

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Žaibinės eigos meningokokinės infekcijos klinikinis atvejis

Clinical Case of Fulminant Meningococcal Infection

Silvija Bubulytė VI kursas, 2 gr.

Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika

Darbo vadovas

Doc. Dr. Daiva Radzišauskienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. Ligita Jančorienė

2024-05-09

Studento elektroninio pašto adresas silvija.bubulyte@mf.stud.vu.lt

Turinys

1. SANTRAUKA.....	3
1. SUMMARY	4
2. ĮVADAS	5
3. DARBO TIKSLAS	6
4. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS	6
5. LITERATŪROS APŽVALGA.....	7
5.1. APŽVALGOS STRATEGIJA	7
5.2. ETIOLOGIJA IR EPIDEMIOLOGIJA.....	7
5.3. PATOFIZIOLOGIJA	8
5.4. KLINIKINIAI POŽYMIAI	8
5.4. DIAGNOSTIKA	10
5.5. GYDYMO METODAI	12
5.6. PREVENCIJA	12
5.7. PROGNOZĖ	13
5.8. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI.....	14
6. LITERATŪROS SĄRAŠAS	15

1. SANTRAUKA

Įvadas: Meningokokinė infekcija yra pagrindinė mirčių ir neįgalumo, kurių galima išvengti, priežastis tiek išsivysčiusiose, tiek besivystančiose šalyse. Pavojingiausia šios ligos forma – žaibinis meningokokinis sepsis. Itin pavojinga ir ūmi liga, sukianti sunkumų medicinos personalui tiek diagnozuojant, tiek ir gydant ją. Šis darbas apžvelgia klinikinį atvejį, ligos epidemiologiją, patofiziologiją, klinikinį pasireiškimą, diagnostikos sunkumus, gydymo metodus, profilaktiką, prevenciją ir prognozes.

Metodai: Aprašytas klinikinis atvejis ir atlikta literatūros apžvalga naudojantis „PubMed“ ir „Google Scholar“ duomenų bazėmis, naudojantis šiais raktažodžiais: „*Neisseria meningitidis*“, „meningococcal disease“, „meningococcemia“. Iš viso panaudota 61 literatūros šaltinių.

Rezultatai: Maždaug kas dešimtas žmogus yra *Neisseria meningitidis* nešiotojas, tačiau invazinė ligos forma pasitaiko retai, Europoje 2021 m. buvo 0,1 atvejis 100 000 gyventojų. Meningokokui būdinga kolonizacija nosiaryklėje, jam patekus į kraują ir išlikus organizme pasireiškia kliniškai reikšminga ligos forma. Endotoksinų išskyrimas yra šiai padermei būdingas virulentiškumo faktorius, lemiantis citokinų koncentracijos didėjimą ir citokinų audrą. Gerai žinomi tipiniai ligos simptomai – karščiavimas, purpurinis odos bėrimas, raumenų rigidiškumas ir galvos skausmas. Dažnai pacientai kreipiasi be tipinių simptomų, dėl to liga dažnai laiku nediagnozuojama. Gydant svarbiausia ankstyvas įtarimas ir antibakterinio gydymo paskyrimas (ceftriaksono arba cefotaksimo). Nepaisant tobulėjančių gydymo metodų, mirštamumas nuo žaibinės meningokokinės infekcijos varijuoja nuo 20% iki 80%. Laiku nediagnozavus ir nepaskyrus gydymo mirtis gali ištikti per 12 val. nuo paciento kreipimosi į gydymo įstaigą. Rekomenduojama profilaktika žmonėms turėjusiems kontaktą su sergančiuoju. Geriausia prevencija yra skiepai, kurie rekomenduojami visoms amžiaus grupėms priklausomai nuo geografinės padėties. Šiai infekcijai taip pat būdingos įvairios ilgalaikės komplikacijos – nuo randų dėl audinių nekrozės iki kurtumo, galūnių amputacijų.

Išvados: Ankstyvas žaibinio meningokokinio sepsio įtarimas ir gydymo paskyrimas gali išgelbėti paciento gyvybę, todėl niekada nereikėtų atidėti gydymo laukiant tyrimų rezultatų. Veiksmingiausias būdas užkirsti kelią šios pavojingos infekcijos plitimui yra vakcinacija.

Raktažodžiai: Meningokokinė infekcija, Žaibinė meningokokinė infekcija, *Neisseria meningitidis*

1. SUMMARY

Background: Meningococcal infection is a leading cause of preventable death and disability in both developed and developing countries. The most dangerous form of this disease is fulminant meningococcal sepsis. An extremely dangerous and acute disease that causes difficulties for the medical staff both in diagnosing and treating it. This work reviews the clinical case, disease epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnostic difficulties, treatment methods, prophylaxis, prevention and prognosis.

Methods: One clinical case of fulminant meningococemia was described and the literature research was made using „PubMed“ and „Google Scholar“ databases using the following keywords: „*Neisseria meningitidis*“, „meningococcal disease“, „meningococemia“. In all, 61 articles were used to write this manuscript.

Results: About one in ten people is a carrier of *Neisseria meningitidis*, but the invasive form of the disease is rare, the incidence in Europe in 2021 was 0.1 case per 100 000 per year. Meningococcus typically colonize the nasopharynx, after invading the bloodstream and persisting in the body a clinically significant form of the disease occurs. A major virulence factor characteristic of this strain is endotoxin secretion, leading to an increase in cytokine concentrations and a cytokine storm. The typical well-known symptoms of the disease include fever, purplish skin rash, muscle stiffness and headache. However, the disease often manifests atypically and causes difficulties in diagnosis. The most important thing in treatment is early suspicion and the appointment of antibacterial treatment (ceftriaxone or cefotaxime). Despite improving treatment methods, mortality from fulminant meningococcal infection ranges from 20% to 80%. Without timely diagnosis and treatment, death can occur within 12 hours from the patient's referral to the hospital. Chemoprophylaxis is recommended for people who have had contact with the sick person. The best prevention is vaccinations, which are recommended for all age groups depending on the geographic location. This infection is also characterized by various long-term complications, from scars due to tissue necrosis to deafness and limb amputations.

