

УДК 616.831.9-002.3:616-022.7

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ,
ДИАГНОСТИКИ, ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ
ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

**Таджиева Нигора Убайдуллаевна, Раббимова Нодира Таштемировна,
Матякубова Феруза Эгамовна, Бахриева Зебунисо Джалолиддиновна**
Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд,
Узбекистан

**MODERN ASPECTS OF ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS,
VACCINE PREVENTION OF PNEUMOCOCCAL INFECTION**

Tajieva Nigora Ubaydullaevna, Rabbimova Nodira Tashtemirovna, Matyakubova
Feruzha Egamovna, Bakhrieva Zebuniso Jaloliddinovna
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

**PNEVMOKOKK INFEKTSIYASINING ETIOLOGIYA, EPIDEMIOLOGIYA,
DIAGNOSTIKA, VAKSINAPROFILAKTİKASINING ZAMONAVIY
JIHATLARI**

Tajieva Nigora Ubaydullaevna, Rabbimova Nodira Tashtemirovna, Matyakubova
Feruzha Egamovna, Baxrieva Zebuniso Jaloliddinovna
Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston

Rezume. *The causative agent of pneumococcal infections, Streptococcus pneumoniae, was discovered more than 100 years ago, and to this day this pathogen is a significant cause of morbidity and mortality worldwide. Conducted studies to determine the role of S. pneumoniae in purulent meningitis, community-acquired pneumonia and acute otitis media in children in various clinics in Tashkent showed that pneumococcus plays a significant etiological role in the development of these diseases, being the etiological agent of purulent meningitis in 51.4% of cases, community-acquired pneumonia in 55.5% of cases and acute otitis media in children in 25.3% of cases [4, 5, 6, 7]. The data obtained in the course of research on the genetic structure and mechanisms of variability of S. pneumoniae are of great scientific and practical value, especially in making evidence-based preventive decisions to reduce the risk of developing resistant strains.*

Keywords: *pneumococcus, pneumococcal disease, burden*

Rezume. *Pnevmonokk infeksiyalarining qo'zg'atuvchisi Streptococcus pneumoniae 100 yildan ko'proq vaqt oldin kashf etilgan va hozirgi kunga qadar bu patogen butun dunyo bo'ylab kasallanish va o'limning muhim sababidir. Toshkent shahridagi turli klinikalarda bolalarda yiringli meningit, jamiyatdan kelib chiqqan pnevmoniya va o't*

kir o'rtta otitlarda *S. pneumoniae* ning rolini aniqlash maqsadida olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, pnevmokokklar yiringli meningitning etiologik qo'zg'atuvchisi bo'lib, ushbu kasalliklarning rivojlanishida muhim etiologik rol o'ynaydi. 51,4% hollarda meningit, 55,5% hollarda jamiyatdan kelib chiqqan pnevmoniya va 25,3% hollarda bolalarda o'tkir otit mediasi [4, 5, 6, 7]. *S. pneumoniae* ning genetik tuzilishi va o'zgaruvchanlik mexanizmlarini o'rganish jarayonida olingan ma'lumotlar, ayniqsa, c hidamli shtammlarning paydo bo'lish xavfini kamaytirish bo'yicha dalillarga asoslangan profilaktik qarorlar qabul qilishda katta ilmiy va amaliy ahamiyatga ega.

Kalit so'zlar: pnevmokokk, pnevmokokk kasalligi, yuk

Возбудитель пневмококковых инфекций - *Streptococcus pneumoniae* был открыт более 100 лет назад, и по сей день этот возбудитель является значимой причиной заболеваемости и смертности во всем мире. *S. pneumoniae* является наиболее частой причиной ряда не инвазивных заболеваний (бактериального синусита, отитов среднего уха, внебольничных пневмоний (не тяжелые формы) и инвазивных заболеваний (бактериемия, менингит, тяжелые формы внебольничных пневмоний). По данным литературы, в США *S. pneumoniae* ответственна за 500 000 случаев пневмонии, 50 000 случаев бактериемии (60-87 % которой ассоциирована с пневмонией, 3000 случаев менингита, а также 40 000 случаев ежегодных смертей [1, 20, 21].

