

ДИАГНОСТИКА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТА С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Веселова Т.Н., Козлов С.Г., Демченкова А.Ю., Нозадзе Д.Н.

Цель исследования. Цель исследования. Демонстрация информативности компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки для выявления патологических изменений легких, характерных для новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Результаты. В сообщении представлен клинический случай использования КТ органов грудной клетки для диагностики COVID-19 у пациента 67 лет с клиническими признаками поражения легких и отрицательным результатом лабораторного теста с применением метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).

Обсуждение. КТ легких обладает высокой чувствительностью в диагностике воспалительных изменений легких, характерных для COVID-19, но меньшей специфичностью, чем метод ОТ-ПЦР. Показанием для проведения КТ легких при отрицательном результате лабораторного теста на COVID-19 является наличие признаков умеренного или тяжелого поражения легких у пациентов с характерной для этого заболевания клинической картиной.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует важную роль КТ легких в выявлении больных COVID-19, особенно при наличии характерных клинических проявлений данного заболевания и отрицательного результата тестирования по данным ОТ-ПЦР.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, компьютерная томография легких, лабораторная диагностика.

Контактный автор: Веселова Т.Н., e-mail: tnikveselova@gmail.com.

Для цитирования: Веселова Т.Н., Козлов С.Г., Демченкова А.Ю., Нозадзе Д.Н. Диагностика новой коронавирусной инфекции с помощью компьютерной томографии легких у пациента с отрицательным результатом лабораторной диагностики. REJR 2020; 10(3):8-14. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-3-8-14.

Статья получена: 11.08.20

Статья принята: 21.09.20

CHEST COMPUTED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN A PATIENT WITH A NEGATIVE RESULT OF LABORATORY TESTING

Veselova T.N., Kozlov S.G., Demchenkova A.Yu., Nozadze D.N.

Purpose. The demonstration of the informativeness of chest computed tomography (CT) to detect pathological changes in the lungs typical for a new coronavirus infection (COVID-19).

Results. The report presents a clinical case of using chest CT for the diagnosis of COVID-19 in a 67-year-old patient with clinical signs of lung damage and a negative result of laboratory test using the method of reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR).

Discussion. Compared to RT-PCR, chest CT has high sensitivity in the diagnosis of inflammatory changes in the lungs typical for COVID-19, but low specificity. An indication for chest CT in a negative result of laboratory testing for COVID-19 is the presence of signs

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
г. Москва, Россия.

National Medical Research Center of Cardiology.

of moderate or severe lung damage in patients with a clinical picture typical for this disease.

Conclusion. The clinical case demonstrates the importance of using chest CT in identifying patients with COVID-19, especially in the presence of characteristic clinical manifestations of this disease and a negative result of laboratory testing using the method of RT-PCR.

Keywords: new coronavirus infection, chest computed tomography, laboratory testing.

Corresponding author: Veselova T.N., e-mail: tnikveselova@gmail.com.

For citation: Veselova T.N., Kozlov S.G., Demchenkova A.Yu., Nozadze D.N. Chest computed tomography in diagnosis of a new coronavirus infection in a patient with a negative result of laboratory testing. REJR 2020; 10(3):8-14. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-3-8-14.

Received: 11.08.20

Accepted: 21.09.20

Диагностику новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с подозрением на ее наличие осуществляют посредством выявления РНК возбудителя инфекции - SARS-CoV-2 с применением метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) [1]. Тем не менее, в силу ряда причин, результат подобной диагностики может быть ложноотрицательным, что отражено в ряде публикаций [2, 3]. По данным Arevalo-Rodriguez I. и соавт. ложноотрицательные результаты при использовании ОТ-ПЦР встречаются в 2-20% случаев [2]. В том случае, когда клиническая картина течения заболевания свидетельствует о наличии новой коронавирусной инфекции, а лабораторная диагностика дала отрицательный результат, характерные изменения в легких по данным КТ позволяют уточнить наличие COVID-19 [1, 5]. В качестве примера установления диагноза новой коронавирусной инфекции на основании результата КТ легких в дополнение к клинической картине у пациента с отрицательным результатом ОТ-ПЦР приводится следующий клинический случай.

Клинический случай.

