

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:

www.medicisciences.com



Invasive meningococcal disease in children: a literature review

Silvija Petuchauskaitė¹

¹*Vilnius university, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background and aim. Invasive meningococcal disease (IMD) is a serious bacterial infection that causes a high mortality rate worldwide, especially in young children. Early diagnosis of this infection is difficult, so the disease is often diagnosed at a later stage when specific symptoms of illness appear. When treating IMD, it is important to start an empiric antibiotic in a timely manner and ensure vital signs based on the course of the disease. Despite the best chance of early diagnosis, *Neisseria meningitidis* caused infection can be fatal or have long-term health consequences.

Materials and methods. Using medical databases (PubMed, Wiley Online library) 35 scientific medical articles were selected and analysed relevant to the topic: a literature review overviewed the the IMD clinic, diagnostic and treatment options, and long-term consequences of the disease.

Results. Despite worldwide vaccination against meningococcal infection, IMD is perhaps the most common cause of bacterial invasive infection in children, resulting in high morbidity and mortality. Early diagnosis of the disease becomes less difficult, but in many cases the disease is not even suspected because of nonspecific symptoms. Treatment of IMD follows the guidelines for the management of sepsis and septic shock in children. To date, meningococcal infection causes many deaths, and survivors may be left with long-term complications.

Conclusion. Although the number of IMD cases worldwide is declining, the diagnosis of meningococcal infection should not be excluded when examining children. To avoid complications of the disease and a poor outcome, it is necessary to provide the treatment described in the guidelines as soon as possible.

Keywords: invasive meningococcal disease in children, meningitis, meningococcaemia.

Vaikų invazinė meningokokinė liga: literatūros apžvalga

Silvija Petuchauskaitė¹

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Įvadas ir tikslas. Invazinė meningokokinė liga (*angl. Invasive Meningococcal disease – IMD*) yra rimta bakterinė infekcija, dėl kurios visame pasaulyje stebimas didelis mirštamumas, ypač mažų vaikų tarpe. Ankstyvoji šios infekcijos diagnostika yra apsunkinta, todėl neretai liga diagnozuojama vėlesnėje ligos stadijoje, kuomet išryškėja ligai būdingi specifiniai simptomai. IMD gydymo metu svarbu laiku pradėti empirinį gydymą antibiotikais ir užtikrinant gyvybines paciento funkcijas užkirsti kelia ligos progresavimui. Nepaisant ankstyvos diagnostikos didėjančių galimybių, *Neisseria meningitidis* sukelta infekcija gali baigtis letaliai ar turėti ilgalaikių sveikatos pasekmių.

Metodika. Naudojantis mokslinės literatūros duomenų bazėmis (PubMed, Wiley Online Library) buvo atrinkti ir išanalizuoti 35 temai aktualūs moksliniai straipsniai: literatūroje apžvalgoje aprašoma IMD klinika, diagnostikos ir gydymo galimybės bei ilgalaikės ligos pasekmės.

Rezultatai. Nepaisant globalinės vakcinacijos nuo meningokokinės infekcijos, IMD yra bene pagrindinė vaikų bakterinės invazinės infekcijos priežastis, lemianti didelį susirgimą ir mirštamumą. Ligos ankstyvoje diagnostika kelia mažiau iššūkių, bet dažnu atveju dėl nespecifinių simptomų liga yra net neįtariama. IMD gydymas remiasi vaikų sepsio ir sepsinio šoko gydymo gairėmis. Iki šiol meningokokinė infekcija sukelia daug mirčių, išgyvenusiems gali likti ilgalaikių komplikacijų.

Išvados. Nors pasaulyje ir mažėja IMD susirgimų skaičius, tiriant vaikus, nereikėtų pamiršti ir skubėti atmesti meningokokinės infekcijos diagnozės. Siekiant išvengti ligos komplikacijų ir prastos išėitis būtina kuo greičiau užtikrinti gairėse aprašomą gydymą.

Raktažodžiai: vaikų invazinė meningokokinė liga, meningitas, meningokokemija.

