

VIÊM PHỔI DO PHẾ CẦU Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2: ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ TÍNH ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH

Lê Thị Thanh Thảo¹, Phạm Thị Minh Hồng², Huỳnh Xuân Yên³,
Vân Thị Thùy Linh¹, Ngô Thị Hoa³, Ngô Minh Xuân⁴,
Nguyễn Minh Ngọc¹, Nguyễn Hoàng Phong¹, Trịnh Hữu Tùng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng và tính đề kháng kháng sinh của phế cầu ở trẻ từ 1 tháng đến 5 tuổi bị viêm phổi tại bệnh viện Nhi đồng 2 từ tháng 08/2020 đến 12/2022.

Phương pháp nghiên cứu: mô tả 176 trẻ từ 1 tháng đến 5 tuổi có mẫu bệnh phẩm (NTA, máu, dịch màng phổi) dương tính với phế cầu và được chẩn đoán viêm phổi tại bệnh viện Nhi đồng 2 trong thời gian từ 8/2020 đến 12/2022.

Kết quả: Tuổi trung vị là 18 tháng. Tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1. Tỷ lệ trẻ chủng ngừa ít nhất 1 mũi PCV chiếm 34,7% (58/167 trẻ), chủ yếu là PCV10 (33,5%), trong đó tiêm chủng đủ PCV theo tuổi chiếm 24%. Triệu chứng thường gặp nhất là ran ẩm (76,2%), co lõm ngực (67,6%) và thở nhanh (34,1%). Biểu chứng thường gặp nhất là nhiễm trùng huyết, chiếm 11,4%. Tỷ lệ bệnh phế cầu xâm lấn là 12,5%. Tỷ lệ chủng phế cầu đa kháng là 96,1%. Tất cả các chủng đều nhạy

với linezolid và vancomycin. Độ nhạy cảm kháng sinh giảm dần theo thứ tự moxifloxacin (98,1%), levofloxacin (96,2%), chloramphenicol (85,4%), amoxicillin (59,1%), cefotaxime (47,5%), penicillin G (37,1%), cefepime (18,9%), meropenem (12,2%), cotrimoxazole (10,9%). Các kháng sinh như tetracycline, erythromycin và clindamycin chỉ còn nhạy dưới 10%.

Kết luận: Tỷ lệ phế cầu đa kháng thuốc rất cao. Cần cập nhật định kỳ về tính đề kháng kháng sinh của phế cầu gây bệnh ở trẻ em để lựa chọn kháng sinh ban đầu phù hợp.

Từ khóa: Streptococcus pneumoniae, phế cầu, trẻ em, bệnh phế cầu xâm lấn, đề kháng kháng sinh

SUMMARY

PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA IN CHILDREN AT CHILDREN'S HOSPITAL 2: CLINICAL CHARACTERISTICS AND ANTIBIOTIC RESISTANCE

Objectives: To describe the clinical characteristics and the antibiotic resistance of pneumococci causing pneumonia in children from 1 month to 5 years old at the Children's hospital No2 from 8/2020 to 12/2022.

Methods: A case series of 176 children from 1 month to 5 years old whose sample culture results (NTA, blood, pleural fluid) were positive for Streptococcus pneumoniae and were diagnosed pneumonia at the Children's Hospital No2 from August 2020 to December 2022.

¹Bệnh viện Nhi Đồng 2

²Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

³Trung tâm Bệnh Nhiệt Đới, Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford

⁴Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch, TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Thanh Thảo

ĐT: 0983222983

Email: drlethithanhthao@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/4/2024

Ngày phản biện khoa học: 15/4/2024

Ngày duyệt bài: 24/4/2024

Results: The median age was 18 months. The male/female ratio was 1.5/1. The rate of children receiving at least 1 dose of PCV was 34.7% (58/167 children), mainly PCV10 (33.5%), of which 24% were fully vaccinated with PCV according to age. The most common symptoms were coarse crackles (76.2%), chest indrawing (67.6%), and tachypnea (34.1%). The most common complication was sepsis (11.4%). The invasive pneumococcal diseases rate were 12.5%. The rate of multidrug resistant pneumococcal strains was 96.1%. All strains were sensitive to linezolid and vancomycin. Antibiotic sensitivity decreased in the order of moxifloxacin (98.1%), levofloxacin (96.2%), chloramphenicol (85.4%), amoxicillin (59.1%), cefotaxime (47.5%), penicillin G (37.1%), cefepime (18.9%), meropenem (12.2%), cotrimoxazole (10.9%). The antibiotics such as tetracycline, erythromycin and clindamycin were only less than 10% sensitive.

