

# Клинический случай зоонозной инфекции, вызванной *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*, у ребенка 9 лет

К.П. Яблонская<sup>1</sup>, Е.С. Кешишян<sup>1,2</sup>, Д.А. Елагин<sup>1</sup>, М.А. Климкова<sup>3</sup>, А.В. Дегтярева<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>АО «Ильинская больница», Московская область, Россия;

<sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ООО «Бион», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

## A clinical case of *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum* infection in a 9-year-old child

K.P. Yablonskaya<sup>1</sup>, E.S. Keshishyan<sup>1,2</sup>, D.A. Yelagin<sup>1</sup>, M.A. Klimkova<sup>3</sup>, A.V. Degtyareva<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Ilyinskaya hospital, Moscow region, Russia;

<sup>2</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>LLC Bion, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

*Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*, который относится к зоонозам, может быть причиной серьезной заболеваемости среди людей с иммуносупрессивными состояниями. Первый случай инфекции у человека описан в 2007 г. Представлен случай инфекции у ребенка 9 лет после трансплантации печени в анамнезе, находившегося на постоянной иммуносупрессивной терапии таクロимусом, который был госпитализирован в стационар в связи с лихорадкой. При обследовании выявлено повышение уровня маркеров системной воспалительной реакции, маркеров холестаза и синдрома цитолиза, что свидетельствовало о течении холангита. Дифференциальный диагноз проводился с реакцией отторжения трансплантата. В культурах крови пациента был идентифицирован *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*, что позволило поставить диагноз генерализованной зоонозной инфекции (ребенок часто контактировал с лошадьми) с возможным очагом в желчных протоках, что потребовало антибактериальной терапии в сочетании с кратковременной, в течение 1 дня, отменой и затем более низкой дозой иммуносупрессивной терапии (временная корректировка дозировки таクロимуса). На фоне лечения отмечались купирование клинико-лабораторных признаков инфекционного процесса и нормализация функционального состояния трансплантата печени. Терапия была завершена после получения отрицательных результатов анализов крови на стерильность. Этот случай подтверждает, что *S. equi* subsp. *ruminatorum* может вызывать заболевания человека. Мы подчеркиваем полезность молекулярно-биологических тестов и масс-спектрометрии MALDI-TOF, которые следует проводить у пациентов с инфекциями, вызванными стрептококками группы С.

**Ключевые слова:** дети, клинический случай, *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*, иммуносупрессивная терапия, состояние после трансплантации печени, MALDI-TOF.

**Для цитирования:** Яблонская К.П., Кешишян Е.С., Елагин Д.А., Климкова М.А., Дегтярева А.В. Клинический случай зоонозной инфекции, вызванной *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*, у ребенка 9 лет. РОС ВЕСТН ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ 2022; 67:(2): 127–131. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-127-131

*Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum* is a zoonotic disease that can cause serious morbidity in immunocompromised people. The first case of infection in human was described in 2007. We describe a case of infection in a 9-year-old child with a history of liver transplantation, who was hospitalized for differential diagnosis of high fever on continuous immunosuppressive therapy with Tacrolimus. The examination revealed an increase in the level of systemic inflammatory response markers, cholestasis and cytolytic syndrome markers, which indicated cholangitis. Acute graft rejection was excluded. *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum* was identified in the patient's blood cultures, which made it possible to diagnose a generalized zoonotic infection (the child was often in contact with horses) with a possible focus in the bile ducts, which required antibiotic therapy in combination with short-term, within 1 day, withdrawal and then a lower dose of immunosuppressive therapy (temporary adjustment of tacrolimus dosage). During the treatment, clinical and laboratory signs of the infectious process improved, and the functional state of the liver graft normalized. Therapy was stopped after negative blood cultures were obtained. This case confirms that *S. equi* subsp. *ruminatorum* can cause human disease. We emphasize the utility of molecular biological tests and MALDI-TOF mass spectrometry to be performed in patients with infections caused by group C streptococci.

**Key words:** Children, clinical case, *S. equi* subsp. *ruminatorum*, immunosuppressive treatment, condition after liver transplantation, MALDI-TOF.

