

# KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ 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 Thuý Dung, Ngô Thị Phương Nga, Trần Thị Sinh  
Bệnh viện Nhi Trung ương

*Mycoplasma Pneumoniae (MP)* là căn nguyên vi khuẩn gây viêm phổi cộng đồng thường gặp ở trẻ em trên 5 tuổi. Macrolid là kháng sinh điều trị đầu tay. Tỷ lệ viêm phổi do vi khuẩn MP mang gen kháng macrolid ngày càng cao. Chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam về tỷ lệ mắc và kết quả điều trị viêm phổi nhiễm MP mang gen kháng macrolid ở trẻ em. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu “Đánh giá kết quả điều trị viêm phổi nhiễm MP mang gen kháng macrolid ở trẻ em”. Phương pháp nghiên cứu là mô tả tiến cứu trên nhóm bệnh nhân viêm phổi nhiễm MP trong thời gian từ tháng 7/2021 - tháng 6/2023 tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Với kết quả cho thấy tỷ lệ viêm phổi nhiễm MP mang gen kháng macrolid chiếm 69,9%, thời gian nằm viện trung bình là  $7,5 \pm 3,1$  ngày, trong đó 76,4% bệnh nhân nhiễm MP mang gen kháng macrolid có đáp ứng điều trị với macrolid trên lâm sàng. Như vậy, viêm phổi nhiễm MP mang gen kháng macrolid ở trẻ em chiếm tỷ lệ lớn và đa số còn đáp ứng với macrolid trên lâm sàng.

**Từ khóa:** Kháng macrolid, mycoplasma pneumoniae, trẻ em.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi là bệnh lý thường gặp ở trẻ em, có tỷ lệ mắc và tỷ lệ 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* là một tác nhân gây bệnh quan trọng, chiếm 8% trong các căn nguyên ở tất cả các nhóm tuổi, và chiếm 16 - 23% ở nhóm trẻ trên 5 tuổi.<sup>1</sup> Từ những năm 2000, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra tình trạng kháng macrolid của *Mycoplasma pneumoniae* ngày càng cao, chiếm tỷ lệ trên 50%.<sup>2,3</sup> Trên thế giới cũng đã tiến hành nhiều nghiên cứu xác định tỷ lệ kháng macrolid của *Mycoplasma pneumoniae* và tìm hiểu một số yếu tố liên quan, cho thấy sự khác biệt giữa hai nhóm mang gen kháng macrolid và không mang gen.<sup>4,5</sup>

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Phúc  
Bệnh viện Nhi Trung ương  
Email: bsphucnhi@gmail.com  
Ngày nhận: 11/01/2024  
Ngày được chấp nhận: 18/01/2024

Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào với số lượng lớn bệnh nhân viêm phổi do *Mycoplasma pneumoniae* mang gen kháng macrolid. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu đánh giá kết quả điều trị ở bệnh nhân viêm phổi nhiễm *Mycoplasma pneumoniae* mang gen kháng macrolid.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Bao gồm 103 bệnh nhân viêm phổi nhiễm *Mycoplasma pneumoniae* từ 1 tháng đến 15 tuổi nhập viện tại Trung tâm Quốc tế - Bệnh viện Nhi Trung ương trong từ tháng 7/2021 đến tháng 6/2023.

### 2. Phương pháp

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu.  
**Phương pháp chọn mẫu:** Mẫu thuận tiện.  
**Phản ứng khuếch đại chuỗi gen (PCR):** *Mycoplasma pneumoniae* được phát hiện trong dịch hô hấp bằng kỹ thuật PCR đa môi. Gen

kháng macrolid được phát hiện bằng phản ứng khuếch đại chuỗi gen (PCR) đoạn 23S, giải trình tự gen trên máy tự động ABI.

