

## VAI TRÒ NỘI SOI PHẾ QUẢN ỐNG MỀM TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ TRẺ DƯỚI 2 TUỔI CÓ KHÒ KHÈ KÉO DÀI

Nguyễn Thị Ngọc<sup>1</sup>, Lê Bình Bảo Tịnh<sup>2</sup>, Phạm Minh Nhật<sup>2</sup>

Trần Anh Tuấn<sup>2</sup>, Phan Hữu Nguyệt Diễm<sup>3</sup>

1. Khoa Nội tổng hợp, BV Nhi Đồng 1; 2. Khoa Hô hấp, BV Nhi Đồng 1

3. Bộ môn Nhi, Đại học Y Dược TP. HCM

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Khò khè kéo dài là thử thách trong chẩn đoán và điều trị cho bác sĩ Nhi khoa. Nghiên cứu này nhằm đánh giá vai trò của nội soi phế quản (NSPQ) ống mềm ở trẻ dưới 2 tuổi có khò khè kéo dài (KKKD) tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 TPHCM.

**Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca trên 57 ca từ 1-24 tháng tuổi có KKKD được NSPQ ống mềm và thực hiện lấy dịch rửa phế quản phế nang (DRPQPN) từ tháng 6/2019 đến tháng 5/2020.

**Kết quả:** Có 11/57 trẻ (19,3%) có bất thường đường thở, gồm hẹp khí quản 8 trường hợp (14%), mềm sụn khí quản 3 ca (5,3%), rò khí phế quản 1 ca (1,8%). Phân tích tế bào DRPQPN có dịch viêm ưu thể neutrophil ở 77,1%. Nuôi cấy vi khuẩn DRPQPN dương tính 2/54 ca (3,7%). Kết quả xét nghiệm PCR DRPQPN có 37/50 (74%) ca dương tính, trong đó 76,5% dương tính với đa tác nhân. Phát hiện vi khuẩn: *M. pneumoniae* (14%), *Elisabethkingia meningoseptica* (14%); virus: Cytomegalovirus (40%), Rhinovirus (22%). Có 4/11 ca bất thường đường thở không thấy trên CT scan ngực nhưng phát hiện nhờ NSPQ ống mềm. Thay đổi điều trị liên quan với kháng sinh thực hiện ở 72% bệnh nhi sau thủ thuật NSPQ. **Kết luận:** NSPQ ống mềm hỗ trợ chẩn đoán nguyên nhân KKKD, đặc biệt các bất thường đường thở, đồng thời hướng dẫn điều trị liên quan can thiệp ngoại khoa và kháng sinh.

**Từ khóa:** Khò khè kéo dài, nội soi phế quản ống mềm.

### ABSTRACT

#### CLINICAL UTILITY OF FLEXIBLE BRONCHOSCOPY FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT IN YOUNG CHILDREN WITH PERSISTENT WHEEZING

**Background - objectives:** Persistent wheezing pose a diagnostic and therapeutical challenge to the pediatrician. We aimed to evaluate the clinical utility of flexible bronchoscopy in children under 2 years old with persistent wheezing at Children's Hospital 1 HCMC.

**Method:** Prospective case series study of 57 children 1 to 24 months of age with persistent wheezing from June 2019 to May 2020 underwent flexible bronchoscopy with bronchoalveolar lavage (BAL).

**Result:** Airway abnormalities were found in 11/57 patients (19.3%), including tracheal stenosis

Nhận bài: 15-9-2022; Chấp nhận: 15-10-2022

Người chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc

Địa chỉ: Khoa Nội tổng hợp - Bệnh viện Nhi Đồng 1

in 8 cases (14%), tracheomalacia in 3 cases (5.3%) and tracheal esophageal fistula in 1 case (1.8%). Cytology of BAL fluid revealed a marked neutrophilic inflammation (77.1% of 48 patients). Positive bacterial culture of BAL fluid were found in 2/54 (3.7%) patients. PCR test of BAL fluid showed 37 out of 50 (74%) positive, in which 76.5% positive for multi-agent. Bacteria: *M.pneumoniae* (14%), *Elisabethkingia meningoseptica* (14%); viral agents Cytomegalovirus (40%), Rhinovirus (22%). 4/11 airway abnormalities invisible on a chest computed tomography were detected by flexible bronchoscopy. Antibiotic-related changes were guided after procedure in 72% of patients.

