

Research Paper

Antibiotic Resistance of *Streptococcus Pneumoniae* and Treatment Results Pneumococcal Pneumonia in Children at the Vietnam National Children's Hospital

Nguyen Dang Quyet^{1*}, Dao Minh Tuan¹, Bui Quang Phuc², Truong Thi Viet Nga¹

¹ Vietnam National Children's Hospital, 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam

² National Institute of Malariology, Parasitology and Entomology, 34 Trung Van, Nam Tu Liem, Hanoi, Vietnam

Received 30 July 2021

Revised 2 August 2021; Accepted 15 August 2021

Abstract

Objectives: Pneumonia is a common respiratory and life-threatening disease in pediatrics. Bacteria is an important cause of pneumonia in children, of which, *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) is the most common cause in children under 5 years of age. However, *Streptococcus pneumoniae* (*S. Pneumoniae*) showed remarkably high resistance to commonly used antibiotics. The aim of our study was to estimate the prevalence of *S. pneumoniae* antibiotic resistance and the results of treatment among patients suffering from pneumonia caused by *S. pneumoniae* in Vietnam National Children's Hospital.

Method: We studied 169 in-patients suffering from pneumonia caused by *S. pneumoniae* at the age from 1 month to 15 years old in the Respiratory Center of our hospital from September 2015 to December 2018.

Results: This study revealed a high rate of antibiotic resistance in *S. pneumoniae* isolated from children in our Respiratory Center. High resistance to macrolides (> 95%), cotrimoxazole (90%), clindamycin (95.3%), penicillin V (73.5%) were noted. *S. pneumoniae* was less susceptible to penicillin, 56.1% were non-susceptible to penicillin G, 58.4% were susceptible to cefotaxime and 62% were susceptible to ceftriaxone. However, *S. pneumoniae* was still 95% susceptible to amoxicillin, 100% susceptible to rifampycin, linezolid, vancomycin, and ofloxacin. Moreover, *S. pneumoniae* was resistant to levofloxacin. *Streptococcus pneumoniae* multi-drug resistance was accounted for 64%. 83.4% of patients were fully recovered from the disease, 14.2% of patients were not fully recovered and 2.4% of those suffering from sequelae of pleural thickening, no patients died. The mean of hospitalization was 10.23 ± 5.81 days.

Conclusions: *S. pneumoniae* showed remarkably high resistance to commonly used antibiotics which are the first-line treatment of pneumonia. *S. Pneumoniae* was highly susceptible to amoxicillin. The treatment results were good, no patient died.

Keywords: Pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*, antibiotic resistance.

* Corresponding author.

E-mail address: dangquyethnp@gmx.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i4.345>

Tình hình đề kháng kháng sinh của phế cầu và kết quả điều trị viêm phổi do phế cầu ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương

Nguyễn Đăng Quyết^{1*}, Đào Minh Tuấn¹, Bùi Quang Phúc², Trương Thị Việt Nga¹

¹ Bệnh viện Nhi Trung ương, số 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

² Viện sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương, 34 Trung Văn, Nam Từ Liêm, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 30 tháng 7 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 2 tháng 8 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 15 tháng 8 năm 2021

Tóm tắt

Mục tiêu: Phế cầu là nguyên nhân gây viêm phổi hay gặp nhất ở trẻ em. Phế cầu kháng kháng sinh ngày càng tăng. Chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm xác định tình hình đề kháng kháng sinh của phế cầu và kết quả điều trị viêm phổi do phế cầu ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Phương pháp: Nghiên cứu 169 bệnh nhi viêm phổi do phế cầu tuổi từ 1 tháng đến 15 tuổi điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 9 năm 2015 đến tháng 12 năm 2018.

