

ОБЗОРЫ

УДК 618.145

**ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ,
НАПРАВЛЕННЫЕ НА СНИЖЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ****Калинина Н.С., Петров Ю.А.***ФГБОУ «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: nkalinina484@gmail.com*

В статье представлены данные о хроническом эндометрите, который является одним из главенствующих факторов формирования бесплодия у женщин репродуктивного возраста, особенностях его этиологии и клиники. Стёртое, а порой атипичное течение болезни позволяет создать «вуаль», маскирует заболевание от глаз врача. Все эти аспекты приводят к тому, что женщины обращаются за оказанием помощи уже тогда, когда были совершены попытки экстракорпорального оплодотворения, которые не были увенчаны успехом, либо уже имеется привычное невынашивание беременности. Выделены нюансы, подчеркивающие формирование реакций по типу гиперчувствительности замедленного типа, в связи с антигенной перестройкой слизистой оболочки матки и формирование аутоагрессии как к повреждённым тканям, так и к здоровым. Значительный интерес уделён морфологической характеристике основных макротипов: гиперпластическому, гипопластическому и смешанному, в особенности гипопластическому макротипу. Являясь основной причиной развития так называемого «тонкого» эндометрия, препятствующего нормальной имплантации, наличие гипопластического типа ведёт к ряду репродуктивных потерь. Тем самым обостряется демографическая обстановка в мире и государстве. Рассмотрена информация о перспективном лечении заболевания, которая принесет пользу, повысив эффективность применения ЭКО и вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: хронический эндометрит, матка, беременность, морфологические макротипы, невынашивание

**CHRONIC ENDOMETRITIS: MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT
AIMED TO REDUCE REPRODUCTIVE LOSSES****Kalinina N.S., Petrov Yu.A.***Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don,
e-mail: nkalinina484@gmail.com*

The article deals with chronic endometritis, which is one of the dominant factors in the formation of infertility in women of reproductive age, the features of its etiology and clinic. Erased, and sometimes atypical course of the disease allows you to create a «veil», masks the disease from the eyes of the doctor. All these aspects lead to the fact that women seek help even when attempts have been made in vitro fertilization, which have not been crowned with success, or already have a habitual miscarriage. Nuances were highlighted that emphasized the formation of reactions by the type of delayed-type hypersensitivity in connection with the antigenic restructuring of the uterine mucosa and the formation of autoaggression both to damaged tissues and to healthy ones. Considerable interest is given to the morphological characteristics of the main macro types: hyperplastic, hypoplastic and mixed, especially the hypoplastic macro type. Being the main reason for the development of the so-called «thin» endometrium, which impedes normal implantation, the presence of a hypoplastic type leads to a number of reproductive losses. This exacerbates the demographic situation in the world and the state. Information on the promising treatment of the disease, which will achieve benefits, increasing the effectiveness of IVF and assisted reproductive technologies, is considered.

Keywords: chronic endometritis, uterus, pregnancy, morphological macro types, miscarriage

По предварительным данным Федеральной службы государственной статистики за 2018 г. на территории Российской Федерации наблюдается отрицательный естественный прирост как среди городского населения, так и среди сельского. Таким образом, проблема охраны репродуктивного здоровья граждан несёт особое социально-демографическое значение. Тем самым изучение хронического эндометрита как одного из звеньев формирования ранних репродуктивных потерь становится высоко актуальным.

Цель работы: проанализировать литературу, тема которой посвящена хроническому эндометриту, изучить основы патоморфологии и лечения заболевания.

Хронический эндометрит (ХЭ) – клинко-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия, которые приводят к нарушению его циклической трансформации и рецепторного аппарата.

ХЭ и трубно-перитонеальный фактор бесплодия (ТПБ) являются одними из главенствующих пунктов в формировании ре-

продуктивных потерь среди женщин фертильного возраста. Интерес к изучению данной темы дополняет факт ятрогенного вмешательства как одного из этиотропных факторов для развития как ХЭ, так и ТПБ [1, 2].

Способствовать генезу ХЭ могут внутриматочные вмешательства, такие как аборт, диагностические выскабливания, постабортное и послеродовое воспаление, гистеросальпингография, использование внутриматочной спирали [3]; нарушение местных и общих иммунных реакций, длительная персистенция агрессивных патогенов в шейке матки и влагалище [4].