**Conclusion:** Flexible bronchoscopy supports the diagnosis of the cause of persistent wheezing, particularly airway abnormality, and guides treatment related to surgical and and antibiotic interventions.

**Keywords:** Persistent wheezing, flexible bronchoscopy.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khò khè kéo dài là vấn đề hô hấp khá thường gặp ở trẻ nhỏ và gây nhiều khó khăn cho bác sĩ trong việc chẩn đoán và điều trị [1, 14, 17]. Những trẻ khò khè kéo dài thường nhập viện kéo dài hay nhiều lần, điều trị với nhiều loại thuốc khác nhau và đáp ứng kém với điều trị. Hội Hô hấp châu Âu và Hội lồng ngực Hoa Kỳ khuyến cáo thực hiện nội soi phế quản (NSPQ) ống mềm cho những trẻ nhỏ không đáp ứng với các điều trị thông thường nhằm đánh giá nguyên nhân khác của khò khè kéo dài [15, 20]. Đây là thủ thuật xét nghiệm thường quy và được thực hiện an toàn ở rất nhiều trung tâm hô hấp nhi khoa trên thế giới [7, 13]. Tại Việt Nam, đã có một số công trình nghiên cứu về tính an toàn cũng như lợi ích của NSPQ ống mềm trong chẩn đoán các bệnh lý hô hấp ở trẻ em, nhưng còn rất ít [8, 18, 24]. Vì vậy vậy chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu: “Vai trò nội soi phế quản ống mềm ở trẻ dưới 2 tuổi có khò khè kéo dài nhập” với mục tiêu: *Xác định tỷ lệ bất thường đường thở phát hiện qua NSPQ ống mềm ở trẻ dưới 2 tuổi có khò khè kéo dài và vai trò của NSPQ trong chẩn đoán và điều trị trẻ nhũ nhi có khò khè kéo dài.*

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu mô tả 57 bệnh nhi dưới 2 tuổi có khò khè kéo dài ít nhất 4 tuần, được thăm khám, xác định khò khè bởi bác sĩ và không đáp ứng với điều trị thuốc hen phế quản thông thường, điều trị tại khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi Đồng 1 trong thời gian từ 01/06/2019 đến 31/05/2020. Sau ít nhất 1 tuần điều trị tại bệnh viện, bệnh nhi sẽ được thực hiện các xét nghiệm tìm nguyên nhân khò khè kéo dài gồm: BK dịch dạ dày 3 lần, test nhanh HIV, cấy dịch hút mũi khí quản (NTA) tìm vi trùng, siêu âm tim Doppler, chụp CT scan ngực cản quang, siêu âm bụng tìm trào ngược dạ dày thực quản (TNDDTQ), các xét nghiệm khác khi lâm sàng gợi ý và NSPQ ống mềm và rửa phế quản phế nang.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm lâm sàng và tỷ lệ bất thường đường thở phát hiện qua NSPQ ống mềm

Trong 57 bệnh nhi trong nghiên cứu, trẻ nam gấp 3 lần trẻ nữ, với tuổi trung bình là  $11 \pm 5$  tháng. Thời gian kéo dài khò khè trung bình  $15,3 \pm 18,6$  tuần. Có 52,6% bệnh nhi cần hỗ trợ hô hấp. Đặc điểm lâm sàng của trẻ được mô tả trong bảng 1.

**Bảng 1. Phân bố đặc điểm lâm sàng (n = 57)**

Đặc điểm lâm sàng	Kết quả
Tuổi, trung bình $\pm$ SD (min-max), tháng	11 $\pm$ 5,4 (0-21)
Cơ địa dị ứng bản thân và/hoặc gia đình, n (%)	7 (12,3)
Bệnh nền, n (%)	23 (40,4)
Số lần nhập viện trước đây, trung bình $\pm$ SD (min-max), lần	2,3 $\pm$ 1,6 (0-6)
Suy dinh dưỡng, n (%)	18 (31,6)
Hỗ trợ hô hấp lúc nằm viện, n (%)*	30 (52,6)
- Oxy cannula	12 (21,1)
- NCPAP	15 (26,3)
- Thở máy	3 (5,3)
Thời điểm khởi phát khò khè trung bình $\pm$ SD, (min-max), tháng	7,5 $\pm$ 5 (0-21)
Thời gian kéo dài khò khè, trung bình $\pm$ SD, (min-max), tuần	15,3 $\pm$ 18,6 (4-120)
Thời gian nằm viện, trung bình $\pm$ SD (min-max), ngày	57,3 $\pm$ 32,2 (8-147)
Thời gian từ lúc nhập viện tới lúc NSPQ, trung bình $\pm$ SD, ngày	38,9 $\pm$ 23