Conclusions: The multidrug resistant rate of pneumococci is very high. Periodic updates are needed on antibiotic resistance of pneumococci causing diseases in children in order to select appropriate initial antibiotics.

Keywords: Streptococcus pneumoniae, pneumococci, children, invasive pneumococcal diseases, antibiotic resistance.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở trẻ em, đặc biệt là nhóm trẻ em dưới 05 tuổi, thuộc các khu vực Nam Á và Nam Phi. Tại Việt Nam, viêm phổi cũng là nguyên nhân nhập viện và gây tử vong hàng đầu ở trẻ em. Trong đó, Streptococcus pneumoniae (phế cầu) là vi khuẩn gây viêm phổi thường gặp nhất. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của phế cầu ngày càng gia tăng trên toàn thế giới¹. Tại Việt Nam, nghiên cứu trên trẻ em từ 6-60 tháng tuổi tại huyện Ba Vì, Hà Nội vào năm 1999, 2007 và 2013 báo cáo tỉ

lệ phế cầu đề kháng với ít nhất một kháng sinh lần lượt là 90%, 95%, và 90%. Tỷ lệ chủng đa kháng thuốc cũng tăng theo thời gian, từ 31% lên 60% và tăng đến 80%, với tổ hợp đa kháng phổ biến nhất là co-trimoxazole, tetracycline, và erythromycin². Từ năm 2014, vắc xin PCV10 được đưa vào chương trình tiêm chủng không bắt buộc tại Việt Nam. Việc chủng ngừa PCV làm giảm sự lưu hành của các chủng phế cầu đề kháng kháng sinh đã được báo cáo trên nhiều khu vực trên thế giới³. Như vậy, sau 8 năm sử dụng PCV10 cho trẻ em Việt Nam, đặc điểm lâm sàng viêm phổi do phế cầu cũng như tình hình đề kháng kháng sinh của phế cầu thay đổi như thế nào? Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em dưới 5 tuổi và cập nhật tình hình đề kháng kháng sinh của các chủng phế cầu phân lập được để góp phần vào việc chọn lựa kháng sinh ban đầu phù hợp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Trẻ từ 1 tháng đến 5 tuổi được chẩn đoán viêm phổi và có mẫu cấy bệnh phẩm (NTA, máu, dịch màng phổi) dương tính với phế cầu tại Bệnh viện Nhi đồng 2 từ 8/2020 đến 12/2022.

Tiêu chuẩn chọn vào

- Trẻ từ 1 tháng đến 5 tuổi thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi theo WHO: ho và thở nhanh (≥ 60 nhịp/phút đối với trẻ dưới 2 tháng tuổi, ≥ 50 nhịp/phút đối với trẻ 2-12 tháng tuổi; ≥ 40 nhịp/phút đối với trẻ 12 tháng-5 tuổi), có thể kèm rút lõm lồng ngực hoặc tím tái.

- X-quang phổi có tổn thương nhu mô phổi

- Cây bệnh phẩm (NTA/đàm, máu, dịch màng phổi) dương tính với phế cầu

Tiêu chuẩn loại trừ: Không

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca

Các bước tiến hành

Chúng tôi thu nhận tất cả trẻ từ 1 tháng đến 5 tuổi nhập khoa Hô hấp 1 và 2 bệnh viện Nhi Đồng 2 được chẩn đoán viêm phổi và có kết quả cây bệnh phẩm (NTA, máu, dịch màng phổi) dương tính với phế cầu trong thời gian từ tháng 8/2020 đến tháng 12/2022, tiến hành thu thập và ghi chép các thông tin về dịch tễ học, bệnh sử, tiền sử, khám lâm sàng và cận lâm sàng vào bệnh án nghiên cứu.

Định nghĩa biến số:

- Bệnh phế cầu xâm lấn: viêm màng não, nhiễm trùng huyết, tràn mủ màng phổi

- Đa kháng kháng sinh: kháng ≥ 3 nhóm kháng sinh khác nhau.

Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập sẽ được nhập bằng Excel và phân tích bằng phần mềm thống kê trong y sinh học R. Biến số định lượng được tính trung bình và độ lệch chuẩn với các biến định lượng có phân phối chuẩn, trung vị và khoảng tứ phân vị với các biến định lượng không có phân phối chuẩn. So sánh các giá

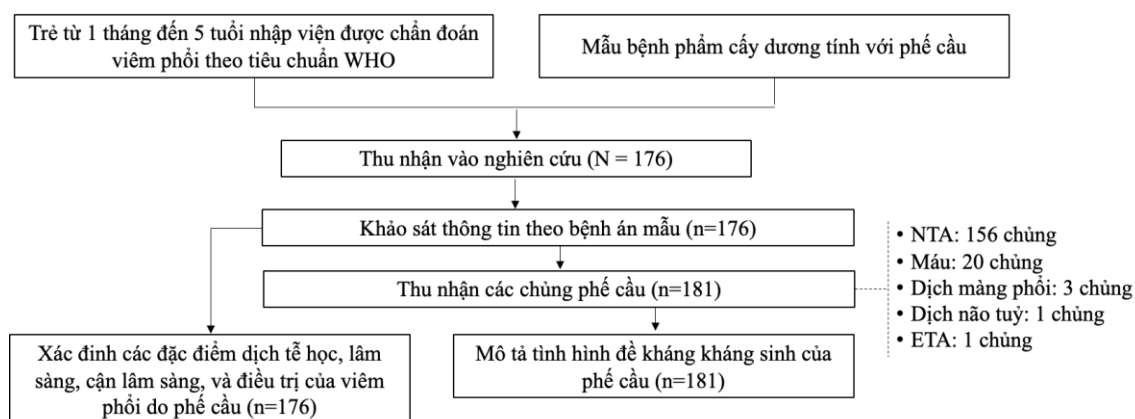
trị bằng phép kiểm Chi bình phương cho các biến định tính, T test cho các biến định lượng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

Y đức

Nghiên cứu này là một nhánh của nghiên cứu hợp tác giữa Bệnh viện Nhi Đồng 2 và Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford (OUCRU) có tên “Khảo sát sự lưu hành của chủng *Streptococcus pneumoniae* trên trẻ em khỏe mạnh trong cộng đồng và trẻ mắc viêm phổi cộng đồng: tỷ lệ hiện diện và phổ kháng sinh nhạy cảm tại Việt Nam (CHANCES)”. Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện Nhi Đồng 2 (số: 1727/BVND2-CDT) và của Đại học Oxford (OxTREC 546-20).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 08/2020 đến tháng 12/2022, có 176 trẻ từ 1 tháng đến 5 tuổi nhập vào bệnh viện Nhi đồng 2 với chẩn đoán viêm phổi và có mẫu bệnh phẩm dương tính với phế cầu, trong đó có 5 trẻ cây dương tính với phế cầu từ hai loại mẫu khác nhau, nên nghiên cứu thu nhận được 181 chủng phế cầu để tiến hành khảo sát tính đề kháng kháng sinh.



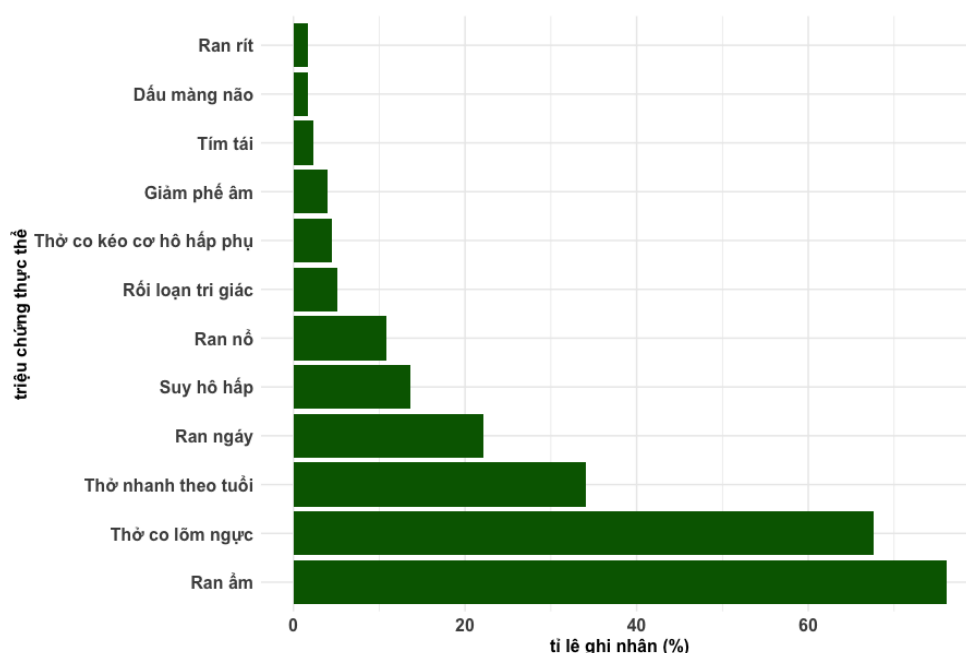
Sơ đồ 1. Phân bố số ca viêm phổi được thu nhận vào nghiên cứu

