



№ 2
2022

Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки 2022, 2 (69). <https://doi.org/10.25040/ntsh>

www.msps.org.ua

DOI: 10.25040/ntsh2022.02.08

Огляд

Адреса для листування: Кафедра дитячих інфекційних хвороб, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська 69, м. Львів, Україна, 79010

Твіттер: @LSehedii

Е-пошта: segediyliidia@gmail.com

Надійшла до редакції: 30.08.2022

Прийнята до друку: 09.10.2022

Опублікована: 30.12.2022

Менінгококова інфекція: короткий огляд та власне спостереження генералізованої форми хвороби у тримісячних близнюків

Олександра Прокопів¹, Світлана Лищенко¹, Лідія Сегедій¹, Галина Кармазин²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня, Львів, Україна

ORCID IDs

Олександра Прокопів:

<https://orcid.org/0000-0001-9449-5793>

Світлана Лищенко:

<https://orcid.org/0000-0001-9869-4204>

Лідія Сегедій:

<https://orcid.org/0000-0001-5582-5833>

Галина Кармазин:

<https://orcid.org/0000-0001-7407-7447>

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Створення концепції: Олександра Прокопів;

Результати дослідження: Світлана Лищенко, Галина Кармазин;

Написання: Світлана Лищенко, Лідія Сегедій;

Редагування та затвердження остаточного варіанту: Олександра Прокопів.

Дозвіл комісії з питань біоетики: комісія з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, протокол №3 від 21.03.2022 р.

Фінансування: автори не отримали жодної фінансової підтримки свого дослідження.

Менінгококову інфекцію у вигляді спорадичних випадків або незначних групових спалахів, здебільшого серед дітей, реєструють у всіх країнах світу. Хвороба має широкий діапазон клінічних проявів – від безсимптомного бактеріоносійства і гострого назофарингіту до надшвидкого розвитку генералізованих форм хвороби: надгострого менінгококового сепсису та менінгіту. В статті висвітлено та узагальнено літературні дані, що стосуються захворюваності на менінгококову інфекцію, шляхів інфікування, особливостей клінічного перебігу хвороби в періоді новонародженості, сучасні погляди на проблему. Наведено рідкісний клінічний випадок розвитку тяжких генералізованих форм менінгококової інфекції у 3-х місячних близнюків з летальним завершенням у однієї дитини. Вирішальна роль у розвитку хвороби близнюків детермінована характером та тривалістю контакту дітей з хворим на бактеріологічно підтверджений (*Neisseria meningitidis*, біовар С) менінгококовий назофарингіт у батька. Рання діагностика та лікування усіх форм менінгококової інфекції є важливими для запобігання розвитку ГМІ. Ключовим методом профілактики МІ є вакцинація.

Ключові слова: N. meningitidis, немовлята, менінгококемія у близнюків, захворюваність.



© Всі автори, 2022

Вступ

В структурі інфекційної захворюваності однією з найбільш небезпечних для життя і непередбачуваних за перебігом є менінгококова інфекція (МІ). МІ має широкий діапазон клінічних проявів – від безсимптомного бактеріоносійства і гострого назофарингіту до надшвидкого розвитку менінгококцемії, що може закінчуватися летально навіть протягом першої доби від початку захворювання. Незважаючи на значні досягнення в галузі сучасної інфектології на сьогодні занепокоєння викликають генералізовані форми менінгококової інфекції: особливо менінгококцемія – надгострий менінгококовий сепсис та менінгіт.

МІ у вигляді спорадичних випадків або незначних групових спалахів, здебільшого серед дітей, реєструють у всіх країнах світу. За даними CDC (Centers for Disease Control and Prevention), найвищі показники захворюваності відзначаються в Африці, в так званому „менінгітному поясі”, що простягнувся на південь від Сахари. У цьому регіоні відбуваються великі спалахи МІ кожні 5-12 років, при чому частота випадків складає 1000 на 100 000 населення [1]. В інших регіонах світу спостерігається нижчий загальний рівень захворюваності. Так, у Сполучених Штатах, Європі, Австралії та Південній Америці показники захворюваності коливаються від 0,12 до 3 випадків на 100 000 населення на рік [2]. Найвища захворюваність на генералізовану менінгококову інфекцію (ГМІ) спостерігається у немовлят віком до 1 року. При цьому рівень смертності коливається від 10 до 14% пацієнтів, які отримують лікування, і до 50% у пацієнтів, які не отримують лікування [3]. Летальність пов'язана практично лише з блискавичною формою менінгококцемії, ускладненою інфекційно-токсичним шоком, ДВЗ-синдромом.