Kết quả: Phế cầu có tỷ lệ kháng rất cao, trên 95% với các kháng sinh của nhóm macrolid, 90% với cotrimoxazol, 95,3% với clindamycin, 73,5% với penixillin V. Phế cầu giảm nhạy cảm với penicillin, 56,1% không nhạy cảm với penicillin G. Phế cầu có 58,4% nhạy cảm với cefotaxim và 62% nhạy cảm với ceftriaxon. Tuy nhiên phế cầu còn nhạy cảm 95% với amoxicillin, 100% với rifampycin, linezolid, vancomycin và ofloxacin. Phế cầu đã kháng với levofloxacin. Phế cầu đa kháng chiếm 64%. Bệnh nhi khỏi bệnh hoàn toàn chiếm 83,4%, đỡ bệnh chiếm 14,2% và di chứng dày màng phổi chiếm 2,4%, không có bệnh nhi tử vong. Thời gian điều trị trung bình là $10,23 \pm 5,81$ ngày.

Kết luận: Phế cầu hiện đang kháng cao với các kháng điều trị viêm phổi đầu tay, đây là lý do gây điều trị viêm phổi do phế cầu kéo dài. Phế cầu còn nhạy cảm cao với kháng sinh amoxicillin. Kết quả điều trị tốt, không có bệnh nhi tử vong.

Từ khóa: Viêm phổi, phế cầu, kháng kháng sinh.

I. Đặt vấn đề

Theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới năm 2015, trẻ em dưới 5 tuổi ở các nước đang phát triển, nhiễm khuẩn hô hấp dưới cấp tính đứng hàng đầu trong các nguyên nhân gây tử

vong ở lứa tuổi này [1]. Ở trẻ em, tỷ lệ mắc viêm phổi do vi khuẩn ở các nước đang phát triển còn khá cao. Trong đó viêm phổi do phế cầu chiếm tỷ lệ cao (41%) [2].

Phế cầu kháng kháng sinh ngày càng tăng, xuất hiện nhiều chủng kháng đồng thời với nhiều loại kháng sinh khác nhau. Việc nghiên cứu tình hình viêm phổi do phế cầu kháng

* Tác giả liên hệ

E-mail address: dangquyethnp@gmx.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i4.345>

kháng sinh tại các đơn vị điều trị về hô hấp là rất cần thiết.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: Xác định tình hình đề kháng kháng sinh của phế cầu và kết quả điều trị viêm phổi do phế cầu ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân viêm phổi do phế cầu tuổi từ 1 tháng đến 15 tuổi điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian nghiên cứu từ tháng 9 năm 2015 đến tháng 12 năm 2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn mẫu nghiên cứu

- Ca bệnh viêm phổi

Bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi theo tiêu chuẩn của WHO [3]:

+ Ho hoặc/và khó thở;

+ Sốt: thân nhiệt $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$;

+ Thở nhanh (theo tuổi);

+ X-quang phổi có hình ảnh nốt mờ phế nang: rải rác hai bên hoặc tập trung thành khối mờ đồng nhất chứa đường khí quản bên trong tương ứng từng thùy, phân thùy phổi.

- Ca bệnh viêm phổi do phế cầu

Bệnh nhân được xác định là viêm phổi kèm theo ít nhất một tiêu chuẩn sau:

+ Hoặc cấy định lượng bệnh phẩm dịch tỵ hầu dương tính với phế cầu có mật độ khuẩn lạc ≥ 106 khuẩn lạc/ml;

+ Hoặc cấy máu dương tính hoặc cấy dịch màng phổi dương tính với phế cầu;

+ Hoặc xét nghiệm PCR dịch màng phổi dương tính với phế cầu.

- Ca bệnh viêm phổi nặng do phế cầu

Bệnh nhi được chẩn đoán xác định là viêm phổi do phế cầu kèm theo ít nhất một trong các dấu hiệu sau:

+ Dấu hiệu suy hô hấp nặng: Thở rên hoặc rút lõm lồng ngực nặng hoặc tím tái hoặc $\text{SpO}_2 < 90\%$;

+ Dấu hiệu toàn thân nặng: Bỏ bú hoặc không uống được hoặc rối loạn tri giác (lơ mơ hoặc hôn mê) hoặc co giật;

+ Trẻ dưới 2 tháng tuổi;

+ X-quang tim phổi: có hình ảnh tràn dịch màng phổi.