Đặc điểm dịch tễ

Tuổi trung vị của trẻ là 18 (9-28) tháng tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1. Chỉ có 167/176 trẻ ghi nhận được thông tin chủng ngừa phế cầu (94,9%). Tỷ lệ trẻ chủng ngừa với tối thiểu 1 mũi PCV chiếm 34,7% (58/167 trẻ), chủ yếu là PCV10 (33,5%), chỉ có 2 trẻ được tiêm PCV 13 (1,2%). Tỷ lệ trẻ tiêm chủng PCV đủ theo tuổi 24%.

Đặc điểm lâm sàng

Trong lô nghiên cứu, trẻ nhập viện vào ngày thứ 6 (3-10) của bệnh, 67,1% được điều trị kháng sinh trước khi nhập viện với thời gian sử dụng kháng sinh trung vị là 7 (3-10) ngày. Amoxicillin/clavulanate là kháng sinh được sử dụng nhiều nhất (15,3%), tiếp theo là azithromycin (14,4%).



Biểu đồ 1. Triệu chứng lâm sàng của viêm phổi do phế cầu (n=176)

Các triệu chứng thực thể thường gặp nhất là ran ẩm (76,2%), thở co lõm ngực (67,6%) và thở nhanh (34,1%). Biến chứng thường gặp nhất là nhiễm trùng huyết, chiếm 11,4% (20/176), trong đó có 5 trường hợp kèm viêm màng phổi và 3 trường hợp kèm viêm màng não. Biến chứng viêm màng phổi

đơn thuần chỉ có 2 trường hợp. Tỷ lệ bệnh phế cầu xâm lấn là 12,5% (22/176).

Đặc điểm hình ảnh học

X-quang ngực được chỉ định cho tất cả các bệnh nhi thu nhận vào nghiên cứu. Tổn thương phế nang là đặc điểm thường gặp nhất (72,2%) (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm hình ảnh học

Đặc điểm X-quang ngực	N (%)
Tổn thương phế nang	152 (72,2)
Viêm phổi thùy	32 (18,2)
Tràn dịch màng phổi	7 (4,0)
Hoại tử nhu mô phổi	6 (3,3)
Tổn thương mô kẽ	2 (1,1)