Conclusions: Early suspicion of fulminant meningococcal sepsis and appropriate antibiotic therapy can save the patient's life. The most effective and only rational approach to the prevention of this dangerous infection is through vaccination.

Keywords: Meningococcal disease, Fulminant meningococemia, *Neisseria meningitidis*

2. ĮVADAS

Meningokokinė infekcija yra reta, tačiau labai pavojinga infekcija. *N. meningitidis* pirmą kartą užfiksuota 1805 metais Ženevos daktaro Vieusseux, kuris klinikinę meningokokemijos vaizdą apibūdino kaip „fièvre cérébrale maligne non contagieuse“ (neužkrečiamas piktybinis smegenų karščiavimas). Daug žmonių yra šios infekcijos nešiotojais. Priklausomai nuo amžiaus, klimato, šalies, socioekonominės padėties ir kitų faktorių vidutiniškai kas dešimto žmogaus nosiaryklė yra kolonizuota *N. meningitidis* bakterijomis. Vis dėlto vieniems ši liga yra daug pavojingesnė nei kitiems. Žmonėms su asplenija, žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) bei komplemento sistemos nepakankamumu ši infekcija yra itin grėsminga. Meningitas ir sepsis yra dažniausios šios ligos formos. *Neisseria meningitidis* pasižymi gebėjimu sukelti žaibinę meningokokinę infekciją, kuri išsiskiria savo greitu progresavimu ir blogomis prognozėmis, ypač nepradėjus gydymo per pirmąsias 12h (1). Todėl svarbu žinoti pirmuosius šios ligos požymius bei veiksmus, kurių būtina imtis nedelsiant, įtarus meningokokinę infekciją. Ši liga yra didelė našta sveikatos sistemai ne tik dėl greito mirštamumo bet ir dėl jos kylančių komplikacijų, išliekančių visą gyvenimą. Galūnių netekimas, protinis invalidumas, koordinacijos ir motoriniai sutrikimai, epilepsija, regos ir klausos sutrikimai – visos šios komplikacijos turi neigiamą įtaką individo gyvenimo kokybei. Vakcinų naudojimas padėjo sumažinti šios ligos paplitimą, dažnį ir blogų išėičių kiekį. 2018 metais „Bexsero“ vakcina nuo B tipo meningokokinės infekcijos buvo įtraukta į Lietuvos Respublikos vaikų profilaktinio skiepavimo kalendorių (2). Nuo to laiko sergamumas ir mirštamumas nuo meningokokinės infekcijos Lietuvoje mažėjo (2018 metais 40 susirgimo atvejų ir 5 mirtys, o 2022 metais 13 susirgimo atvejų ir 2 mirtys) (3). Ši liga yra aktuali ir kitose pasaulio valstybėse, anot WHO kas šeštas žmogus susirgęs meningitu miršta, o kas penktas patiria rimtų komplikacijų (4).

N. meningitidis plinta oro lašeliniu būdu arba kontaktiniu būdu (kosėjant, čiaudint, bučiuojantis). Užsikrėtus galimos dvi invazinės ligos formos – meningitas arba septicemija. Dažniausiai būna abi ligos formos ir tik mažajai daliai žmonių pasireiškia gryna septicemija, kuri yra pavojingiausia šios ligos forma ir ją gydyti reikia ūmiai. Blogiausios prognozės ir išėitys yra pacientų, kuriems pasireiškia tik žaibinė meningokokinio sepsio forma (5). Liga pavojinga naujagimiams, vaikams ir paaugliams. Šiuo baigiamuoju moksliniu darbu pristatysiu klinikinį atvejį bei literatūros apžvalgą parodančius šios ligos aktualumą. Aprašytame klinikiame atvejyje pacientė atvykusi į ligoninę ūmiai pablogėjo dėl žaibinės meningokokemijos, dėl ko buvo perkelta į reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių, ten buvo taikytas sėkmingas gydymas. Vis dėlto, pacientė turėjo keletą komplikacijų – Voterhauso-Fridrikseno sindromą, diseminuotą intravazalinę koaguliaciją bei namo išrašyta su odos pažeidimais dėl nekrozės zonų.

3. DARBO TIKSLAS

Aprašyti meningokokinės infekcijos klinikinį atvejį susirgimo klinikinę eigą, išeitį ir gydymo būdus bei atlikti literatūros analizę šia tema.

4. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

41-erių metų pacientė susirgo 2021 gegužės 31 dieną. Skundėsi raumenų skausmais, viduriavimu. 2021 birželio 2 dieną hospitalizuota į VULSK intensyvios terapijos skyrių. Objektivaus ištyrimo metu nustatyta febrilus karščiavimas, žemas AKS - 77/50 mmHg, stebėtas hemoraginio tipo odos bėrimas. Sprando raumenų rigidiškumo, sąmonės sutrikimo nebuvo.

Arterinio kraujo dujų tyrimo rezultatai: pH: 7,332, padidėjusi laktato koncentracija 4,43 mmol/l (norma – 0,5-2,2mmol/l), biocheminiame kraujo tyrime padidėję uždegiminiai rodikliai: CRP 228,3 mg/l (norma – <5 mg/l), prokalcitoninas 11,58 µg/l (norma – 0–0,6 µg/l), LDH 358 U/L (norma – <214 U/L), AST 128 U/L (norma <35 U/L), ALT 85 U/L (norma <35 U/L). Atsiradus meningito klinikiniam požymiams atlikta juosmeninė punkcija, smegenų skysčio tyrimo rezultatai: citozė 414 x 10⁶/l (norma 1 – 8 x 10⁶/l), neutrofilų vyravimas (norma 0 proc.), baltymo 0,466 g/l (norma <0,45 g/l), gliukozės 2,73 mmol/l (norma 2,2 – 3,9 mmol/l).

Remiantis klinicine simptomatika ir tyrimų rezultatais buvo nustatyta preliminari diagnozė – meningitas.

Pacientės sąmonė ir bendra būklė blogėjo, bėrimai plito, atsirado odos nekrozės židiniai. Taikyta dirbtinė plaučių ventiliacija. Gavus smegenų skysčio molekulinio tyrimo atsakymą (rasta *N. meningitidis* DNR) nustatyta klinikinė diagnozė: žaibinė meningokokemija, meningokokinis meningitas, Voterhauso-Fridrikseno sindromas, diseminuota intravazalinė koaguliacija. Pacientė gydyta ceftriaksonu į veną 2g 2x/d. Esant nestabiliai hemodinamikai skirtas noradrenalinas, hidrokortizonas 200 mg 0,8 mg/val.