- Gia đình bệnh nhi đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ mẫu nghiên cứu

+ Các trường hợp viêm phổi do phế cầu đồng nhiễm với vi khuẩn khác hoặc đồng nhiễm với vi rút;

+ Gia đình bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.3. Đánh giá kết quả điều trị

+ Khởi bệnh: Bệnh nhi tỉnh, hết sốt ít nhất 3 ngày, thở bình thường, không ho, bạch cầu và CRP bình thường, X-quang phổi bình thường, không dùng kháng sinh sau khi ra viện, không di chứng;

+ Bệnh đỡ khi cải thiện triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng nhưng không thuộc tiêu chuẩn khởi bệnh;

+ Di chứng dày màng phổi phát hiện bằng siêu âm màng phổi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh tiến cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu: cỡ mẫu thuận tiện.

2.2.3. Cách thức nghiên cứu

Các trẻ nằm viện tại khoa Hô hấp trong thời gian nghiên cứu đủ tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi do phế cầu. Mẫu bệnh phẩm được lấy từ dịch hô hấp, máu và làm kháng

sinh đồ bằng phương pháp tự động, tìm MIC và so sánh với tiêu chuẩn của CLSI, có 3 mức độ là nhạy (S), trung gian (I) và kháng (R). Đồng thời, được theo dõi các chỉ

số lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị.

2.2.4. Xử lý số liệu:

Sử dụng phần mềm SPSS 21.0.

III. Kết quả nghiên cứu

3.1. Các phương pháp chẩn đoán phế cầu

Bảng 1. Tỷ lệ các phương pháp chẩn đoán phế cầu

Phương pháp chẩn đoán	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Realtime PCR dịch màng phổi	1	0,59
Cấy máu	4	2,37
Cấy đếm dịch ty hầu	164	97,04
Tổng	169	100
Nôn, đại tiện lỏng	30	21

Nhận xét: Trong số 169 bệnh nhi viêm phổi do phế cầu được chẩn đoán, có 97,04% bằng phương pháp cấy đếm dịch ty hầu, 2,37% bằng phương pháp cấy máu và 0,59% bằng phương pháp Realtime PCR dịch màng phổi.

3.2. Tình hình kháng kháng sinh của phế cầu

3.2.1. Tính nhạy cảm kháng sinh của phế cầu trong viêm phổi

Bảng 2. Tính nhạy cảm kháng sinh của phế cầu trong viêm phổi

Kháng sinh	Số lượng	S (%)	I (%)	R (%)	Điểm pK/pD	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
Penicillin G	132	43,9	56,1	0	2 - 4	2	4
Penicillin V	132	3,8	22,7	73,5	0,06- 2	2	4
Amoxicillin	40	95	2,5	2,5	2 - 4	1	2
Cefotaxim	166	58,4	25,9	15,7	1 - 4	1	4
Ceftriaxon	166	62	18,1	19,9	1 - 4	1	4
Chloramphenicol	100	81	0	19	4 - 8	2	9
Cotrimoxazol	100	9	1	90	9,5-76	160	320
Azithromycin	154	1,9	0,7	97,4	0,5 - 2		
Clarithromycin	68	1,5	0	98,5	0,25-1		
Erythromycin	159	3,1	0	96,9	0,25-1		
Tetracyclin	64	26,6	0	73,4	1 - 4		
Clindamycin	64	4,7	0	95,3	0,25-1		

Kháng sinh	Số lượng	S (%)	I (%)	R (%)	Điểm pK/pD	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
Levofloxacin	166	99,4	0	0,6	2 - 8		
Rifampycin	45	100	0	0	1 - 4		
Vancomycin	166	100	0	0	≤ 1		
Linezolid	62	100	0	0	≤ 2		
Ofloxacin	98	100	0	0	2 - 8		

