

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-61-66>

Ухудшение миастении, миокардит и миопатия, вызванные ингибитором иммунной контрольной точки (пембролизумабом), у пациента с не диагностированной ранее сероположительной миастенией и тимомой

О.В. Финлейсон

Госпиталь «Маккензи Хелз»; Канада, L4C 4Z3 Онтарио, Ричмонд Хилл, ул. Тренч, 10

Контакты: Ольга Викторовна Финлейсон olga_bol@inbox.ru

В последние годы ингибиторы иммунной контрольной точки с успехом используются в онкологии для лечения поздних стадий многих типов рака. Эти препараты вызывают неконтролируемую активацию иммунной системы, что приводит к частому развитию иммунных побочных эффектов и обострению ранее существовавших аутоиммунных заболеваний. В частности, лечение ингибиторами иммунной контрольной точки может приводить к развитию миастении. В этих случаях миастения отличается острым началом, быстрым прогрессированием и частым развитием миастенического криза с необходимостью искусственной вентиляции легких. Одновременное развитие миастении, миокардита и миозита является неблагоприятным прогностическим фактором. Для лечения миастении, вызванной ингибиторами иммунной контрольной точки, применяются глюкокортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины и плазмаферез.

Ключевые слова: миастения, миокардит, миозит, ингибиторы иммунной контрольной точки, тимомы, иммунные побочные эффекты

Для цитирования: Финлейсон О.В. Ухудшение миастении, миокардит и миопатия, вызванные ингибитором иммунной контрольной точки (пембролизумабом), у пациента с не диагностированной ранее сероположительной миастенией и тимомой. Нервно-мышечные болезни 2025;15(1):61–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-61-66>

Overlap of myasthenia gravis, myocarditis, and inflammatory myopathy secondary to immune checkpoint inhibitor (pembrolizumab) on a background of previously undiagnosed thymoma-associated acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis

O. V. Finleyson

Hospital “Mackenzie Health”; 10 Trench St., Richmond Hill, Ontario L4C 4Z3, Canada

Contacts: Olga Viktorovna Finleyson olga_bol@inbox.ru

Immune checkpoint inhibitors have been used successfully over the last several years for treatment of many types of advanced cancer. Those agents cause uncontrolled activation of the immune system frequently resulting in immune-related adverse effects and exacerbation of pre-existing autoimmune diseases. In particular, immune checkpoint inhibitors can cause myasthenia which is usually characterized by an acute onset, rapid progression, and frequent development of myasthenic crisis requiring mechanical ventilation. Coexistence of myasthenia with myocarditis and myositis was shown to be an unfavorable prognostic factor. Steroids, intravenous immunoglobulins, and plasmapheresis are used for treatment of immune checkpoint inhibitor-associated myasthenia.

Keywords: myasthenia gravis, myocarditis, myositis, immune checkpoint inhibitors, thymoma, immune-related adverse effects

For citation: Finleyson O.V. Overlap of myasthenia gravis, myocarditis, and inflammatory myopathy secondary to immune checkpoint inhibitor (pembrolizumab) on a background of previously undiagnosed thymoma-associated acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(1):61–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-61-66>

Миастения является аутоиммунным заболеванием с выработкой антител против компонентов нервно-мышечного соединения. Клинические проявления миастении весьма гетерогенны, но ключевым является симптом патологической мышечной утомляемости. Чаще всего поражаются глазодвигательные, а также бульбарные и дыхательные мышцы, мышцы шеи и проксимальные мышцы конечностей. В 80 % случаев генерализованной миастении и в 50 % случаев глазной миастении выявляются антитела к рецепторам ацетилхолина (AChR). У 10 % пациентов с миастенией, имеющих антитела к AChR, выявляется тимомы [1]. В 5–8 % случаев при отсутствии AChR-антител обнаруживаются антитела к мышечной специфической киназе (MuSK). Остальные случаи представляют собой серонегативную миастению.