\* Hỗ trợ hô hấp cao nhất trong suốt thời gian nằm viện

CT scan ngực phát hiện 10,5% có bất thường mạch máu lớn trung thất, và chẩn đoán đúng 7/11 bệnh nhi có bất thường hẹp khí phế quản. NSPQ phát hiện 19,3% bất thường đường thở giải thích nguyên nhân khò khè kéo dài, gồm hẹp khí quản (14%), mềm sụn khí quản nguyên phát (3,5%) và dò khí quản thực quản tái phát kèm mềm sụn khí quản thứ phát (1,8%). Tỷ lệ phát hiện bất thường đường thở cao hơn ở nhóm tuổi nhỏ hơn 6 tháng (50%). Bất thường viêm niêm mạc đường thở được mô tả qua NSPQ ở 87,7% (n= 50) bệnh nhi. Đa số bệnh nhi (77,1%) có dịch viêm ưu thế neutrophil.

Kết quả nuôi cấy vi khuẩn DRPQPQPN dương tính 3,7%. Kết quả xét nghiệm PCR DRPQPQPN có 37/50 (74%) bệnh nhi có kết quả dương tính, 52,9% bệnh nhi dương tính với đa tác nhân. Vi khuẩn phát hiện thường nhất gồm: *Mycoplasma pneumoniae* (14%), và *Elisabethkingia meningoseptica* (14%). Vi khuẩn lao *Mycobacterium tuberculosis* phát hiện ở một bệnh nhi. Tác nhân virus gồm chủ yếu Cytomegalovirus (40%), Rhinovirus (22%). Vi nấm *Candida albican* dương tính ở 2 bệnh nhi (4%).

### 3.2. Vai trò NSPQ ống mềm trong chẩn đoán và điều trị khò khè kéo dài

Chẩn đoán cuối cùng thông qua nhiều dữ liệu tổng hợp, bao gồm bệnh cảnh lâm sàng, kết quả

hình ảnh học, kết quả vi sinh, các xét nghiệm tầm soát suy giảm miễn dịch, và NSPQ ống mềm. Nguyên nhân khò khè thường nhất trong mẫu nghiên cứu là viêm tiểu phế quản tắc nghẽn hậu nhiễm (40,4%), tiếp theo là viêm phổi kéo dài (29,8%) kèm những yếu tố thuận lợi giải thích tình trạng viêm phổi kéo dài. Bất thường đường thở giải thích nguyên nhân khò khè kéo dài 19,3%. TNDDTQ đơn thuần là nguyên nhân khò khè ở 5,3% dân số nghiên cứu (Bảng 2).

Trong các chẩn đoán sau cùng về nguyên nhân khò khè kéo dài, NSPQ ống mềm có vai trò chính trong chẩn đoán xác định nguyên nhân và hướng dẫn điều trị trong 16 trường hợp (28,1%) gồm: 11 bệnh nhi bất thường đường thở, 2 bệnh nhi lao phổi, 3 bệnh nhi TNDDTQ đơn thuần. Có 6 trường hợp khò khè kéo dài được chẩn đoán và điều trị hen phế quản lúc nhập viện, khi xuất viện có một bệnh nhi được chẩn đoán hẹp khí quản bẩm sinh, 1 bệnh nhi chẩn đoán viêm phổi kéo dài và 4 bệnh nhi chẩn đoán viêm tiểu phế quản tắc nghẽn hậu nhiễm.

