

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi nhiễm *Mycoplasma pneumoniae* mang gen kháng macrolid ở trẻ em

Nguyễn Thị Thanh Phúc*, Trần Thanh Tú, Phùng Thị Bích Thủy, Vũ Thị Tâm, Phan Ngọc, Nguyễn Thuỳ Dung, Hoàng Thị Thanh Mai, Trần Thị Sinh

Bệnh viện Nhi Trung ương, 18/879 La Thành, phường Láng, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 14/1/2024; ngày chuyển phân biện 18/1/2024; ngày nhận phân biện 5/2/2024; ngày chấp nhận đăng 12/2/2024

Tóm tắt:

Nghiên cứu nhằm xác định đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm phổi nhiễm *Mycoplasma pneumoniae* (MP) mang gen kháng macrolid ở trẻ em. Nghiên cứu được thực hiện trên 103 trẻ mắc viêm phổi nhiễm MP trong thời gian từ tháng 7/2021 đến tháng 6/2023 tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Đoạn gen 23S rRNA chứa đột biến kháng macrolid được nhân bản bằng phản ứng khuếch đại chuỗi gen (PCR), sau đó được giải trình tự DNA. Kết quả cho thấy, tỷ lệ nhiễm MP mang gen kháng macrolid là 69,9%, trong đó đột biến điểm A2063G và A2064G chiếm tỷ lệ lần lượt là 98,6 và 1,4%, không phát hiện thấy đột biến C2617. Triệu chứng lâm sàng thường gặp là ho đờm (94,4%) và sốt (51,4%). Lactate dehydrogenase (LDH) có xu hướng tăng cao hơn ở nhóm viêm phổi nhiễm MP mang gen kháng macrolid. Tổn thương trên phim X-quang ngực thẳng hay gấp nhất là thâm nhiễm phế nang và đông đặc, chiếm tỷ lệ lần lượt là 50 và 45,8%. Nghiên cứu cập nhật thông tin để hỗ trợ tư vấn sử dụng kháng sinh một cách hợp lý trong quá trình điều trị viêm phổi ở trẻ em.

Từ khóa: đột biến, kháng macrolid, *Mycoplasma pneumoniae*, viêm phổi.

Chỉ số phân loại: 3.1, 3.2

The clinical and paraclinical characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with macrolide-resistant genes in children

Thi Thanh Phuc Nguyen*, Thanh Tu Tran, Thi Bich Thuy Phung, Thi Tam Vu, Ngoc Phan, Thuy Dung Nguyen, Thi Thanh Mai Hoang, Thi Sinh Tran

Vietnam National Children's Hospital, 18/879 La Thanh Street, Lang Ward, Hanoi, Vietnam

Received 14 January 2024, revised 5 February 2024, accepted 12 February 2024

Abstract:

This study aimed to determine the clinical features and paraclinical characteristics of pneumonia caused by macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* (MP) bacteria in children. The study involved 103 children with pneumonia infected by MP from July 2021 to June 2023 at the Vietnam National Children's Hospital. The 23S rRNA gene segments containing the macrolide resistance mutation were amplified using polymerase chain reaction (PCR) and subsequently subjected to DNA sequencing. The results of this study showed that the prevalence of macrolide-resistant MP was 69.9%, with A2063G and A2064G mutations accounting for 98.6 and 1.4%, respectively, while no C2617 mutation was detected. Common clinical symptoms included productive cough (94.4%) and fever (51.4%). Patients with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* exhibited higher serum lactate dehydrogenase (LDH) concentrations. The most common lesions on chest X-rays were alveolar infiltrates and consolidation, with proportions of 50 and 45.8%, respectively. The study updates information to guide the rational use of antibiotics in the treatment of pneumonia in children.

Keywords: macrolide-resistant, mutation, *Mycoplasma pneumoniae*, pneumonia.