**For citation:** Yablonskaya K.P., Keshishyan E.S., Elagin D.A., Klimkova M.A., Degtyareva A.V. A clinical case of *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum* infection in a 9-year-old child. ROS VESTN PERINATOLOGIYI PEDIATRII 2022; 67:(2): 127–131 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-127-131

**В** настоящее время информированность педиатров и даже инфекционистов о зоонозных инфекциях у детей относительно невысока. Это связано с редкостью подобных заболеваний, особенно в регионах с преимущественно городским населением

[1]. При этом зоонозы могут быть причиной серьезной заболеваемости среди людей с иммуносупрессией [2], у которых помимо всего отмечены редко встречающиеся возбудители, которые малоизвестны, вероятно, в силу технической трудности идентифи-

кации и отсутствия настороженности лабораторий в отношении целесообразности исследования материалы на эти возбудители. Один из них — *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*. В литературе описаны три клинических случая заболеваний, связанных с данным возбудителем, два из которых отмечены у иммунонекомпетентных взрослых [3–5]. Описываемый нами случай зафиксирован у ребенка с иммуносупрессией в связи с перенесенной ранее трансплантацией печени.

**Клинический случай.** Пациент М., девочка, возраст 9 лет. Из анамнеза известно, что в возрасте 8 мес ребенку была выполнена родственная трансплантация печени в связи с билиарным циррозом в исходе атрезии желчевыводящих путей. С этого времени девочка постоянно получала иммуносупрессивную терапию препаратом таクロимус, находилась под динамическим наблюдением трансплантологов и педиатра. За время наблюдения до настоящего эпизода состояние оставалось стабильным. Редко болела респираторными заболеваниями. Вела обычный образ жизни. Занималась конным спортом, общалась с лошадьми, пони в конюшне.

За 4 дня до поступления в стационар у пациентки повысилась температура тела до 39–40 °C, появилась вялость. На фоне проводимой на дому симптоматической терапии общее состояние ребенка продолжило ухудшаться, интервалы между эпизодами гипертермии на фоне применения нестероидных противовоспалительных средств стали короче (менее 4 ч), что и привело к обращению в наш стационар.

Ребенок был госпитализирован в тяжелом состоянии с клинической картиной выраженной интоксикации — лихорадка до 39–40 °C, слабость, снижение аппетита, тахипноэ до 40 в минуту, тахикардия до 120 в минуту. Кожные покровы и склеры субиктеричные, чистые от сыпи. На коже по задней

поверхности грудной клетки ссадина под корочкой без признаков воспаления. Лимфатические узлы не увеличены. Границы сердца не расширены, аускультативно тоны ясные, ритмичные. Дыхание через нос умеренно затруднено, видимого отделяемого не было. Аускультативно дыхание симметрично проводилось во все отделы, хрипы не выслушивались. Кашля не было. Живот был увеличен в объеме, мягкий, безболезненный. Печень пальпировалась в эпигастральной области (норма после родственной трансплантации печени), пальпация безболезненная. Селезенка +4 см. Дополнительный осмотр отоларинголога не выявил патологии. Дозировка таクロимуса на момент поступления составляла 1 мг/сут.

Сразу при поступлении необходимо было срочно провести дифференциальный диагноз с учетом наличия иммуносупрессивного состояния ребенка, между отторжением трансплантата, развитием вторичной оппортунистической инфекции на этом фоне — цитомегаловирусная, герпетическая инфекция, повторная реактивация вируса Эпштейна–Барр, возможный риск развития аутоиммунного процесса, связанного с коронавирусной инфекцией. Дифференциальный диагноз проводился также с бактериальным холангитом либо с бактериальной инфекцией другой локализации. В зависимости от диагноза терапия могла бы носить различный характер.

При поступлении в течение первых 5 ч было проведено лабораторное и инструментальное обследование. По данным анализов крови отмечались воспалительные изменения в виде лейкоцитоза 14,95·10<sup>9</sup>/л, нейтрофилеза 77,9%, увеличения уровня С-реактивного белка до 103,5 мг/л, прокальцитонина до 4,89 нг/мл. Общий анализ мочи — без патологических изменений. В биохимическом анализе крови выявлены следующие изменения: аланинаминотрансфераза 120 ед/л (норма до 45 ед/л), аспартатаминотрансфераза — 68 ед/л (норма до 45), общий билирубин — 85,5 мкмоль/л (норма до 13,7 мкмоль/л), прямая фракция билирубина — 54,5 мкмоль/л (норма до 3,4 мкмоль/л), гамма-глютамилтранспептидаза 166 ед/л (норма до 22), щелочная фосфатаза — 480 ед/л (норма до 325 ед/л). Уровни глюкозы, электролитов, протромбина, международного нормализованного отношения, холестерина, электролитов, креатинина, мочевины были в пределах возрастной нормы. Исследование иммуноглобулинов к вирусам герпеса, Эпштейн — Барр, цитомегаловирусу, а также к ДНК данных вирусов в крови методом полимеразной цепной реакции позволили исключить значимый острый инфекционный процесс.

