

НОВІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ РЕЦИДИВІВ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ В ЖІНОК У ПРЕМЕНОПАУЗИ

ВСТУП

Проблема гіперпроліферативних захворювань і пухлин жіночої репродуктивної системи продовжує залишатись однією з загальних у сучасній гінекологічній практиці [1, 2, 6]. Особливе місце в структурі гіперпроліферативних захворювань посідає гіперплазія ендометрія (ГЕ), частота якої сягає 14–63%, незважаючи на вдосконалення наявних і впровадження сучасних методів діагностики та лікування [5, 9, 14, 20].

На сьогодні ГЕ є значною медико-соціальною проблемою, оскільки основним проявом даного стану є аномальна маткова кровотеча (АМК), яка призводить до госпіталізації в гінекологічний стаціонар, нездатності виконувати професійні обов'язки і породжує в жінок замкненість та невпевненість у собі [3, 15, 22].

Особливо актуальна з медичної точки зору проблема ГЕ в жінок пременопаузального і клімактеричного віку. У цей період клінічний перебіг ГЕ характеризується високою частотою рецидивів, яка знаходиться в межах 25,9–78%. За даними сучасних досліджень, незважаючи на застосування гормональної терапії протягом 6 місяців і довше, частота рецидивів у жінок в пременопаузі становить 24,5%, а в жінок у постменопаузі – 17–24,5% [7, 9, 11, 12]. У випадках, коли гормональна терапія не застосовувалася, частота рецидивів протягом 6 місяців підвищується до 95,6%. У 2,1% спостерігається прогресування залозистої гіперплазії до атипової, що в половині випадків призводить до злоякісних перетворень [6, 12, 16]. Водночас у жінок пременопаузального віку можливості консервативного лікування ГЕ обмежені через супутні екстрагенітальні захворювання та високий ризик злоякісних новоутворень [8, 13, 21, 23].

Фізіологічно пременопаузальний період характеризується мінливістю менструальних циклів (МЦ), яка починається у віці 40–45 років і закінчується з настанням менопаузи. На фоні порушень МЦ можуть з'являтися вазомоторні і психоемоційні симптоми дефіциту естрогенів, відзначаються зміни рівнів фолікулостимулюючого гормону, естрадіолу (E_2), зниження рівня прогестерону (ПГ), інгібіну й антимюллерового гормону [7, 9].

Через поступове зниження рівня E_2 і ПГ, дисбаланс між споживанням і витратами енергії і початок уповільнення метаболізму в переважній більшості жінок у пременопаузі збільшується маса тіла. Важливим маркером несприятливих метаболічних змін є її різке збільшення і перерозподіл жирової тканини з формуванням абдо-

мінального та/або вісцерального типу ожиріння. Це призводить до розвитку метаболічного синдрому, який збільшує ймовірність серцевих захворювань та інсульту в 3 рази [8, 10, 13, 23]. Надлишкове накопичення жирової тканини веде до метаболічної форми гіперестрогенемії за рахунок периферичної ароматизації андростендіолу, що призводить до збільшення пулу естрогенів в організмі та ініціації розвитку ГЕ [21, 25].

З іншого боку необхідно відзначити роль патології гепатобіліарного комплексу в генезі розвитку ГЕ. Зниження рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, призводить до уповільнення утилізації естрогенів у печінці, що веде до хронічної гіперестрогенемії за рахунок зниження інгібування андрогенів [21, 25].

Для своєчасної діагностики та вибору адекватної тактики лікування ГЕ необхідно застосувати комплексний діагностичний алгоритм, що включає оцінку скарг, анамнезу, даних об'єктивного та інструментального методів обстежень. Основним методом верифікації діагнозу ГЕ є патогістологічне дослідження матеріалу, отриманого під час гістерорезектоскопії або фракційного вишкрібання стінок порожнини матки і цервікального каналу. Показання до цих внутрішньоматкових втручань визначаються з урахуванням клінічних проявів, даних анамнезу і додаткових методів обстеження [1, 3, 5, 6, 16].