#### Phân tích và xử lý số liệu

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

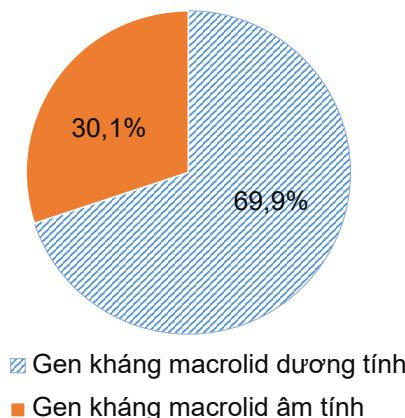
### 3. Đạo đức nghiên cứu

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/BVNTU- HĐĐĐ ngày 18 tháng 11 năm 2021.

### III. 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.



**Biểu đồ 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).

**Bảng 1. Phân bố loại đột biến điểm gen kháng macrolid ở những bệnh nhân nhiễm *Mycoplasma pneumoniae* mang gen kháng thuốc**

| Loại đột biến | Số lượng (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.

Thời gian nằm viện trung bình của nhóm mang gen kháng macrolid dài hơn nhóm không mang gen kháng macrolid. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,24$ ) (Bảng 2).

**Bảng 2. Mối liên quan giữa thời gian điều trị trung bình với tình trạng mang gen kháng macrolid**

|                           | Mang gen kháng macrolid (n = 72) | Không mang gen kháng macrolid (n = 31) | p    |
|---------------------------|----------------------------------|--|------|
| Thời gian nằm viện (ngày) | 7,5 ± 3,1                        | 6,7 ± 2,2                              | 0,24 |

**Bảng 3. Thuốc điều trị bệnh nhân viêm phổi nhiễm *M. pneumoniae***

| Kháng sinh          | Mang gen kháng macrolid |         | Không mang gen kháng macrolid |         | p     |
|---------------------|-------------------------|---------|-------------------------------|---------|-------|
|                     | Số lượng (n)            | Tỷ lệ % | Số lượng (n)                  | Tỷ lệ % |       |
| Macrolid            | 55                      | 76,4    | 29                            | 93,5    | 0,029 |
| Quinolon            | 4                       | 5,6     | 2                             | 6,5     |       |
| Macrolid → Quinolon | 13                      | 18      | 0                             | 0       |       |
| Tổng                | 72                      | 100     | 31                            | 100     |       |

Tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh macrolid là cao nhất, trong nhóm bệnh nhân mang gen kháng macrolid là 76,4% và

nhóm bệnh nhân không mang gen kháng macrolid là 93,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 4. Phân loại tình trạng kháng trên lâm sàng và tìm thấy gen đột biến**

|                              | Mang gen kháng macrolid |       | Không mang gen kháng macrolid |       | p     |
|------------------------------|-------------------------|-------|-------------------------------|-------|-------|
|                              | Số lượng (n)            | Tỷ lệ | Số lượng (n)                  | Tỷ lệ |       |
| Kháng macrolid trên lâm sàng | 17                      | 23,6  | 2                             | 6,5   | 0,039 |
| Đáp ứng với macrolid         | 55                      | 76,4  | 29                            | 93,5  |       |
| Tổng                         | 72                      | 100   | 31                            | 100   |       |

Có 76,4% bệnh nhân mang gen kháng macrolid đáp ứng với macrolid trên lâm sàng. Có 17 bệnh nhân mang gen kháng macrolid kháng macrolid trên lâm sàng, có 2 bệnh nhân không mang gen kháng macrolid có kháng macrolid trên lâm sàng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Macrolid là kháng sinh đầu tay trong điều trị viêm phổi do *Mycoplasma pneumoniae*. Trước năm 1999, không có trường hợp nhiễm *Mycoplasma pneumoniae* mang gen kháng macrolid nào được báo cáo trong số 296 nghiên cứu riêng biệt trên toàn thế giới.<sup>6</sup> Tỷ

lệ nhiễm *Mycoplasma pneumoniae* mang gen kháng macrolid được báo cáo ở Đức và Pháp lần lượt là 3% và 9,8%.<sup>7,8</sup> Các nghiên cứu từ Trung Quốc gần đây còn cho thấy hơn 80% vi khuẩn *Mycoplasma pneumoniae* phân lập được từ trẻ bị nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp có khả năng kháng macrolid.<sup>9,10</sup> Ở nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm vi khuẩn *Mycoplasma pneumoniae* mang gen kháng macrolid là 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 *Mycoplasma pneumoniae* là hậu quả của việc sử dụng macrolid rộng rãi trong điều trị viêm phổi ở trẻ em.