В останні роки почастишали повідомлення про розвиток ГМІ у дітей перших місяців життя [4,5,6], проте даних про захворювання у близнюків в такому віці є вкрай мало. З огляду на цей факт вважаємо за доцільне поділитися даними нашого спостереження.

Клінічний випадок

В реанімацію Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні (ЛОІКЛ) поступили тримісячні немовлята (близнята) з районної лікарні у вкрай тяжкому стані. З анамнезу життя відомо, що діти народилися здоровими від першої доношеної вагітності, неускладнених пологів. Росли і розвивались згідно віку.

Захворювання у обох дітей почалося гостро з інтервалом 16 годин. У першій дитини ввечері близько 22 год. температура тіла підвищилась до 38°C, з'явився нежить, покашлювання, згодом блювання. За медичною допомогою мати дітей звернулася через 12 годин, зранку, о 10 год.. В центральній районній лікарні (ЦРЛ) при огляді встановлено діагноз ГРВІ. Призначено антипіретики, детоксикаційну терапію. Загальний стан дитини залишався тяжким. Наростали прояви загальної інтоксикації, утримувалася гарячка в межах 38°C - 38,5°C. При повторному огляді о 19 год. на шкірі хворої відмічено елементи геморагічних висипань, з переважною локалізацією на сідницях та ногах. Стрімко наростали прояви ПТШ. Діагноз ГРВІ змінено на МІ, менінгококцемію. негайно було розпочато лікування відповідно до клінічного діагнозу. Тим часом інша дитина вважалася здоровою. Проте у зв'язку з проживанням в віддаленому гірському районі, грудним вигодовуванням була госпіталізована разом з мамою і хворою сестрою в ЦРЛ. В стаціонарі у неї підвищилась температура тіла до 37,8°C, з'явився нежить, ознаки інтоксикації, помірне випинання великого тім'ячка. Діагностовано МІ, менінгіт? Обидві дитини реанімобілем були негайно переведені для подальшого лікування в ЛОІКЛ. Під час транспортування перша дитина отримала довенно допамінову підтримку.

В ЛОІКЛ діти госпіталізовані в реанімаційне відділення. Діагноз першої хворої при поступленні: МІ. Менінгококцемія. Інфекційно-токсичний шок, набряк головного мозку. Клінічно: свідомість відсутня, блідість та мармуровий рисунок шкіри, характерні елементами геморагічної висипки 0,3-0,7 см розташовані по всьому тілу, включаючи обличчя. Тахікардія (Ps – 160/хв.), ЧД- 60/хв., АТ – 70/40 мм.рт.ст., температура тіла 36,3°C, олігурія.

В загальному аналізі крові анемія, виражений зсув лейкоцитарної формули вліво до мієлоцитів, тромбоцитопенія та високе ШОЕ. Гемограма: Hb – 68г/л, еритроцити – $2,33 \times 10^{12}/л$, лейкоцити – $12,9 \times 10^9/л$, мієлоцити – 1%, юні – 2%, паличкоядерні – 18%, сегментоядерні – 46%, лімфоцити – 25%, моноцити – 8%. ШОЕ – 44 мм/год. Тромбоцити – $73 \times 10^9/л$. Не пунктована у зв'язку з тяжкістю стану. Отримала цефтріаксон, дексаметазон, лазикс, детоксикаційну терапію. Не зважаючи на проведене лікування стан хворої дитини прогресивно погіршувався. Дитина померла через 57 год. від появи перших клінічних симптомів хвороби. Діагноз ГМІ підтверджено патологоанатомічно. Безпосередньою причиною смерті названо поліорганну

недостатність. Слід зауважити, що крововиливу в кору наднирників при патологоанатомічному дослідженні не було виявлено.