1. Įvadas

Nepaisant nuo 1999 m. sėkmingai vykdomos pasaulinės imunizacijos nuo meningokokinės infekcijos, yra diagnozuojama nemažai ligos atvejų, išlieka aukštas mirtingumas (1–5). *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) bakterijai patekus į sisteminę kraujotaka, gali išsivystyti invazinė meningokokinė liga (*angl. invasive meningococcal disease – IMD*) (6,7). Meningokokinė infekcija yra dažniausia vaikų meningito ir sepsio priežastis bei yra vyraujanti vaikų mirties priežastis visame pasaulyje (6,8). Daugiausiai mirčių įvyksta per pirmąsias 24 ligos valandas, kartais dar prieš padedant teikti specializuotą medicininę pagalbą. *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) sukelta bakterinė infekcija yra viena rimčiausių ligų vaikų tarpe (9,10). Pradėjus sėkmingą visuotiną vaikų vakcinaciją nuo šios infekcijos, susirgimų atvejų skaičius sumažėjo (4,6,11,12). Ankstyva ligos diagnostika, gydymas ir komplikacijų valdymas yra vieninteliai veiksniai, galintys pagerinti ligos išėitį. Ankstyvas ligos atpažinimas vis dar kelia nemažai iššūkių (8). Net ir mažėjant IMD sergamumui, vaikų ligų gydytojai turi išlikti budrūs, žinoti svarbiausius ligą padedančius atpažinti požymius ir laiku suteikti gairėmis pagrįsta pagalbą (8).

2. Metodika

Atrinkus ir išanalizavus mokslinės literatūros straipsnius, pasitelkus Pubmed ir Wiley Online Library duomenų medicinos duomenų bazes, literatūros yra apžvelgiama IMD ligos svarba, epidemiologija, klinika, diagnostika ir gydymo rekomendacijos.

3. Rezultatai

3.1. Epidemiologija ir patogenezė

Kiekvienais metais IMD infekcija sukelia apie 500 tūkst. susirgimų atvejų visame pasaulyje (8).

Iki 75 % sergančiųjų sudaro vaikai iki 5 m., daugiausiai vaikų tarpe serga kūdikiai iki 1 m. (8,10,13). Tokį jauną susirgimo amžių lemia laipsniškas antikūnių, gautų per placentą, mažėjimas per pirmuosius 6 kūdikio gyvenimo mėn. ir pilnai neišsivysčiusi imuninė sistema (8,10). Pradėjus globalinę vaikų vakcinaciją nuo meningokokinės infekcija sumažėjo susirgimų atvejų. Susirgus invazine meningokokine liga, mirties rizika siekia 10 % (4,7,8,14). *N. meningitidis* yra aerobinis gram - neigiamas diplokokas, kurio pagrindinis virulentiškumo veiksnys yra išorinė polisacharidinė kapsulė, sudaryta iš 3 sluoksnių (6). Ligos sukėlėjas dažniausiai kolonizuojasi žmonių nosiaryklėje ir nesukelia jokių simptomų, kol bakterija nepatenka į kraują (6). Meningokokinės infekcijos kolonizacija nosiaryklėje siekia 25 % vaikų tarpe (6,8,15). Iki šiol nėra aišku, kodėl išsivysto IMD, kaip manoma įtakos turi bakterijų virulentiškumo faktoriai, aplinkos veiksniai ir vaikų imuninės sistemos sutrikimai (8). Bakterijai patekus į kraują, ji pradeda greitai daugintis, sukelia bakteremiją, asocijuotą su citokinų audra (6). Susirgus invazine ligos forma vystosi organų disfunkcija ir diseminuota intravaskulinė koaguliacija (DIK sindromas), jei infekcijos sukėlėjas praeina pro hematoencefalinį barjerą – gali vystytis meningitas (6).

3.2. Klinika ir diagnostika

Vienas didžiausių iššūkių IMD diagnostikoje yra tai, kad liga gali pasireikšti itin įvairiais ir nespecifiniais simptomais – maždaug pusės susirgimų atvejų metu infekcija nėra atpažįstama pirmosios apžiūros metu, esant ankstyvai ligos stadijai (6). Invazinė klinikinė forma dažniausiai pasireiškia trimis formomis – meningokokemija, meningokokiniu meningitu ar meningokokemija

ir meningitu (16,17). Pradžioje dėl nespecifinių simptomų, IMD gali priminti paprastą virusinę infekciją (18,19). Klasikiniai IMD ligai būdingi simptomai atsiranda tik vėlyvoje ligos stadijoje (10). Bendras silpnumas ir apetito stoka ar pykinimas, vėmimas bei pilvo skausmas gali suklaidinti įtarus visai kitą virusinę ar bakterinę ligą. Invazinės meningokokinės ligos ankstyvojoje stadijoje pacientams dažniausiai pasireiškia nespecifiški ligos simptomai – karščiavimas, bendras silpnumas, pykinimas ir apetito stoka. Ligai progresuojant gali išryškėti kojų skausmas, šalti galūnės, pasikeisti odos spalva.