12 parų pacientė buvo gydyta reanimacijos ir intensyvios terapijos skyriuje (RITS) ir dar 9 paras, esant stabiliai būklei, pacientė gydyta infekcinių ligų skyriuje. Išrašant pacientei skirtos rekomendacijos tepti sėdmenų srityje esančias erozines zonas sulfatiazolo sidabro druskos kremu ir dekspantenolio/chlorheksidino dihidrochlorido kremu.

5. LITERATŪROS APŽVALGA

5.1. APŽVALGOS STRATEGIJA

Literatūros apžvalga atlikta naudojantis „PubMed“ ir „Google Scholar“ medicinos duomenų baze. Paieškai naudoti raktiniai žodžiai: „Neisseria meningitidis“, „meningococcal disease“, „meningococemia“. Taip pat naudotasi Lietuvos Nacionalinio visuomenės sveikatos centro viešai pateiktais duomenimis.

Įtraukimo kriterijai:

- Tyrimai su žmonėmis.
- Straipsniai parašyti lietuvių ar anglų kalbomis.

Atmetimo kriterijai:

- Tyrimai su gyvūnais.
- Straipsniai parašyti ne lietuvių ar anglų kalbomis.

5.2. ETIOLOGIJA IR EPIDEMIOLOGIJA

N. meningitidis yra Gram- diplokokinė bakterija, kolonizuojanti viršutinius kvėpavimo takus (6). Ji turi 13 kliniškai reikšmingų serogrupių, išsiskiriančių polisacharidinės kapsulės struktūra (7). 6 iš jų gali sukelti mirtiną ligą: A, B, C, W135, X ir Y. Serogrupės tarpusavy skiriasi savo geografiniu pasiskirstymu ir mirštamumu. Pagrindinės serogrupės – A, B ir C. A ir C fiksuojamos Afrikoje ir Azijoje, tuo tarpu B ir C Jungtinėse Amerikos Valstijose ir Europoje (8). Didžiausias sergamumas yra Afrikos „Meninginiame dirže“, kuris siekia nuo 10 iki 1 000 sergančiųjų 100 000 gyventojų per metus. Besivystančiose valstybėse dažniausiai meningokokinę infekciją sukelia A serogrupė (9–11). Šios grupės mikroorganizmai kartą per 10 metų sukelia pandemiją Afrikos „Meninginio diržo“ valstybėse (12). B serogrupei nebūdingi protrūkiai, tačiau tokiam įvykus plitimas būna greitas (13). W135 serogrupė buvo endemijos ir epidemijos priežastis, susijusi su dideliu mirtingumu Afrikos „Meninginiame dirže“ (14–16). Nuo 2005 metų užfiksuotas naujas serogrupės Y plitimas Šiaurės Europos šalyse (17).

N. meningitidis sukeliama liga paveikia visas amžiaus grupes, tačiau didžiausias sergamumo pikas stebimas tarp kūdikių (< 1 m.) ir jaunų vaikų (1-4 m.). Antras sergamumo pikas stebimas tarp paauglių ir jaunų suaugusiųjų (18,19). Beveik pusė visų meningokokemijos atvejų fiksuojami vaikams iki 2 metų amžiaus (20). Manoma, jog maitinimo ir antikūnų perdavimo su pienu kūdikiams nutraukimas lemia šį sergamumo piką. Kolonizacija nėra būdinga vaikams, tačiau su amžiumi didėja

nešiotųjų skaičius dėl besikeičiančio žmogaus gyvenimo būdo. Paaugliai ir jauni suaugusieji lankosi naktiniuose klubuose, gyvena bendrabučiuose, kareivinėse, keliauja į vietas, kur yra išplitusi meningokokinė infekcija, todėl didėja tikimybė užsikrėsti arba tapti meningokoku nešiotuju (21).

N. meningitidis plinta oro lašeline būdu arba kontaktiniu būdu (kosėjant, čiaudint, bučiuojantis). Užsikrėtus galimos dvi ligos formos – meningitas arba septicemija. Dažniausiai būna abi formos ir tik mažajai daliai žmonių pasireiškia gryna septicemija, kuri yra pavojingiausia šios ligos forma ir ją gydyti reikia skubiai. Blogiausios prognozės ir išėitys yra pacientų, kuriems pasireiškia tik septiceminė forma (5).

2021 m. Europoje užregistruoti tik 612 invazinės meningokokinės infekcijos atvejų. Bendras registruotų atvejų skaičius buvo 0,1 atvejis 100 000 gyventojų. Pranešimų skaičius sumažėjo 83,3% nuo 2017 metų (22).

Vienintelis būdas sumažinti šios infekcijos padarinius yra vakcinacija. Pradėtos naudoti 4CMenB, MenACWY vakcinoms turėjo teigiamos įtakos infekcijos epidemiologijai (23–26).

5.3. PATOFIZIOLOGIJA

Vienintelis *Neisseria Meningitidis* infekcijos šaltinis yra žmogus. Priklausomai nuo kultūros, amžiaus, šalies, socioekonominės padėties apie 10% populiacijos šis mikroorganizmas kolonizuoja nosies gleivinę. Bakterijai patekus į kraujotaką yra du keliai: arba bakteriją sunaikina antikūnai, arba mikroorganizmai dauginasi ir vystosi sepsis. Bakterijai išlikus organizme, išsivysto kliniškai reikšminga liga. Tokiais atvejais klinikinį pasireiškimą nulemia bakterijų savybės (endotoksinai, jų išsiskyrimo greitis ir kiekis), jautrumas endotoksiniams bei šeimininko imuninės sistemos savybės. Endotoksinų išskyrimas yra padermei būdingas virulentiškumo faktorius. Dauginantis meningokokams, endotoksinai yra išskiriami pūslelių pavidalu (27). Esant invazinei ligos formai, šias struktūras galima pamatyti kraujo plazmoje ar cerebrospinaliniame skystyje elektroniniu mikroskopu (28,29). Endotoksinai skatina citokinų išsiskyrimą, jų kiekis priklauso nuo individo ir kitaip šis procesas dar vadinamas jautrumu endotoksiniams. Tyrimais nustatyta koreliacija tarp plazmoje esančių endotoksinų koncentracijos ir klinikinės ligos formos. Kuo didesnė endotoksinų koncentracija kraujo plazmoje, tuo ligos forma yra sunkesnė (30).