Tình trạng kháng macrolid ở vi khuẩn *Mycoplasma pneumoniae* 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 *Mycoplasma pneumoniae*. Trong đó, đột biến A2063G được ghi nhận là đột biến phổ biến nhất ở vi khuẩn *Mycoplasma pneumoniae* mang gen kháng macrolid, tiếp theo là đột biến A2064G.<sup>6,11</sup> Trong nghiên cứu của chúng tôi, 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), trong khi đó không có bệnh nhân nào mang gen đột biến C2167. Nghiên cứu của tác giả Eun Lee và cộng sự cũng ghi nhận kết quả tương tự, đa số gặp đột biến A2063G (100%), không có đột biến nào khác được ghi nhận.<sup>12</sup>

Về thời gian điều trị: thời gian nằm viện trung bình của nhóm mang gen kháng macrolid là  $7,5 \pm 3,1$  ngày, còn của nhóm không mang gen kháng macrolid là  $6,7 \pm 2,2$  ngày. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Lê Thị Hồng Hanh

và cộng sự ghi nhận thời gian trung bình nằm viện là  $9,6 \pm 5,6$  ngày.<sup>13</sup> Tác giả Eun Lee và cộng sự nhận thấy không có sự khác biệt đáng kể về thời gian nằm viện giữa nhóm viêm phổi do *Mycoplasma pneumoniae* mang gen kháng macrolid ( $7,7 \pm 5,6$  ngày) và nhóm nhạy cảm macrolid ( $6,3 \pm 3,4$  ngày).<sup>12</sup>

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, có 81% bệnh nhân điều trị khỏi bằng macrolid, 12,6% bệnh nhân điều trị thất bại với macrolid phải đổi kháng sinh sang quinolon, tất cả số bệnh nhân này đều mang gen kháng macrolid. Tỷ lệ điều trị khỏi bằng macrolid đơn thuần ở nhóm viêm phổi nhiễm *Mycoplasma pneumoniae* không mang gen kháng macrolid cao hơn ở nhóm viêm phổi nhiễm *Mycoplasma pneumoniae* mang gen kháng macrolid, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,029$ ). Kết quả cho thấy ít bệnh nhân phải đổi kháng sinh từ macrolid sang quinolon hơn so với nghiên cứu của Lê Thị Hồng Hanh, tác giả ghi nhận 42,9% bệnh nhân không đáp ứng với macrolid phải đổi sang điều trị bằng quinolon.<sup>13</sup>

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 55 trường hợp mang gen kháng macrolid trên lâm sàng nhưng vẫn đáp ứng với điều trị macrolid, tỷ lệ tìm thấy gen kháng macrolid ở nhóm kháng macrolid trên lâm sàng cao hơn so với nhóm đáp ứng macrolid trên lâm sàng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,039$ ).

Trong nghiên cứu của tác giả Yu-Chin Chen và cộng sự ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân được chuyển sang điều trị bậc hai khi bị nhiễm *Mycoplasma pneumoniae* mang gen kháng macrolid tăng lên (OR = 4,42, 95% CI: 2,32 - 8,41;  $p < 0,001$ ), hai nhóm kháng sinh hay dùng nhất là tetracyclin và quinolon và tổng thời gian điều trị bằng thuốc kháng sinh của nhóm viêm phổi do *Mycoplasma pneumoniae* mang gen kháng macrolid dài hơn so với nhóm không mang gen (MD = 2,93, 95% CI: 1,97 - 3,89;  $p < 0,001$ ).<sup>14</sup>