Về điều trị, NSPQ ống mềm củng cố chẩn đoán, đánh giá vị trí và mức độ hẹp, hỗ trợ quyết định can thiệp ngoại khoa hay không ở 9 bệnh nhi (15,8%). Đây là những bệnh nhi nghi ngờ bất thường đường thở qua kết quả CT scan ngực, có khả năng can thiệp ngoại khoa, tuy nhiên kết

quả NSPQ là tiêu chí quan trọng trong chỉ định phẫu thuật. NSPQ giúp thay đổi điều trị liên quan với kháng sinh ở 72% bệnh nhi, bao gồm 43,9%

ngưng kháng sinh hay xuống thang, 24,6% thêm kháng sinh dựa vào kết quả xét nghiệm vi sinh và hình ảnh viêm đường thở qua NSPQ.

**Bảng 2. Chẩn đoán nguyên nhân khò khè kéo dài (n = 57)**

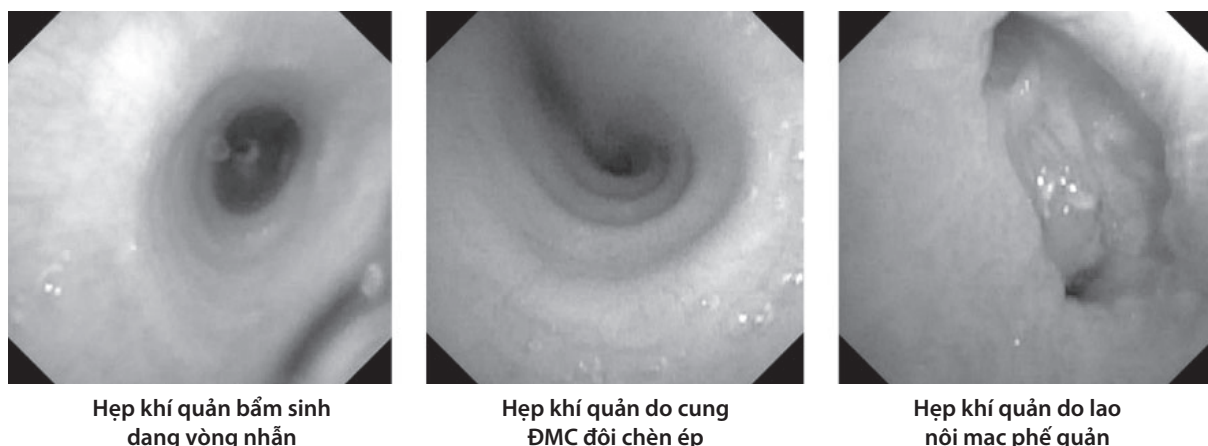
Chẩn đoán lúc xuất viện	Tần số	Tỷ lệ (%)
1. Bất thường đường thở	11	19,3
- Hẹp khí quản	8	14
+ Bẩm sinh	4	7
+ Sang thương trong lòng phế quản	2	1,8
+ Hẹp khí quản do mạch máu chèn ép	2	3,5
- Mềm sụn khí quản	2	3,5
- Rò khí quản thực quản + mềm sụn khí quản	1	1,8
- Do dị vật thực quản/hẹp khí quản	1	1,8
2. Lao phổi	2	3,5
3. Viêm phổi kéo dài	17	29,8
4. Viêm tiểu phế quản tắc nghẽn hậu nhiễm	23	40,4
5. Trào ngược dạ dày thực quản	3	5,3
6. Suy giảm miễn dịch - viêm phổi kéo dài	1	1,8
7. Bệnh phổi mô kẽ Bệnh mô liên kết hỗn hợp	1	1,8

#### 4. BÀN LUẬN

Triệu chứng khò khè kéo dài ở trẻ em không đáp ứng với thuốc giãn phế quản là một chỉ định quan trọng cần được NSPQ ống mềm. Theo tác giả Sherif và cộng sự [16], chỉ định NSPQ ống mềm được thực hiện nhiều nhất ở trẻ nữ nhi là khò khè kéo dài, tiếng thở lớn, tiếng thở rít thì hít vào. Các nguyên nhân thường gặp gây khò khè kéo dài ở trẻ em, đặc biệt là trẻ nhỏ là bất thường bẩm sinh khí quản - phế quản bao gồm mềm sụn khí quản - phế quản, hẹp khí phế quản bẩm sinh hay do chèn ép từ mạch máu, màng chắn khí quản, rò khí quản thực quản ... Trong 57 bệnh nhi có khò khè kéo dài, có 19,3% bệnh nhi phát hiện bất thường đường thở qua NSPQ ống mềm, tỷ lệ này

thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác (Bảng 3). Tỷ lệ bất thường đường thở khác nhau giữa các nhóm tuổi khác nhau có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,046$ ), lên đến 50% trong nhóm trẻ < 6 tháng (3/6 trường hợp), tiếp theo nhóm trẻ nhóm trẻ  $\geq 12$  tháng tỷ lệ là 23,8% và nhóm 6 - <12 tháng tuổi tỷ lệ là 10%. Trong nghiên cứu của Gu et al [12], 31% trẻ dưới 12 tháng có bất thường đường thở.