5.4. KLINIKINIAI POŽYMIAI

Meningokokinė infekcija gali pasireikšti skirtingais klinikiniais požymiais. Dažniausi ir tipiškiausi simptomai – galvos skausmas, raumenų rigidiškumas, purpurinis kūno bėrimas. Vis dėlto tipiškas

bėrimas atsiranda tik po 12-18 val. nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo. Apie 20-50% pacientų šie bėrimai išvis nepasireiškia (31–33).

Klinika skiriasi ir tarp amžiaus grupių. Kūdikiams, kurie negali išsakyti nusiskundimų, būdinga letargija, padidėjęs dirglumas, irzlumas. Vyresniems vaikams bei paaugliams būdingi tokie patys simptomai kaip ir suaugusiems – pykinimas, vėmimas, galvos skausmas, fotofobija, sujaudinimas, raumenų rigidiškumas, somnolencija.

Paaugliams ir suaugusiems liga gali pasireikšti atipiniais psichiatriniais simptomais. Baldwin ir kt. aprašė du atvejus, kuomet 15 ir 34 metų vyrams liga pasireiškė agresijos priepuoliu, haliucinacijomis, sumišimu. Pirminė diagnozė abejais atvejais buvo psichotropinių medžiagų vartojimas, vis dėlto atlikus laboratorinius tyrimus paaiškėjo, jog diagnozė buvo bakterinis meningitas. Padaryta išvada, jog vienas iš svarbiausių tyrimų, diagnozuojant meningokokinį meningitą yra smegenų skysčio tyrimas, kuriame nustatoma ženkli leukocitozė ir šis tyrimas turėtų būti neatidėliojamas, jei yra meningokokinės infekcijos įtarimas arba pasireiškus psichikos sutrikimams nesant paciento gyvenimo anamnezėje diagnozuotų psichiatrinų ligų (34).

Kiti būdingi simptomai - febrilus karščiavimas ($> 38^{\circ}\text{C}$), blyškumas, sumišimas, drebulys. Platus odos bėrimų spektras - makulės, makulopapulės, petechijos, purpura, urtikarija ar ekchimozės – gali būti stebimos meningokokinės infekcijos atveju (8,35). Bėrimas būna ne tik odoje (dažniausiai galūnių), bet ir gleivinėse.

Deja, bet ne visada pacientai atvyksta turėdami tipišką kliniką, tuomet diagnostika būna apsunkinta ir kartais prarandamos svarbiausios gydymo valandos. Pirminis ligos pasireiškimas gali būti tik pakilusi febrili temperatūra, tačiau greitas progresavimas gali lemti kraujotakos nepakankamumą, šoko būseną, daugybinį organų nepakankamumą, sunkią koaguliopatiją ir lemti staigią mirtį per kelias valandas (36). Jaunesniems vaikams simptomai linkę greičiau progresuoti į sepsį ar meningitą nei vyresniems vaikams ar suaugusiems (7).

Baktereminės fazės pradžia skaitoma, kai pasireiškia drebulys, febrilus karščiavimas, apatinės nugaros dalies skausmas, skausmas šlaunų srityje, generalizuotas raumenų skausmas (37). Per kelias valandas bendrinis negalavimas gali pereiti į žaibinį meningokokinį sepsį be meningito požymių, tai įvyksta dėl didelių endotoksinų ir citokinų koncentracijų. Deuren ir kt. rekomenduoja pacientus kliniškai suskirstyti į tris grupes: A, meningitas be šoko požymių; B, meningitas su šoko požymiais; C, šokas be meningito požymių. Šis suskirstymas paremtas paciento apžiūra ir keliais greitisiais ištyrimais, todėl yra patogus bei efektyvus bei gali lemti greitesnį efektyvaus gydymo paskyrimą. Pacientų suskirstymas į vieną iš grupių, lemia lengvesnį sprendimo priėmimą bei gydymo invazyvumo laipsnio konkrečiu klinikiniu atveju parinkimą. Tyrimo metu buvo rasta koreliacija tarp plazmoje esančių endotoksinų koncentracijos ir klinikinės klasifikacijos paremtos sisteminiu ligos

įtraukimu ir sunkumu. Pacientai su meningitu, bet be šoko požymių turėjo mažiausią endotoksinų koncentraciją. Pacientai su meningitu ir šoko požymiais turėjo vidutiniškai pakilusią endotoksinų koncentraciją, o pacientai be meningito tik su šoko požymiais turėjo aukščiausią endotoksinų koncentraciją kraujo plazmoje (30).

Žaibiniam meningokokiniam sepsiui būdingos komplikacijos – šokas ir diseminuota intravaskulinė koaguliacija (DIK). Šoką sukelia padidėjęs kapiliarų pralaidumas, sumažėjęs kraujagyslių tonusas, intravaskuliniai mikrotrombai ir miokardo nepakankamumas. Šiuos pakitimus sukelia meningokokinis endotoksinas, kuo jo daugiau, tuo pažeidimai sunkesni. Purpurinis odos bėrimas nurodo DIK buvimą. Mikroskopiškai galima pamatyti endotelio pažeidimus ir hematomas aplink mikrotrombus kapiliaruose (38). Pažeidimai yra endotoksinų ir citokinų sukulto vaskulito atspindys. Purpurinis odos bėrimas yra tik viena iš apraiškų. DIK linkęs pažeisti visą organizmą, vis dėlto jautriausi organai yra antinksčiai. Hemoragijos susidariusios antinksčiuose dar vadinamos Voterhauso-Fridrikseno sindromu ir gali lemti laikiną ūminį antinksčių žievės nepakankamumą. Meningokokinė infekcija yra viena dažniausių priežasčių sukeliančių antinksčių infarktą (39,40).