В последние годы описаны случаи миастении, развивающейся на фоне использования ингибиторов контрольной иммунной точки (immune checkpoint inhibitors, ICI). Эти препараты применяются с 2011 г. в лечении злокачественных новообразований, таких как меланома, рак легкого, почки, молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи и др. Существует 3 типа ICI: блокаторы CTLA-4 (антигена 4-го типа, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами), PD-1 (рецептора программируемой клеточной смерти 1-го типа) и PD-L1 (лиганда этого рецептора).

Применение ICI привело к значительному улучшению прогноза при поздних стадиях многих типов рака, однако ICI обладают иммунологической токсичностью и могут вызывать иммунные побочные эффекты, которые включают миастению, миоцит, миокардит, тиреоидит, колит, гепатит, кожную сыпь, полинейропатию, рабдомиолиз, аутоиммунную гемолитическую анемию и гипопитуитаризм [2]. Это происходит из-за неконтролируемой активации иммунной системы, что может приводить к возникновению *de novo* или ухудшению ранее существующих аутоиммунных заболеваний. Иммунные побочные эффекты развиваются примерно у 20 % пациентов [1], с летальным исходом в 0,3–1,3 % случаев [3]. Серьезные неврологические осложнения наблюдаются менее чем у 1 % пациентов. Приводимая в обзоре литературы [4] частота вызываемой ICI миастении составляет 0,12 %. ICI-миастения отличается от идиопатической миастении следующими особенностями: 1) большая тяжесть клинических проявлений с частым развитием дыхательной недостаточности, требующей искусственной вентиляции

легких (ИВЛ); 2) острое начало и быстрое прогрессирование; 3) частое одновременное развитие миоцита и миокардита [2].

Нередко наблюдается одновременное развитие нескольких иммунных побочных эффектов. Ретроспективный анализ 65 пациентов с вызванной ICI миастенией [2] выявил одновременное развитие воспалительной миопатии (миоцита) в 37 %, миокардита в 8 % и триады из миастении, миокардита и миоцита в 3 % случаев. Одновременное с ICI-миастенией развитие миоцита у 30 % и миокардита у 25 % пациентов было выявлено в серии из 12 случаев ICI-миастении, опубликованной S. Suzuki и соавт. [5]. Анализ серии 101 случая миокардита, вызванного лечением ICI, выявил одновременное с миокардитом развитие миастении у 10 % пациентов, а миоцита — у 25 % пациентов [6].

Представляем пациента, у которого с задержкой была диагностирована AChR-миастения и который получил ICI (пембролизумаб) для лечения опухоли в легком, являющейся тимомой, но сначала неверно диагностированной как плоскоклеточная карцинома, что привело к значительному ухудшению миастенических симптомов с развитием миастенического криза, а также миокардита и миоцита.

Клинический случай

63-летний мужчина обратился в приемный покой с жалобами на двоение в глазах в течение нескольких дней, а также общую слабость, одышку при небольшой физической нагрузке, кашель и боль в мышцах.

Анамнез настоящего заболевания. За 3–4 мес до настоящего обращения пациента начал беспокоить сухой кашель. Компьютерная томография грудной клетки показала новообразование в левом легком, размерами 12,3 × 5,6 см, частично кальцифицированное, примыкающее к дуге аорты сверху и изнутри, распространяющееся к передней поверхности плевры и охватывающее при этом левый желудочек. Второе, примыкающее к плевре, новообразование размерами 9,2 × 4,1 см было выявлено в нижней доле левого легкого (рис. 1).

Компьютерная томография брюшной полости и малого таза, а также головного мозга не выявила отдаленных метастазов. Однако по данным позитронно-эмиссионной томографии обнаружили 2 дополнительных небольших очага повышенной метаболической активности: плевральный депозит в верхней доле левого легкого и метастаз в лимфатическом узле, примыкающем к телу XII грудного позвонка.