Проведенные исследования по определению роли *S. pneumoniae* при гнойных менингитах, внебольничных пневмониях и остром среднем отите у детей в различных клиниках г. Ташкента показали, что пневмококк играет значительную этиологическую роль в развитии этих заболеваний, являясь этиологическим агентом гнойного менингита в 51,4% случаях, внебольничной пневмонии в 55,5% случаях и острого среднего отита у детей в 25,3% случаях [4, 5, 6, 7].

S. pneumoniae часто выделяется у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ), представленных воспалением легких или обострениями хронического бронхита [3]. *S. pneumoniae* так же является причиной в 50% случаев госпитализации внебольничной и внутрибольничной пневмонии, 20% всех случаев пневмококковой пневмонии до 50% у пожилых и издержками на стационарную медицинскую помощь приблизительно 2 млрд. долларов США ежегодно. Внебольничная пневмония одна из 6 лидирующих причин смерти и наиболее частая причина смерти от инфекционных болезней в США [2, 23].

Многочисленные исследования различных свойств пневмококка за последние годы привели к накоплению достаточных знаний о структуре пневмококков. Одним из таких достижений является изучение распространенности и медицинского значения серотипов *S. pneumoniae*. Установлено, что все штаммы *S. pneumoniae* имеют полисахаридную капсулу, с

помощью которой пневмококки подразделяют на различные серотипы. На сегодняшний день идентифицировано 94 серотипов *S. pneumoniae* [1, 14]. Некоторые серотипы, которые обладают типовыми и межтиповыми детерминантами, объединены в более 50 серогрупп 1 [14].

Исследованиями показано, что лишь 20 серотипов вызывают более чем 80% инвазивных форм пневмококковой инфекции по всему земному шару [1, 2, 3]. Преобладающими серотипами вызывающими инвазивные пневмококковые заболевания повсеместно являются 14, 4, 1, 6A, 6B, 3, 8, 7F, 23F, 18C, 19F и 9V серотипы. У детей раннего возраста количество серотипов вызывающих заболевание меньше и основными возбудителями являются серотипы 6, 14, 18, 19 и 23F [2, 53, 81, 89]. Серотипы 3, 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F и 23F являются возбудителями острого среднего отита, причем в независимости от географического региона [1, 2]. Но имеются случаи, когда при остром среднем отите определялись серотипы 1, 5 и 7F [1, 18]. Распределение серотипов имеет свои особенности в зависимости от географических регионов.

Обобщение изложенных выше данных о серотипах пневмококка, свидетельствует, о том, что эффективность используемых вакцин против пневмококковой инфекции зависит от распространенности серотипов пневмококков, циркулирующих в различных странах и географических регионах. В связи с этим, требуется проведение постоянного регионального мониторинга распространенности различных серотипов пневмококка, что позволит оценивать эффективность проводимой вакцинации и проводить эпидемиологический надзор за пневмококковой инфекцией.

Рост антимикробной резистентности микроорганизмов является актуальной проблемой медицинской науки и фармакотерапии. Механизм развития антибиотикоустойчивости пневмококков делится на контролируемые хромосомными и внехромосомными факторами наследственности. К хромосомным механизмам относится устойчивость к β -лактамам [1, 2, 3, 19].

Следует отметить, что распространенность устойчивых к антибиотикам штаммов пневмококка является фактором, обуславливающим выбор антибактериальной терапии. При этом отмечается и повышение числа инфекций, вызванных антибиотикоустойчивыми штаммами, которые чаще всего являются следствием приобретения циркулирующих в данном географическом регионе резистентных штаммов [5, 12].

Изучение микробиологических свойств пневмококка, циркуляции серотипов и механизмов формирования устойчивости к антибактериальным препаратам предопределяет дальнейшие направления в изучении пневмококковых инфекций для исследования эволюционно-генетических особенностей популяции *S. pneumoniae*, что является чрезвычайно актуальным в плане изучения риска

формирования эпидемического варианта, и обеспечивает, в свою очередь, рациональную организацию противоэпидемических мероприятий в отношении пневмококковых инфекций.