5.4. DIAGNOSTIKA

Ūmi meningokokinė infekcija, ypač žaibinis meningokokinis sepsis, gali lemti paciento mirtį per kelias valandas. Todėl diagnozuojant šią ligą svarbiausias įtarimas. Meningokokinė infekcija mėgsta maskuoti save netipiniais klinikiniais simptomais, tai labai apsunkina darbą medicinos gydytojui. Pasitaiko atvejų, kuomet pacientai yra išsiunčiami namo, neįtarus šios mirtinos infekcijos. Dažnai pacientui grįžus pakartotinai jau būna per vėlu. Taip pat pasitaiko atvejų, kuomet priėmimo skyriuje laiku nediagnozuojama liga ir nepradedamas tikslinis meningokokinio sepsio gydymas, dėl ko atsiranda staigus paciento būklės blogėjimas ir ištinka mirtis (41).

Diagnozuojant svarbu išskirti mikroorganizmą tiek dėl to, kad išsiaiškintume etiologiją, tiek ir dėl to, kad nustatytume antibakterinių vaistų jautrumą. Tai ypatingai reikšminga žinant, jog šiais laikais didėja meningokokų atsparumas antibiotikų terapijai – penicilinams, cefalosporinams, chloramfenikoliams (42–44). Atliekant laboratorinę diagnostiką kraujo pasėlio tyrimas nėra toks jautrus kaip cerebrospinalinio skysčio tyrimas (CSF) – kraujo pasėlio jautrumas 50-60 %, tuo tarpu CSF tyrimo jautrumas 80-90 % (45).

Gliukozės koncentracija CSF < 2,5mmol/L, CSF ir serumo gliukozės santykis < 0,4, baltymo koncentracija > 500 mg/dL, leukocitų koncentracija > 1000/mikroL – šie cheminio ir citologinio

tyrimo rezultatai gali nurodyti bakterinę meningokokinę infekciją. Vis dėlto praktikoje dažnai pasitaiko, jog ne visi tyrimai yra pakitę.

Greita (greitesnė nei per 1 valandą) žaibinės meningokokinės infekcijos diagnozė galima, atlikus odos pažeidimo biopsijos mėginio ar cerebrospinalinio skysčio tepinėlio dažymą Gram būdu ir ištyrus mikroskopu (46).

Galimas mikrobiologinis tyrimas, kuomet kultūra iš kraujo arba nugaros smegenų skysčio auginama Šokoladiniame agare. Šis tyrimo metodas turi porą minusų. Vienas jų, jog tiksli diagnozė gaunama vėlai, po 48 val., tuo tarpu gydymą nuo meningokokinės infekcijos reikia paskirti kuo greičiau. Šis tyrimas yra netinkamas, jei pacientui jau buvo paskirti antibiotikai, tai įtakoja bakterijų augimą kultūroje ir rezultatai gali būti klaidingai neigiami.

Anksčiau minėtos citokinų audros ir uždegiminiai rodikliai, turintys tiesioginę koreliaciją su ligos prognoze yra netinkami diagnostikoje, dėl ilgos tyrimo trukmės.

Ankstyva žaibinės meningokokinės infekcijos diagnostika yra svarbiausias uždavinys, siekiant suteikti reikalingą pagalbą pacientui. 1966 metais Stiehm ir Damrosch paskelbė pirmąjį prognostinį modelį, skirtą atpažinti rizikos grupei priklausančius pacientus (5). Vėliau buvo sukurta daugybė kitų prognostinių modelių paremtų klinikiniais ir laboratoriniais tyrimais. Vienas geriausių yra 1987 metais Sinclair ir kt. autorių sukurtas Glasgow Meningokokinės Septicemijos Prognostinis Balas (GMSPS) (1 lentelė) (47). Juo lengva naudotis, jisai yra vienas tiksliausių tarp savo konkurentų, todėl gali būti naudojamas rizikos klasifikavime bei mažos rizikos pacientų identifikavime (48). > 8 balai nurodo mirtiną išėitį.

Kintamieji	Balai
Arterinis kraujo spaudimas < 75 mmHg, kai pacientas < 4 metų amžiaus < 85 mmHg, kai pacientas ≥ 4 metų amžiaus	3
Odos/analinės angos temperatūrų skirtumas > 3°C.	3
Modifikuota komos skalė < 8 arba pablogėjimas ≥ 3 balais per 1 valandą	3
Būklės pablogėjimas per 1 valandą iki vertinimo	2
Meningito nebuvimas	2
Plintantis purpurinis bėrimas ar plačiai išplitusi purpura	1
Šarmų trūkumas > 8	1
Maksimalus balų skaičius	15

1 lentelė: Glasgow meningokokinės septicemijos prognostinis įrankis

5.5. GYDYMO METODAI

Nors su laiku daugėja gydymo galimybių ir yra įmanomas intensyvus, invazyvus, gyvybę palaikantis gydymas, vis dėlto išgyvenamumas nuo žaibinės meningokokinės infekcijos nepagerėjo. Dėl mažo klinikinių tyrimų kiekio, kurie dėl daugybės priežasčių turbūt niekada nebus įvykdyti, šios ligos gydymas yra kontraversiškas. Sutarimas yra tik dėl dviejų aspektų: pirmiausia, gydymas niekada neturi būti atidedamas laukiant tyrimų rezultatų, antra, antibakterinė terapija yra pagrindinis gydymo būdas. Kiti gydymo metodai, skiriami pagal individualią klinikinę situaciją, yra diskutiniai – šoko gydymas, gliukokortikoidai, šviežiai šaldyta plazma, plazmos transfuzija, imunomoduliuojanti ar adjuvantinė terapija.

Remiantis gera klinicine praktika kiekvienas gydytojas turėtų užtikrinti šiuos tris principus: ankstyvą įtarimą ir diagnostiką, greitą parenterinių antibakterinių vaistų skyrimą ir tinkamą bei dažną pakartotinį prognostinės būklės įvertinimą. Jei paciento prognozė bloga ar gresia šoko būklė, tuomet reikėtų neatidėliotinai apsvarstyti ir paskirti skysčių terapiją, mechaninę ventiliaciją ir pervežimą į reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių.

Skiriami antibiotikai suaugusiems – ceftriaksono 2 gr. 2 k/d. i/v., cefotaksimo 2 gr. 4 k/d. i/v. Rekomenduojama antibakterinės terapijos trukmė – 7 dienos (11).