Classification numbers: 3.1, 3.2

*Tác giả liên hệ: Email: nttphucntw@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Viêm phổi là bệnh lý thường gặp ở trẻ em, có tỷ lệ mắc và tử vong hàng đầu ở trẻ em Việt Nam cũng như trên toàn thế giới. Trong các căn nguyên gây viêm phổi ở trẻ em, *Mycoplasma pneumoniae* (MP) là tác nhân gây bệnh quan trọng, chiếm 16-23% ở nhóm trẻ trên 5 tuổi [1].

Viêm phổi do MP có bệnh cảnh lâm sàng đa dạng. Macrolid là lựa chọn đầu tay điều trị bệnh này, tuy nhiên tần suất sử dụng macrolid càng cao thì nguy cơ kháng thuốc càng lớn. Từ những năm 2000, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra tình trạng kháng macrolid của MP ngày càng cao, chiếm tỷ lệ trên 50%, có sự khác biệt về triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm ở hai nhóm viêm phổi do MP mang gen và không mang gen kháng macrolid [2-5]. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào với số lượng lớn bệnh nhân viêm phổi do MP mang gen kháng macrolid. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của viêm phổi nhiễm MP mang gen kháng macrolid trên 103 trẻ em điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương để hiểu rõ về tình trạng và đặc điểm của MP mang gen kháng macrolid ở trẻ em Việt Nam.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân viêm phổi được chẩn đoán nhiễm MP bằng kỹ thuật real-time PCR dương tính, từ 1 tháng đến 15 tuổi nhập viện tại Trung tâm Quốc tế, Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 7/2021 đến tháng 6/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu.

2.3. Phương pháp chọn mẫu

Mẫu thuận tiện.

2.4. Phản ứng khuếch đại chuỗi gen theo thời gian thực (real-time PCR)

Mẫu dịch hô hấp của trẻ (dịch ty hầu, dịch nội khí quản) được thu nhận và sử dụng để tách chiết vật chất di truyền theo kit MagNA Pure 96 DNA trên hệ thống máy MagNA Pure 96 System của Hãng Roche Diagnostics (Thụy Sĩ). Sau khi tách chiết, DNA được sử dụng làm khuôn cho phản ứng real-time PCR đa mồi để phát hiện 7 loại vi khuẩn gây bệnh đường hô hấp, trong đó *M. pneumoniae*, bằng kit Allplex™ PneumoBacter Assay (Seegene - Hàn Quốc). Phân tích kết quả MP dương tính hay âm tính dựa trên phần mềm Seegen Viewer.

2.5. Phản ứng khuếch đại chuỗi gen và giải trình tự DNA

Gen 23S rRNA chứa các đột biến kháng thuốc macrolid của *M. pneumoniae* được nhân bản bằng kỹ thuật PCR sử dụng khuôn DNA tinh sạch theo phương pháp đã mô tả ở trên. Sau đó, đoạn gen đích được giải trình tự trên hệ thống máy ABI 3500, kết quả trình tự gen được phân tích để phát hiện (có hay không) các điểm đột biến tại các vị trí 2063, 2064, 2617 kháng macrolid trên gen 23S.

2.6. Phân tích và xử lý số liệu

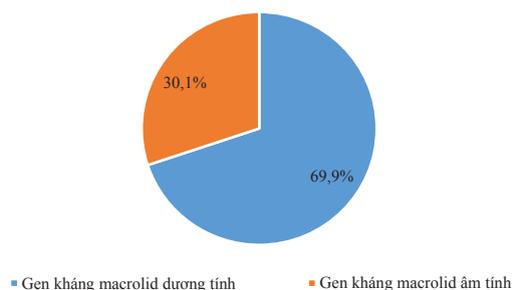
Số liệu thu thập được nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Nhi Trung ương phê duyệt theo Quyết định số 2296/BVN-TU-HĐĐĐ ngày 18 tháng 11 năm 2021.

3. Kết quả

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi đã thu thập được 103 bệnh nhân chia thành 2 nhóm mang gen và không mang gen kháng macrolid.



Hình 1. Tỷ lệ nhiễm *Mycoplasma pneumoniae* mang gen kháng macrolid.

Tỷ lệ bệnh nhân mang gen kháng macrolid là 69,9% (72/103 bệnh nhân) và không mang gen kháng macrolid là 30,1% (31/103 bệnh nhân) (hình 1).