У іншої дитини домінували прояви менінгіту – випинання великого тім'ячка, гіперестезія шкіри, симптом Лесажа, в ділянці гомілок було виявлено 2-3 ледь помітні петехії. В крові анемія, зсув лейкоцитарної формули вліво. Гемограма: Hb – 72 г/л, еритроцити – $2,25 \times 10^{12}/л$, лейкоцити – $6,1 \times 10^9/л$, юні – 1%, паличкоядерні – 9%, сегментоядерні – 22%, лімфоцити – 62%, моноцити – 6%. ШОЕ- 18мм/год. Ліквор: сірий, каламутний, реакція Панді +++ , білок – 2,64 г/л, нейтрофільний плеоцитоз – 14507 в мм³, глюкоза – 2,3 ммоль/л. При бактеріоскопії ліквору і крові виявлено грамнегативні диплококи. Отримала антибактерійну (цефтріаксон), дегідратаційну (манітол), детоксикаційну терапію, глюкокортикостероїди (дексаметазон). Ліквор санувався на 8-й день хвороби. Дитина одужала.

При обстеженні контактних осіб у батька зі слизу носоглотки виділено *Neisseria meningitidis*, біовар С. З епіда-намнезу відомо, що батько дітей протягом трьох днів хворів на ГРВІ, скаржився на біль в горлі та субфебрильну температуру тіла. За допомогою до медиків не звертався

Стратегія пошуку

До методів увійшов літературний огляд наукових статей у яких вивчали питання менінгококової інфекції. За результатами аналізу статей, отриманих в результаті пошуку в базах даних PubMed, SCOPUS, Web of Science, MedScare, використовуючи комбінацію термінів «менінгококова інфекція», «захворюваність на менінгококову інфекцію», «менінгококцемія у близнюків», «менінгококова інфекція у дітей раннього віку» ми знайшли лише 3 повідомлення про ГМІ у близнюків [7, 8, 9], при чому описані випадки, наведені Hummell DS з співавт. та Levy DI з співавт. датуються 1987 та 1988 роками. Вивчено та узагальнено літературні дані, що стосуються захворюваності, закономірностей розвитку несприятливої епідемічної ситуації, особливостей клінічного перебігу та лікування МІ у дітей раннього віку Проведено аналіз даних карт стаціонарного хворого та результати протоколу патологоанатомічного дослідження дитини, що померла від ГМІ внаслідок поліорганної недостатності.

Обговорення

Neisseria meningitidis (*N. meningitidis*) вперше була виявлена в 1887 році Вайхсельбаумом з спинномозкової рідини пацієнта, хворого на менінгіт. *N. meningitidis* є грамнегативним диплококом, obligатним патогеном людини, який зазвичай колонізує верхні дихальні шляхи. Колонізація слизової оболонки носоглотки в основному протікає безсимптомно. При цьому безсимптомне носійство менінгокока може тривати від 3 (серогрупа А) до 9 (серогрупа В) місяців, що збільшує ризик виникнення нових випадків інфекції [10]. Хоча індекс контагіозності при МІ зазвичай не перевищує 15%, однак при обстеженні родичів хворих на МІ було встановлено, що 20-40% контактних є носіями *N. meningitidis* [11].

Реалізація інфікування та розвиток різних щодо ступеня тяжкості клінічних форм хвороби, значною мірою визначається як функціональною спроможністю локальних механізмів захисту на рівні слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, так і станом імунної системи пацієнта. За умов порушення системної імунної відповіді можливий розвиток загрозливих для життя генералізованих форм МІ: менінгіту та/або септицемії [4], пневмонії [12], септичного артрити[13,14], перикардиту у дітей та підлітків [15].

Як відомо основний механізм передачі збудника повітряно-краплинний. Проте на сьогодні на особливу увагу заслуговують антенатальна та інтранатальна передача інфекції, реалізація якої можлива за умов контамінації менінгококом пологових шляхів вагітної [16,17,18]. В останні роки з'являється дедалі більше повідомлень про менінгококову інфекцію жіночих статевих органів [19] та чоловічого менінгококового уретрити у різних країнах світу [20,21]. Власне ці випадки вимагають настороженості в плані можливої генералізації інфекції. Розвиток ГМІ з проявами шоку та менінгіту, що розвинувся через 2 тижні після клінічних проявів кольпіту у жінки описують Offman R з співав. За даними авторів виділення *N. meningitidis* з піхви, що є не типовим місцем локалізації збудника, призвело до відтермінування належного антибактерійного лікування та стало причиною генералізації процесу з тяжким перебігом хвороби [22]. Безсимптомне бактеріоносійство збудника в піхві може бути причиною інфікування дитини під час народження через природні пологові шляхи. Науковці з Тіхуани (Мексика) повідомляють про випадок неонатального менінгококового кон'юнктивіту та сепсису у 3-х денної дитини. Клінічними проявами менінгококового кон'юнктивіту були рясні гнійні виділення з кон'юнктиви. *N. meningitidis* серогрупи Y виділена з кон'юнктивального ексудату та крові новонародженого. При обстеженні батьків у обох виділена культура *N. meningitidis* серогрупи Y з носоглотки та з піхви у матері

