relevance of Measuring Substances in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Detecting Aspiration-associated Extraesophageal Reflux Disease*. J. Neurogastroenterol. Motil., 2017;23(2):318-319.
- Houston K.V., Patel A., Saadeh M., Vargas A., D'Souza S.M., Yoo B.S., et al. *Gastroesophageal Reflux Disease: A Potentially Infectious Disease?* J. Transl. Gastroenterol., 2023;1(1):30-39.
- Wang H., Gu J., Li X., et al. *Broad range detection of viral and bacterial pathogens in bronchoalveolar lavage fluid of children to identify the cause of lower respiratory tract infections*. BMC. Infect. Dis., 2021;21(1):152.
- Lee H.Y., Kang H.R., Lee J.K., Heo E.Y., Choi S.H., Kim D.K. *The effect of Helicobacter pylori infection on the decline of lung function in a health screening population*. Ann. Palliat. Med., 2020; 9;3115–3122.
- Liu B., Chen M., You J., Zheng S., Huang M. (2024). *The causal relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic obstructive pulmonary disease: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study*. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis., 2024;19:87–95.
- Wang X., Wang Y., Bu Y., Liu Y., Gong S., Che G. *Association of gastroesophageal reflux disease with the incidence of pulmonary disease*. Front. Cell. Dev. Biol., 2025;13:1552126.