Nhận xét: Phế cầu có tỷ lệ kháng rất cao, trên 95% với các kháng sinh nhóm macrolid, kháng 90% với cotrimoxazol, kháng 95,3% với clindamycin. Phế cầu nhạy cảm 43,9% với penicillin G (MIC90 = 4 µg/ml), nhạy cảm 58,4% với cefotaxim (MIC90 = 4 µg/ml), nhạy cảm 62% với ceftriaxon (MIC90 = 4 µg/ml), nhạy cảm 95% với amoxicillin (MIC90 = 2 µg/ml), nhạy cảm 100% với rifampycin, linezolid, vancomycin. Phế cầu đa kháng kháng sinh chiếm 64%.

3.3. Kết quả điều trị

3.3.1. Tình trạng bệnh nhi sau điều trị

Kết quả điều trị của chúng tôi có 141 bệnh nhi khỏi bệnh hoàn toàn (chiếm 83,4%), 24 bệnh nhi đỡ (chiếm 14,2%) và 4 bệnh nhi di chứng dày màng phổi (chiếm 2,4%), không có bệnh nhi tử vong.

3.3.2. Thời gian điều trị

Bảng 3. Thời gian điều trị

Thời gian	Viêm phổi do phế cầu		Viêm phổi nặng do phế cầu		p	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)		
Ngày điều trị trung bình ± SD (ngày)	10,23 ± 5,81					
	8,56 ± 4,11		11,04 ± 6,33			
Trung vị (ngày)	7		9			
	< 1	24	43,64	22	19,30	0,003
Thời gian điều trị (tuần)	1 - < 2	26	47,27	69	60,53	
	2 - < 3	5	9,09	14	12,28	
	≥ 3	0	0	9	7,89	

Nhận xét: Thời gian điều trị chung là 10,23 ± 5,81 ngày, thời gian điều của nhóm viêm phổi nặng do phế cầu là 11,04 ± 6,33 ngày, thời gian điều trị của nhóm viêm phổi (không nặng) do phế cầu là 8,56 ± 4,11 ngày. Sự khác biệt về thời gian điều trị của 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Bảng 4. Liên quan giữa tính đề kháng kháng sinh với thời gian điều trị

Kháng sinh	Thời gian điều trị	Thời gian điều trị	P	OR (95%CI)
	< 14 ngày	≥ 14 ngày		
	Số lượng (Tỷ lệ)	Số lượng (Tỷ lệ)		
Ceftriaxon				
Nhạy	91 (88,35)	12 (11,65)		
Trung gian	21 (70,00)	9 (30,00)	0,01	3,25 (1,21-8,71)
Kháng	21 (63,64)	12 (33,66)	0,002	4,33 (1,71-10,99)
Cefotaxim				
Nhạy	86 (88,66)	11 (11,34)		
Trung gian	32 (74,42)	11 (25,58)	0,03	3,69 (1,06-6,81)
Kháng	15 (57,69)	11 (42,31)	0,001	5,73 (2,11-15,58)

Nhận xét: Những trẻ viêm phổi do phế cầu kháng với ceftriaxon có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 4,33 lần so với những trẻ viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với ceftriaxon (95% CI: 1,71-10,99; p< 0,005). Những trẻ viêm phổi do phế cầu kháng với cefotaxim có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 5,73 lần so với những trẻ viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với cefotaxim (95% CI: 2,11-15,58; p< 0,005).