скупенности - в казармах, тюрьмах, приютах для бездомных [2, 4].

Многочисленные исследования показывают, что основными факторами риска заболевания в случае заражения, при пневмококковой инфекции являются дети моложе 5 лет и взрослые старше 65 лет, наличие соматической патологии, к которой относят хронические заболевания (сердечная недостаточность, кардиомиопатия, хронический бронхит, эмфизема легких, цирроз печени, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность), иммунологические нарушения (длительное применение кортикостероидов или цитостатиков, функциональная или анатомическая аспления), врожденная гипо- или аглобулинемия, гемобластозы, ВИЧ инфекция, а также фактором риска служит пребывание в закрытом коллективе [1, 2, 4].

Заболеваемость пневмококковыми инфекциями среди детей практически в 10 раз чаще по сравнению с взрослыми, что объясняется относительной дисфункцией иммунной системы, характерную для детей младше 2 лет. Авторы отмечают, что это объясняется прежде всего анатомическими особенностями детского возраста (например строение евстахиевой трубы), несовершенством гуморального звена иммунитета (неспособность выработки антител к полисахаридным антигенам капсулы, что связано с нарушениями выработки IgG, составляющего значительную часть капсулоспецифических IgG) и частыми вирусными заболеваниями, что может являться триггерным фактором по развитию заболеваемости. Все это и объясняет тот факт, что к 5 годам, большинство детей по меньшей мере один эпизод пневмококкового отита в анамнезе [18].

Неблагоприятные факторы, нарушающие устойчивость организма (острые респираторные заболевания, грипп, переохлаждение, стресс, нарушение защитных дренирующих механизмов - кашлевого толчка, мукоцилиарного клиренса и т.д.), способствуют проникновению пневмококка в дистальные отделы респираторного тракта, придаточные пазухи носа, среднее ухо, вызывая, таким образом, местные (неинвазивные) формы пневмококковой инфекции (синусит, конъюнктивит, отит, бронхит, внебольничную пневмонию (ВП)). Из первичного очага возбудитель может проникать в исходно стерильные среды организма (плевральную полость, перикард, оболочки вещества головного мозга, суставную жидкость и т.д.) и вызывать инвазивные формы пневмококковой инфекции (ИПИ) - пневмония с бактериемией, менингит, перитонит, артрит, эндокардит, сепсис, генерализованные поражения. ИПИ характеризуются тяжелым течением и потенциально высокой летальностью [13].

Клинические проявления пневмококковой инфекции очень разнообразны - от легких неинвазивных (мукозальных) форм до тяжелых инвазивных заболеваний с развитием гнойного менингита, бактериемии и пневмококкового сепсиса.

В настоящее время диагностика пневмококковых инфекций проводится с использованием эпидемиологических, общеклинических и лабораторных исследований. В свою очередь лабораторные исследования подразделяются на общеклинические и специфические методы исследования.

Методы лабораторной диагностики, рекомендуемые при пневмококковых заболеваниях с преимущественным поражением дыхательных путей включают бактериологический метод, молекулярно-генетический метод (ПЦР), реакция латекс-агглютинации, гематологический метод.

Своевременная и адекватная антибактериальная терапия является решающим фактором эффективности лечения различных форм пневмококковых инфекций. Так, например при пневмонии, из-за трудностей определения этиологического фактора, требуется суждение о наиболее вероятном возбудителе, основанное на очевидной клинической симптоматике при учете возраста больного, времени и месте развития заболевания. Нужно отметить, что отсутствие утвержденных современных протоколов по лечению пневмонии у детей может привести к не рациональному использованию антибактериальных препаратов и росту резистентности основных возбудителей внебольничной пневмонии.