Після встановлення діагнозу ГЕ перед лікарем постає питання про визначення оптимальної медикаментозної терапії, яка найперше повинна бути ефективною, мати низькі токсичність і побічні реакції, а також бути придатною для тривалого періоду використання. Провідним напрямком лікування пацієнок із ГЕ репродуктивного та пременопаузального віку вважається призначення гормональної терапії, спрямованої на усунення ановуляції та досягнення циклічної секреторної трансформації ендометрія. Нині для лікування ГЕ широко використовуються препарати прогестерону – похідні гідроксипрогестерону (переважно медроксипрогестерон та оксипрогестерон) і 19-нортестостерону [19, 20, 22].

З метою підвищення ефективності гормонотерапії сучасні дослідники рекомендують додатково застосовувати фітохімічні препарати на основі індолних сполук, які виділяють з рослин сімейства хрестоцвітих (*Cruciferous*) – усіх видів капусти, брюссельської капусти, цвітної капусти і броколі. Враховуючи виражені антионкогенні та антиестрогенні властивості



В.О. БЕНЮК

д. мед. н., професор, зав. кафедри акушерства і гінекології №3 НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0002-5984-3307

В.Г. ГІНЗБУРГ

д. мед. н., доцент, професор кафедри акушерства і гінекології №3 НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-6667-1913

Д.О. ГОВСЕЄВ

д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-9669-0218

В.Ф. ОЛЕШКО

к. мед. н., асистент кафедри акушерства і гінекології №3 НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0003-2493-2892

Т.В. КОВАЛЮК

к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №3 НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-9339-881X

Ю.В. КРАВЧЕНКО

аспірант кафедри акушерства і гінекології №3 НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-6263-3514

А.С. ЛУЧКО

аспірант кафедри акушерства і гінекології №3 НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0002-6625-3460

Контакти:

Ковалюк Тетяна Володимирівна
Київський міський пологовий будинок №3, кафедра акушерства і гінекології №3 НМУ імені О.О. Богомольця
03148, Київ, В. Кучера, 7
Тел.: +38 (066) 422 47 21
email: tatyana7@meta.ua

індольних сполук, вони широко застосовуються при лікуванні дисгормональних захворювань жіночої репродуктивної системи: GE, ендометріозу, міоми матки, функціональних кіст яєчників та доброякісної патології молочних залоз. Позитивний ефект індол-3-карбінолу реалізується за рахунок експресії ізоформи цитохрому P450-CYP1A1, яка гідроксильє E₂ у другому положенні з утворенням 2-гідроксиестрогену, який має виражену антипроліферативну дію [4, 17, 18, 24].

Мета дослідження: оцінити ефективність терапії, спрямованої на профілактику рецидивів GE в жінок у пременопаузі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети проведено проспективне клініко-параклінічне обстеження 76 жінок пременопаузального віку, госпіталізованих із встановленим діагнозом GE. Крім загальноклінічного обстеження, всім жінкам проводилося трансвагінальне УЗД, визначення рівнів E₂, ПГ, гомоцистеїну (ГЦ), фолієвої кислоти (ФК) та індексу НОМА в сироватці крові. Особлива увага приділялась визначенню індексу маси тіла (ІМТ) і артеріального тиску (АТ). З метою верифікації діагнозу та як перший етап лікування всім жінкам було проведено гістерорезектоскопію з подальшим патогістологічним дослідженням (ПГД) ендометрія. Після отримання результатів ПГД жінок було розподілено на дві групи:

- Основна група – 40 жінок, які двічі на добу отримували пероральні прогестини (дидрогестерон 10 мг) у комплексі з препаратом Депапалін® 395 мг (виробництва Озутік Pharm, Київ, Україна), до складу якого входять індол-3-карбінол у поєднанні з екстрактами *Vitex agnus-castus*, *Brassica* і *Camellia sinensis*. Жінки також отримали рекомендації щодо дієтичного харчування як консервативної терапії, спрямованої на профілактику рецидиву GE.

- Група порівняння – 36 жінок, які отримували тільки пероральні прогестини (дидрогестерон 10 мг) двічі на добу як консервативну терапію, спрямовану на профілактику рецидиву GE.