Didelė dozė (1,5 mg/kg 4 k/d 2-4 dienas) deksametazono turėtų būti skiriama pacientams, kuriems įtariamas bakterinis meningitas prieš (geriausia per 4 val.) arba ne vėliau kaip 12 val. po parenterinių antibiotikų paskyrimo (49). Didelių dozių deksametazono terapija yra kontraindikuotina meningokokemijos su šoku be meningito atveju. Atliktuose tyrimuose nustatyta, jog gliukokortikoidai pablogina suaugusiųjų, sergančių septiniu šoku, išėtis (50).

5.6. PREVENCIJA

Geriausias būdas išvengti šios infekcijos yra paskatinti antikūnų gamybą organizme vakcinų pagalba. Išrastos kelios vakcinos, kurios skiriasi pagal savo taikinį, t.y. *N. meningitidis* serogrupę. MenC – meningokokinė konjuguota monovalentinė vakcina naudojama kūdikiams ir vaikams. MenQuadfi – keturvalentė konjuguota serogrūpių A, C, Y, W vakcina naudojama suaugusiems esantiems rizikos grupėse bei keliautojams. Veiksmingą vakciną nuo B serogrupės meningokokų buvo sudėtinga sukurti dėl blogai atpažįstamo, kintančio išorinio bakterijos apvalkalo. „Bexsero“ – rDNR, komponentinė, absorbuota, plataus spektro B grupės meningokokų vakcina, naudojama 2 mėn ir vyresniems žmonėms.

Lietuvoje pagal patvirtintą Vaikų profilaktinių skiepimų kalendorių nuo 2018 liepos 1d. valstybės lėšomis buvo pradėti skiepyti 2 mėn. amžiaus kūdikiai. Paskiepytųjų procentas su metais kyla, vis dėlto iki šiol nepasiekia pageidautinų 95%. 2023 metais buvo paskiepyta 76% 1 metų amžiaus vaikų (51).

Nepaisant ankstyvesnės imunizacijos, rekomenduojama chemoprofilaktika žmonėms, turėjusiems artimą kontaktą su meningokokine infekcija sergančiuoju. Geriausia, profilaktiką paskirti per pirmas 24 val. po kontakto, bet ne vėliau kaip po 14 dienų (52).

Cochrane tyrimo metu nustatyta, jog ceftriaksonas, rifampicinas ir ciprofloksacinas yra efektyviausia antibakterinė terapija, siekiant pašalinti *N. meningitidis* kolonizaciją nosiaryklėje. Vis dėlto dėl didėjančio atsparumo antibiotikams, rekomenduojama naudoti ceftriaksoną arba ciprofloksaciną (53). Ceftriaksoną, priešingai nei ciprofloksaciną, galima skirti vaikams bei nėščiosioms. Azitromicinas, dar vienas antibiotikas, rekomenduojamas tam tikrose vietovėse, kuriose yra didelis atsparumas fluorochinolonams (54).

5.7. PROGNOZĖ

Meningokokemijai būdingos sunkios komplikacijos – odos nekrozės zonos (dėl minkštųjų audinių ir odos kraujagyslių išemijos), klausos sutrikimai, kurtumas, traukuliai, galūnių, audinių amputacijos bei odos randėjimas. Hipovolemija, vazokonstrikcija bei širdies nepakankamumas lemia audinių hipoperfūziją, sukeliančią prerenalinį nepakankamumą, pasireiškiantį oligurija, anurija ar ūmia tubuline nekroze. Retais atvejais gali atsirasti imunologinės komplikacijos, kaip artritas, vaskulitas, perikarditas ar lėtinė meningokokemija. Kurtumas ir galūnių amputacijos pasitaiko 3% pacientų (36). Mirštamumas nuo meningokokemijos varijuoja nuo 4,1% iki 20% ir priklauso nuo sukėlėjo serogrupės. Mažiausias mirštamumas nustatytas nuo serogrupės B – 6,9%. Nuo serogrupės W mirštamumas yra 12,8%, nuo serogrupės C – 12%, nuo serogrupės Y – 10,8% (55). Mirštamumas nuo žaibinio meningokokinio sepsio varijuoja nuo 20 iki 80% (56).

Net ir išgyvenus šią sunkią infekciją apie 10-20% pacientų tenka gyventi su ilgalaikiais liekamaisiais reiškiniais, neįgalumu - amputuota galūne, kurtumu ir kt. Raumenų nekrozė lemia mioglobinuriją, kuri gali pakenkti inkstus ir išsivystyti inkstų nepakankamumas.

Pasireiškus žaibiniam meningokokiniam sepsiui maždaug pusė pacientų miršta per pirmas 24 val. nuo simptomų pasireiškimo. Literatūros duomenimis, trečdalis pacientų miršta per pirmas 6 val., trečdalis per 6-18 val. Mirtis vėlesniu laikotarpiu, daugiau nei po 24 val., dažniausiai įvyksta dėl gydymo nutraukimo, dėl užsitęsusios smegenų hipoperfuzijos (57–61).

5.8. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Meningokokinė infekcija yra viena dažniausių ir pavojingiausių ligų. Infekcija plinta kontaktiniu ir oro-lašeline būdu. Didelė dalis žmonių pasaulyje yra *N. meningitidis* nešiotojai ir tai lemia efektyvų infekcijos plitimą populiacijoje. Rizikos grupės imunosupresuoti asmenys, t.y., kūdikiai, pacientai su asplenija, komplemento trūkumu, ŽIV liga. Infekcijai būdingi trys tipiniai klinikiniai simptomai – purpurinis odos bėrimas, galvos skausmas, kaklo raumenų rigidiškumas. Ligos pradžioje ne visada būna tipiniai ligos simptomai ir požymiai, dėl to dažnai laiku nediagnozuojama. Labai svarbu šią ligą įtarti kuo anksčiau ir kuo skubiau paskirti antibakterinį gydymą - ceftriaksonu 2 gr. 2 k/d. į/v. arba cefotaksimu 2 gr. 4 k/d. į/v. Laiku nepaskyrus gydymo liga progresuoja labai greitai ir gali baigtis paciento mirtimi. Svarbu prisiminti, jog *N. meningitidis* sukelia ne tik meningitą, bet gali sukelti ir sepsį be meningito požymių. Tai svarbu prisiminti kiekvienam gydytojui, siekiant ateityje išvengti diagnostikos ir gydymo klaidų. Taip pat rekomenduojama ir chemoprofilaktika asmenims, turėjusiems artimą kontaktą su sergančiuoju. Tokiems žmonėms skiriamas ceftriaksonas, rifampicinas (šalyse, kuriose neuždraustas) ar ciprofloksacinas. Vakcinacija nuo meningokokinės infekcijos sumažintų sergamumą ir žalingų pasekmių dažnį.

6. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. MENINGOKOKINĖS INFEKCIJOS EPIDEMIOLOGINĖS PRIEŽIŪROS, KONTROLĖS IR DIAGNOSTIKOS.pdf [Internet]. [cited 2023 Aug 17]. Available from: <https://nvsc.lrv.lt/uploads/nvsc/documents/files/MENINGOKOKIN%C4%96S%20INFEKCIJOS%20EPIDEMIOLOGIN%C4%96S%20PRIE%C5%BDI%C5%AAROS%2C%20KONTROL%C4%96S%20IR%20DIAGNOSTIKOS.pdf>
2. Skiepai [Internet]. [cited 2023 Aug 16]. Available from: <https://nvsc.lrv.lt/lt/dazniausiai-uzduodami-klausimai-7/uzkrečiamuju-ligu-valdymo-klausimai/gyventojams-1/skiepai-2>
3. VAKCINOMIS VALDOMŲ INFEKCIJŲ APŽVALGA 2022(1).pdf [Internet]. [cited 2023 Aug 16]. Available from: [https://nvsc.lrv.lt/uploads/nvsc/documents/files/VAKCINOMIS%20VALDOM%C5%B2%20INFEKCIJ%C5%B2%20AP%C5%BDVALGA%202022\(1\).pdf](https://nvsc.lrv.lt/uploads/nvsc/documents/files/VAKCINOMIS%20VALDOM%C5%B2%20INFEKCIJ%C5%B2%20AP%C5%BDVALGA%202022(1).pdf)
4. Meningitis [Internet]. [cited 2023 Aug 16]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
5. Stiehm ER, Damrosch DS. Factors in the prognosis of meningococcal infection. Review of 63 cases with emphasis on recognition and management of the severely ill patient. *J Pediatr.* 1966 Mar;68(3):457–67.
6. Read RC. Neisseria meningitidis and meningococcal disease: recent discoveries and innovations. *Curr Opin Infect Dis.* 2019 Dec;32(6):601–8.
7. Dwilow R, Fanella S. Invasive meningococcal disease in the 21st century—an update for the clinician. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015 Mar;15(3):2.
8. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. *Lancet Lond Engl.* 2007 Jun 30;369(9580):2196–210.
9. Gagneux S, Hodgson A, Ehrhard I, Morelli G, Genton B, Smith T, et al. Microheterogeneity of serogroup A (subgroup III) Neisseria meningitidis during an outbreak in northern Ghana. *Trop Med Int Health TM IH.* 2000 Apr;5(4):280–7.

10. Meningitis outbreak response in sub-Saharan Africa [Internet]. [cited 2024 Mar 19]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-HSE-PED-CED-14.5>
11. Siddiqui JA, Ameer MA, Gulick PG. Meningococemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Mar 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534849/>
12. Massenet D, Vohod D, Hamadicko H, Caugant DA. Epidemic Meningococcal Meningitis, Cameroon. *Emerg Infect Dis*. 2011 Nov;17(11):2070–2.
13. Diermayer M, Hedberg K, Hoesly F, Fischer M, Perkins B, Reeves M, et al. Epidemic serogroup B meningococcal disease in Oregon: the evolving epidemiology of the ET-5 strain. *JAMA*. 1999 Apr 28;281(16):1493–7.
14. Koumaré B, Ouedraogo-Traoré R, Sanou I, Yada AA, Sow I, Lusamba PS, et al. The first large epidemic of meningococcal disease caused by serogroup W135, Burkina Faso, 2002. *Vaccine*. 2007 Sep 3;25 Suppl 1:A37-41.
15. Nathan N, Rose AMC, Legros D, Tiendrebeogo SRM, Bachy C, Bjørnløw E, et al. Meningitis Serogroup W135 Outbreak, Burkina Faso, 2002. *Emerg Infect Dis*. 2007 Jun;13(6):920–3.
16. von Gottberg A, du Plessis M, Cohen C, Prentice E, Schrag S, de Gouveia L, et al. Emergence of endemic serogroup W135 meningococcal disease associated with a high mortality rate in South Africa. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Feb 1;46(3):377–86.
17. Törös B, Thulin Hedberg S, Jacobsson S, Fredlund H, Olcén P, Mölling P. Surveillance of invasive *Neisseria meningitidis* with a serogroup Y update, Sweden 2010 to 2012. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014 Oct 23;19(42):20940.
18. AER_for_2017-invasive-meningococcal-disease.pdf [Internet]. [cited 2024 Mar 19]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-invasive-meningococcal-disease.pdf
19. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Dec;10(12):853–61.

20. Harrison LH. Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010 Mar 1;50 Suppl 2(S2):S37-44.
21. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med*. 1969 Jun 1;129(6):1307–26.
22. Invasive meningococcal disease - Annual Epidemiological Report 2021. 2021;
23. Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, Lodi L, Canessa C, et al. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014-2018). *Vaccines*. 2020 Aug 22;8(3):469.
24. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med*. 2020 Jan 23;382(4):309–17.
25. Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Betala-Belinga JF, De Serres G, De Wals P. Impact of a mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine*. 2019 Jul 18;37(31):4243–5.
26. McMillan M, Wang B, Koehler AP, Sullivan TR, Marshall HS. Impact of Meningococcal B Vaccine on Invasive Meningococcal Disease in Adolescents. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Jul 1;73(1):e233–7.
27. Devoe IW, Gilchrist JE. Release of endotoxin in the form of cell wall blebs during in vitro growth of *Neisseria meningitidis*. *J Exp Med*. 1973 Nov 1;138(5):1156–67.
28. Brandtzaeg P, Bryn K, Kierulf P, Ovstebø R, Namork E, Aase B, et al. Meningococcal endotoxin in lethal septic shock plasma studied by gas chromatography, mass-spectrometry, ultracentrifugation, and electron microscopy. *J Clin Invest*. 1992 Mar;89(3):816–23.
29. Stephens DS, Edwards KM, Morris F, McGee ZA. Pili and outer membrane appendages on *Neisseria meningitidis* in the cerebrospinal fluid of an infant. *J Infect Dis*. 1982 Oct;146(4):568.