Важнейшим направлением общей профилактики первичных пневмококковых пневмоний является адекватное лечение острых респираторных инфекций, ведение здорового образа жизни и адекватная тактика реабилитации посттравматических состояний и отравлений. Из числа других перспективных направлений профилактики следует выделить санацию носоглоточного носительства пневмококков с помощью литических ферментов бактериофагов *S. pneumoniae*. Такие бактериофаг-ассоциированные ферменты лизировали 15 наиболее распространенных серотипов пневмококков, включая штаммы, устойчивые к пенициллину, но не оказывали неблагоприятного воздействия на нормофлору ротоглотки [1, 6].

Выявление больных с пневмококковыми заболеваниями и бактерионосителей осуществляют врачи всех специальностей. Санация осуществляется путем проведения общих мероприятий, направленных на укрепление организма. С целью профилактики реализации воздушно-капельной передачи возбудителя в организованных коллективах детей и взрослых проводят санитарно-гигиенические мероприятия: уменьшение численности коллектива, его скученности, общие санитарные мероприятия, но главное значение имеет

специфическая вакцинопрофилактика.

Госпитализация больного пневмококковой инфекцией осуществляется по клиническим показаниям. Больные с клиникой менингита или сепсиса должны быть немедленно госпитализированы в инфекционный стационар или специализированные отделения и боксы для назначения адекватного лечения и определения этиологии инфекционного агента, вызвавшего заболевание. Больные с пневмонией, воспалением придаточных пазух, острым отитом и другими клиническими формами с возможной пневмококковой этиологией заболевания госпитализируются в зависимости от тяжести состояния. Эпидемиологическое расследование в очаге пневмококковой инфекции направлено на выявление источников возбудителя инфекции и определение круга лиц, подвергшихся риску заражения.

Лицам, отнесенным к группам риска (дети моложе 5 лет и взрослые старше 65 лет, а также пациенты с врожденными и приобретенными иммунодефицитами (включая ВИЧ-инфекцию); пациенты с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек; лица, страдающие ликвореей), рекомендуется проведение профилактических прививок. Детям и взрослым рекомендуется вакцинация пневмококковыми вакцинами в соответствии с инструкцией по их применению. В детских дошкольных учреждениях и домах ребенка в группах, включающих детей моложе 5 лет, в течение десяти дней с момента изоляции больного пневмококковой инфекцией не рекомендуется прием новых или временно отсутствовавших детей, а также перевод детей и персонала в другие группы. В очаге организуются дезинфекционные мероприятия, как и при других острых бактериальных респираторных инфекциях.

Профилактика пневмококковых инфекций, с позиции ВОЗ, сводится к тому, что вакцинация является единственной эффективной мерой в борьбе с пневмококковыми заболеваниями [16, 17, 22]. Потребность в антипневмококковых вакцинах стала особенно заметной в последние годы, на фоне быстрого распространения среди пневмококков антибактериальной резистентности. Эффективная антипневмококковая вакцинация может обеспечить снижение потребления антибиотиков за счет снижения заболеваемости.

В качестве специфической профилактики пневмококковой инфекции уже более 30 лет используются вакцины. В настоящее время на рынке имеются два типа пневмококковых вакцин: 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ-23), которая доступна с 1980 года, и пневмококковые конъюгированные вакцины, доступные на рынке с 2009 года: 10-валентная (ПКВ-10) и 13-валентная (ПКВ-13). 7-валентная конъюгированная вакцина

(ПКВ-7) постепенно исчезает с рынка [16, 22].

Пневмококковые полисахаридные вакцины ассоциируются со слабой иммуногенностью или ее отсутствием у детей в возрасте младше 2 лет, необходимой для индуцирования иммунной памяти в ответ на ревакцинацию. Определение «пневмококковая конъюгированная вакцина» применяется для вакцин, основанных на химическом соединении полисахаридов *S.pneumoniae* с носителем иммуногенного протеина. Это усиливает ответ в виде антител и индуцирует иммунную память [22].