Về loại bất thường đường thở, nghiên cứu của chúng tôi phát hiện hẹp khí quản bẩm sinh 7%, hẹp khí quản do mạch máu chèn ép 3,5%, và hẹp khí quản do sang thương trong lòng 3,5% (Hình 1).



**Hình 1. Một số hình ảnh hẹp khí quản qua NSPQ trong nhóm nghiên cứu**  
(Nguồn: Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Nhi Đồng 1)

Mềm sụn khí quản là bất thường động học của thành khí quản và phế quản, làm cho đường thở xẹp bất thường vào trong thì thở ra theo đường kính trước sau. Chẩn đoán có thể bị bỏ sót nếu ống nội soi to so với lòng khí quản, phế quản nằm sát thành khí quản, hay an thần sâu, thở áp lực dương quá mức bởi bác sĩ gây mê trong quá trình nội soi [6]. Tỷ lệ phát hiện mềm sụn khí quản thay đổi tùy nghiên cứu, dao động từ 15 - 57% trong các báo cáo về NSPQ ở trẻ [2-4, 12, 19, 21]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 3 bệnh nhân được chẩn đoán mềm sụn khí quản, khá thấp so với các nghiên cứu khác.

CT scan ngực và NSPQ ống mềm đều có vai trò quan trọng trong đánh giá bất thường đường thở ở trẻ em. CT scan ngực giúp đánh giá tổn

thương hình ảnh học nhu mô phổi, trung thất, bất thường mạch máu và đường kính lòng khí quản phế quản. NSPQ ống mềm cho phép quan sát hình ảnh đường thở từ bên trong, và động học của đường thở trong các chu kỳ thở ra và hít vào. Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, giữa CT scan ngực và NSPQ ống mềm tương đồng với nhau trong việc phát hiện 7 trường hợp bất thường đường thở và 5 trường hợp không có sự tương đồng. Rõ ràng ưu điểm đánh giá hình ảnh động học đường thở của NSPQ ống mềm đã giúp phát hiện các 3 trường hợp mềm sụn khí quản như đã mô tả ở trên mà các phương pháp hình ảnh khác không phát hiện được và chưa giải thích hết được tính chất kéo dài mạn tính của triệu chứng khò khè.

**Bảng 3. So sánh kết quả nghiên cứu NSPQ ở trẻ khò khè kéo dài giữa các nghiên cứu**

Nghiên cứu	Chúng tôi	Baets [9]	Boesch [4]	Gu [12]	Cakir [7]	Baraldi [3]
Năm thực hiện	2019-2020	2012	2018	2016	2009	2010
Cỡ mẫu	57	124	94	156	113	33
Tuổi trung bình	11 tháng	10 tháng	3,3 tuổi	14 tháng	14 tháng	12 tháng
Bất thường niêm mạc đường thở	87,7%	59,7%	49,5%	-	-	-
Bất thường đường thở	19,3%	49%	45,7%	21,8%	48%	45%
- Mềm sụn thanh quản	0%					3%
- Mềm sụn khí phế quản	5,3%	46%	25,7%	15,4%	33,6%	42%
- Hẹp khí quản	14%	3%	15,8%	3,8%	1,8%	
- Rò khí quản- thực quản	1%					



- Dị vật đường thở	0%		1%		12,4%	
- Khe thanh - khí - thực quản	0%		10,9%			
- Hemangioma	0%		1%			
- Sang thương nội phế quản	3,5%		1%			
- Tracheal bronchus	0%		1%	4,5%		