Додавання до консервативної терапії препарату Депапалін® обґрунтовувалось вираженим антипроліферативним впливом індол-3-карбінолу на ендометрій, а також властивостями *Brassica* та *Camellia sinensis*, екстракти яких входять до складу препарату. Ці рослини є природним джерелом ФК, яка необхідна для нормалізації рівня ГЦ і позитивно впливає на роботу шлунково-кишкового тракту.

Порівняння результатів та оцінку ефективності запропонованої консервативної терапії проводили через 6 та 9 місяців від початку лікування.

Отримані результати оброблялись методами варіаційної статистики з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 13.0. Розбіжності визначалися як достовірні при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Середній вік обстежених жінок становив $47 \pm 3,5$ року. У переважній більшості з них – 58 (76,3%) – основним характерним симптомом і причиною звернення по медичну допомогу виявились хронічні АМК. Решта 18 (23,7%) жінок звернулись до медиків у терміновому порядку через гостру АМК.

Середня тривалість менструальних кровотеч учасниць дослідження становила $8,6 \pm 0,3$ дня, що на 7% перевищувало допустиму фізіологічну норму. При цьому середня тривалість МЦ у більшості обстежених була в межах допустимої фізіологічної норми – $32,7 \pm 2,6$ дня.

В структурі гінекологічної захворюваності в пацієнок з GE переважали рецидивуючі АМК, які були характерними для 38 (50,0%) обстежених жінок. З них у 32 (84,2%) жінок в анамнезі були оперативні втручання в порожнині матки: роздільне діагностично-лікувальне вишкрібання – у 12 (37,5%) і гістерорезектоскопія – у 20 (62,5%) пацієнок. Структура патогістологічних відповідей включала: просту нетипову GE – 8 (25,0%) випадків, комплексну нетипову GE – 19 (59,4%) випадків, поліпи ендометрія – 5 (15,6%) випадків. Консервативна терапія раніше проводилася в 4 (10,5%) випадках у жінок із рецидивуючими АМК в анамнезі. Звертає на себе увагу високий відсоток запальних захворювань жіночих статевих органів – 40 (52,6%), а також фонових і передракових захворювань шийки матки – 24 (31,6%) випадків відповідно.

В структурі екстрагенітальної захворюваності обстежених жінок переважали серцево-судинні захворювання – 28 (36,8%), хвороби шлунково-кишкового тракту – 38 (50,0%), ожиріння – 22 (28,7%) та хронічні захворювання сечовивідних шляхів – 14 (18,4%) випадків.

Майже в половині пацієнок – 32 (42,1%) – було виявлено первинні ознаки метаболічного синдрому: підвищення АТ і абдомінальний тип ожиріння. Середні значення АТ коливались в межах $136 \pm 8,6 / 94 \pm 6,2$ мм рт. ст., що розцінювалось нами як початкові прояви артеріальної гіпертензії. Середній показник ІМТ в обстежених жінок становив $28,6 \pm 2,6$ кг/м², що було розцінено як надлишкова маса тіла і в поєднанні з показниками АТ стало показанням до подальшого ретельнішого обстеження жінок на наявність метаболічного синдрому. Середня окружність талії в обстежених жінок становила $89 \pm 6,4$ см, що перевищувало допустиму фізіологічну норму на 10%.

Середній рівень E₂ в учасниць дослідження склав $167 \pm 6,2$ пг/мл, середнє значення ПГ – $10,6 \pm 0,4$ нмоль/л, що розцінювалось нами як прояви гіперестрогенемії.

Враховуючи дані анамнезу, структуру екстрагенітальної патології і результати фізикального обстеження, ми включили до комплексного діагностичного алгоритму жінок з GE визначення індексу НОМА і рівнів ГЦ та ФК.

Середнє значення індексу НОМА склало $27,6 \pm 2,1$, що перевищувало максимальне значення на 22,7% і розцінювалось нами як прояв інсулінорезистентності. Звертає на себе увагу високий рівень ГЦ в сироватці крові обстежених жінок, середнє значення якого склало $18,4 \pm 0,6$ ммоль/л, що на 67,3% вище від максимально допустимої норми. В той же час відзначено помірний дефіцит ФК в сироватці крові учасниць дослідження: середнє значення знаходилося на нижній межі допустимої фізіологічної норми і становило $3,42 \pm 0,31$ нг/мл.