[18]. Timothy Gilbey з співавт. наводять переконливі дані про реалізацію пренатального інфікування менінгококом з наступним розвитком раннього неонатального сепсису у доношеній дитини. При гістопатологічному дослідженні плаценти виявлено гострий фунізит (васкуліт судин пуповини) та хоріоамніоніт, що асоціюється з висхідною інфекцією. Бактеріологічно виділено *N. meningitidis* серогрупи W з плаценти [17]. Розвиток ГМІ в періоді новонародженості [16, 23] характеризується високою смертністю та розвитком тяжких неврологічних ускладнень [5,24]. Хвороба розвивається бурхливо: різке погіршення загального стану на фоні підвищення температури з розвитком шоку і поліорганної недостатності протягом кількох годин. Смертність становить 40% серед пацієнтів, у яких захворювання розвивається протягом першого тижня життя [23].

Слід зазначити, що передача *N. meningitidis* від матері до плоду спостерігається вкрай рідко [17,25]. Промовистим в цьому плані є опис випадку передчасно народженої дитини в терміні 31 тиждень, підтверджений виділенням *N. meningitidis* з амніотичної рідини, вуха, шлунка, горла та носа новонародженого [16].

Інфікування та перебіг МІ залежить від багатьох чинників, насамперед, від віку, серогруп менінгокока, наявних антитіл, географічного положення та умов проживання. Проте ці чинники складають незначну частку у загальній популяції. Ключову роль у запобіганні розвитку ГМІ після колонізації носоглотки менінгококом відіграє вроджена імунна відповідь [26].

Що стосується нашого випадку, вважаємо, що вирішальна роль у розвитку хвороби близнюків детермінована характером та тривалістю контакту дітей з хворим на менінгококовий назофарингіт батьком. Ймовірна причетність *N. meningitidis*, як етіологічного чинника, до клінічних проявів ГРВІ у батька не розглядалася взагалі. Катаральні прояви були розцінені як вірусна інфекція, антибактерійне лікування не проводилося. Проте, відомо, що основними профілактичними заходами, щодо поширення МІ є раннє виявлення та ізоляція хворих на менінгококовий назофарингіт та санація бактеріоносіїв. Сприяла розвитку тяжкої ГМІ у 3-х місячних близнюків очевидно і відносна недостатність гуморального та клітинного імунітету, характерна для цього віку.

На сьогодні проводяться різнопланові наукові дослідження, що стосуються вивчення як генетичної схильності людей до розвитку ГМІ . [27, 28] так і генетичних варіантів менінгококового геному в плані їх впливу на тяжкість розвитку та перебіг хвороби. За даними Philip Kremer зі співавт. вплив генетичних варіантів менінгококового геному на тяжкість розвитку захворювання є обмеженим [29]. У іншому дослідженні Joram N, зі співавт. продемонстрували, що фактором ризику розвитку тяжкої менінгококцемії у дітей раннього віку є поліморфізм генів TLR4. При цьому з'ясовано, що за умов розвитку інфекційного захворювання у одного з близнюків, імовірність розвитку хвороби у другого є значно вищою у монозиготних ніж дизиготних [30]. Що стосується нашого випадку, на жаль ми не мали змоги провести молекулярно-генетичні дослідження хворих близнюків для з'ясування можливих генетичних особливостей.