Касаясь вопроса этиологии ХЭ, необходимо учитывать роль условно-патогенной микрофлоры (УПМ): *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*; специфических микроорганизмов: *Chlamidia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* и др; вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов [5]. Заключение сессии FIGO (2012 г.) направляет на мысль о существовании аутоиммунной природы заболевания.

ХЭ подразделяется на неспецифический тип [6], когда выявление специфической микрофлоры не произошло – у пациенток с ранее проведенной лучевой терапией, ВИЧ-инфицированных и др., и специфическим, когда в ходе исследования была найдена моно- или мультиинвазия патогенов [7].

В 9–38% случаев ХЭ протекает без клинических проявлений, либо атипично. В целом клиника ХЭ зависит от глубины и масштаба структурных и функциональных изменений [8]. Нередко женщины отмечают маточные кровотечения, перименструальные кровяные выделения, жалобы на тазовые боли [9]. У пациенток могут быть серозные или гнойные выделения, боли внизу живота, болезненные ощущения во время полового акта. Но основная суть проблемы состоит в том, что большая часть женщин обращается за квалифицированной медицинской помощью лишь тогда, когда появляются проблемы с зачатием, а хроническое воспаление существует уже длительный период [10].

Проблемы с идентификацией возбудителя, ошибки в диагностике, нерациональная тактика терапии только пролонгирует процесс течения заболевания и ухудшает его прогностические характеристики.

Каскад реакций начинается тогда, когда микроорганизм или ассоциация микроорганизмов, как правило, в тандеме – вирус и бактерии, проникли в эндометрий. Формируется очаг воспаления, в который

мигрируют нейтрофилы, затем макрофаги и происходит презентация чужеродного антигена иммунокомпетентным клеткам. Происходит выделение БАВ, вызывающих в свою очередь изменения в реологических свойствах крови, нарушается микроциркуляция и развивается гипоксия, влекущая за собой оксидативный стресс. Далее активируются факторы роста, ответственные за ангиоматоз и активацию фибробластов с последующим фиброзом и склерозом повреждённых участков. Изменения в архитектонике сосудов, в особенности спиральных артерий – их склероз, приводит к нарушению баланса между прооксидантной и антиоксидантной системами [11]. Вне патологических изменений продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) образуются и далее при участии ферментов подвергаются трансформации в воду. Однако когда баланс между системами нарушен и постоянно поддерживается воспалительный процесс, происходит разобщение аэробного дыхания, запускается гликолиз с накоплением лактата, янтарной, яблочной кислот – изменяется pH в сторону кислой среды. Повышается онкотическое и осмотическое давление. Полученные перекись водорода, гидроксильный радикал и др. повреждают клетки эндометрия. Окислительные реакции далее активируют прогресс пролиферативных изменений.

Однако многие исследователи считают, что инвазия патогенов является лишь «вершиной айсберга», а его длительная персистенция в эндометрии вызывает перестройку антигенов слизистой оболочки матки и способствует развитию аутоиммунного ответа посредством реакции гиперчувствительности замедленного типа. Образующие антитела агрессивно взаимодействуют как с повреждённой тканью, так и со здоровой. Ухудшает состояние снижение выработки секреторных иммуноглобулинов.

Особое внимание следует уделить сбору гинекологического анамнеза у женщин, учитывая факты наличия предшествующих: абортов, привычного невынашивания, неудачных попыток ЭКО и применения вспомогательных репродуктивных технологий, отсутствие лечебно-профилактических мероприятий, направленных на ликвидацию возможных осложнений, которые могут возникнуть после родов или аборта.

Частой причиной самопроизвольных абортов у женщин с ХЭ является увеличение концентрации иммунокомпетентных клеток CD56 и CD16, в связи с повышением выделения цитокинов, токсически влияющих на эмбрион [12]. Рассмотрим механизм: функциональный и базальный слой эндометрия

содержат достаточно обширное содержание иммунокомпетентных клеток, которые участвуют в реакциях, обеспечивающих нормальный процесс имплантации. Самой многочисленной популяцией среди данных клеток являются большие гранулярные лейкоциты с маркером -CD56. Во время нормально протекающей беременности натуральные киллеры (NK) с маркерами CD56, CD16 экспрессируют KIR2DL4 и ILT2, связываясь с локусом HLA-G. Данные реакции запускают подавление цитотоксического влияния NK. Образуется IFN- γ , ответственный за нормальное remodelирование сосудов. Прогестерон взаимодействует с рецепторами Т-клеток CD8, а они в свою очередь синтезируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (PIBF). PIBF связывается с NK и направляет иммунный ответ в сторону менее активных NK (CD56, CD16). Таким образом ответ иммунной системы матери идёт со стороны Th-2 пути, при котором вырабатываются следующие цитокины: IL-3, IL-4, IL-10, IL-13. Эти цитокины отвечают за нормальный иммунный гемостаз.