По рентгеновским исследованиям легких и грудной клетки была исключена пневмония. Данные электрокардиографии и эхокардиографии были в норме, что позволило исключить эндомиокардит. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены неспецифические изменения

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Яблонская Ксения Петровна — педиатр Ильинской больницы, ORCID: 0000–0003–0008–4219

e-mail: k.yablonskaya@ihospital.ru

Елагин Денис Александрович — педиатр Ильинской больницы,

ORCID: 0000–0002–9383–2492

143421 Московская область, г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2

Кешишин Елена Соломоновна — д.м.н., проф., глав. педиатр Ильинской больницы, рук. Центра коррекции развития детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–6268–7782

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Климкова Марина Анатольевна — зав. лабораторией ООО «Бион», врач-бактериолог, ORCID: 0000–0002–6677–4557

127106 Москва, Гостиничный проезд, д. 4 А, стр. 1

Дегтярева Анна Владимировна — д.м.н., проф., зав. отделом педиатрии института неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; проф. кафедры неонатологии Института здоровья детей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000–0003–0822–751X

117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

в виде небольшого повышения эхогенности паренхимы печени и усиления сосудистого рисунка. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены, размеры селезенки были увеличены без признаков портальной гипертензии. Другой патологии в брюшной полости не выявлено. Полученные нами результаты обследования свидетельствовали в большей мере об инфекционном генезе холангита, с целью уточнения которого было проведено микробиологическое исследование.

Образцы крови для бактериологического исследования (посева) были взяты при поступлении, до начала антибактериальной терапии, в 2 флакона FAN® Plus со средой и адсорбентами для выделения микроорганизмов из крови и стерильных биологических жидкостей (аэробный флакон BacT/ALERT FA Plus Apt. 410851 LOT 0004056804, срок годности 11.12.2021, и анаэробный флакон BacT/ALERT FN Plus Apt. 410852 LOT 0004056880, срок годности 08.01.2022). Исследование проводилось на автоматическом бактериологическом анализаторе крови BacT/ALERT 3D-60 фирмы «Биомерье».

Эмпирическая антибиотикотерапия препаратом широкого спектра (цефазидим 2 г/сут) была начата в течение 3 ч после поступления пациентки, как только мы получили первые данные, указывающие на наличие бактериальной инфекции (повышение уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, СОЭ, нейтрофилез и др.). После инкубации посевов в BacT/ALERT 3D через 48 ч был получен сигнал о положительном росте в аэробном и анаэробном флаконах. Флаконы с кровью были удалены из анализатора и началось дальнейшее исследование биоматериала (кровь). Проведена микроскопия (бактериоскопия) из двух флаконов, окраска материала по Граму. В 2 флаконах обнаружен рост грамположительных кокков цепочками, не образующими спор, что дало предположение о стрептококковой инфекции.

Учитывая иммунный статус пациента, ограниченную природную активность цефазидима против бактерий *Streptococcus* spp., антибактериальную терапию расширили гликопептидным антибиотиком (ванкомицин 40 мг/кг/сут), с активностью в отношении грамположительных кокков в соответствии с международными рекомендациями по лечению сепсиса у детей [6]. Принимая во внимание наличие у ребенка клинико-лабораторных признаков инфекционного процесса, а также повышение уровня таクロимуса в крови, препарат был отменен в течение 24 ч и далее возобновлен прием в более низкой дозе под контролем его уровня в крови. На фоне терапии отмечалась положительная динамика в состоянии и самочувствии девочки — купировалась гипертермия, появилась активность и несколько улучшился аппетит.