Слід зазначити, що ключовим методом профілактики МІ є вакцинація. На сьогодні у всьому світі є ефективні вакцини проти усіх основних серогруп менінгококів, що викликають ГМІ. Ефективність проведення профілактичних щеплень у дітей та численних кампаній вакцинації дорослого населення, як визначальних компонентів комплексу протиепідемічних заходів, проілюстровані неухильним зниженням показників захворюваності на МІ протягом останніх двох десятиліть у більшості країн світу [31,32,33]. Безперечно, що у нашому випадку вчасно проведена вакцинація дітей та дорослих проти МІ кардинально могла вплинути на перебіг та наслідки хвороби. На жаль, на сьогодні в Україні вакцинація проти МІ входить лише до переліку рекомендованих вакцин.

Наведений випадок демонструє розвиток тяжких генералізованих форм менінгококової інфекції у близнюків 3-х місячного віку. Ризик зараження пов'язаний з характером та тривалістю контакту з хворим, на недиагностований вчасно менінгококовий назофарингіт, батьком. Рання діагностика та лікування усіх форм менінгококової інфекції є важливими для запобігання розвитку ГМІ. Вирішення проблеми бачимо у включенні в календар профілактичних щеплень обов'язкової вакцинації дітей з 2-місячного віку, а також проведення профілактики антибіотиками контактних осіб незалежно від вакцинального статусу.

References

1. Meningococcal Disease in Other Countries Available at: <https://www.cdc.gov/meningococcal/global.html>
2. Epidemic meningitis control in countries of the African meningitis belt, 2016. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(13):145-54. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361528/>
3. Nguyen N, Ashong D. *Neisseria Meningitidis*. [Updated 2021 Oct 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549849/>
4. Hawi N, Liodakis E, Sasse M. Waterhouse-Friderichsen Syndrome in an Infant. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(9):147. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0147b.
5. Yip K, Gosling RD, Jones V, Hosein IK. An unusual case of meningococcal meningitis complicated with subdural empyema in a 3 month old infant: a case report. *Cases J.* 2009; 2:6335.
6. Topalović R, Bauman S. Akutna meningokokcemija cetvoromesečnog odojčeta [Acute meningococemia in a 4-month-old infant]. *Med Pregl.* 2000;53(7-8):401-4.
7. Levy DI, del Rio C, Stephens DS. Meningococemia in identical twins: changes in serum susceptibility after rifampin chemoprophylaxis. *J Infect Dis.* 1988;157(5):1064-8.
8. Hummell DS, Mocca LF, Frasch CE, Winkelstein JA, Jean-Baptiste HJ, Atilio Canas J, et al. Meningitis caused by a nonencapsulated strain of *Neisseria meningitidis* in twin infants with a C6 deficiency. *J Infect Dis.* 1987;155:815-8. 24-8
9. Selander B, Schliamser S, Schalén C, Fredlund H, Unemo M, Johansson PJ. A premature infant with fulminant meningococcal septicaemia. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(5):345-8.
10. Spence Davison E, Soeters HM, Miller L, Barnes M. Two Cases of Meningococcal Disease in One Family Separated by an Extended Period - Colorado, 2015-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Mar 30;67(12):366-368. DOI: 10.15585/mmwr.mm6712a4.
11. Pollard AJ, Finn. A, Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Neisseria Meningitidis*. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2009;734-743.
12. Feldman C, Anderson R. Meningococcal pneumonia: a review. *Pneumonia (Nathan).* 2019; 11:3. DOI:10.1186/s41479-019-0062-0
13. Dapuelto G, Barrios P, Zabala C, Peluffo G, Giachetto G. Primary meningococcal arthritis of the hip due to serogroup W in a pediatric patient. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021;78(6):631-635. DOI: 10.24875/BMHIM.20000375.
14. Jacinto T, Rego H, Gonçalves J, Paz Ferreira V. Artrite Séptica Meningocócica Primária em Lactente de Dois Meses [Primary meningococcal septic arthritis in a two month old infant]. *Acta Med Port.* 2015;28(1):117-9.
15. Shinha T, Fujita H. Pericarditis due to *Neisseria meningitidis* serogroup W135. *IDCases.* 2018; 12:53-55. DOI: 10.1016/j.idcr.2018.02.009.
16. Kurlenda J, Kaminska-Pabich A, Grinholc M. Neonatal intrauterine infection with *Neisseria meningitidis* B. *Clin Pediatr (Phila).* 2010;49(4):388-90. DOI: 10.1177/0009922809352376.
17. Gilbey T, McIver C, Brandenburg U, Goeman E, Polkinghorne A, Lahra M, et al. Suspected Materno-Fetal Transmission of *Neisseria meningitidis* Serogroup W Clonal Complex 11 Causing Early-Onset Neonatal Sepsis. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(2): ofaa039.
18. Chacon-Cruz E, Alvelais-Palacios JA, Rodriguez-Valencia JA, Lopatynsky-Reyes EZ, Volker-Soberanes ML, Rivas-Landeros RM. Meningococcal Neonatal Purulent Conjunctivitis/Sepsis and Asymptomatic Carriage of *N. meningitidis* in Mother's Vagina and Both Parents' Nasopharynx. *Case Rep Infect Dis.* 2017; 2017:6132857.
19. Tsakalos A, Xirogianni A, Ekonomou G, Papandreou A, Prokopiou E, Vagiakou E et al. Symptomatic Female Genital Tract Infections Due to *Neisseria meningitidis* in Athens, Greece. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(7):1265. DOI: 10.3390/diagnostics11071265.
20. Tzeng YL, Bazan JA, Turner AN, Wang X, Retchless AC, Read TD, et al. Emergence of a new *Neisseria meningitidis* clonal complex 11 lineage 11.2 clade as an effective urogenital pathogen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(16):4237-4242.
21. Bazan JA, Turner AN, Kirkcaldy RD, Retchless AC, Kretz CB, Briere E, et al. Large Cluster of *Neisseria meningitidis* Urethritis in Columbus, Ohio, 2015. *Clin Infect Dis.* 2017;65(1):92-99.
22. Offman R, Boggs E, Gwizdala A. Symptomatic Vaginal Infection by *Neisseria meningitidis* Resulting in Meningitis with Septic Shock. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2019 Mar 27;3(2):153-155. DOI: 10.5811/cpcem.2019.3.41750.