Рис. 1. Два новообразования в левом легком по данным компьютерной томографии грудной клетки: а — коронарная проекция. Новообразование в левом легком, примыкающее к дуге аорты и левому желудочку (указано красным контуром); б — коронарная проекция. Новообразование в левом легком, примыкающее к диафрагме (указано красным контуром); в — сагиттальная проекция. Верхнее новообразование распространяется к передней поверхности плевры (указано красным контуром)

Fig. 1. Two mass lesions in the left lung on chest computed tomography: а — coronal view. A left lung mass lesion abutting aortic arch and left ventricle (indicated by the red outline); б — coronal view. A mass in the left lower lobe abutting and possibly invading diaphragm (indicated by the red outline); в — sagittal view. The upper lesion is spreading towards the anterior chest wall (indicated by the red outline)

Результат биопсии левого легкого, проведенной под контролем компьютерной томографии, был изначально интерпретирован как плоскоклеточная карцинома легкого. На основании данных биопсии и визуализационных тестов была диагностирована стадия IVa (сT4cNxM1a). Пациенту была назначена химио- и иммунотерапия карбоплатином, паклитакселом и пембролизумабом. Хирургическое лечение и лучевая терапия не назначались.

Первый цикл терапии был проведен за месяц до настоящего обращения. После него пациент начал испытывать прогрессирующую общую слабость, одышку при легкой физической нагрузке и боль в мышцах. За 3–4 дня до обращения у него развилась вертикальная бинокулярная диплопия.

Анамнез жизни. В течение последних 3 лет пациент жаловался на флуктуирующий птоз правого верхнего века. За 2 года до настоящей госпитализации он обращался к неврологу и подвергся повторной стимуляции нервов низкой частоты, которая не выявила декремента комплексного мышечного потенциала действия. Определение антител к AchR не выполнялось, и диагноз миастении не был установлен.

Также пациент страдал сахарным диабетом.

Неврологический статус. При поступлении пациент в сознании, контактен, ориентирован. Артериальное давление — 131/91 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 121 уд/мин, температура тела — 36,5 °C, частота дыхания — 25/мин, сатурация кислорода крови — 96 %. Офтальмоплегия правого глаза и значительное ограничение движений левого глаза во всех направлениях. Пациент жалуется на постоянную вертикальную диплопию. Зрачки одинаковы по размеру, реакция на свет сохранена. Птоз правого верхнего века. Поля зрения сохранены. Лицо симметрично. Гипофонии и дизартрии нет. Небольшая, 4+/5, симметричная слабость отведения плеч и сгибания бедер. Сухожильные и периостальные рефлексы симметричны, 2+, кроме ахилловых рефлексов, которые понижены. Патологических знаков нет. Мы-

шечный тонус нормальный, объем мышц сохранен. Нарушений чувствительности не выявлено. Координационные тесты выполняет удовлетворительно. Походка не нарушена.

Во время госпитализации. При поступлении у пациента было обнаружено значительное повышение концентрации тропонина, которая изначально составляла 1461 нг/л, достигла максимума 3496 нг/л на 3-й день госпитализации и оставалась увеличенной на уровне 1000–1500 нг/л в течение последующих дней. Также при поступлении было выявлено значительное увеличение активности креатинкиназы (изначально 8323 Ед/л) с постепенным снижением до 1403 Ед/л в течение недели. Изначально пациенту был установлен диагноз острого коронарного синдрома, и начаты лечение аспирином и антикоагулянтная терапия. Эхокардиограмма выявила нормальную систолическую функцию левого желудочка и отсутствие клапанной патологии и региональных нарушений подвижности стенок сердца.

Было заподозрено развитие миастении, миозита и миокардита вследствие терапии пембролизумабом. Пациенту было назначено лечение: метилпреднизолон 1 г внутривенно 1 раз в день в течение 5 дней с последующим переходом на преднизон 60 мг/сут перорально и внутривенные иммуноглобулины 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней. Была взята кровь на анализ на антитела к AchR и MuSK. Результаты анализа на антитела к AchR в нашей больнице приходят примерно через неделю, результаты анализа на антитела к MuSK — через 6–8 нед.

К сожалению, у пациента случилась остановка сердца на 5-й день госпитализации. Ему проводилась успешная сердечно-легочная реанимация с быстрым восстановлением сердечного ритма и циркуляции. Пациент был интубирован, подключен к аппарату ИВЛ и переведен в реанимационное отделение, где подвергся терапевтической гипотермии. К счастью, катастрофических осложнений, таких как гипоксическая ишемическая энцефалопатия, не развилось.