IV. Bàn luận

4.1. Tình hình kháng kháng sinh của phế cầu

Torumkuney D., Vân P. H. và cộng sự nghiên cứu tình trạng kháng kháng sinh của phế cầu từ 2016- 2018 ở bốn nước Đông Nam Á trong đó có Việt Nam, kết quả thu được 161 chủng phế cầu ở Việt Nam. Phế cầu kháng 93,8% với azithromycin, kháng 96,3% với clarythromycin, kháng 95,7% với erythromycin, kháng 78,3% với cotrimoxazol. Chỉ còn 62,1% chủng phế cầu nhạy cảm với ceftriaxon. Phế cầu có 60% nhạy cảm với amoxicillin và MIC90 là 3 µg/ml, phế cầu giảm nhạy cảm với penicillin, có 30,4% không nhạy cảm với penicillin G, chỉ còn 1,2% nhạy cảm với penicillin V. Đã có 10% chủng phế cầu kháng với kháng sinh levofloxacin [4].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả

Torumkuney D., Vân P. H. và cộng sự là phế cầu có tỷ lệ kháng cao với các kháng sinh điều trị viêm phổi đầu tay như penicillin G, penicillin V, macrolid, clindamycin và cotrimoxazol. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phế cầu còn nhạy cảm cao với amoxicillin và MIC90 vẫn còn ở mức 2 µg/ml.

Mạng lưới giám sát tác nhân kháng thuốc Châu Á đã thực hiện nghiên cứu giám sát tiến cứu tại 60 bệnh viện ở 11 quốc gia Châu Á từ năm 2008 đến 2009, phế cầu đa kháng thuốc chiếm 59,3%, trong đó ở Trung Quốc là 83,3% và ở Việt Nam là 73,3% [5].

Tỷ lệ phế cầu đa kháng kháng sinh trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả nghiên cứu của Mạng lưới giám sát tác nhân kháng thuốc Châu Á.

Phế cầu có tỷ lệ nhạy cảm không cao với các kháng sinh cephalosporin thế hệ thứ 3 (58,4% với cefotaxim và 62% với ceftriaxon) và có MIC90 cao (4 µg/ml), trong khi điểm

gãy pK/pD của các kháng sinh này là 1- 4 $\mu\text{g/ml}$, do đó để có thể đạt được hiệu quả điều trị chúng ta phải tăng liều và tăng số lần dùng kháng sinh trong ngày, điều này rất khó đảm bảo ở trẻ em. Trong nghiên cứu của chúng tôi những trẻ viêm phổi do phế cầu kháng với ceftriaxon có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 4,33 lần so với những trẻ viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với ceftriaxon (95% CI: 1,71-10,99; $p < 0,005$). Những trẻ viêm phổi do phế cầu kháng với cefotaxim có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 5,73 lần so với những trẻ viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với cefotaxim (95% CI: 2,11-15,58; $p < 0,005$).

4.2. Kết quả điều trị

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 2,34% di chứng dày màng phổi, 14,2% đờ bệnh và 83,43% khỏi bệnh hoàn toàn. Không có bệnh nhi tử vong. Thời gian điều trị trung bình là $10,23 \pm 5,81$ ngày.

Theo tác giả Bé Văn Cẩm và cộng sự, nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến tử vong trong viêm phổi trẻ em dưới 5 tuổi tại Khoa Nhi Bệnh viện Đa khoa Thái Nguyên năm 1994 có 6,2% bệnh nhi tử vong. Các yếu tố liên quan đến tử vong là trẻ có cân nặng lúc sinh thấp, suy dinh dưỡng, đến viện muộn và cấp cứu ban đầu chưa tốt [6].

Hoàng Ngọc Anh và cộng sự, nghiên cứu 36 bệnh nhi viêm phổi thùy tại khoa Hô hấp Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ tháng 1 đến tháng 12 năm 2015, có 9 bệnh nhi viêm phổi do phế cầu trong số 16 bệnh nhi viêm phổi được xác định nguyên nhân vi khuẩn. Kết quả điều trị có 97,2% khỏi bệnh, 2,8% không cải thiện phải chuyển lên tuyến trên, không có bệnh nhi tử vong. Thời gian điều trị trung bình $15,41 \pm 4,35$ ngày [7].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Hoàng Ngọc Anh và