23. Kiray BE, Bülbül A, Cömert S, Uslu S, Arslan S, Nuhoglu A. Neonatal infection with *Neisseria meningitidis*: analysis of a 97-year period plus case study. *J Clin Microbiol*. 2014;52(9):3478-3482.
24. Huang HR, Chen HL, Chu SM. Clinical spectrum of meningococcal infection in infants younger than six months of age. *Chang Gung Med J*. 2006 Jan-Feb;29(1):107-13.
25. Arya S, Nair D, Harish Chellani H, Deb M, Hasan AS, Gaurav J, et al. Molecular evidence suggestive of intrauterine transmission of *Neisseria meningitidis* serogroup A from mother to infant. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;2(1):45-50.
26. Welsch JA, Granoff D. Immunity to *Neisseria meningitidis* group B in adults despite lack of serum bactericidal antibody. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(12):1596-602.
27. Hodeib S, Herberg JA, Levin M, Sancho-Shimizu V. Human genetics of meningococcal infections. *Hum Genet* 139, 961-980 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02128-4>
28. Haralambous E, Weiss HA, Radalowicz A, Hibberd ML, Booy R, Levin M. Sibling familial risk ratio of meningococcal disease in UK Caucasians. *Epidemiol Infect*. 2003;130(3):413-8.
29. Kremer PHC, Lees JA, Ferwerda B, van de Ende A, Brouwer MC, Bentley SD, et al. Genetic Variation in *Neisseria meningitidis* Does Not Influence Disease Severity in Meningococcal Meningitis. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7:594769.
30. Joram N, Lopez E, Texereau J, Mira JP. Polymorphismes génétiques et infections [Genetic polymorphisms and infections]. *Med Mal Infect*. 2006;36(6):314-21.
31. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, Pizza M, Beebeejaun K, Lucidarme J, et al. Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent *Neisseria meningitidis* W Strain, England. *Emerg Infect Dis*. 2016. 22 (2):309-11.
32. Guedes S, Bricout H, Langevin E, Tong S, Bertrand-Gerentes I. Epidemiology of invasive meningococcal disease and sequelae in the United Kingdom during the period 2008 to 2017 - a secondary database analysis. *BMC Public Health*. 2022;22(1):521.
33. Rodrigues FMP, Marlow R, Simões MJ, Danon L, Ladhani S, Finn A. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA*. 2020; 324(21):2187-2194.