При дальнейшем бактериологическом исследовании из двух флаконов в стерильных условиях был

произведен высеv на диагностические питательные среды: Columbia Blood Agar Base (фирмы OXOID CM0331T с 5% добавкой бараньи эритроциты, Chocolate Agar Base (M103) с Vitamino Growth Supplement FD025 и Haemoglobin Powder Solution фирмы Himedia FD 022, Mannitol Salt Agar OXOID REF. CM 0085, Bile Esculin Agar ISO CAT.1031. Питательные агары с посевами прошли инкубацию в термостате при температуре 35–37 °C в течение 24 ч. Через 24 ч после посева на питательных агарах Columbia Blood Agar Base и Chocolate Agar Base получен рост бета-гемолитических колоний грамположительных кокков, колонии от 0,5 до 1 мм, слизистые, круглые, блестящие, с отсутствием пигмента, отрицательные к каталазе. На Mannitol Salt Agar рост отсутствовал в течение всего исследования. На Bile Esculin Agar был едва заметный следовой рост через 48 ч.

Последующее исследование проводилось с использованием теста Rapid latex agglutination slide test for the grouping of *Streptococci*. Microgen Strep Ref M47 C. Агглютинация +/– прошла лишь с группой С и D по Лансфилду. Полученная культура идентифицировалась на VITEK MS MALDI-TOF фирмы bioMerieux (США) выделена культура *Streptococcus equi* spp. *ruminatorum*, чувствительная к бета-лактамным антибиотикам, макролидам, фторхинолонам, резистентна к ко-тримоксазолу. Тест на чувствительность к антибиотикам проводился на основании документов Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST) Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease — ESCMID), версия 10 [7].

Динамика клинической картины, проведенное обследование позволили установить диагноз острой бактериальной инфекции, септицемии, вызванной *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*. К 4-му дню лечения, кроме клинического улучшения, получена значительная нормализация лабораторных показателей: снижение уровня С-реактивного белка до 29,6 мг/л, прокальцитонина до 0,93 нг/мл, ферментов цитолиза и холестаза.

Девочка была выписана на 7-е сутки из стационара в удовлетворительном клиническом состоянии для амбулаторного долечивания в ожидании данных контрольного посева крови. Антибактериальная терапия была завершена после получения отрицательных результатов анализов крови на стерильность. После отмены антибактериальной терапии симптомы заболевания не возвращались. Функциональное состояние трансплантата печени постепенно нормализовалось, продолжена иммуносупрессивная терапия таクロимусом в дозе 1 мг/сут под наблюдением педиатра.

## Обсуждение

*Streptococcus equi* относится к пиогенной группе стрептококков — к группе С по классификации Лэнсфилда [3]. Он состоит из 3 подвидов зоонозных агентов, редко регистрируемых в качестве патогенов человека [3]: *S. equi* subsp. *equi*, *S. equi* subsp. *zooepidemicus* и *S. equi* subsp. *ruminatorum*. *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum* впервые выявлен в 2004 г. при мастите у мелких жвачных животных и впоследствии был выделен от зебр, пятнистых гиен и африканских диких собак в Танзании [3, 5, 8].

Первый случай заболевания человека *S. equi* subsp. *ruminatorum* зарегистрирован в 2007 г. [3]. В литературе в 2 случаях из 3 пациенты имели контакт с лошадьми. В нашем случае также имелся тесный общение ребенка с лошадьми: девочка занималась конным спортом, ухаживала за лошадьми. О возможном заболевании лошади нами были переданы сведения на конюшню.

Один из факторов риска развития инфекционных осложнений после трансплантации — пожизненное применение иммуносупрессии для предотвращения острого отторжения трансплантата [9]. Ингибитор кальциневрина таクロлимус, с его мощным подавляющим действием на адаптивный иммунитет является одним из основных средств против отторжения, используемых в настоящее время [10]. До 22% реципиентов органов могут столкнуться с развитием инфекционных осложнений в течение первых 5 лет после трансплантации, однако 69% таких эпизодов возникают в первый год после операции [11]. В то же время почти половина педиатрической популяции реципиентов трансплантата печени испытывают хотя бы один эпизод острого отторжения [12].

Вся сложность данного случая заключалась в том, что диагноз необходимо было поставить в максимально короткие сроки, так как необходимая терапия могла бы давать совершенно противоположенные эффекты. В случае отторжения трансплантата

связанные с ним воспалительные процессы требовали усиления иммуносупрессивной терапии и консультирования для дальнейшей тактики с хирургами-трансплантологами и перевода в соответствующий стационар. При ситуации бактериальной и/или вирусной инфекции без отторжения трансплантата необходимо было кратковременно отменить или снизить дозу иммуносупрессора и усилить антибактериальную терапию. В нашем наблюдении был диагностирован редкий вариант инфекции, что, по-видимому, обусловлено тесным контактом ребенка с источником инфекции и наличием иммунодефицитного состояния на фоне постоянной иммуносупрессивной терапии.