Bảng 1. Phân bố loại đột biến điểm kháng macrolid trên gen 23S ở bệnh nhân nhiễm *Mycoplasma pneumoniae*.

Loại đột biến	Số lượng mang đột biến (n)	Tỷ lệ (%)
A2063G	71	98,6
A2064G	1	1,4
C2617	0	0
Tổng	72	100

Trong số 72 bệnh nhân mang gen kháng macrolid, có 71 bệnh nhân mang gen đột biến A2063G, 1 bệnh nhân mang gen đột biến A2064G, không có bệnh nhân nào mang gen đột biến C2617 (bảng 1).

Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng viêm phổi nhiễm *Mycoplasma pneumoniae*.

Triệu chứng	Mang gen kháng macrolid		Không mang gen kháng macrolid		p	
	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n		
Ho	Không ho	2	2,8	1	3,2	0,673
	Ho khan	2	2,8	2	6,5	
	Ho đờm	68	94,4	28	90,3	
Khó thở	Không	67	91,3	27	87,1	0,025
	Có	5	6,9	4	12,9	
Sốt	Không	35	48,6	13	41,9	0,533
	Có	37	51,4	18	58,1	
Khò khè	Không	45	62,5	19	61,3	0,908
	Có	27	37,5	12	38,7	
Rales âm 2 bên	Không	32	44,4	18	58,1	0,227
	Có	40	55,6	13	41,9	
Rales rít ngay 2 bên	Không	39	54,2	21	67,7	0,2
	Có	33	45,8	10	32,3	

Ho đờm và sốt là hai triệu chứng thường gặp ở cả hai nhóm bệnh nhân. Tỷ lệ ho đờm và sốt ở nhóm mang gen kháng macrolid lần lượt là 94,4 và 51,4%, tương đương ở nhóm không mang gen kháng macrolid (90,3 và 58,1%) (bảng 2).

Bảng 3. Số lượng bạch cầu và nồng độ C-reactive protein ở bệnh nhân viêm phổi nhiễm *Mycoplasma pneumoniae*.

Chỉ số xét nghiệm		Mang gen kháng macrolid		Không mang gen kháng macrolid		P
		n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
BC (G/l)	BC≤10	47	65,3	23	74,2	0,374
	BC>10	25	34,7	8	25,8	
CRP (mg/l)	CRP≤6	22	30,6	5	16,1	0,127
	CRP>6	50	69,4	26	83,9	
Tổng		72	100	31	100	

*: BC: Bạch cầu, CRP: C-reactive protein.

Bệnh nhân có chỉ số bạch cầu >10 G/l ở nhóm mang gen kháng macrolid là 34,7%, còn nhóm không mang gen là 25,8%. Ngược lại, bệnh nhân có chỉ số CRP >6 mg/l ở nhóm mang gen kháng macrolid là 69,4%, trong khi đó nhóm không mang gen là 83,9%. Tuy vậy, sự khác biệt giữa hai nhóm về chỉ số BC và CRP không có tính thống kê (bảng 3).

Bảng 4. Nồng độ lactate dehydrogenase và ferritin huyết thanh ở bệnh nhân viêm phổi nhiễm *Mycoplasma pneumoniae*.

Chỉ số xét nghiệm	Mang gen kháng macrolid (n=48)	Không mang gen kháng macrolid (n=11)	p
Lactate dehydrogenase (U/l)	350,8±72,4	321,7±72,7	0,17
Ferritin (U/l)	123,0±76,0	139,6±63,4	0,53

Nồng độ LDH huyết thanh ở nhóm mang gen kháng macrolid cao hơn nhóm không mang gen, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm (p=0,17). Tương tự, nồng độ ferritin huyết thanh không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm (p=0,53) (bảng 4).

Bảng 5. Hình ảnh X-quang ngực thẳng ở bệnh nhân viêm phổi nhiễm *Mycoplasma pneumoniae*.