Наступний етап діагностичного алгоритму передбачав проведення трансвагінального УЗД з метою визначення стану ендометрія. Середнє значення товщини ендометрія становило $22 \pm 3,1$ мм, що розцінювалось нами як GE. У переважній більшості жінок – 44 (57,9%) – ендометрій ви-

значався як неоднорідний за рахунок гіпоехогенних ділянок з нечіткими контурами без вираженого кровоплину в режимі кольорового доплерівського картування.

Всім жінкам, які звернулись зі встановленим діагнозом ГЕ, було виконано гістерорезектоскопію з подальшим ПГД отриманого матеріалу. В 100% випадків за результатами ПГД отримано неатипову ГЕ, структура якої розподілилась наступним чином: проста неатипова ГЕ – 24 (31,6%), комплексна неатипова ГЕ – 52 (68,4%), що стало підставою для призначення жінкам консервативної терапії, спрямованої на лікування та профілактику рецидиву ГЕ.

Оцінюючи ефективність запропонованої консервативної терапії через 6 місяців від початку лікування жінок основної групи, ми звернули увагу на нормалізацію товщини ендометрія, середнє значення якої склало $8,3 \pm 0,46$ мм. Середнє значення товщини ендометрія через 9 місяців від початку лікування було стабільним і становило $9,7 \pm 0,31$ мм (рис. 1). Середня тривалість менструальної кровотечі в жінок основної групи знизилась до $5,4 \pm 0,2$ дня, середня тривалість МЦ знизилась до $26,3 \pm 3,4$ дня.

У жінок групи порівняння вже через 6 місяців від початку консервативної терапії середній показник товщини ендометрія наближався до показника максимально допустимої фізіологічної норми і становив $14,1 \pm 0,34$ мм ($p < 0,05$). Середнє значення товщини ендометрія через 9 місяців від початку лікування жінок групи порівняння перевищувало максимальний показник фізіологічної норми на 14,6% і складало $17,2 \pm 0,29$ мм ($p < 0,05$) (рис. 1). Середня тривалість менструальної кровотечі в жінок групи порівняння знижувалась до $5,6 \pm 0,2$ дня ($p > 0,05$), проте через 9 місяців від початку лікування наближалась до показника максимально допустимої фізіологічної норми – $7,6 \pm 0,3$ дня. Середня тривалість МЦ через 6 місяців від початку лікування знижувалась до $27,2 \pm 3,1$ дня, проте вже за 3 місяці збільшувалась в середньому до $31,6 \pm 0,2$ дня.

Позитивний вплив запропонованої терапії двічі на добу дидрогестероном 10 мг у комбінації з препаратом

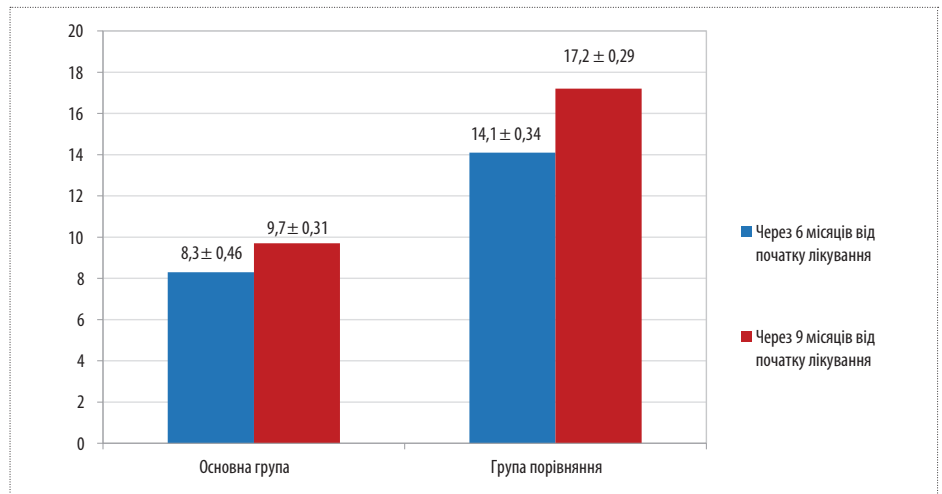
Депалілін® 395 мг приводило до стійкої нормалізації рівнів E_2 та ПГ у жінок основної групи (рис. 2). В динаміці спостереження через 6 та 9 місяців від початку лікування середнє значення E_2 становило $68,4 \pm 5,7$ пг/мл та $62,7 \pm 6,0$ пг/мл відповідно, що достовірно нижче рівня E_2 до початку лікування – $167 \pm 6,2$ пг/мл ($p < 0,05$). Середнє значення ПГ у жінок основної групи вже через 6 місяців достовірно збільшувалось і становило $54,1 \pm 4,0$ нмоль/л. Через 9 місяців від початку лікування відзначено стійку концентрацію ПГ, яка склала $56,3 \pm 5,2$ нмоль/л ($p > 0,05$).