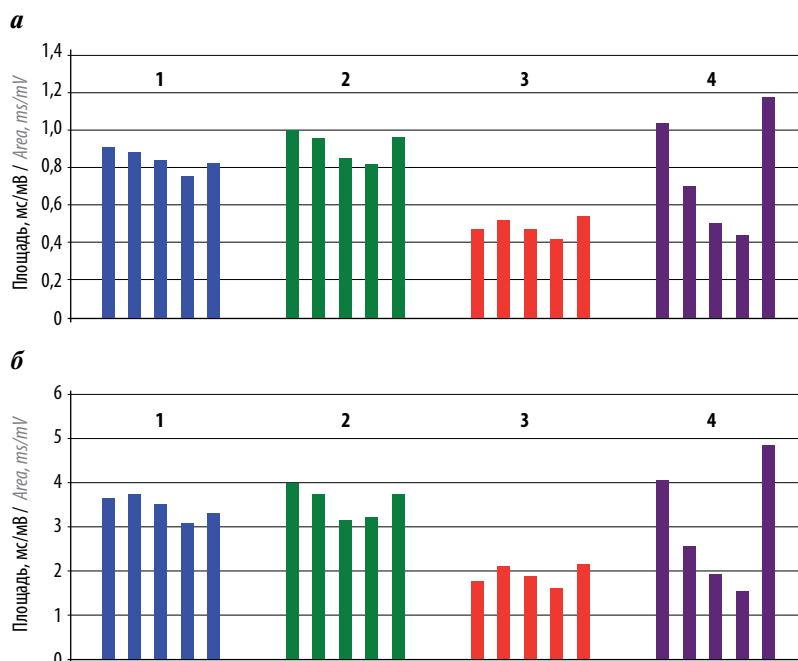


Рис. 2. Низкочастотная повторная стимуляция правого лицевого нерва с записью с *m. nasalis*: а — амплитуда; б — площадь. В покое (1) и непосредственно после 10 с наморщивания носа (2) — декремент комплексного мышечного потенциала действия $>10\%$; через 1 мин после окончания мышечного сокращения (3) и через 2 мин после окончания мышечного сокращения (4) — искажение артефактом

Fig. 2. Low frequency repetitive nerve stimulation of the right facial nerve recording from *m. nasalis*: а — amplitude; б — area. At rest (1) and immediately after 10-second exercise (scrunching the nose) (2) demonstrate complex muscle action potential decrement greater than 10 %; 1 minute after exercise (3) and 2 minutes after exercise (4) — degrading by artifact

В это время поступило окончательное заключение биопсии новообразования в легких. Оказалось, что новообразование представляет собой тимому, а не плоскоклеточную карциному.

Анализ на антитела к *AchR* положительный, антитела в высоком титре, 5,32 нмоль/л (норма $<0,4$ нмоль/л). Анализ на антитела к *MuSk* отрицательный.

Пациенту была выполнена электромиография. Тест показал острые миопатические изменения и декремент комплексного мышечного потенциала действия $>10\%$ при низкочастотной повторной стимуляции правого лицевого нерва (рис. 2).

Таким образом, пациенту были установлены следующие диагнозы:

- сероположительная миастения гравис, вероятно, существовавшая в течение нескольких лет, но не диагностированная;
- тимомы, изначально неправильно диагностированная как плоскоклеточная карцинома;
- ухудшение миастении, а также миокардит и миоцит, вызванные терапией пембролизумабом.

Пациенту проведен курс плазмафереза для стабилизации перед тимэктомией. Ему также был назначен пиридостигмин 60 мг 3 раза в день и продолжено лечение преднизолоном. Доза преднизона была увеличена до 160 мг/сут с последующим уменьшением на 20 мг/сут каждую неделю. При достижении 30 мг/сут началось более плавное снижение дозы, на 5 мг/сут каждый месяц.

Пациент подвергся тимэктомии с доступом по Клямшеллу (поперечная стернотомия на уровне V межреберья). Опухоль имела сложную структуру с врастанием в паренхиму левого легкого, перикард и диафрагму и с вовлечением ворот левого легкого и левого диафрагмального нерва, но не врастала в легочные вены и артерию. Было выполнено удаление опухоли с резекцией части перикарда, левого легкого и левого диафрагмального нерва, а также с реконструкцией диафрагмы. Гистологическое исследование опухоли подтвердило диагноз тимомы, тип B3 по классификации Всемирной организации здравоохранения [7], стадия IVA (T3N0M1a) [8].