Dažniausia IMD klinikinė forma yra meningitas (18). Klasikiniai meningito simptomai išsivysto per 12-15 val. (9). Meningitui būdingas karščiavimas, bendras silpnumas, galvos skausmas, šviesos baimė bei kaklo raumenų rigidiškumas. Tiriant meninginius simptomus, neretai būna teigiamai Kernigo ir Brudzinskio simptomai (20). Meningitas gali sukelti sąmonės būklės sutrikimus, komą, traukulius, kartais padidėja intrakranijinis spaudimas (8). Jei nėra meningitui būdingos simptomatikos, IMD rizika yra maža, tačiau iki galo negalima atmesti šios diagnozės (20). Maždaug 20 % išsivysto žaibinė ligos forma – meningokokinė septicemija. Jos metu stebima pakilusi kūno temperatūra, ant odos atsiradusios patechijos, ryškėja šoko simptomai. Meningokokemijos metu būdingas kojų skausmas, gali atšalti galūnės, pasikeisti odos spalva, mažesniems vaikams dažniau pasireiškia sunkumas kvėpuoti, viduriavimas (9). Išsivysčius sepsiniui šokui, liga gali greitai progresuoti širdies nepakankamumu, DIK sindromu, dauginiu organų nepakankamumu ar netgi mirtimi. Neblykstantis, nuo tiesioginio spaudimo neišnykstantis bėrimas yra ne tik vienas dažniausių ir geriausiai visuomenėje

žinomų IMD simptomų, bet ir vienas pirmųjų specifinių simptomų, atsirandantis ligos eigoje (9). Maždaug 80 % invazine meningokokine liga sergantiems vaikams pasireiškia hemoraginis bėrimas, tačiau daliai vaikų bėrimo gali nebūti, ar pradžioje jis gali būti makulopapulinis (8,9). Kojų skausmas, kaklo raumenų rigidiškumas ir kiti simptomai dažniausiai išryškėja per 12 susirgimo valandų (8). Yra keli simptomai ir požymiai, aprašomi tarptautinės gairėse, kurie atlikus detalesnį paciento ištyrimą padeda įtarti IMD (žiūrėti 1-ąją lentelę) (6,21).

Lentelė 1. IMD padedantys atpažinti požymiai (6,21).

Neblykstantis bėrimas
Kaklo raumenų rigidiškumas
Šviesos baimė
Kojų skausmas
Sutrikusi sąmonės būklė (vertinant GKS*)

*GKS – Glazgo komos skalė.

Šie požymiai ne tik palengvina ankstyvąją invazinės meningokokinės ligos diagnostiką, bet ir padeda įvertinti susirgimo riziką (21,22). Infekcijos klinikinė išraiška priklauso ir nuo paciento amžiaus. Kūdikiams ir mažiems vaikams meningokokinė infekcija dažniau sukelia tachipnėją, odos blyškumą, traukulius, dirglumą, apetito stoką, tuo tarpu vyresniems vaikams įprastai išryškėja kaklo raumenų rigidiškumas, galvos skausmas, šviesos baimė, kojų skausmas, gali būti pykinimas ir vėmimas (20,23). Į gydymo įstaigas, kuriose teikiama skubi medicininė pagalba, atvykus kūdikiams ir mažiems vaikams, nereiktų iš karto atmesti IMD diagnozės, per pirmąsias 4-8 ligos valandas gali nebūti ligai specifinių požymių, todėl pacientus reiktų stebėti. Ankstyvieji ligos pasireiškimo požymiai dažniausiai yra ligai nespecifiniai, bet gali padėti įtarti pavojingą ligą, kuomet vaikui reikalingas tolimesnis ištyrimas (žiūrėti 2-ąją lentelę) (9).

Lentelė 2. IMD požymiai, būdingi skirtingoms amžiaus grupės pagal ligos pasireiškimo trukmę (9).