Triệu chứng		Mang gen kháng macrolid		Không mang gen kháng macrolid		p
		n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Thâm nhiễm phế nang	Không	36	50,0	19	61,3	0,292
	Có	36	50,0	12	38,7	
Thâm nhiễm kẽ	Không	56	77,8	24	77,4	0,968
	Có	16	22,2	7	22,6	
Đông đặc	Không	39	54,2	18	58,1	0,715
	Có	33	45,8	13	41,9	
Tràn dịch màng phổi	Không	70	97,2	30	96,8	1
	Có	2	2,8	1	3,2	

Thâm nhiễm phế nang, đông đặc là tổn thương X-quang hay gặp nhất ở trẻ viêm phổi nhiễm MP. Ở nhóm mang gen kháng macrolid, tỷ lệ thâm nhiễm phế nang, đông đặc lần lượt là: 50,0 và 45,8%. Trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm không mang gen kháng macrolid thấp hơn, chỉ là 38,7 và 41,9%. Tuy vậy, sự khác biệt của hai chỉ số này giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê (bảng 5).

4. Bàn luận

Macrolid là kháng sinh đầu tay trong điều trị viêm phổi do MP. Trước năm 1999, không có trường hợp nhiễm MP mang gen kháng macrolid nào được báo cáo trong số 296 nghiên cứu riêng biệt trên toàn thế giới [6]. Tỷ lệ nhiễm MP mang gen kháng macrolid được báo cáo ở Đức và Pháp khá thấp, lần lượt là 3 và 9,8% [7, 8]. Ngược lại, các nghiên cứu từ Trung Quốc gần đây cho thấy, hơn 80% vi khuẩn MP phân lập được từ trẻ bị nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp có khả năng kháng macrolid [9, 10]. Ở nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm vi khuẩn MP mang gen kháng macrolid khá cao, lên tới 69,9% (72/103 bệnh nhân), trong khi tỷ lệ vi khuẩn không mang gen kháng macrolid là 30,1% (31/103 bệnh nhân). Sự gia tăng tình trạng kháng macrolid của vi khuẩn MP là hậu quả của việc sử dụng các kháng sinh nhóm macrolid rộng rãi trong điều trị viêm phổi ở trẻ em.

Tình trạng kháng macrolid ở vi khuẩn MP có liên quan tới đột biến ở 23S rRNA hoặc protein ribosome L4 và L22. Đột biến điểm ở 3 vị trí (2063, 2064, 2617) của 23S rRNA gen đã được báo cáo là có liên quan đến sự phát triển tình trạng kháng macrolid của vi khuẩn MP. Trong đó, đột biến A2063G được ghi nhận là đột biến phổ biến nhất ở vi khuẩn MP mang gen kháng macrolid, tiếp theo là đột biến A2064G [6, 11]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương đồng với các nghiên cứu trước đây, chỉ ra loại đột biến gen kháng macrolid phổ biến nhất là A2063G, chiếm 98,6% (71/72 bệnh nhân), đột biến A2064G chỉ chiếm 1,4% (1/72 bệnh nhân) và không có bệnh nhân nào mang gen đột biến C2617. Nghiên cứu trước đây cũng ghi nhận kết quả tương tự, với 100% đột biến A2063G mà không có đột biến nào khác được ghi nhận [12].

Về đặc điểm lâm sàng, ho đờm và sốt là triệu chứng cơ năng hay gặp. Tỷ lệ này ở nhóm mang gen kháng macrolid trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 94,4 và 51,4%, không có sự khác biệt thống kê giữa 2 nhóm. Kết quả này cũng tương tự với kết quả của một số nghiên cứu khác trên thế giới. Trong chương trình giám sát quốc gia về vi khuẩn MP kháng macrolid ở Mỹ năm 2015-2018, khi so sánh về triệu chứng lâm sàng ở hai nhóm MP mang gen kháng macrolid và nhạy cảm với macrolid cho thấy triệu chứng sốt được ghi nhận ở cả hai nhóm với tỷ lệ 62,9% trong nhóm MP mang gen kháng macrolid và 60,4% trong nhóm MP còn nhạy cảm với macrolid, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [13]. Nghiên cứu trước đó từng thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương ghi nhận ho, sốt là các triệu chứng cơ năng hay gặp nhất ở bệnh nhân nhiễm MP với tỷ

lệ lần lượt 98,9 và 95,5% [14]. Khò khè, rale ẩm và rale rít ngáy là những triệu chứng thực thể hay gặp với tỷ lệ lần lượt là 37,5, 55,6 và 45,8% ở nhóm mang gen kháng macrolid. Tuy nhiên không có sự khác biệt về các triệu chứng này giữa hai nhóm.