cộng sự về tỷ lệ khỏi bệnh cao và không có bệnh nhi tử vong. Tuy nhiên, thời gian điều trị trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi ngắn hơn do chúng tôi cho bệnh nhi ra viện sớm hơn khi viêm phổi chưa khỏi hoàn toàn và tiếp tục uống kháng sinh tại nhà, do đó trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ khỏi bệnh thấp hơn thay vào đó là tỷ lệ bệnh nhi đờ bệnh. Trong nghiên cứu của tác giả Bé Văn Cẩm, tỷ lệ tử vong chiếm 6,2 %, do tại thời điểm đó điều kiện kinh tế xã hội còn khó khăn, tỷ lệ trẻ suy dinh dưỡng còn cao, giao thông khó khăn nên trẻ được đưa đến viện muộn. Mặt khác, khả năng đáp ứng của hệ thống y tế địa phương còn hạn chế làm ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

Báo cáo của Gánh nặng bệnh tật toàn cầu, tỷ lệ tử vong của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em dưới 5 tuổi là khác nhau tùy khu vực, cao nhất là khu vực Đông Nam Á, chiếm 61,2% trong tổng số tử vong do viêm phổi ở cùng độ tuổi, thấp nhất là khu vực phát triển Bắc Mỹ, chiếm 46,6% [8].

V. Kết luận

- Phế cầu có tỷ lệ kháng rất cao, trên 95% với các kháng sinh nhóm macrolid, kháng 89,8% với cotrimoxazol, kháng 95,3% với clindamycin. Phế cầu nhạy cảm 43,9% với penicillin G (MIC₉₀=4 $\mu\text{g/ml}$), nhạy cảm 58,4% với cefotaxim (MIC₉₀ = 4 $\mu\text{g/ml}$), nhạy cảm 62% với ceftriaxon (MIC₉₀ = 4 $\mu\text{g/ml}$), nhạy cảm 95% với amoxicillin (MIC₉₀ = 2 $\mu\text{g/ml}$), nhạy cảm 100% với rifampycin, linezolid, vancomycin. Phế cầu đa kháng kháng sinh chiếm 64%.

- Khỏi bệnh hoàn toàn là 83,4%, đờ bệnh là 14,2%, di chứng dày màng phổi là 2,4%, không có bệnh nhân tử vong.

- Thời gian điều trị trung bình là $10,23 \pm 5,814$ ngày,

- Yếu tố liên quan đến thời gian điều trị \geq 14 ngày là phế cầu kháng với ceftriaxon ($p = 0,002$; OR = 4,33) và phế cầu kháng với cefotaxim ($p = 0,001$; OR = 5,73).

Tài liệu tham khảo

- [1] WHO. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals: World Health Organization; 2016.
- [2] Andrade DC, Borges IC, Vilas-Boas AL et al. Infection by Streptococcus pneumoniae in children with or without radiologically confirmed pneumonia. *J Pediatr (Rio J)* 2018;94(1):23-30. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.03.004>
- [3] WHO. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition: guidelines for care at the first-referral level in developing countries. 2000. Report No.: 9241545313.
- [4] Torumkuney D, Van PH., Thinh LQ et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2016-18 in Vietnam, Cambodia, Singapore and the Philippines: data based on CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints. *J Antimicrob chemother* 2020;75(Suppl 1):i19-i42. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa082>
- [5] Kim SH, Song JH, Chung DR et al. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of Streptococcus pneumoniae isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(3):1418-1426. <https://doi.org/10.1128/AAC.05658-11>
- [6] Cam BV et al. Some factors related to mortality in pneumonia in children under 5 years old at Thai Nguyen General Hospital. *Journal of Pediatrics*.1994;3(2):62-4. (in Vietnamese)
- [7] Anh HN, Tham TT, Huong PT. Clinical and paraclinical characteristics and treatment results of lobar pneumonia at the Respiratory Department of Hai Phong Children's Hospital. *Journal of Pediatrics*. 2017;10(6):10-7. (in Vietnamese)
- [8] GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* 2017;17(11):1133-1161. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30396-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30396-1)