Пациент оставался на ИВЛ с момента остановки сердца, сначала с использованием эндотрахеальной трубки, а позже подвергся трахеостомии. На момент написания настоящей статьи, 2,5 мес после поступления, пациент все еще находится в реанимационном отделении, частично на ИВЛ, с очень медленным восстановлением дыхательной функции.

Данный клинический случай иллюстрирует развитие миастении, миокардита и миопатии в результате лечения пембролизумабом. Пембролизумаб является ингибитором PD-1 и вызывает экспансию клонов Т-лимфоцитов, направленных против антигенов опухоли, что может привести к развитию аутореактивных Т-лимфоцитов и иммунным побочным эффектам. Пембролизумаб представляет собой высокоаффинное

антитело к рецептору PD-1, которое оказывает двойное блокирующее действие на лиганды метаболического пути с участием PD-1, включая PD-L1 и PD-L2 опухолевых или антигенпредставляющих клеток [9].

Из анамнеза можно сделать заключение о том, что у пациента существовала недиагностированная миастения, скорее всего, глазная форма, без бульбарной и общей слабости, задолго до появления легочных симптомов.

Скорее всего, миастения имела тесную патофизиологическую связь с тимомой, которая существовала какое-то время без локальных симптомов, пока не выросла настолько, что пациент начал кашлять от прорастания ее в легкое, и опухоль была обнаружена по данным компьютерной томографии грудной клетки, назначенной по поводу кашля. Течение миастении значительно усугубилось после того, как пациент получил дозу пемболизумаба для лечения плоскоклеточной карциномы легкого, ошибочно диагностированной изначально. Причиной ошибки могли быть нередко схожие гистологические и иммуногистохимические характеристики тимомы типа В3 и плоскоклеточной карциномы [7].

У 75 % пациентов с аутоиммунным заболеванием в анамнезе, получивших лечение ICI, происходит обострение этого заболевания или развитие других иммунных побочных эффектов [10]. Согласно другому источнику, частота обострений ранее известных аутоиммунных заболеваний составила 27–38 % [4]. Клинические симптомы, тяжесть, успешность лечения и прогноз не отличались при ICI-миастении и при обострении ранее существующей идиопатической миастении, вызванном ICI [2].

Лечение ICI-миастении рекомендуется начинать с глюкокортикостероидов. Обычно это пульс-терапия метилпреднизолоном с последующим оральным приемом высокой дозы преднизона. При неэффективности глюкокортикостероидов или при тяжелой клинической картине с дыхательной недостаточностью рекомендуется применение внутривенных иммуноглобулинов или плазмафереза. Снижение дозы преднизона обычно быстрое, за исключением случаев коморбидной идиопатической миастении и наличия AChR-антител, когда снижение дозы проводится гораздо медленнее. Если не происходит улучшения симптомов в течение 4–6 нед, могут назначаться иммунодепрессанты, такие как метотрексат, азатиоприн или микофенолата мофетил [11].

Прогноз ICI-миастении варьирует от благоприятного, с быстрым улучшением симптомов на фоне глюкокортикостероидной терапии, до неблагоприятного, с длительной невозможностью прекращения ИВЛ и даже летальным исходом, несмотря на интенсивное лечение [12]. Из 65 случаев ICI-миастении, описанных Н. Сафа и соавт., дыхательная недостаточность наблюдалась в 45 % случаев и летальный исход от осложнений миастении — в 23 % случаев [2]. Одновременное развитие миастении, миозита и миокардита является неблагоприятным прогностическим фактором. Летальный исход при развитии данной триады случается чаще, чем когда каждое из этих осложнений наблюдается по отдельности [13]. На такое сочетание приходится около 1/3 смертей от иммунных побочных эффектов ICI [3]. Смертность в результате развития этой триады составила 60 %, согласно обзору 60 случаев ICI-миастении, миозита и миокардита, опубликованному R. Pathak и соавт. [14]. Наш пациент подвергся интенсивному лечению с применением внутривенных иммуноглобулинов, плазмафереза и глюкокортикостероидной терапии. Ему также была выполнена тимэктомия. Недостаточная эффективность лечения объясняется комбинацией неблагоприятных прогностических факторов, таких как одновременное развитие миастении, миокардита и миозита и поздняя морфологическая стадия тимомы. На момент написания данной статьи пациент все еще находится в реанимации с невозможностью полного отключения от аппарата ИВЛ.