Valandos nuo ligos	Simptomai			
	<1 m.	1–4 m.	5–14 m.	1-18 m.
0-4 val.	<ul style="list-style-type: none"> • Karščiavimas • Dirglumas • Apetito stoka • Pykinimas/vėmimas • Peršalimo požymiai • Mieguistumas 	<ul style="list-style-type: none"> • Karščiavimas • Jautrumas • Pykinimas/vėmimas • Apetito stoka • Peršalimo požymiai • Kojų skausmas 	<ul style="list-style-type: none"> • Galvos skausmas • Pykinimas/vėmimas • Karščiavimas • Pakitusi kūno spalva • Sumažėjęs apetitas 	<ul style="list-style-type: none"> • Galvos skausmas • Gerklės perštėjimas • Troškulys
5-8 val.	<ul style="list-style-type: none"> • Viduriavimas • Pakitusi odos spalva • Sunkumas kvėpuojant • Kojų skausmas • Sumažėjęs raumenų tonusas • Bėrimas 	<ul style="list-style-type: none"> • Galvos skausmas • Gerklės perštėjimas • Sunkumas kvėpuojant 	<ul style="list-style-type: none"> • Troškulys • Gerklės perštėjimas • Sąmonės sutrikimas 	<ul style="list-style-type: none"> • Bendras kūno skausmas

Tokių vaikų reikia nuolat stebėti ir vertinti, ar neatsirado nauji, meningokokinei infekcijai būdingi simptomai. Laboratorinė *Neisseria meningitidis* bakterijų sukeltos infekcijos diagnostika remiasi polimerazės grandininė reakcija (PGR) ir smegenų skysčio punkcija (17,24,25). PGR tyrimas ne tik drastiškai pakeitė IMD ankstyvąją diagnostiką, bet yra svarbus tyrimas, siekiant nustatyti *N. meningitidis* bakterijos serogrupę ir serotipą, todėl galima sekti ligos epidemiologiją ir kontroliuoti ligos proveržius (8,25,26). Likvoro pasėlių rekomenduojama atlikti vaikams, jei įtariamas meningitas ir pacientas neturi sepsiui būdingų požymių (25,26). Likvoro punkcijos atlikti negalima, jei yra kontraindikacijų – intrakranijinio spaudimo padidėjimo požymiai, šokas, neblykštantis bėrimas, nestabili paciento hemodinamika, krešėjimo sutrikimai, lokalūs uždegiminiai pokyčiai punkcijos vietoje, kvėpavimo nepakankamumo požymiai (26). Svarbiausi ligos diagnostikos kriterijai yra klinikė ligos išraiška ir diplokoko *N. meningitidis* identifikavimas.

3.3. Gydymas

IMD gydymas remiasi sunkaus vaikų sepsio gydymo gairėmis (27,28). Prieš pradėdant gydymą būtina įvertinti paciento būklę. Svarbiausia yra užtikrinti laisvus kvėpavimo takus, adekvačią ligo oksigenaciją ir kraujo cirkuliaciją (8,29). Kvėpavimo takai sergant IMD dažniausiai būna praeinami, bet dėl galimos plaučių edemos gali vystytis hipoksija ir respiratorinis distresas, dėl to sutrinka kraujo cirkuliacija (8). Klinikinio ištyrimo metu taip pat patikrinti, ar nėra šoko požymių, pakilusio intrakranijinio spaudimo, ar nesivysto DIK sindromas. Jei yra papildomas deguonies poreikis, rekomenduojama deguonies terapiją pradėti pro nesandarią kaukę, prireikus tiek didelės tėkmės deguonį ar apsvarstyti dirbtinės plaučių ventiliacijos poreikį. Atpažinus šoko požymius yra būtina kuo skubiau pradėti skysčių infuzinę terapinę kristaloidų boliusais (10-20 ml/kg), rekomenduojama per 5-10 min nuo šoko įtarimo (8,26). Svarbu sekti, ar pacientui nėra skysčių pertekliaus, stebėti, ar nesivysto plaučių edema, hepatosplenomegalija. Įtarus IMD, kai atsiranda neblykštantis bėrimas, išryškėja

bakterinio meningito ar meningokokemijos požymiai, yra būtina pradėti antibakterinį gydymą – rekomenduojama skirti III kartos cefalosporinus - ceftriaksoną intraveniškai (dozė 100 mg/kg) 1 kartą per parą, jei yra kontraindikacijų – galima skirti cefotaksimą (80 mg/kg) (17,26,27). Norint pagerinti miokardo funkciją, kuri prastėja šoko metu, galimas ankstyvas gydymas adrenalinu ar noradrenalinu. Esant reikalui galima apsvarstyti inotropinių vaistų skyrimo galimybes (8). Svarbiausi gydymo uždaviniai yra kuo anksčiau pradėti taikyti antibakterinį gydymą ir užtikrinti gyvybinių funkcijų palaikymą, siekiant užkirsti kelią tolimesniam ligos progresavimui ir komplikacijų vystymuisi.