30. van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Bartelink AK, van Dalen R, Sauerwein RW, van der Meer JW. Correlation between proinflammatory cytokines and antiinflammatory mediators and the severity of disease in meningococcal infections. *J Infect Dis.* 1995 Aug;172(2):433–9.
31. Brandtzaeg P, Dahle JS, Høiby EA. The occurrence and features of hemorrhagic skin lesions in 115 cases of systemic meningococcal disease. *NIPH Ann.* 1983 Dec;6(2):183–90, 202–3.
32. Toews WH, Bass JW. Skin manifestations of meningococcal infection; an immediate indicator of prognosis. *Am J Dis Child* 1960. 1974 Feb;127(2):173–6.
33. Tsai J, Nagel MA, Gilden D. Skin rash in meningitis and meningoencephalitis. *Neurology.* 2013 May 7;80(19):1808–11.
34. Baldwin LN, Henderson A, Thomas P, Wright M. Acute bacterial meningitis in young adults mistaken for substance abuse. *BMJ.* 1993 Mar 20;306(6880):775–6.
35. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med.* 2001 May 3;344(18):1378–88.
36. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine.* 2012 May 30;30:B3–9.
37. Louria DB, Sen P, Kapila R, Johnson E, Smith L, Roberts R. Anterior thigh pain or tenderness. A diagnostically useful manifestation of bacteremia. *Arch Intern Med.* 1985 Apr;145(4):657–8.
38. Sotto MN, Langer B, Hoshino-Shimizu S, de Brito T. Pathogenesis of cutaneous lesions in acute meningococcemia in humans: light, immunofluorescent, and electron microscopic studies of skin biopsy specimens. *J Infect Dis.* 1976 May;133(5):506–14.
39. Guarner J, Paddock CD, Bartlett J, Zaki SR. Adrenal gland hemorrhage in patients with fatal bacterial infections. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2008 Sep;21(9):1113–20.
40. Reingardiene D. Uminis antinksciu zieves nepakankamumas. 2002;
41. Tabacco J, Suniega E, Sarabchi F, Mitsani D. Fatal meningococcemia. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2012 Jan 26;1(4):10.3402/jchimp.v1i4.11584.

42. Sprott MS, Kearns AM, Field JM. Penicillin-insensitive *Neisseria meningitidis*. *Lancet Lond Engl*. 1988 May 21;1(8595):1167.
43. Relative penicillin G resistance in *Neisseria meningitidis* and reduced affinity of penicillin-binding protein 3. - PMC [Internet]. [cited 2024 Mar 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC172256/>
44. Angyo IA, Okpoh ES. Changing patterns of antibiotic sensitivity and resistance during an outbreak of meningococcal infection in Jos, Nigeria. *J Trop Pediatr*. 1998 Oct;44(5):263–5.
45. Diagnosis of meningococcal infection - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Apr 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-meningococcal-infection>
46. van Deuren M, van Dijke BJ, Koopman RJ, Horrevorts AM, Meis JF, Santman FW, et al. Rapid diagnosis of acute meningococcal infections by needle aspiration or biopsy of skin lesions. *BMJ*. 1993 May 8;306(6887):1229–32.
47. Sinclair JF, Skeoch CH, Hallworth D. Prognosis of meningococcal septicaemia. *Lancet Lond Engl*. 1987 Jul 4;2(8549):38.
48. Derkx HHF, van den Hoek J, Redekop WK, Bijlmer RPGM, van Deventer SJH, Bossuyt PMM. Meningococcal disease: A comparison of eight severity scores in 125 children. *Intensive Care Med*. 1996 Dec 1;22(12):1433–41.
49. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2010 [cited 2024 Apr 1]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg102>
50. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 1995 Jul;23(7):1294–303.
51. Imuniteto būklės ataskaita (forma Nr. 7) - Nacionalinis visuomenės sveikatos centras prie Sveikatos apsaugos ministerijos [Internet]. [cited 2024 May 9]. Available from: <https://nvsc.lrv.lt/lt/uzkreciamuju-ligu-valdymas/skiepai/skiepijimo-statistika/imuniteto-bukles-ataskaita-forma-nr-7/>

52. Bilukha OO, Rosenstein N, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 2005 May 27;54(RR-7):1–21.
53. Prasad K, Karlupia N. Prevention of bacterial meningitis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med*. 2007 Oct;101(10):2037–43.
54. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of fluoroquinolone-resistant *Neisseria meningitidis*--Minnesota and North Dakota, 2007-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008 Feb 22;57(7):173–5.
55. Wang B, Santoreneos R, Giles L, Haji Ali Afzali H, Marshall H. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019 May 9;37(21):2768–82.
56. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*. 2000 Jan;13(1):144–66, table of contents.
57. Manios SG, Kanakoudi F, Maniati E. Fulminant meningococemia. Heparin therapy and survival rate. *Scand J Infect Dis*. 1971;3(2):127–33.
58. Lewis LS. Prognostic factors in acute meningococcaemia. *Arch Dis Child*. 1979 Jan;54(1):44–8.
59. Emparanza JI, Aldamiz-Echevarria L, Perez-Yarza EG, Larrañaga P, Jiminez JL, Labiano M, et al. Prognostic score in acute meningococemia. *Crit Care Med*. 1988 Feb;16(2):168–9.
60. Mercier JC, Beaufile F, Hartmann JF, Azéma D. Hemodynamic patterns of meningococcal shock in children. *Crit Care Med*. 1988 Jan;16(1):27–33.
61. Niklasson PM, Lundbergh P, Strandell T. Prognostic Factors in meningococcal disease. *Scand J Infect Dis*. 1971;3(1):17–25.