Liên quan tới các chỉ số cận lâm sàng, số lượng bạch cầu trong nghiên cứu của chúng tôi có 34,7% bệnh nhân có tình trạng tăng số lượng bạch cầu ở nhóm mang gen kháng macrolid, nhưng không có sự khác biệt so với nhóm không mang gen kháng macrolid ($p=0,374$). Nghiên cứu của E. Lee và cs (2017) [12] cũng nhận thấy không có sự khác biệt về số lượng bạch cầu giữa hai nhóm ($p=0,319$). Tương tự, không có sự khác biệt về chỉ số CRP > 6 mg/l ở nhóm mang gen kháng macrolid (tỷ lệ 69,4% bệnh nhân) và ở nhóm không mang gen kháng macrolid là (tỷ lệ 83,9% bệnh nhân), với giá trị $p=0,127$. Kết quả này tương tự với kết quả trong nghiên cứu của L.T.H. Hanh (2017) [14] và nghiên cứu của P.V. Hoa (2019) [15] ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân viêm phổi do MP có tăng CRP máu lần lượt là 71,4 và 67,2%.

Một số chỉ số cận lâm sàng khác như LDH, ferritin huyết thanh, và X-quang ngực thẳng cũng đã được phân tích trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, cả ba chỉ số này đều không có sự khác biệt mang tính thống kê giữa hai nhóm. Cụ thể, nghiên cứu của A. Lu và cs (2015) [16] xác định LDH huyết thanh có thể được sử dụng làm dấu ấn sinh học cho việc dự đoán tình trạng viêm phổi do MP kháng macrolid. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù nồng độ LDH huyết thanh cao hơn ở nhóm mang gen kháng macrolid, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,17$). Chỉ số ferritin huyết thanh của nhóm bệnh nhân viêm phổi tăng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng và so với giai đoạn phục hồi. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ ferritin huyết thanh không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p=0,53$). Tồn thương hay gặp nhất trên phim X-quang ngực là thâm nhiễm phế nang, đông đặc phổi ở nhóm mang gen kháng macrolid với tỷ lệ lần lượt là 50 và 45,8%, nhưng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm mang gen và không mang gen kháng macrolid. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của L.T.H. Hanh (2017) [14] ghi nhận tồn thương hay gặp nhất là đông đặc phổi (chiếm 60,7%) và hay gặp bên phải (42,9%).