3.4. Ilgalaikės IMD pasekmės

Invazine meningokokinė infekcija pasižymi sunkia ligos eiga, didele komplikacijų ir mirtingumo rizika (30). Viena dažniausių ligos komplikacijų, siejamų su meningokokemija yra odos randėjimas (8,31). Beveik pusei vaikų, kuriems išsivysto meningokokinė septicemija, lieka odos randai, daugiausiai randami ant rankų ir kojų, veido ir liemens. Maždaug trečdaliui pacientų, kuriems liko randai, prireikė odos lopo persodinimo dėl buvusios odos nekrozės (8,31,32). Kartais rimtų ligos padarinių, pacientams gali reikėti pašalinti galūnes – 1-3 % pacientų, kuriems nustatyta invazinė meningokokinė liga, tenka atlikti galūnių amputaciją (8,33). Jei ligos metu yra pažeidžiamos kaulų epizinės plokštelės, atsakingos už kaulų augimą, vaikui augant gali būti stebimi galūnių ilgio neatitikimai (8,34). Persirgus meningitu > 30 % vaikų gali pasireikšti mokymosi sutrikimai, rečiau išsivysto klausos ir regėjimo sutrikimai,

vyresniems vaikams taip pat pasireiškia kognityvinių funkcijų suprastėjimas (8,30,35).

4. Išvados

Pradėjus visuotinę imunizaciją nuo meningokokinės infekcijos, pasaulyje ženkliai sumažėjo IMD sergančių vaikų skaičius. Nepaisant sumažėjusio sergamumo, vis dar išlieka nemažas sergamumas IMD. Dėl apsunkintos ankstyvos ligos diagnostikos, liga diagnozuojama dažnai vėlyvoje stadijoje, todėl ligai progresavus gali išlikti ilgalaikės ligos pasekmės. Invazinės meningokokinės ligos gydymas remiasi vaikų sepsio gydymo algoritmu. Net ir užtikrinus adekvatų šios bakterinės infekcijos gydymą, mirštamumas išlieka itin aukštas vaikų tarpe. Svarbu žinoti IMD požymius, kurie atpažinus ligą leistų pradėti savalaikį gydymą, siekiant išvengti ligos komplikacijų ir prastos ligos išėities.

Literatūros šaltiniai

1. Guidelines: Management of Invasive Meningococcal Disease in Children and Young People: Summary of SIGN Guidelines on JSTOR [Prieiga per internetą] <https://www.jstor.org/stable/20510041>
2. Maturana Martínez D, Aguilera-Alonso D, García Mancebo J, Navarro ML, Hernández Sampelayo T, Rincón López EM, ir kt. Invasive meningococcal disease in children and adults in a tertiary level hospital. Recent epidemiology and prognostic factors. *An Pediatría Engl Ed.* 2019;91(5):296–306.
3. Sadarangani M, Pollard AJ. Can we control all-cause meningococcal disease in Europe? *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:S103–12.
4. Baloche A, Jung C, Levy M, Elbez-Rubinstein A, Béchet S, Layouni I, ir kt. Long-term impact of invasive meningococcal disease