У жінок групи порівняння на фоні терапії дидрогестероном 10 мг двічі на добу через 6 місяців від початку лікування відзначалась нормалізація рівня E_2 та ПГ, середнє значення яких склало $61,7 \pm 4,8$ пг/мл та $50,3 \pm 4,2$ нмоль/л відповідно (рис. 2). Через 9 місяців від початку терапії середнє

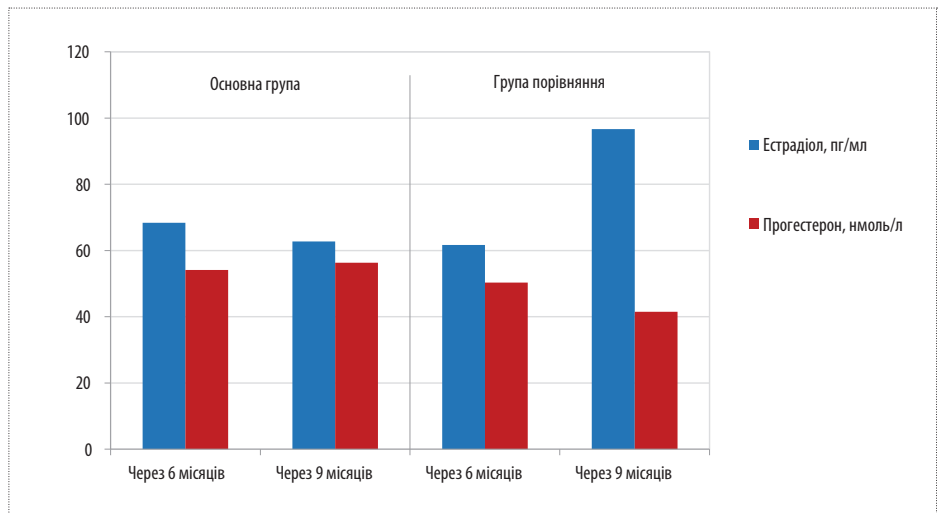
значення E_2 в цій групі становило $96,7 \pm 7,1$ пг/мл ($p > 0,05$), а середнє значення ПГ становило $41,5 \pm 3,9$ нмоль/л ($p < 0,05$), маючи стійку тенденцію до зниження, що розцінювалось нами як початковий етап розвитку відносної гіперестрогенемії.

Включення до терапії препарату Депалілін® 395 мг двічі на добу в жінок основної групи призводило до стійкого зниження рівня ГЦ, середнє значення якого становило $7,1 \pm 0,4$ мкмоль/л через 6 місяців та $6,8 \pm 0,3$ мкмоль/л через 9 місяців від початку лікування ($p < 0,05$) (рис. 3). Повернення до фізіологічного значення рівня ГЦ призводило до синергічного росту рівня ФК, середнє значення якої становило $5,91 \pm 0,22$ нг/мл через 6 місяців та $6,51 \pm 0,24$ нг/мл через 9 місяців від початку лікування.