5. Kết luận

Trong các bệnh nhân viêm phổi nhiễm MP, tỷ lệ mang gen kháng macrolid chiếm đa số (69,9%) với tỷ lệ đột biến cao nhất là A2063G. Tuy nhiên triệu chứng lâm sàng và các chỉ số cận lâm sàng như số lượng bạch cầu, nồng độ CRP, LDH, ferritin, X-quang ngực thẳng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm mang gen và không mang gen kháng macrolid. Các triệu chứng thông thường bao gồm ho đờm (94,4%) và sốt (51,4%). Đồng thời, LDH có xu hướng tăng trong nhóm bệnh nhân viêm phổi do MP có gen kháng macrolid. Xét về tồn thương hình ảnh X-quang ngực thẳng, thâm nhiễm phế nang và đông đặc chiếm tỷ lệ lần lượt là 50 và 45,8%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] S. Jain, D.J. Williams, S.R. Arnold, et al. (2015), "Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US children", *N. Engl. J. Med.*, **372**(9), pp.835-845, DOI: 10.1056/NEJMoa1405870.
- [2] K.B. Waites, L. Xiao, Y. Liu, et al. (2017), "Mycoplasma pneumoniae from the respiratory tract and beyond", *Clin. Microbiol. Rev.*, **30**(3), pp.747-809, DOI: 10.1128/CMR.00114-16.
- [3] T.A. Tsai, C.K. Tsai, K.C. Kuo, et al. (2021), "Rational stepwise approach for Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children", *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **54**(4), pp.557-565, DOI: 10.1016/j.jmii.2020.10.002.
- [4] T.I. Yang (2019), "Mycoplasma pneumonia in pediatric patients: Do macrolide-resistance and/or delayed treatment matter?", *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **52**(2), pp.329-335.
- [5] Y. Zhou, Y. Zhang, Y. Sheng, et al. (2014), "More complications occur in macrolide-resistant than in macrolide-sensitive Mycoplasma pneumoniae pneumonia", *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **58**(2), pp.1034-1038, DOI: 10.1128/AAC.01806-13.
- [6] C.M. Bébéar, S. Pereyre (2005), "Mechanisms of drug resistance in Mycoplasma pneumoniae", *Curr. Drug. Targets. Infect. Disord.*, **5**(3), pp.263-271, DOI: 10.2174/1568005054880109.
- [7] R. Dumke, H.V. Baum, P.C. Lück, et al. (2010), "Occurrence of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae strains in Germany", *Clinical Microbiology and Infection*, **16**(6), pp.613-616, DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02968.x.
- [8] O. Peuchant, A. Ménard, H. Renaudin, et al. (2009), "Increased macrolide resistance of Mycoplasma pneumoniae in France directly detected in clinical specimens by real-time PCR and melting curve analysis", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **64**(1), pp.52-58, DOI: 10.1093/jac/dkp160.
- [9] Y. Wang, S. Qiu, G. Yang, et al. (2012), "An outbreak of Mycoplasma pneumoniae caused by a macrolide-resistant isolate in a nursery school in China", *Antimicrob. Agents Chemother.*, **56**(7), pp.3748-3752, DOI: 10.1128/AAC.00142-12.
- [10] Y. Liu, X. Ye, H. Zhang, et al. (2009), "Antimicrobial susceptibility of Mycoplasma pneumoniae isolates and molecular analysis of macrolide-resistant strains from Shanghai, China", *Antimicrob. Agents Chemother.*, **53**(5), pp.2160-2162, DOI: 10.1128/AAC.01684-08.
- [11] K.B. Waites, M.F. Balish, T.P. Atkinson (2008), "New insights into the pathogenesis and detection of Mycoplasma pneumoniae infections", *Future Microbiol.*, **3**(6), pp.635-648, DOI: 10.2217/17460913.3.6.635.
- [12] E. Lee, H.J. Cho, S.J. Hong, et al. (2017), "Prevalence and clinical manifestations of macrolide resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in Korean children", *Korean J. Pediatr.*, **60**(5), pp.151-157, DOI: 10.3345/kjp.2017.60.5.151.
- [13] K.B. Waites, A. Ratliff, D.M. Crabb, et al. (2019), "Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in the United States as determined from a national surveillance program", *J. Clin. Microbiol.*, **57**(11), DOI: 10.1128/JCM.00968-19.
- [14] L.T.T. Hanh (2017), "Some clinical, paraclinical characteristics and treatment outcomes of children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia at the Central Pediatric Hospital in 2015-2016", *Journal of Malaria and Parasitic Diseases Prevention*, **93**(4), pp.56-77 (in Vietnamese).
- [15] P.V. Hoa (2019), "Epidemiological and clinical characteristics and review of treatment outcomes of Mycoplasma pneumoniae pneumonia at Saint Paul General Hospital", *Ho Chi Minh City Medical Research Journal*, **23**(4), pp.179-184 (in Vietnamese).
- [16] A. Lu, C. Wang, X. Zhang, et al. (2015), "Lactate dehydrogenase as a biomarker for prediction of refractory Mycoplasma pneumoniae in children", *Respiratory Care*, **60**(10), pp.1469-1475, DOI: 10.4187/respcare.03920.