

儿童多重耐药菌尿路感染的临床特点及病原菌分析

柯志聪¹,周广伦²,李守林²,杨志林²,尹鉴淳²

1.汕头大学医学院,广东 汕头 515041;

2.深圳市儿童医院泌尿外科,广东 深圳 518038

【摘要】目的 探讨儿童多重耐药菌尿路感染的临床特点和病原学分布及其药敏结果,为临床用药提供依据。**方法** 回顾性分析深圳市儿童医院2014年1月至2020年12月期间收治152例各类儿童多重耐药菌尿路感染病患儿的临床和实验室检查资料。**结果** 152例患儿中130例尿培养为产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)致病菌,其中99例为大肠埃希菌,31例为肺炎克雷伯菌;致病菌对头孢曲松、头孢克洛、美洛西林等的耐药率均为100%,对呋喃妥因敏感率为74.6%,对哌拉西林他唑巴坦钠敏感率为96.2%,对美罗培南敏感率为100%;此外,17例尿培养为革兰氏阴性耐碳青酶烯类致病杆菌,5例尿培养结果为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;152例患儿中129例合并泌尿系畸形,单纯性膀胱炎等为23例。**结论** 由多重耐药菌引起的尿路系统感染的儿童中,大部分合并泌尿系畸形,致病菌以革兰阴性杆菌为主,其中大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌占多数。致病菌对青霉素、第一二三代头孢耐药率高;哌拉西林他唑巴坦对致病菌敏感性高,应注意评估致感因素并进行针对性治疗。

【关键词】 儿童;尿路感染;耐药菌;泌尿系畸形;革兰阴性菌;革兰阳性菌

【中图分类号】 R726.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2022)15-1975-04

Clinical characteristics and pathogenic bacteria analysis of urinary tract infection with multidrug-resistant bacteria in children. KE Zhi-cong¹, ZHOU Guang-lun², LI Shou-lin², YANG Zhi-lin², YIN Jian-chun². 1. Medical College of Shantou University, Shantou 515041, Guangdong, CHINA; 2. Department of Urology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics, etiological distribution, and drug sensitivity of urinary tract infection (UTI) with multidrug-resistant bacteria in children, and to provide evidence for clinical drug use. **Methods** The clinical and laboratory examination data of 152 children with urinary tract infections caused by multidrug-resistant bacteria in Shenzhen Children's Hospital from January 2014 to December 2020 were analyzed retrospectively. **Results** Among the 152 children, 130 had extended-spectrum β-lactamases (ESBLs)-producing bacteria by urine cultures, including 99 cases of *Escherichia coli* and 31 cases of *Klebsiella pneumoniae*. The drug resistance rate of pathogenic bacteria to ceftriaxone, cefaclor, and mezlocillin was 100%, the sensitivity rate to nitrofurantoin was 74.6%, the sensitivity rate to piperacillin-tazobactam sodium was 96.2%, and the sensitivity rate to meropenem was 100%. In addition, urine culture showed 17 cases of Gram-negative carbapenem-resistant pathogenic bacteria, and 5 cases of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Among the 152 children, 129 were complicated with urinary malformation and 23 with simple cystitis. **Conclusion** Most of the children with urinary tract infection caused by multidrug-resistant bacteria are complicated with urinary malformations. The main pathogenic bacteria are Gram-negative bacteria, including *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. The resistance rate of pathogenic bacteria to penicillin and the first-, second- and third-generation cephalosporins was high. Piperacillin tazobactam has high sensitivity to pathogenic bacteria. We should pay attention to the evaluation of pathogenic factors and targeted treatment.

【Key words】 Children; Urinary tract infection; Drug-resistant bacteria; Urinary malformation; Gram-negative bacteria; Gram-positive bacteria

尿路感染(urinary tract infection, UTI)在儿童属于常见的感染性疾病,本病在合并有泌尿系畸形的儿童中发病率较高,这种尿路感染的治疗困难,且细菌清除率低、复发率高^[1]。反复UTI最终可导致肾瘢痕形成、高血压和肾衰竭等^[2],对儿童健康危害大,给患者及其家庭带来沉重的经济和精神负担。因此,对于儿童UTI尤其是复杂性或复发性尿路感染应引起临床重视,争取早期诊断,及时有效治疗,保护肾功能,改善