Миастения, вызванная лечением рака ICI, наблюдается в менее чем 1 % случаев, но представляет собой острый, быстро прогрессирующий и угрожающий жизни иммунный побочный эффект ICI с частым развитием миастенического криза, необходимостью ИВЛ и летальным исходом. Одновременное развитие миокардита и миозита является неблагоприятным прогностическим фактором. Рекомендуется лечение глюкокортикостероидами, с применением иммуноглобулинов и плазмафереза в более тяжелых случаях. С расширением применения ICI в онкологической практике такие пациенты начинают все чаще попадать в поле зрения неврологов. Описанный случай иллюстрирует, как важно учитывать то, какими препаратами проводилась химио- и иммунотерапия у онкологического больного, если у него впоследствии развились неврологические симптомы.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Kaminski H.J., Sikorski P., Coronel S.I., Kusner L.L. Myasthenia gravis: The future is here. *J Clin Invest* 2024;134(12):e179742. DOI: 10.1172/JCI179742
2. Safa H., Johnson D.H., Trinh V.A. et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: Single center experience and systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):319. DOI: 10.1186/s40425-019-0774-y
3. Wang D.Y., Salem J.E., Cohen J.V. et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(12):1721–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923
4. Dalakas M.C. Neurological complications of immune checkpoint inhibitors: What happens when you ‘take the brakes off’ the immune system. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418799864. DOI: 10.1177/1756286418799864
5. Suzuki S., Ishikawa N., Konoeda F. et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 2017;89(11):1127–34. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004359
6. Moslehi J.J., Salem J.E., Sosman J.A. et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018;391(10124):933. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6
7. Wu J., Fang W., Chen G. The enlightenments from ITMIG Consensus on WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: Refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Dis* 2016;8(4):738–43. DOI: 10.21037/jtd.2016.01.84
8. Ruffini E., Huang J., Cilento V. et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposal for a Stage Classification for the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 2023;18(12):1655–71. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.09.002
9. МЕДИУМ. Справочник лекарственных препаратов. Пембро-риа. Доступно по: <https://medum.ru/pembroria-pembrolizumab>. MEDIUM. Handbook of medicinal products. Pembrolizumab. Available at: <https://medum.ru/pembroria-pembrolizumab>. (In Russ.).
10. Abdel-Wahab N., Shah M., Lopez-Olivo M.A., Suarez-Almazor M.E. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease: A systematic review. *Ann Intern Med* 2018;168(2):121–30. DOI: 10.7326/M17-2073
11. Brahmer J.R., Lacchetti C., Schneider B.J. et al. National Comprehensive Cancer Network. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714–68. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385
12. Guidon A.C. Lambert–Eaton myasthenic syndrome, botulism, and immune checkpoint inhibitor-related myasthenia gravis. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2019;25(6):1785–806. DOI: 10.1212/CON.0000000000000807
13. Basnet A., Sharma N.R., Gautam S. et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myasthenia gravis, myocarditis, and myositis: A case report. *Clin Case Rep* 2024;12(6):e8968. DOI: 10.1002/ccr3.8968
14. Pathak R., Katel A., Massarelli E. et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis with myositis/myasthenia gravis overlap syndrome: A systematic review of cases. *Oncologist* 2021;26(12):1052–61. DOI: 10.1002/onco.13931

ORCID автора / ORCID of author

О.В. Финлейсон / O.V. Finleyson: <https://orcid.org/0009-0001-4533-0172>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 24.01.2025. Принята к публикации: 24.02.2025. Опубликовано онлайн: 29.04.2025.

Article submitted: 24.01.2025. Accepted for publication: 24.02.2025. Published online: 29.04.2025.