Đặc điểm điều trị

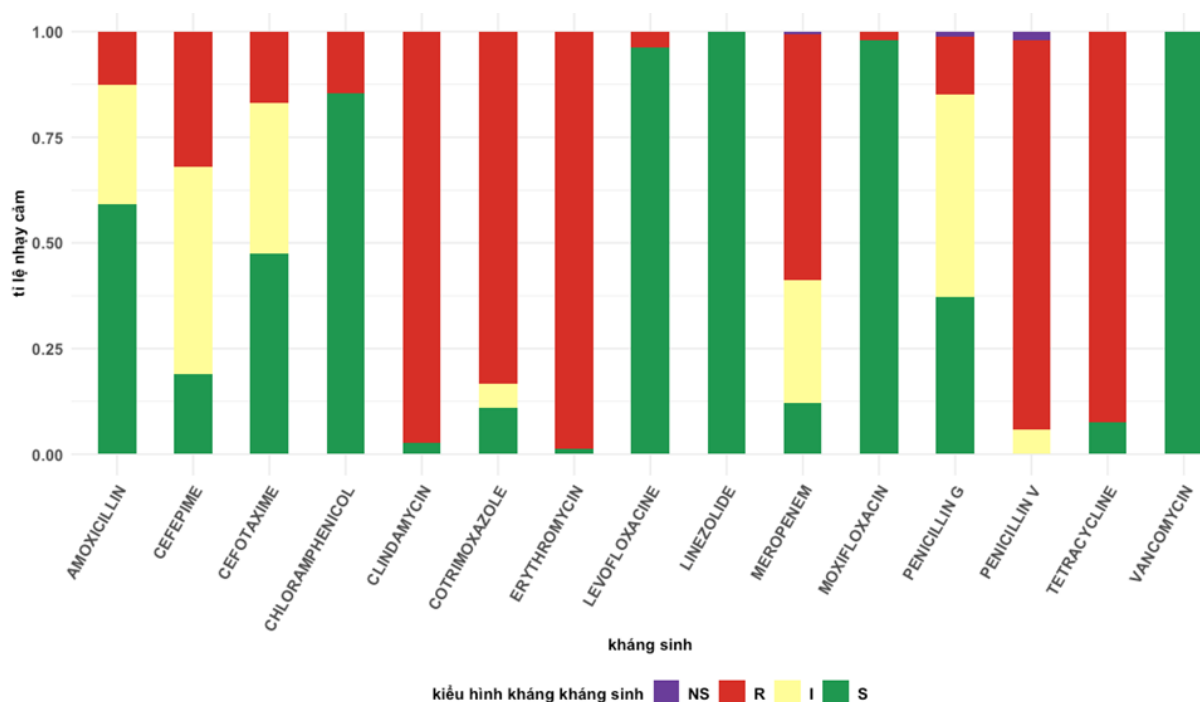
Nghiên cứu ghi nhận số loại kháng sinh sử dụng trong điều trị cho mỗi trẻ trung vị là 2 (1 - 3) loại. Kháng sinh điều trị ban đầu lúc nhập viện được sử dụng phổ biến trong dân số nghiên cứu là ceftriaxone (102/176 trường hợp, 57,9%) và cefepime (13,1%), amoxicillin-clavulanate (6,8%), và cefotaxime (6,3%). Các kháng sinh được thêm vào hoặc thay đổi khi nằm viện thường gặp là azithromycin (29,6%), vancomycin (21,0%), amikacin (14,8%), và levofloxacin (12,5%). Có 44 trường hợp (25,0%) có thay đổi kháng sinh trong quá trình điều trị. Thời điểm bắt đầu đổi kháng sinh là vào ngày thứ 5 (2 - 9) sau khi nhập viện. Thời gian điều trị

trung vị đối với kháng sinh trước khi đổi là 3,5 (2 - 7) ngày. Lâm sàng kém đáp ứng là lý do đổi kháng sinh thường gặp nhất (83,0%), theo sau là dị ứng thuốc (9,4%), viêm phổi bệnh viện (3,8%) và xuống thang (3,8%).

Trẻ viêm phổi phế cầu thu nhận vào nghiên cứu có thời gian nằm viện trung vị là 9 (7 - 13) ngày. Phần lớn các trường hợp đều sống, chiếm 97,7%.

Tính đề kháng kháng sinh của các chủng phế cầu

Nghiên cứu thu nhận 181 chủng phế cầu từ 176 trẻ viêm phổi. Số lượng chủng phân lập được từ mẫu NTA chiếm tỉ lệ cao nhất (86,2%), mẫu máu (11,1%), dịch màng phổi (1,7%), dịch não tủy (0,6%) và ETA (0,6%).



Biểu đồ 2. Tỉ lệ nhạy cảm kháng sinh của các chủng phế cầu (n=181)

Tỉ lệ chủng phế cầu đa kháng thuốc là 96,1%. Tất cả các chủng đều nhạy với linezolid và vancomycin. Tính nhạy cảm kháng sinh giảm dần theo thứ tự moxifloxacin (98,1%), levofloxacin (96,2%), chloramphenicol (85,4%), amoxicillin