Если же будет снижено количество прогестерона и Т-клеток, ответственных за образование PIBF, то далее будут участвовать в иммунных процессах не активированные NK (CD56, CD16), а лимфокинаktivированные киллеры. Все это будет способствовать накоплению эмбриотоксичных цитокинов -IL-1, IL-6, TNF- α . Иммунный ответ матери будет опосредован через Th-1 путь. Концентрация провоспалительных цитокинов будет увеличена, что будет способствовать активации протромбиназы и далее-тромбоза – прерывание беременности или формирование плацентарной недостаточности.

К нарушению имплантации может привести также нарушение рецептивных свойств эндометрия, так, при ХЭ существует «мозаицизм» с чередованием очагов фиброза, полипоза и атрофии со снижением или отсутствием рецепции к прогестерону, дефицит которого нарушит процесс трансформации эндометрия.

«Золотым» стандартом диагностики ХЭ является морфологическое исследование. Так в ходе ряда исследований, в котором приняли участие 345 женщин, Ю.А. Петров и соавт. установили основные три макротипа ХЭ: гипопластический, гиперпластический и смешанный [13]. Вне зависимости от принадлежности к тому или иному макротипу у пациенток была выражена лимфоцитарная инфильтрация, диффузная в случае смешанного или гиперпластического макротипа и очаговая в случае гипопластического макротипа [14].

Гипопластический макротип характеризовался наличием внутриматочных синехий, бледной, истонченной слизистой оболочкой, невыраженным сосудистым рисунком. Гистологический анализ определил дистрофические элементы с явлением атрофии: наличие апоптоза покровных эпителиоцитов и гладкулоцитов, снижение активности пролиферации клеток.

Для гиперпластического макротипа было характерно наличие бледно-розовой, утолщенной слизистой оболочки с наличием микрополипов и зон гиперемии, отеком стромы. Базальный слой и гладкомышечные клетки гиперплазированы, что является следствием увеличения пролиферативной активности клеток.

Смешанный тип сочетал в себе признаки зон нормальной толщины и истончения слизистой оболочки, окраска неравномерная с очаговой или диффузной гиперемией и полиповидными разрастаниями. Характерен структурный мозаицизм, сочетающий в себе чередующиеся фиброз и атрофию.

Резистентная микрофлора, ранее подобранное лечение без положительной тенденции, а также латентное, а иногда и abortивное течение заболевания представляют большие трудности для терапии [15, 16].

Лечение ХЭ представляет собой многоступенчатый процесс, именно сочетание поэтапности терапии в дальнейшем способствует наступлению долгожданной беременности и её вынашиванию [17].

Первый этап заключается в элиминации возбудителей антибактериальными средствами широкого спектра действия и/или сочетание с противовирусными препаратами, если в ходе исследования была обнаружена микст-инфекция в тандеме с вирусной инвазией [18]. Если же патоген был не идентифицирован или микробиологическое исследование провести было невозможно, то терапию назначают эмпирически, используя антибактериальные и противовирусные средства широкого ряда действия, с их заменой при отсутствии положительной динамики [19]. Препаратами выбора являются фторхинолоны с нитроимидазолами/ цефалоспорины III генерации с макролидами и нитроимидазолами/ защищённые пенициллины с макролидами, в качестве противовирусной терапии- аналоги нуклеозидов [20].

Существуют дискуссии по поводу выбора метода введения лекарственных средств, на данный момент используют парентеральный и пероральный методы, существуют идеи для осуществления внутриматочного введения препаратов. Однако постоянные микротравмы, ассоциированные с возмож-

ным внутриматочным введением и вопросы о дозировке выбранного средства в связи с высокой резорбтивной способностью эндометрия ставят целесообразность данного метода под большим вопросом [21].

Сущность второго этапа заключается в восстановлении морфофункциональных характеристик повреждённого эндометрия, подразумевая под собой коррекцию метаболических нарушений, восстановление гемодинамики, устранение ишемии и последствий гипоксии [22]. Проводят двухэтапную коррекцию метаболической дисфункции путём парентерального введения метаболических препаратов (пентоксифиллин, аскорбиновая кислота) на протяжении 10 дней, с последующей заменой их на пероральный приём [23].