- in children: SEINE study protocol. PLOS ONE. 2022;17(5):e0268536.
5. Deng L, Barton B, Lorenzo J, Rashid H, Dastouri F, Booy R. Longer term outcomes following serogroup B invasive meningococcal disease. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(6):894–902.
 6. Corr M, Waterfield T, Shields M. Fifteen-minute consultation: Symptoms and signs of meningococcal disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2020;105(4):200–3.
 7. Stinson C, Burman C, Presa J, Abalos M. Atypical presentation of invasive meningococcal disease caused by serogroup W meningococci. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e12.
 8. Nadel S, Ninis N. Invasive Meningococcal Disease in the Vaccine Era. *Front Pediatr* <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00321>
 9. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet Lond Engl*. 2006;367(9508):397–403.
 10. Huang HR, Chen HL, Chu SM. Clinical Spectrum of Meningococcal Infection in Infants Younger than Six Months of Age. 2006;29(1).
 11. Lorton F, Chalumeau M, Martinot A, Assathiany R, Roué JM, Bourgoin P, et al. Epidemiology of Community-Onset Severe Bacterial Infections in Children and Its Evolution: A Population-Based Study in France. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2020;21(6):e325–32.
 12. Di Pietro GM, Biffi G, Castellazzi ML, Tagliabue C, Pinzani R, Bosis S, et al. Meningococcal Disease in Pediatric Age: A Focus on Epidemiology and Prevention. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):4035.
 13. Meningitis.: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
 14. Madhi F, Ouldali N, Levy C, Taha MK, Cohen R, Abdelhadi, et al. Factors associated with death in children with purpura fulminans: a French national prospective cohort study. *Crit Care*. 2021;25(1):181.
 15. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):853–61.
 16. Hart CA, Thomson APJ. Meningococcal disease and its management in children. *BMJ*. 2006;333(7570):685–90.
 17. Bosis S, Mayer A, Esposito S. Meningococcal disease in childhood: epidemiology, clinical features and prevention. *J Prev Med Hyg*. 2015;56(3):E121–4.
 18. Posadas E, Fisher J. Pediatric bacterial meningitis: an update on early identification and management. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2018;15(11):1–20.
 19. Waterfield T, Fairley D, Lynn F, Blackwood B, Shields MD. A protocol for a systematic review of the diagnostic accuracy of Loop-mediated-isothermal AMPLification (LAMP) in diagnosis of invasive meningococcal disease in children. *Syst Rev*. 2018.;7(1):86.
 20. Tracy A, Waterfield T. How to use clinical signs of meningitis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2020;105(1):46–9.
 21. Overview | Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management | Guidance | NICE. NICE; 2010<https://www.nice.org.uk/guidance/cg102>
 22. Waterfield T, Dyer EM, Lyttle MD. Fifteen-minute consultation: the child with a non-blanching rash. *Arch Dis Child - Educ Pract*. 2018;103(5):236–40.

23. Johansson Kostenniemi U, Norman D, Borgström M, Silfverdal SA. The clinical presentation of acute bacterial meningitis varies with age, sex and duration of illness. *Acta Paediatr.* 2015;104(11):1117–24.
24. Health (UK) NCC for W and C. Bacterial Meningitis and Meningococcal Septicaemia. RCOG Press; 2010 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83078/>
25. Vázquez Ja, Taha Mk, Findlow J, Gupta S, Borrow R. Global Meningococcal Initiative: guidelines for diagnosis and confirmation of invasive meningococcal disease. *Epidemiol Infect.* 2016;144(14):3052–7.
26. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555182/>
27. Millar B, Banks L, Bourke T, Cunningham M, Dooley J, Elshibly S, ir kt. Meningococcal Disease Section 3: Diagnosis and Management. *Ulster Med J.* 2018;87(2):94–8.
28. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, ir kt. American college of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med.* 2017;45(6):1061–93.
29. Guimont C, Hullick C, Durrheim D, Ryan N, Ferguson J, Massey P. Invasive meningococcal disease--improving management through structured review of cases in the Hunter New England area, Australia. *J Public Health.* 2010;32(1):38–43.
30. Borg J, Christie D, Coen PG, Booy R, Viner RM. Outcomes of Meningococcal Disease in Adolescence: Prospective, Matched-Cohort Study. *Pediatrics.* 2009;123(3):e502–9.
31. Deng L, Barton B, Lorenzo J, Rashid H, Dastouri F, Booy R. Longer term outcomes following serogroup B invasive meningococcal disease. *J Paediatr Child Health.* 2021;57(6):894–902.
32. Buysse CMP, Oranje AP, Zuidema E, Hazelzet JA, Hop WCJ, Diepstraten AF, ir kt. Long-term skin scarring and orthopaedic sequelae in survivors of meningococcal septic shock. *Arch Dis Child.* 2009;94(5):381–6.
33. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, ir kt. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol.* 2012.;11(9):774–83.
34. Bache CE, Torode IP. Orthopaedic Sequelae of Meningococcal Septicemia. *J Pediatr Orthop.* 2006;26(1):135.
35. Academic and behavioral limitations and health-related quality of life in school-age survivors of bacterial meningitis | SpringerLink <https://link.springer.com/article/10.1007/s11136-004-7706-z>