(59,1%), cefotaxime (47,5%), penicillin G (37,1%), cefepime (18,9%), meropenem (12,2%), cotrimoxazole (10,9%). Các kháng sinh như tetracycline, erythromycin và clindamycin chỉ còn nhạy dưới 10%.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung vị mắc viêm phổi do phế cầu trong nghiên cứu của chúng tôi là 18 (9-28) tháng tuổi, cao hơn so với ghi nhận trong nghiên cứu tại Cambodia (9 tháng tuổi) nhưng vẫn tương đồng với một số báo cáo khác trong khu vực và trên thế giới ^{4,5}. Tỷ lệ trẻ tiêm chủng đủ PCV theo tuổi của chúng tôi chỉ có 24%, thấp hơn tỉ lệ bao phủ trung bình của vắc-xin PCV trên toàn thế giới (50%) ⁶. Tại Việt Nam, việc tiêm chủng PCV vẫn chưa được tổng hợp và báo cáo một cách có hệ thống. Vì vậy, cần có những nghiên cứu giám sát toàn diện tỉ lệ chủng ngừa đối với PCV để đánh giá tác động của nó lên tần suất bệnh tật gây ra bởi phế cầu tại Việt Nam. Mặc dù việc sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện được báo cáo ít tác động lên tần suất phát hiện phế cầu, sử dụng kháng sinh tại thời điểm nhập viện gây giảm 50% tỉ lệ phát hiện phế cầu trong mẫu bệnh phẩm ở nhóm đối tượng đã được điều trị với kháng sinh so với nhóm chưa được điều trị ⁴. Trong nghiên cứu này, phần lớn các mẫu bệnh phẩm được lấy sau khi đã điều trị kháng sinh nên số trường hợp viêm phổi do phế cầu được báo cáo chỉ thể hiện một phần rất nhỏ gánh nặng bệnh tật thực tế gây ra do phế cầu.

Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của phế cầu tăng dần theo thời gian. Nghiên cứu độ nhạy cảm kháng sinh của phế cầu ở trẻ em tại Khánh Hòa năm 2003-2004 ghi nhận 46% đề kháng với penicillin và 7% kháng trung gian với ceftriaxone ⁷. Đến năm 2020-2021, sự đề kháng với penicillin đã tăng lên đến 98,9%, và với ceftriaxone là 16,9% số chủng khảo sát⁸. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của 181 chủng phế cầu được phân lập trong nghiên cứu của chúng tôi năm 2020-2022 cũng tương tự với kháng penicillin 62,9%, kháng cefotaxime 52,5% và kháng amoxicillin 40,9%. Ngoài ra, hơn 90% tập hợp chủng phế cầu này đã đề kháng với cotrimoxazol, tetracycline và erythromycin, cao hơn nhiều

so với nghiên cứu tại Khánh Hòa với tỷ lệ lần lượt là 78, 75 và 70%. Tỷ lệ phế cầu đa kháng trong nghiên cứu của chúng tôi là 96,1%, gấp 1,2 lần so với tỉ lệ đa kháng được báo cáo trong nghiên cứu ở Ba Vì năm 2014 (80%)². Điều này cho thấy Việt Nam cần thiết phải có các biện pháp kiểm soát sử dụng kháng sinh một cách hợp lý cũng như có các chương trình giám sát tính nhạy cảm kháng sinh của phế cầu để có thể có những can thiệp kịp thời nhằm kiểm soát sự tăng lên của tập hợp chủng đề kháng, đặc biệt là đề kháng đối với các kháng sinh hiện nay được xem là điều trị hiệu quả cho phế cầu như cefotaxime và ceftriaxone.

Tỉ lệ đề kháng kháng sinh trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khảo sát tính đề kháng kháng sinh của phế cầu trên thế giới. Điều may mắn cần phải nói đến là tất cả các chủng phế cầu phân lập được trong nghiên cứu của chúng tôi đều nhạy với linezolid và vancomycin; tỷ lệ nhạy với moxifloxacin là 98,1% và levofloxacin là 96,2%. Một tổng quan hệ thống về tính đề kháng kháng sinh của phế cầu gồm 559 nghiên cứu với 312.783 chủng phế cầu được phân lập trên tất cả các khu vực cho thấy sau 10 năm thực hiện tiêm chủng PCV, tỉ lệ phế cầu đề kháng với penicillin, cotrimoxazole và cephalosporin thế hệ thứ ba giảm có ý nghĩa thống kê so với giai đoạn trước đó ³. Vì vậy, chủng ngừa được xem như một biện pháp can thiệp nhằm hướng đến mục tiêu giảm sử dụng kháng sinh trong chiến dịch chống lại sự đề kháng kháng sinh của phế cầu.