Từ những năm 2000, phương pháp xác định tác nhân vi sinh bằng kỹ thuật khuếch đại acid nucleic được phát triển, giúp phát hiện được các tác nhân nhanh hơn với độ nhạy cao hơn phương pháp nuôi cấy. Kết quả PCR giúp làm tăng tỷ lệ phát hiện tác nhân gây bệnh, đã được nêu ra trong các nghiên cứu ở người lớn [10, 22] và ở trẻ em [5, 23, 24]. Với phương pháp định lượng tải lượng DNA vi khuẩn có thể giúp phân biệt tác nhân lây nhiễm hay tác nhân gây bệnh, gần giống phương pháp cấy định lượng. Hầu hết những phương pháp nghiên cứu phân tử thực hiện trên *S. pneumoniae* sử dụng giá trị cắt là  $10^4$  -  $10^5$  gene copies/ml để mô tả ngưỡng ý nghĩa [10, 11].

Nghiên cứu của chúng tôi có 50 bệnh nhân được gửi dịch rửa PQPN xét nghiệm PCR tìm tác nhân gây bệnh, 37/50 bệnh nhi có kết quả PCR dương tính với ít nhất một tác nhân gây bệnh, chiếm tỷ lệ 74%. Hơn một nửa các trường hợp PCR dương tính với đa tác nhân. Tác nhân gây bệnh thường gặp nhất là virus (34%) và đồng nhiễm vi khuẩn và virus (30%). Nghiên cứu chúng tôi thực hiện khi bệnh nhi đã sử dụng kháng sinh nhiều ngày, điều này có thể giải thích tỷ lệ dương tính với vi khuẩn thấp hơn so với các nghiên cứu khác. Đặc biệt, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ dương tính với tác nhân virus cao đáng kể, Cytomegalovirus dương tính 40%, Rhinovirus 22%, Parainfluenza virus 3 (14%), RSV (8%), Adenovirus (8%). Các tác nhân này dương tính đơn thuần hay đồng nhiễm với các tác nhân vi khuẩn, hay vi nấm. Kết quả này tương tự kết quả của tác giả Trần Quỳnh Hương [24] tại BVNĐ2 với 3 nhóm virus thường gặp trong dịch rửa PQPN là Cytomegalovirus, Respiratory syncytial virus, Rhinovirus. Nghiên cứu của Gu et al [12], tỷ lệ phát hiện virus bằng phương pháp PCR thấp hơn, chiếm 10,9% bệnh nhân.

## 5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ phát hiện bất thường đường thở qua NSPQ ống mềm ở trẻ nhũ nhi có khò khè kéo dài là 19,3%. NSPQ ống mềm có vai trò chính trong chẩn đoán nguyên nhân và hướng dẫn điều trị trong 16 trường hợp (28,1%) và giúp phát hiện thêm 4/11 ca bất thường đường thở không thấy trên CT scan ngực. Ngoài ra, NSPQ ống mềm hỗ trợ quyết định can thiệp ngoại khoa hay không ở 9 bệnh nhi (15,8%). NSPQ giúp thay đổi điều trị liên quan tới kháng sinh ở 72% bệnh nhi, bao gồm 43,9% ngưng kháng sinh hay xuống thang, 24,6% thêm kháng sinh dựa vào kết quả xét nghiệm vi sinh và hình ảnh viêm đường thở qua NSPQ.

Thực hiện NSPQ ống mềm thường quy trong các trường hợp khò khè kéo dài không đáp ứng điều trị giúp hỗ trợ chẩn đoán cũng như quyết định điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Al-Shamrani A, Bagais K, Alenazi A, et al. 2019. Wheezing in children: Approaches to diagnosis and management. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 6(2), pp. 68-73.
2. Aslan AT, Kiper N, Dogru D, et al. 2005. Diagnostic value of flexible bronchoscopy in children with persistent and recurrent wheezing. *Allergy Asthma Proc.* 26(6), pp. 483-486.
3. Baraldi E, Donegà S, Carraro S, et al. 2010. Tracheobronchomalacia in wheezing young children poorly responsive to asthma therapy. *Allergy.* 65(8), pp. 1064-1065.
4. Boesch RP, Baughn JM, Cofer SA, et al. 2018. Trans-nasal flexible bronchoscopy in wheezing children: Diagnostic yield, impact on therapy, and prevalence of laryngeal cleft. *Pediatr Pulmonol.* 53(3), pp. 310-315.