预后。近年来,由于抗生素使用不规范等因素影响,临幊上由多重耐药菌引起的尿路感染逐渐增多且治疗难度大,应引起重视。通常情况下,大部分文献报道的数据主要是产超广谱β-内酰胺酶(extended spectrum beta-lactamases, ESBL)大肠埃希菌^[3-5]。此外,文献报道产ESBLs的病原体在儿童尿路感染中占0.5%~50%^[3-5]。因此有必要进行监测研究,以确定特定区域引起儿童尿路感染的病原菌对抗生素的耐药

基金项目:国家自然科学基金委联合基金项目(编号:U1904208);广东省深圳市医疗卫生三名工程项目(编号:SZSM201612013);广东省深圳市医学重点学科(2020-2024)(编号:SZXK035)

通讯作者:李守林,E-mail:lishoulinsz@126.com

性,便于优化治疗管理^[6]。本研究分析我院近年来收治的各类多重耐药菌尿路感染患儿的病例资料,总结其临床特点和病原菌耐药性情况,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 1 月至 2020 年 12 月期间深圳市儿童医院收治的 152 例各类多重耐药菌尿路感染患儿的临床和实验室检查资料,其中男性 97 例,女性 55 例;年龄 1 d 至 17 岁,平均 25.7 个月。152 例中合并泌尿系畸形 129 例,单纯性膀胱炎 21 例,肾积水 1 例,尿道外伤 1 例。尿路感染诊断标准根据美国儿科学会临床实践指南^[7]进行,即尿常规镜检白细胞计数 ≥ 5 个/HP,尿培养细菌计数 ≥ 10⁵ cfu/mL。纳入标准:符合尿路感染的诊断标准,并且药敏结果对通常敏感的 3 类或 3 类以上药物同时呈现耐药的细菌。排除标准:不符合尿路感染的诊断标准或者药敏结果少于 3 类对通常敏感的药物呈现耐药的细菌。

1.2 检查方法 所有怀疑尿路感染者均在抗生素使用前送尿培养检查及完善病原菌分析。具体操作:清洁外阴后,取中段尿标本;留置导管者,经导管留取尿液。标本送检后应用全自动细菌鉴定仪(法国梅里埃公司),菌株鉴定及药敏试验使用该公司提供的 GNI 和 GNS 板卡,根据 CLSI/NCCLS 标准判读结果。

1.3 资料收集 记录所有符合纳入和排除标准患儿的临床表现、泌尿系统畸形分类、菌株分布及其药敏结果。

2 结果

2.1 临床表现及感染情况 152 例患儿中发热 60 例次,尿路刺激症 35 例次,腹痛、纳差 12 例次。术后因尿液浑浊检查尿培养发现尿路感染 90 例次。

2.2 泌尿系统畸形分类 152 例患儿中有 129 例合并泌尿系统畸形,见表 1。

2.3 菌株结果 152 例患儿中 130 例尿培养发现

表 1 泌尿系统畸形分类

泌尿系统畸形分类	例数	百分比(%)
肾盂输尿管连接处梗阻	33	25.6
膀胱输尿管返流	25	19.4
输尿管末端狭窄	17	13.2
重复肾重复输尿管畸形	14	10.9
神经源性膀胱	11	8.5
尿道下裂	9	7.0
输尿管异位开口	5	3.9
其他	15	11.6
合计	129	100

注:其他包括后尿道瓣膜 3 例、输尿管扩张 3 例、肾发育不良 3 例、肾结石 3 例、膀胱憩室 2 例、膀胱外翻 1 例。

产 ESBLs 病原菌,其中大肠埃希菌最多(99 例,占 76.2%),肺炎克雷伯菌其次(31 例,占 23.8%)。17 例尿培养出耐碳青酶烯类病原菌,见表 2。5 例尿培养的病原菌为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。

表 2 17 例耐碳青酶烯类病原菌分布

病原菌名称	菌株数	百分比(%)
肺炎克雷伯菌肺炎亚种	6	35.3
鲍曼不动杆菌复合菌	3	17.6
肺炎克雷伯菌	3	17.6
大肠埃希菌	2	11.8
其他	3	17.6
合计	17	100

注:其他类病原菌包括阿氏肠杆菌 1 例、铜绿假单胞菌 1 例,阴沟肠杆菌复合菌 1 例。

2.4 药敏结果 菌株对临床常用抗生素进行敏感试验,5 例耐甲氧西林金黄色葡萄球菌均对青霉素类药物(如青霉素、阿莫西林克拉维酸钾)耐药,对呋喃妥因、万古霉素及利奈唑胺的敏感率均为 100%。130 例产 ESBLs 病原菌对抗生素的药敏结果见表 3。17 例耐碳青酶烯类病原菌对抗生素的药敏结果见表 4。