Вакцина ПКВ-13 содержит полисахаридные капсулярные антигены пневмококковых серотипов 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F, конъюгированных с нетоксичным дифтерийным белком-носителем CRM 197 (CRM – материал с перекрестной реактивностью). Доза ПКВ-13 (0,5 мл) содержит приблизительно 2 мкг полисахарида каждого из 12 серотипов и приблизительно 4 мкг полисахарида серотипа 6В. Вакцина содержит в качестве адьюванта фосфат алюминия. Вакцина ПКВ13 имеется в виде однодозовых флаконов и однодозового шприца-тюбика, который не содержит латекса [10, 13].

ПКВ-13 – не содержит консерванта, хранение рекомендуется при температуре 2-8°С, и они не должны подвергаться замораживанию и лицензированы для активной иммунизации с целью профилактики инвазивной инфекции, пневмонии и острого среднего отита, вызываемых соответствующими вакцинными серотипами *S.pneumoniae* среди детей в возрасте от 2 месяцев до 5 лет. Вакцина ПКВ-13 лицензирована для профилактики пневмококковой инфекции среди лиц в возрасте старше 50 лет [13, 22].

В 2006-2007 гг. все страны Западной Европы, Канада перешли от иммунизации групп риска к вакцинации всех детей первых двух лет жизни против пневмококковой инфекции. В Национальный календарь профилактических прививок Республики Узбекистан вакцинация против пневмококковой инфекции внедрена в ноябре 2015 года [11].

Предварительные данные показывают, что после внедрения ПКВ13 в Национальную программу иммунизации, в Узбекистане отмечено значительное уменьшение случаев госпитализации по поводу внебольничной пневмонии. Также, отмечено уменьшение случаев госпитализации по поводу внебольничной пневмонии, причем у детей младше 2 лет зафиксировано снижение случаев рентген подтвержденной внебольничной пневмонии предположительно бактериального генеза на 25,9%. Важно отметить, что значительное снижение (на 29,2%) отмечено также в отношении пневмоний с осложнениями и эмпиемой плевры. Популяционное исследование после вакцинации ПКВ13 в нескольких регионах Узбекистана показало снижение частоты пневмонии у детей младше 2

лет как в стационарах, так и в амбулаториях [4].

Сравнительная оценка случаев госпитализаций больных с пневмококковым менингитом в инфекционные больницы г. Ташкента и г. Самарканда за 2015 – 2016 годы, показала снижение случаев госпитализаций в 2016 году до 9,7% по сравнению с до прививочным 2015 годом (25% случаев).

Первые результаты по исследованию популяционного влияния ПКВ13 на назофарингеальное носительство *S. pneumoniae* показало, что носительство статистически значимо уменьшается в 2016 году (25,1%) по сравнению с 2014 и 2015 годами (34,6% и 40,3% соответственно) [4].

Исследование по носительству пневмококков у детей с острым средним отитом, показало, что общее носительство пневмококков, носительство дополнительных серотипов, присутствующих в ПКВ13, оказалось значительно меньше у детей, вакцинированных 13-валентной вакциной по сравнению с непривитыми детьми.

Благодаря этим данным можно демонстрировать возможность управления эпидемическим процессом при пневмококковых инфекциях средствами иммунопрофилактики, однако серотипы, вызывающие инвазивные пневмококковые заболевания, постоянно меняются с течением времени и от страны к стране. Это может обуславливать подъем заболеваемости серотипами, не входящими в состав вакцины («эффект замещения»), и, в свою очередь, ставит перед научным миром новую задачу по расширению количества серотипов, входящих в состав вакцины. Американские исследователи свидетельствуют о том, что колонизированные дыхательные пути детей являются резервуаром, в котором осуществляется эволюция возбудителя, приводящая к изменению его резистентности и инвазивных свойств [16].