ХЭ влечёт за собой нарушение гемодинамики, дисбаланс в активности ангиогенных и антиангиогенных факторов, проявляется венозным стазом, поэтому отмечают эффективность физиотерапевтических методов лечения [24, 25].

Возможно использование самоконтролируемого энергонеироадаптивного регулятора (СКЭНАР). Его действие основано на генерации низкочастотных импульсов при воздействии на кожу, гармонизируя резервные функции организма пациента. Используя в качестве зон воздействия: паравerteбральные линии, места выхода тройничного нерва, шейно-воротниковая зона, надлобковая, крестцово-поясничная и др. Работа СКЭНАР запускает импульсы, способствующие ответу со стороны центральной нервной системы, генерируется реакция коры и гипоталамуса. Запускается процесс координации между нижележащими и вышележащими отделами центральной нервной системы. Активируются кожно-висцеральные рефлексы [26].

Обращает акцент на себя сочетание озонотерапии и бактериофаготерапии. Данная комбинация позволяет соединять в себе эффект санации и восстановления микрофлоры влагалища [27].

Гипопластический макротип, включающий внутриматочные синехии вплоть до развития синдрома Ашермана [28], может сочетать в своём лечении использование ферментативных средств, таких как лонгидаза.

Открытым остаётся вопрос о применении гормональной терапии с целью улучшения связи в системе «гипоталамус – гипофиз – яичники» [29].

На современном этапе развития ВРТ и ЭКО особое внимание уделяют исследованию возможных способов устранения истончения слизистой оболочки мат-

ки [30]. Именно так называемый «тонкий» эндометрий, характерный для гипопластического макротипа, становится барьером для успешного проведения ЭКО [30]. Критичным для имплантации эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении считают 7 мм в период «окна имплантации». С целью коррекции «тонкого» эндометрия назначают эстрадиола валерат, преимущественно интравагинально. Именно использование вагинальной формы эстрадиола в ряде исследований увенчалось успехом, в сравнении с пероральным приемом. Так, минуя печень, происходит селективное расширение сосудов матки, что обеспечивает лучшее увеличение толщины эндометрия, соответственно, повышая шанс наступления беременности.

Если же организм женщины остаётся резистентным к стандартной терапии гормональными препаратами [31], то далее наступает следующий этап – применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Также актуальна антиоксидантная терапия пентоксифиллином и витамином Е, устраняя оксидативный стресс и нейтрализуя действие свободных радикалов, происходит стимуляция улучшения кровоснабжения матки и увеличения толщины эндометрия. Положительные результаты наблюдают при использовании низких доз ацетилсалициловой кислоты в дополнение к стандартной гормональной терапии [32, 33].

Восстановление циркуляции крови в сосудах матки и запуск неоангиогенеза возможно при использовании физиотерапевтических методов с абдоминально-вагинальной установкой электродов. Так низкочастотная электроимпульсная терапия провоцирует регресс склероза повреждённых участков эндометрия с последующим постепенным восстановлением и улучшением экоструктуры [34–36].

Заключение

ХЭ, представляя собой потенциальную угрозу в плане репродуктивных потерь, требует дальнейшего детального изучения. Стоит направить силы на раннюю профилактику ВЗОМТ, развитие новых методов диагностики и лечения. Поставить акцент на исследовании формирования и тактики терапии гипопластического макротипа, решив проблему череды безуспешных ЭКО у женщин с истонченным эндометрием. Все это позволит улучшить ситуацию сохранения и улучшения репродуктивного здоровья среди населения.