Kháng sinh được sử dụng phổ biến trong điều trị viêm phổi phế cầu trong nghiên cứu chúng tôi là ceftriaxone (66,3%) và azithromycin (32,0%). Các kháng sinh được chỉ định điều trị thay đổi cho nhóm viêm phổi nặng là vancomycin, amikacin và levofloxacin. Kết quả đặc điểm điều trị này cũng tương đồng với nghiên cứu của Võ Thị

Minh Tuyên trên tập hợp ca bệnh viêm phổi phế cầu tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 trong giai đoạn 2018-2021.

Thời gian nằm viện trung bình của viêm phổi phế cầu báo cáo trong nghiên cứu của chúng tôi cũng không khác biệt so với các nghiên cứu đã được báo cáo trước đây, với thời gian nằm viện dao động trong 9-10 ngày. Tác giả Nguyễn Đăng Quyết (10 ngày so với 10,23 ngày), cao hơn thời gian điều trị viêm phổi cộng đồng chung của tác giả Kiều Thị Kim Hương (8 ngày). Không ghi nhận tử vong trong nghiên cứu của các tác giả kể trên, tỉ lệ tử vong ở nhóm trẻ viêm phổi PC trong nghiên cứu của chúng tôi là 4 ca, chiếm tỉ lệ 2,3%. Các ca này thường tử vong trong bệnh cảnh sốc nhiễm trùng tổn thương đa cơ quan, biến chứng tại phổi nặng nề như viêm phổi hoại tử, tràn mủ màng phổi hoặc kèm theo bệnh nền nặng như lupus, tim bẩm sinh nặng.

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ phế cầu đa kháng thuốc rất cao. Cần cập nhật định kỳ về tính đề kháng kháng sinh của phế cầu gây bệnh ở trẻ em để lựa chọn kháng sinh ban đầu phù hợp. Cần nhắc đổi qua các kháng sinh có độ nhạy cảm cao hơn như levofloxacin, vancomycin và linezolid nếu viêm phổi kém đáp ứng sau 48-72 giờ điều trị.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này là một nhánh của nghiên cứu hợp tác giữa bệnh viện Nhi Đồng 2 và Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford (OUCRU). Chúng tôi xin cảm ơn sự hỗ trợ của các đơn vị phối hợp bao gồm Bệnh viện Nhi Đồng 2, OUCRU, Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch và Viện Sanger tại Vương Quốc Anh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **CDC.** Pneumococcal Disease. September 29, 2023 2023. <https://www.cdc.gov/pneumococcal/index.html> (accessed April 15, 2024 2024).
2. **Larsson M, Nguyen HQ, Olson L, Tran TK, Nguyen TV, Nguyen CTK.** Multi-drug resistance in *Streptococcus pneumoniae* among children in rural Vietnam more than doubled from 1999 to 2014. *Acta Paediatr* 2021; 110(6): 1916-23.
3. **Andrejko K, Ratnasiri B, Hausdorff WP, Laxminarayan R, Lewnard JA.** Antimicrobial resistance in paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates amid global implementation of pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and meta-regression analysis. *The Lancet Microbe* 2021; 2(9): e450-e60.
4. **Miliya T, Soputhy C, Leab P, et al.** Pneumococcal colonization and severity of pneumonia in hospitalized Cambodian children following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *IJID Reg* 2023; 8: 9-15.
5. **Zhao W, Pan F, Wang B, et al.** Epidemiology Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* From Children With Pneumonia in Shanghai: A Retrospective Study. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9: 258.
6. **WHO.** Pneumococcal vaccination coverage. <https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/pcv.html?CODE=VNM&ANTIGEN=&YEAR=> (accessed 20th, November 2023).
7. **Schultsz C, Vien le M, Campbell JI, et al.** Changes in the nasal carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in urban and rural Vietnamese schoolchildren. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101(5): 484-92.
8. **Tran-Quang K, Nguyen-Thi-Dieu T, Tran-Do H, et al.** Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Vietnamese children with severe pneumonia: a cross-sectional study. *Front Public Health* 2023; 11: 1110903.