Нормалізація показників ГЦ та ФК на фоні додавання до основної терапії препарату Депалілін® 395 мг двічі на



Рисунки 1. Товщина ендометрія в динаміці лікування, мм



Рисунки 2. Середній рівень E_2 та ПГ через 6 та 9 місяців від початку лікування

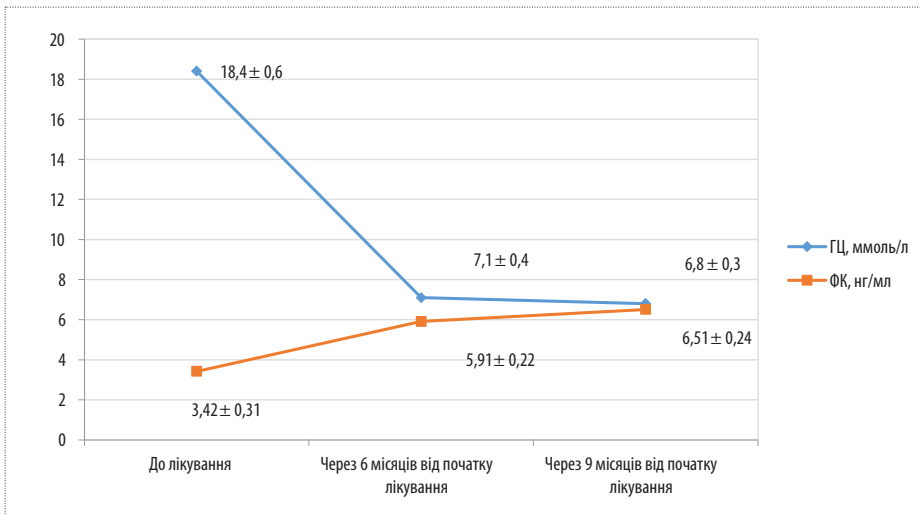


Рисунок 3. Динаміка рівнів ГЦ та ФК у жінок основної групи

добу сприяла покращенню рівня АТ у жінок основної групи, середні показники якого вже через 6 місяців знаходились на рівні $125 \pm 4,1 / 87 \pm 5,1$ мм рт. ст., а через 9 місяців від початку терапії становили $119 \pm 5,8 / 82 \pm 6,1$ мм рт. ст.

Вже через 9 місяців на фоні корекції дієти було відзначено тенденцію до зниження середнього показника ІМТ у жінок основної групи, середнє значення якого становило $24,1 \pm 2,1$ кг/м². Середнє значення окружності талії в цій групі практично наближалось до верхньої межі допустимої норми: воно складало $82 \pm 5,1$ см, перевищуючи верхню межу норми на 3,1%. Середній показник індексу НОМА знаходився в межах фізіологічної норми і становив $20,1 \pm 2,4$.

У динаміці спостереження в основній групі у 3 (7,5%) жінок через 6 місяців після початку лікування і в 4 (10,0%) жінок через 9 місяців після початку лікування виявлено рецидиви ГЕ, що

зумовило необхідність повторного обстеження з подальшою гістероректоскопією. Таким чином, загальна кількість рецидивів ГЕ в основній групі склала 7 (17,5%) випадків.

У групі порівняння рецидив ГЕ через 6 місяців після початку лікування було виявлено в 9 (25,0%) жінок, через 9 місяців – у 7 (19,4%), що зумовило ретельніше обстеження і зміну тактики лікування. Загальна кількість рецидивів ГЕ в цій групі склала 16 (44,4%) випадків ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Для жінок перименопаузального віку з ГЕ характерним є високий відсоток хронічних (76,3%) і гострих (23,7%) АМК. Крім того, в 52,6% випадків у них виявляється висока частота запальних захворювань жіночих статевих органів, а в 31,6% випадків – фонових і передракових захворювань шийки матки. У 42,1% жінок виявлено пер-

винні ознаки метаболічного синдрому, що характеризується підвищенням АТ та абдомінальним типом ожиріння.

На фоні застосування двічі на добу дидрогестерону в комплексі з препаратом Депапілін® (Ozymbuk Pharm) 395 мг, який містить індол-3-карбінол у поєднанні з екстрактами *Vitex agnus-castus*, *Brassica* і *Camellia sinensis*, в жінок перименопаузального віку протягом 9 місяців від початку лікування відзначено стабільні показники товщини ендометрія із середнім значенням в межах допустимої фізіологічної норми (до лікування – $22 \pm 3,1$ мм, через 6 місяців – $8,3 \pm 0,46$ мм, через 9 місяців після початку лікування – $9,7 \pm 0,31$ мм, $p < 0,05$).