Список литературы

1. Радзинский В.Е., Димитрова И.Ю., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 196 с.
2. Селихова М.С., Дмитриенко Г.В., Кузнецова О.А., Вдовин С.В. Неразвивающаяся беременность: как избежать потерь в будущем? // ВНМТ. 2012. № 2. С. 303–305.
3. Петров Ю.А. Клинико-морфологическая характеристика и онкологические аспекты применения внутриматочных контрацептивов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 1984. 18 с.
4. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 24. № 5. С. 69–74.
5. Böhme L., Albrecht M., Riede O., Rudel T. Chlamydia trachomatis-infected host cells resist dsRNA-induced apoptosis. *Cell. Microbiol.* 2010. Vol. 12. № 9. P. 1340–1351.
6. Andrews W.W., Hauth J.C., Cliver S.P., Conner M. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis in non-pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 195. № 6. P. 1611–1616.
7. Петров Ю.А. Микробиологические детерминанты хронического эндометрита // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2011. № 6 (166). С. 110–113.
8. Eckert L.O., Hawes S.E., Wolner-Hanssen P.K. Endometritis: the clinical-pathologic syndrome. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2002. Vol. 186. № 4. P. 690–695.
9. Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., Юпатов Е.Ю. Хронический эндометрит и тазовая боль // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. № 3. С. 23–27.
10. Beruchashvili M., Gogiasvili L., Datunashvili E., Topuria Z., Tsagareli Z. Morphological peculiarities of endometrium in chronic endometritis associated with bacterial vaginosis. *Georgian Med. News.* 2010. Vol. 181. P. 59–63.
11. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Араkelов С.Э., Полонская Л.С., Коссович Ю.М., Кадырова А.Э., Бабуринов Д.В. Хронический цервицит и хронический эндометрит: общие аспекты патогенеза и патогенетической терапии // Медицинский совет. 2013. № 4–2. С. 88–95.
12. Петров Ю.А. Аспекты микробиологической и иммунной диагностики хронического эндометрита // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 4.
13. Петров Ю.А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 3 (158). С. 113–118.
14. Петров Ю.А. Гистероскопическая характеристика эндометрия женщин с ранними репродуктивными потерями // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. № 55. С. 243–247.
15. Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C., Sie-Go D.M., Eijkemans K.J., Fauser B.C., Devroey P. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil. Steril.* 2011. V. 96. P. 1451–1455.
16. Петров Ю.А. Современные подходы к лечению хронического эндометрита у женщин с ранними репродуктивными потерями // Владикавказский медико-биологический вестник. 2011. Т. 13. № 20–21. С. 42–46.
17. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Современные подходы к лечению больных с хроническим эндометритом // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016. № 2. С. 141–148.
18. Петров Ю.А. Гистероскопическая характеристика эндометрия женщин с ранними репродуктивными потерями // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. № 55. С. 243–247.
19. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 64 с.
20. Шуршалина А.В. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции: дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2007. 38 с.
21. Cholkeri-Singh A., Sasaki K.J. Hysteroscopy for infertile women: a review. *J. Minim Invasive Gynecol.* 2015. Vol. 22. № 3. P. 353–362.
22. Кулаков В.И., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит // Гинекология. 2005. Т. 7. № 5. С. 7–10.
23. Рудакова Е.Б., Лобода О.А. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения // Лечащий врач. 2012. № 11. С. 22–24.
24. Волкова Е.Ю., Силантьева Е.С., Серов В.Н. Влияние физиотерапии на гемодинамику матки у женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 3. С. 50–54.
25. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Шишканова О.Л. Циклический ангиогенез эутопического эндометрия // Проблемы репродукции. 2006. № 66. С. 22–30.
26. Черчаго А.Я. Нейрофизиологические механизмы действия аппаратов серии СКЭНАР // Известия ЮФУ. Технические науки. 2012. № 1. С. 122–125.
27. Гречканев Г.О., Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Пономарева И.В. Опыт комбинированного лечения хронического эндометрита с использованием озono- и бактериофаготерапии // Биорадикалы и Антиоксиданты. 2016. № 3. С. 144–148.
28. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии // Мед. альманах. 2010. Т. 2. № 11. С. 182–184.
29. Яковлева О.В. Подходы к реабилитации женщин с хроническим эндометритом после ранних репродуктивных потерь (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 4–3. С. 578–581.
30. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Пальченко Н.А. Современный взгляд на проблему репродуктивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ: обзор литературы // Проблемы репродукции. 2013. № 4. С. 51–60.
31. Петров Ю.А. Специфика репродуктивного и контрацептивного поведения студентов медицинского университета // Валеология. 2016. № 2. С. 31–34.
32. Петров Ю.А. Роль иммунных нарушений в генезе хронического эндометрита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. № 6. С. 282–289.
33. Gargett C.E., Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells. *Fertil. and Steril.* 2012. V. 98. № 1. P. 11–20.
34. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2013. № 1. С. 1–11.
35. Петров Ю.А. Оценка адаптационного и иммунного резерва женщин с хроническим эндометритом в зависимости от объема реабилитационной терапии // Валеология. 2016. № 2. С. 35–39.
36. Серова В.Н., Коган Е.А., Силантьева Е.С. Комплексное лечение хронического эндометрита: клинико-морфологическое обоснование использования физиотерапии // Акушерство и гинекология. 2006. № 3. С. 21–24.