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này chỉ ra viêm phổi nhiễm *Mycoplasma Pneumoniae* mang gen kháng macrolid chiếm tỷ lệ lớn (69,9%). Tuy nhiên, phần lớn còn đáp ứng với phác đồ điều trị sử dụng macrolid.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *N Engl J Med.* 2015;372(9):835-845. doi:10.1056/NEJMoa1405870
- Waites KB, Xiao L, Liu Y, et al. Mycoplasma pneumoniae from the Respiratory Tract and Beyond. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(3):747-809. doi:10.1128/CMR.00114-16
- Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, et al. Rational stepwise approach for Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2021;54(4):557-565. doi:10.1016/j.jmii.2020.10.002
- Yang TI, Chang TH, Lu CY, et al. Mycoplasma pneumoniae in pediatric patients: Do macrolide-resistance and/or delayed treatment matter? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2019;52(2):329-335. doi:10.1016/j.jmii.2018.09.009
- Zhou Y, Zhang Y, Sheng Y, et al. More Complications Occur in Macrolide-Resistant than in Macrolide-Sensitive Mycoplasma pneumoniae Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):1034-1038. doi:10.1128/AAC.01806-13
- Bébéar CM, Pereyre S. Mechanisms of drug resistance in Mycoplasma pneumoniae. *Curr Drug Targets Infect Disord.* 2005;5(3):263-271. doi:10.2174/15680050504880109
- Dumke R, Von Baum H, Lück PC, et al. Occurrence of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae strains in Germany. *Clinical Microbiology and Infection.* 2010;16(6):613-616. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02968.x
- Peuchant O, Ménard A, Renaudin H, et al. 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.* 2009;64(1):52-58. doi:10.1093/jac/dkp160
- Wang Y, Qiu S, Yang G, et al. An Outbreak of Mycoplasma pneumoniae Caused by a Macrolide-Resistant Isolate in a Nursery School in China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(7):3748-3752. doi:10.1128/AAC.00142-12
- Liu Y, Ye X, Zhang H, et al. Antimicrobial Susceptibility of Mycoplasma pneumoniae Isolates and Molecular Analysis of Macrolide-Resistant Strains from Shanghai, China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):2160-2162. doi:10.1128/AAC.01684-08
- Waites KB, Balish MF, Atkinson TP. New insights into the pathogenesis and detection of Mycoplasma pneumoniae infections. *Future Microbiol.* 2008;3(6):635-648. doi:10.2217/17460913.3.6.635
- Lee E, Cho HJ, Hong SJ, et al. Prevalence and clinical manifestations of macrolide resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in Korean children. *Korean J Pediatr.* 2017;60(5):151-157. doi:10.3345/kjp.2017.60.5.151
- Lê Thị Hồng Hanh, Nguyễn Duy Bộ. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị trẻ viêm phổi do Mycoplasma Pneumoniae tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2015-2016. *Tạp chí Phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng.* 2016;93(4).
- Chen YC, Hsu WY, Chang TH.

Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae*  
Infections in Pediatric Community-Acquired

Pneumonia. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1382-  
1391. doi:10.3201/eid2607.200017

## Summary

### TREATMENT OUTCOME OF MACROLIDE-RESISTANT MYCOPLASMA PNEUMONIAE PNEUMONIA IN CHILDREN

*Mycoplasma Pneumoniae* (MP) is a main pathogenic cause of community-acquired pneumonia in children over 5 years old. Currently, macrolide is the first-choice antibiotic for treatment. There have been no study in Vietnam on the incidence and results of treatment of pneumonia infected with macrolide-resistant MPs in children. This study aims to "Evaluate the results of treatment of pneumonia infected with macrolide-resistant MP in children". This is a prospective descriptive study of a group of patients with pneumonia infected with MP from July 2021 to June 2023 at the National Children's Hospital. The results showed that the rate of pneumonia infected with MPs carrying macrolide resistance genes accounted for 69.9%, the average hospital stay was  $7.5 \pm 3.1$  days, of which 76.4% of patients infected with MPs carried resistance genes. Macrolides have a clinical response to macrolide treatment. Thus, pneumonia infected with MP carrying macrolide resistance genes in children accounts for a large proportion, however most of them still respond to macrolides clinically.

**Keywords:** Macrolide-resistant, *mycoplasma pneumoniae*, children.