Таким образом, полученные в ходе исследований данные о генетической структуре и механизмах изменчивости *S. pneumoniae* имеют огромную научно-практическую ценность, особенно в принятии научно обоснованных профилактических решений для уменьшения риска формирования устойчивых штаммов. В результате многолетней работы Министерства здравоохранения РУз пневмококковая вакцинация включена Национальный календарь профилактических прививок РУз с 2015 года. Выбор вакцины проводился в зависимости от наличия серотипов в вакцине в сравнении с серотипами, преобладающими среди местных целевых групп населения. Пневмококковая инфекция, являясь причиной большого числа тяжелых случаев пневмоний, менингитов, острого среднего отита как среди детей, так и среди взрослых. Высоким является экономическое бремя от госпитализации детей с пневмококковыми заболеваниями, а при существующей системе вакцинации, вакцинация против пневмококковой инфекции будет экономически

рентабельной. Специфическая профилактика пневмококковой инфекции позволит снизить смертность и заболеваемость пневмококковыми заболеваниями в Узбекистане, в частности менингитами, пневмонией и острым средним отитом у детей и уменьшит темпы роста антибиотикорезистентности.

Литература

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., Чучалин А.Г. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации союза педиатров России. М., 2015, 24 с.

2. Брико Н.И., Батыршина Л.Р., Брико А.Н. Оценка прогностической эпидемиологической и экономической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у мужчин трудоспособного возраста с различными хроническими заболеваниями // Журн.микробиол. – 2018. - № 1 - С. 17-23.

3. Т. А. Даминов, Л. Н. Туйчиев, Н. У. Таджиева, Н. Х. Отамуратова // Эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции в Узбекистане: предварительная оценка и прогноз. Детские инфекции.-2018. – 17 (4). – С.34-37. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-4-34-37>

4. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У. Эпидемиологический надзор за пневмококковыми менингитами у детей в Узбекистане // Эпидемиология и вакцинопрофилактика - 2014. - №2(75). - С. 21-26.

5. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У. Назофарингеальное носительство *Streptococcus pneumoniae* у детей. Материалы IV конгресса Евразийского общества по инфекционным болезням. // Журнал инфектологии (приложение). – Санкт-Петербург. - 2016. - Том 8, №2. - С. 38.

6. Игнатова Г.Л. и др. Экономическая оценка вакцинопрофилактики больных ХОБЛ и ишемической болезнью сердца // Пульмонология. – 2015. - 25 (3). – С. 312–319.

7. Ильина С.В., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Вакцинация для всех: простые ответы на непростые вопросы: рук. для врачей / Союз педиатров России. – М.: Педиатр, 2016 – 204 с.

8. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний в Республике Узбекистан. СанПиН № 0239-07. Дополнение №3. (издание официальное), Ташкент. - 2015. - 24 с.

9. Овчинников Ю.В., Зайцев А.А., с соавт. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия. //Военно-медицинский журнал. – 2016. - №3. – С. 4-14.

10. Balicer R., Zarka S., Levine H., et al. Control of *Streptococcus pneumoniae* serotype 5 epidemic of severe pneumonia among young army recruits by

mass antibiotic treatment and vaccination. // *Vaccine*. – 2010. - 28(34). – P. 5591-6. doi: 10.1016 /j.vaccine. 2010.06.031.

11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015: 64(34):944-947 (Erratum Notice: CDC. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2015. - 64(42). – C. 1204.

12. Lemay JA, Ricketson LJ, Zwicker L, Kellner JD. Homelessness in Adults with Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in Calgary, Canada. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019 Aug 16;16:16.

13. McKee G, Choi A, Madill C, Marriott J, Kibsey P, Hoyano D. Outbreak of invasive *Streptococcus pneumoniae* among an inner-city population in Victoria, British Columbia, 2016-2017. *Can Commun Dis Rep*. 2018 Dec 6;44(12):317-22

14. World Health Organization. Immunization standards. National regulatory authorities. http://www.who.int/immunization_standards/national_regulatory_authorities/role/en/ (Last accessed September 2016).

15. Zivich PN, Grabenstein JD, Becker-Dreps SI, Weber DJ. *Streptococcus pneumoniae* outbreaks and implications for transmission and control: a systematic review. *Pneumonia*. 2018;10:11.