表 3 130 例产 ESBLs 病原菌对抗生素的药敏结果

抗生素	大肠埃希菌(n=99)		肺炎克雷伯菌(n=31)		合计	
	耐药率(%)	敏感率(%)	耐药率(%)	敏感率(%)	耐药率(%)	敏感率(%)
美洛西林	100	0	100	0	100	0
头孢羟肟	100	0	100	0	100	0
头孢曲松	100	0	100	0	100	0
氨苄西林	100	0	100	0	100	0
头孢克洛	100	0	100	0	100	0
头孢唑林	100	0	100	0	100	0
氨苄西林/舒巴坦	85.9	14.1	100	0	89.2	10.8
复方新诺明	71.7	28.3	74.2	25.8	72.3	27.7
庆大霉素	52.5	47.5	51.6	48.4	51.6	48.4
头孢他啶	40.0	60.0	61.3	38.7	45.4	54.6
头孢吡肟	38.4	61.6	51.6	48.4	41.6	58.4
左氧氟沙星	39.4	60.6	12.9	87.1	33.1	66.9
呋喃妥因	8.1	91.9	80.6	19.4	25.4	74.6
哌拉西林他唑巴坦	1.0	99.0	12.9	87.1	3.8	96.2
美罗培南	0	100	0	100	0	100
亚胺培南	0	100	0	100	0	100

表 4 17 例耐碳氢酶烯类病原菌对抗生素的药敏结果(%)

抗生素	敏感率	耐药率
美洛西林	0	100
头孢羟胺苄	0	100
头孢曲松	0	100
氨苄西林	0	100
头孢克洛	0	100
头孢唑啉	0	100
头孢哌酮舒巴坦钠	5.9	94.1
头孢他啶	5.9	94.1
头孢吡肟	5.9	94.1
哌拉西林他唑巴坦钠	11.8	88.2
美罗培南	11.8	88.2
呋喃妥因	17.6	82.4
亚胺培南	17.6	82.4
左氧氟沙星	53.0	47.0
复方新诺明	58.8	41.2
庆大霉素	64.7	35.3

3 讨论

尿路感染是儿科的常见疾病,在引起儿童发热的原因中仅次于呼吸道感染。儿童尿路感染的复发率高达 30%^[8]。对抗感染治疗效果差或反复发作的 UTI 者,建议经进一步检查以明确是否合并先天性泌尿系统畸形。先天性泌尿系统畸形占人体先天畸形的 30%~40%,是儿童较常见的畸形,可以出现多种并发症,通常以反复尿路感染为主^[9]。长期、反复抗生素的使用容易造成耐药菌的产生。同时,临幊上多重耐药菌的感染的病例逐渐增多并且治疗难度大,此类患者应引起临幊重视,争取早期诊断,及时予以有效治疗,保护肾功能,改善预后。致病菌的分布及耐药性受地区、年龄等多种因素影响。了解本地区多重耐药病原菌的分布及耐药性以及如何合理选用抗生素是临幊医师需要关注的问题^[10]。

儿童尿路感染无明显典型症状,通常临幊表现多种多样。其中婴幼儿以不明原因发热常见;其次为典型的尿路刺激征多见于大年龄儿童,少部分以消化道表现为首发症状;更多的是无症状尿路感染或无症状菌尿^[11~12]。因此,对于不明原因发热的新生儿及婴幼儿,尤其发热是唯一症状时,需要高度警惕尿路感染可能,应尽早完善尿常规检查。儿童期 UTI 可有腹痛、肾区叩痛,亦可伴有排尿刺激症状。对于初次尿路感染患儿,建议行超声检查以便于发现是否合并泌尿系统畸形。明确合并泌尿系统畸形者,需定期监测尿常规了解有无白细胞增高,及时发现 UTI^[13]。

本研究认为由多重耐药菌引起的尿路感染的儿童多数合并泌尿系统畸形(82.9%),常见的前三种泌尿系统畸形分别是肾孟输尿管连接处梗阻、膀胱输尿管反流、输尿管末端梗阻。泌尿系统畸形可能造成尿路不同程度的梗阻,细菌不易被冲洗清除,容易在淤积的尿