Эмпирическая антибиотикотерапия широкого спектра одним или большим числом препаратов должна быть назначена у подобных пациентов после оценки вероятности наличия резистентных возбудителей [6]. После уточнения возбудителя по результатам микробиологических исследований рекомендуется применение целенаправленной антимикробной терапии с учетом чувствительности [6]. Антибактериальная терапия симптоматических инфекций кровотока проводится не менее 7 дней [9]. Мониторинг концентрации таクロлимуса в крови пациента необходим для адекватной иммуносупрессивной терапии, что осуществлялось в нашем случае и позволило провести коррекцию лечения.

## Заключение

Приведенный случай подтверждает, что *S. equi* subsp. *ruminatorum* может вызвать заболевания у человека. Внимание к деталям эпидемиологического анамнеза и использование современных технологий, позволяющих проводить молекулярно-биологическое тестирование, помогло верифицировать редкого возбудителя, вызвавшего септициемию у пациента с иммуносупрессией. Быстрая постановка диагноза и целенаправленное лечение в сочетании с коррекцией дозы иммуносупрессивной терапии привели к достаточно быстрому выздоровлению пациента.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Sack A., Oladunni F.S., Gonchigoo B., Chambers T.M., Gray G.C. Zoonotic Diseases from Horses: A Systematic Review. Vector Borne Zoonotic Dis 2020; 20(7): 484–495. DOI: 10.1089/vbz.2019.2541
2. Trevejo R.T., Barr M.C., Robinson R.A. Important emerging bacterial zoonotic infections affecting the immunocompromised. Vet Res 2005; 36(3): 493–506. DOI: 10.1051/vetres:2005011
3. Marchandin H., Jumas Bilak E., Boumzebra A., Vidal D., Jonquet O., Corne P. Fatal *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum* Infection in a Man. Emerg Infect Dis 2007; 13(12): 1964–1966. DOI: 10.3201/eid1312.070109
4. Meyer A., Messer L., Briel D. D., Moreau P. Second reported case of human infection with *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*. Joint Bone Spine 2011; 78(3): 303–305. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.12.002
5. Daubie A. S., Defrance C., Renvoise A., Barreda E., D'Alessandro C., Brossier F. et al. Illustration of the Difficulty of Identifying *Streptococcus equi* Strains at the Subspecies Level through a Case of Endocarditis in an Immunocompetent Man. J Clin Microbiol 2014; 52(2): 688–691. DOI: 10.1128/jcm.01447-13
6. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., Agus M.S.D., Flouri H.R., Inwald D.P. et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Pediatr Crit Care Med 2020; 21(2): e52–e106. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002198
7. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. <http://www.eucast.org/> Ссылка активна на 25.02.2022.

8. Fernández E., Blume V., Garrido P., Collins M.D., Mateos A., Domínguez L. et al. *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum* subsp. nov., isolated from mastitis in small ruminants. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004; 54(6): 2291–2296. DOI: 10.1099/ijs.0.63145–0
9. Fishman J.A., Rubin R.H. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338(24): 1741–1751. DOI: 10.1056/NEJM199806113382407
10. Thomson A.W., Bonham C.A., Zeevi A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monit* 1995; 17(6): 584–591. DOI: 10.1097/00007691–199512000–00007
11. Møller D.L., Sørensen S.S., Wareham N.E., Rezahosseini O., Knudsen A.D., Knudsen J.D. et al. Bacterial and fungal blood-stream infections in pediatric liver and kidney transplant recipients. *BMC Infect Dis* 2021; 21(1): 541. DOI: 10.1186/s12879–021–06224–2
12. Muijsen P., Vergani D., Mieli-Vergani G. Liver transplantation in children. *J Hepatol* 2007; 46(2): 340–348. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.11.006
13. McMullan B.J., Andresen D., Blyth C.C., Avent M.L., Bowen A.C., Britton P.N. et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(8): e139–e152. DOI: 10.1016/S1473–3099(16)30024-X

Поступила: 21.11.21

Received on: 2021.11.21

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.*