5. **Bùi Lê Hữu Bích Vân.** 2015. Tác nhân gây viêm phổi cộng đồng không đáp ứng với điều trị kháng sinh ban đầu ở trẻ dưới 5 tuổi tại khoa Nội Tổng quát 2 Bệnh viện Nhi Đồng 1. Luận văn thạc sĩ Y học.
6. **Bush A, Chitty L, Harcourt J, et al.** 2019. "Congenital Lung Disease". in *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Content Repository Only! 9th ed. Philadelphia. pp. 289-337.e8.
7. **Cakir E, Ersu RH, Uyan ZS, et al.** 2009. Flexible bronchoscopy as a valuable tool in the evaluation of persistent wheezing in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 73(12), pp. 1666-8.
8. **Đào Minh Tuấn, Nguyễn Thị Mai Hoàn, Phạm Thu Hiền, et al.** 2009. Đánh giá kết quả nội soi phế quản ở trẻ em dưới 2 tháng tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học thực hành.* 4, pp. 10-13.
9. **De Baets F, De Schutter I, Aarts C, et al.** 2012. Malacia, inflammation and bronchoalveolar lavage culture in children with persistent respiratory symptoms. *Eur Respir J.* 39(2), pp. 392-5.
10. **Gadsby NJ, McHugh MP, Russell CD, et al.** 2015. Development of two real-time multiplex PCR assays for the detection and quantification of eight key bacterial pathogens in lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 21(1469-0691 (Electronic)), pp. 788.e1-788.e13.
11. **Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al.** 2016. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases.* 62(7), pp. 817-823.
12. **Gu W, Jiang W, Zhang X, et al.** 2016. Refractory wheezing in Chinese children under 3 years of age: bronchial inflammation and airway malformation. *BMC Pediatr.* 16(1), pp. 145.
13. **Hamouda S, Oueslati A, Belhadj I, et al.** 2016. Flexible bronchoscopy contribution in the approach of diagnosis and treatment of children's respiratory diseases: the experience of a unique pediatric unit in Tunisia. *Afr Health Sci.* 16(1), pp. 51-60.
14. **Khoulood Fakhoury M.** 2015. Wheezing illnesses other than asthma in children. Available from: uptodate.
15. **Midulla F, de Blic J, Barbato A, et al.** 2003. Flexible endoscopy of paediatric airways. *Eur Respir J.* 22(4), pp. 698-708.
16. **Mohamed SAA, Metwally MMA, Abd El-Aziz NMA, et al.** 2013. Diagnostic utility and complications of flexible fiberoptic bronchoscopy in Assiut University Hospital: A 7-year experience. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 62(3), pp. 535-540.
17. **Muglia C and Oppenheimer J.** 2017. Wheezing in Infancy: An Overview of Recent Literature. *Curr Allergy Asthma Rep.* pp. 17-67.
18. **Nguyễn Thị Mai Hoàn and Đào Minh Tuấn.** 2010. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và hình thái của các dị dạng đường thở bẩm sinh ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi TW trong 4 năm 2006-2010. *Y học thực hành.* 9, pp. 54-56.
19. **Priftis K N, M.B. A, E. E, et al.** 2010. Paediatric bronchoscopy, Karger. *Progress in Respiratory Research.* ed. C.T. Bolliger. pp. 220.
20. **Ren CL, Esther CR, Jr., Debley JS, et al.** 2016. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 194(3), pp. 356-73.
21. **Schellhase DE, Fawcett DD, Schutze GE, et al.** 1998. Clinical utility of flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in young children with recurrent wheezing. *The Journal of Pediatrics.* 132(2), pp. 312-318.
22. **Tkadlec J, Peckova M, Sramkova L, et al.** 2019. The use of broad-range bacterial PCR in the diagnosis of infectious diseases: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection.* 25(6), pp. 747-752.
23. **Trần Quang Khải.** 2016. Đặc điểm bệnh viêm phổi thùy ở trẻ em tại khoa Nội Tổng quát 2 Bệnh viện Nhi Đồng 1. Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ chuyên ngành Nhi khoa. Đại học Y dược TP.HCM.
24. **Trần Quỳnh Hương.** 2017. Khảo sát đặc điểm dịch rửa phế quản phế nang qua nội soi phế quản ống mềm trên trẻ viêm phổi. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa 2. Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.