Включення препарату Депапілін® до базисної терапії гіперплазії ендометрія в жінок перименопаузального віку є патогенетично обґрунтованим у зв'язку з комплексним впливом компонентів препарату на екстрагенітальний синтез естрогенів, який реалізується за рахунок корекції рівня ФК і регуляції синтезу ГЦ. Цей ефект сприяє компенсації проявів метаболічного синдрому, про що свідчить зниження в жінок основної групи середнього показника ІМТ до $24,1 \pm 2,1$ кг/м², окружності талії до $82 \pm 5,1$ см, нормалізації середніх значень індексу НОМА і АТ.

Позитивний ефект запропонованої терапії, спрямованої на профілактику рецидивів ГЕ у жінок перименопаузального віку, демонструється достовірним зниженням частоти рецидивів ГЕ, яка склала 7 (17,5%) випадків в основній групі та 16 (44,4%) у групі порівняння ($p < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бахтияров, К.Р. Новый подход к лечению патологических состояний полости матки / К.Р. Бахтияров // В кн.: Новые технологии в акушерстве и гинекологии. – М., 1997. – С. 19–21. Bakhtiyarov, K.R. "A new approach to the treatment of pathological conditions of the uterine cavity." In: New technologies in obstetrics and gynecology. Moscow (1997): 19–21.
- Габидуллина, Р.И. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток / Р.И. Габидуллина, Г.А. Смирнова и соавт. // Consilium Medicum. – 2019. – № 21 (6). – С. 53–58. Gabidullina, R.I., Smirnova, G.A., et al. "Hyperplastic endometrium processes: modern patient management tactics". Consilium Medicum 21.6 (2019): 53–58.
- Жук, С.И. Алгоритмы оказания помощи при аномальных маточных кровотечениях / С.И. Жук // Жіночий лікар. – 2015. – №4. – С. 22–31.

- Zhuk, S.I. "Algorithms for helping with abnormal uterine bleeding". Female Doctor 4 (2015): 22–31.
- Зайченко, Г.В. Фармакодинамика і спектр дії індол-3-карбінолу / Г.В. Зайченко, Н.О. Горчакова, О.С. Сініцина і співав. // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – №3 (145): 30–38. Zaichenko, G.V., Gorchakova, N.O., Sinitsyna, O.S., et al. "Pharmacodynamics and spectrum of action of indole-3-carbinol." Bulletin of problems of biology and medicine 3.145 (2018): 30–38.
- Каппушева, Л.М. Полипы эндометрия (диагностика, тактика, лечение). Эндоскопия в гинекологии / Л.М. Каппушева – М.: Медицина, 2016. – 594 с. Kappusheva, L.M. Endometrial polyps (diagnosis, tactics, treatment). Endoscopy in gynecology. Moscow. Medicine (2016): 594 p.
- Лебедев, В.А. Клинико-патогенетические варианты полипов эндометрия и современные подходы к их лечению. Итоги и достижения научных исследований в гинекологии / В.А. Лебедев. – М., 2016. – С. 167–172.

- Lebedev, V.A. Clinical and pathogenetic variants of endometrial polyps and modern approaches to their treatment. Results and achievements of scientific research in gynecology. Moscow (2016): 167–72.
- Манухин, И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: МИА, 2017. – 131 с. Manukhin, I.B., Tumilovich, L.G., Gevorkjan, M.A. Clinical lectures on gynecological endocrinology. Moscow. MIA (2017): 131 p.
- Прокопюк, О.С. Онкогенный риск, ассоциированный с ожирением, у женщин в перименопаузальном периоде / О.С. Прокопюк // Харківська хірургічна школа. – 2014. – №6. – С. 97–100. Prokopiuk, O.S. "Oncogenic risk associated with obesity in perimenopausal women." Kharkiv surgical school 6 (2014): 97–100.