液中大量繁殖。同时梗阻部位以上的尿液淤积造成尿路组织所受压力改变,破坏局部防御屏障作用,对组织器官造成损害,加重肾功能损害。合并泌尿系畸形的尿路感染难以持续控制,容易反复发作,反复耐药菌引起的尿路感染将导致肾瘢痕产生^[14]。根据 2020 年欧洲泌尿外科协会诊疗指南,常见的泌尿系统畸形将是否存在反复泌尿系感染作为手术指征之一。因此,反复尿路感染合并有泌尿系畸形的患儿,在使用合适抗菌药物控制尿路感染的同时建议尽早接受手术治疗。

本研究结果发现,在 152 例患儿中 90 例患儿是术后尿液浑浊检查尿培养发现尿路感染,约占总数的 59.2%,60 例患儿是未接受手术者或手术前出现尿路感染,2 例患儿是膀胱造影后尿路感染。说明儿童泌尿系畸形术后发生的尿路感染很常见,其原因可能是:(1)术前存在隐匿性泌尿系感染;(2)术中无菌操作不严格;(3)免疫力低下导致病原菌入侵;(4)术后留置的引流管及尿管容易引起病原菌入侵^[15]。为了帮助降低泌尿系畸形术后出现尿路感染的概率,应考虑下列几点:(1)泌尿系统畸形手术属于污染手术,术前使用合适抗生素;(2)术中严格遵循无菌操作;(3)术后避免长时间留置引流管。2 例患儿是泌尿系畸形患儿行膀胱造影后出现尿路感染,提示对于有泌尿系侵入性操作的患儿,建议操作前后使用合适的抗菌素预防尿路感染。

分析近年来由多重耐药菌引起的尿路感染的病例发现,产 ESBLs 大肠埃希菌是引起儿童尿系统路感染的主要细菌,其次是肺炎克雷伯菌。这两种细菌都是肠道正常菌群,当机体免疫力下降时肠道微生态失调可导致内源性感染。ESBLs 的常用定义是,ESBLs 为 β -内酰胺酶,是由细菌质粒介导的,使细菌对青霉素、第一代、第二代和第三代头孢菌素和氨曲南产生耐药性,而 β -内酰胺酶抑制剂如克拉维酸会抑制这种酶。为了减少产 ESBLs 的菌株的出现,应避免长时间使用头孢菌素或同类间频繁替代,以减少细菌对内酰胺抗菌药物的耐药性的产生和播散^[16]。有文献报道显示,治疗产 ESBLs 菌株所致的感染,以亚胺培南和加酶抑制剂的复方制剂为首选,即使第 3 代或第 4 代头孢菌素在体外对产 ESBLs 菌株敏感,在体内的抗菌效果也不好^[17]。从表 3 的结果分析得出,以治疗产 ESBLs 病原菌的尿路感染为例,亚胺培南及美罗培南敏感率均为 100%,哌拉西林他唑巴坦钠敏感率为 96.2%,头孢吡肟敏感率为 58.4%,头孢他啶敏感率为 54.6%。美罗培南及亚胺培南属于高级别广谱抗菌药物,其价格昂贵,通常用于危重病例和一般抗菌药物治疗无效的尿路感染。对儿童而言,治疗产 ESBLs 菌株所致的尿路系统感染,可优先考虑加酶抑

制剂的复方制剂,其可帮助降低产ESBLs菌株在医院的流行。

鉴于儿童的特殊性,儿童可使用的口服药物不多,临床主要以头孢类抗菌素及青霉素类抗菌素为主。对于反复出现尿路感染合并有泌尿系畸形或者术后长期带引流管的儿童,需要口服类抗生素预防和治疗尿路感染。本研究发现呋喃妥因对产ESBLs大肠埃希菌及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌有良好的敏感率。呋喃妥因主要经肾脏代谢,在尿路中的浓度较高,可推荐用于治疗非发热性尿路感染及门诊需长期预防用药的儿童^[18]。但呋喃妥因对产ESBLs肺炎克雷伯菌的敏感率偏低,仅有19.4%。

耐碳青酶烯类病原菌主要以阴性杆菌为主。耐碳青酶烯类导致的尿路感染治疗困难,往往需要长期使用抗生素,容易出现菌群失调。根据研究数据分析,仅有左氧氟沙星、庆大霉素及复方新诺明对耐碳青酶烯类病原菌的敏感率高于50%。由于氟喹诺酮类药物肾毒性较大,并且其对儿童软骨发育有可能潜在影响,需慎重用药。复方新诺明属于磺胺类抗菌药,年龄小于2个月的儿童禁用。对于耐碳青酶烯类病原菌感染的儿童,国内文献报道有推荐使用磷霉素联合碳青霉烯类治疗耐碳青霉烯类革兰阴性菌感染^[19],治愈率达76.92%。

综上所述,由多重耐药菌引起的尿路系统感染儿童,多数合并泌尿系畸形,致病菌以产ESBLs病原菌为主,其中产ESBLs大肠埃希菌占多数,临幊上治疗此类细菌感染可优先考虑加酶抑制剂,如哌拉西林他唑巴坦钠,其治疗效果优于第3代或第4代头孢菌素。治疗非发热性尿路感染及门诊需长期预防用药的儿童,可考虑使用呋喃妥因。

参考文献

- [1] MANOSUTHI W, WIBOONCHUTIKUL S. Treatment outcomes of oral sitafloxacin in acute complicated urinary tract infection and pyelonephritis [J]. SpringerPlus, 2016, 5: 410.
- [2] ROSEN JM, KRIEGERMEIER A, ADAMS PN, et al. Urinary tract infection in infancy is a risk factor for chronic abdominal pain in childhood [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2015, 60(2): 214-216.
- [3] MAHONY M, McMULLAN B, BROWN J, et al. Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children [J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(9): 1563-1573.
- [4] PÉREZHERAS I, SANCHEZ-GOMEZ JC, BENEYTO-MARTIN P, et al. Community-onset extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* in urinary tract infections in children from 2015 to 2016: Prevalence, risk factors, and resistances [J]. Medicine, 2017, 96 (50): e8571.
- [5] AMMENTI A, ALBERICI I, BRUGNARA M, et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow up of the first febrile urinary tract infection in young children [J]. Acta Paediatrica, 2020, 109(2): 236-247.
- [6] ESPOSITO S, MAGLIETTA G, DI COSTANZO M, et al. Retrospective 8-year study on the antibiotic resistance of uropathogens in children hospitalised for urinary tract infection in the emilia-romagna region, Italy [J]. Antibiotics, 2021, 10(10): 1207.
- [7] BECKNELL B, SCHOBER M, KORBEL L, et al. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2015, 13(1): 81-90.
- [8] SHAIKH N, MORONE NE, BOST JE, et al. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis [J]. Pediatr Infect Dis J, 2008, 27(4): 302-308.
- [9] MORÉHZ, VOICU LS. Research concerning the correlations between urinary tract infections and congenital malformations of the renal system [J]. Acta Medica Marisiensis, 2013, 59(1): 28-30.
- [10] WERBEL K, JANKOWSKA D, WASILEWSKA A. Clinical and epidemiological analysis of children's urinary tract infections in accordance with antibiotic resistance patterns of pathogens [J]. J Clin Med, 2021, 10(22): 5260.
- [11] VIJAYAKUMAR M, KANITKAR M, NAMMALWAR BR, et al. Revised statement on management of urinary tract infections [J]. Indian Pediatrics, 2011, 48(9): 709-717.
- [12] SIMÕES E SILVA AC, OLIVEIRA EA. Update on the approach of urinary tract infection in childhood [J]. J Pediatr, 2015, 91(6): S2-S10.
- [13] 周广伦, 尹鉴淳, 徐万华, 等. 儿童复杂性上尿路感染 68 例临床特点[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(5): 358-360.
- [14] HOEN L, BOGAERT G, RADMAYR C, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children [J]. J Pediatr Urol, 2021, 17(2): 200-207.
- [15] 刘超, 闫动, 张蕾, 等. 腹腔镜肾盂成形术治疗婴幼儿输尿管肾盂连接部梗阻性肾积水[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志: 电子版, 2017, 11 (3): 13-16.
- [16] 陈柳, 谢永强, 魏青, 等. 儿童泌尿系感染病原菌分布及耐药性 10 年变迁[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(6): 525-527.
- [17] TANEJA N, CHATTERJEE SS, SINGH M, et al. Pediatric urinary tract infections in a tertiary care center from north India [J]. Indian J Med Res, 2010, 131(1): 101-105.
- [18] ALZAHHRANI MA, SADOMA HHM, MATHEW S, et al. Retrospective analysis of antimicrobial susceptibility of uropathogens isolated from pediatric patients in tertiary hospital at al-baha region, Saudi Arabia [J]. Healthcare, 2021, 9(11): 1564.
- [19] 李小霞, 王燕, 朱琳, 等. 55 例耐碳青霉烯类革兰阴性菌新生儿败血症临床特征和病原菌分布及其耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(16): 2500-2504.

(收稿日期:2022-01-06)