Пациент А., 67 лет, поступил с жалобами на кашель с отхождением небольшого количества мокроты, общую слабость, одышку в покое. Жалобы появились за 10 дней до госпитализации и сопровождались повышением температуры тела максимально до 38,7°C. На третьи сутки от появления жалоб пациент начал прием амоксициклава 1000 мг х 2 раза в день, который продолжался до госпитализации. В день госпитализации пациенту амбулаторно была проведена КТ органов грудной клетки (КТ-изображения не представлены), при которой были выявлены признаки двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонии (высокая вероятность COVID-19 пневмонии, тяжелая

степень поражения легочной ткани – КТ-3), в связи с чем, пациент был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ. Из анамнеза известно, что у пациента на протяжении 10 лет отмечаются подъемы АД максимально до 170/100 мм рт. ст. У пациента имеется эссенциальная тромбоцитемия, в связи с чем, он принимал гидроксикарбамид.

При поступлении состояние средней тяжести. Частота дыхательных движений 24 в минуту. При пульсоксиметрии уровень кислорода в крови был равен 90%. Ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений 98 ударов в минуту, артериальное давление 140/95 мм рт. ст. В анализах крови выявлялось повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 26,3 мг/л. В остальном анализы крови без особенностей. Обследование пациента на наличие возбудителя COVID-19 (коронавируса SARS-CoV-2) методом ОТ-ПЦР дважды дало отрицательный результат.

Сотрудниками отдела томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, на 8-й день госпитализации, выполнена КТ органов грудной клетки, по данным которой легочный рисунок усилен, деформирован. Во всех долях обоих легких определяются участки интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла» с частичной консолидацией, сливающиеся между собой, расположенные преимущественно субплеврально, в меньшей степени перибронхиально, максимальной толщиной до 2,6 см, и линейные участки уплотнения легочной ткани, максимальной толщиной до 0,4 см (рис. 1). Объем поражения легочной ткани составил около 50%. Просветы трахеи и крупных бронхов свободны. Корни легких структурны. Увеличенных подмышечных, внутригрудных лимфоузлов не определяется. Жидкость в плевральных полостях и полости перикарда отсутствует. Грудная аорта, легочная артерия не расшире-

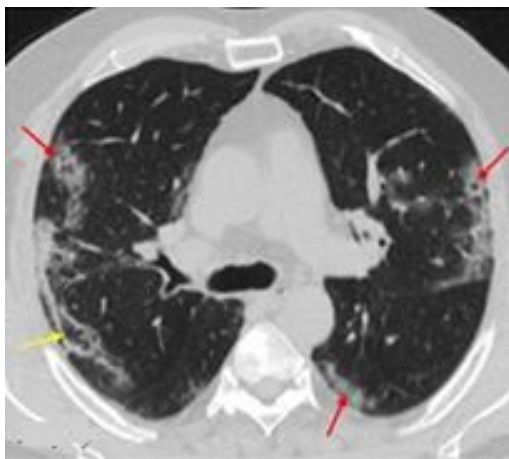


Рис. 1 а (Fig. 1 а)

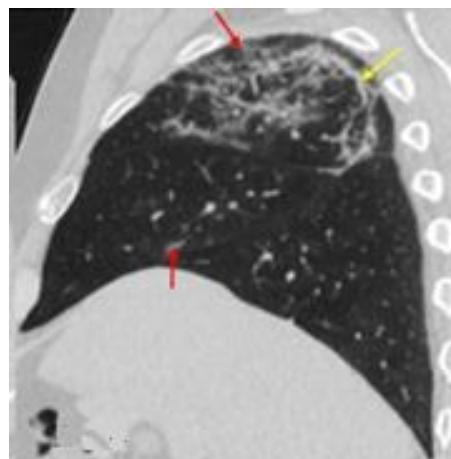


Рис. 1 б (Fig. 1 б)



Рис. 1 в (Fig. 1 с)

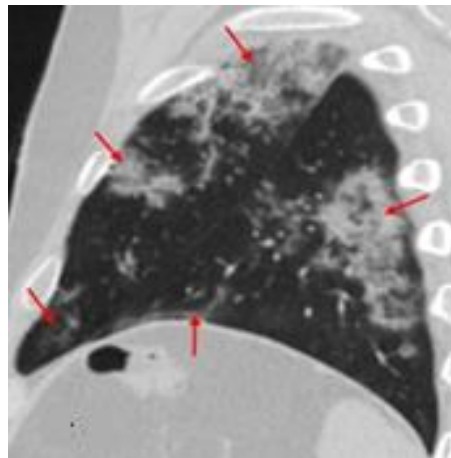


Рис. 1 г (Fig. 1 д)

Рис. 1. КТ органов грудной клетки. Пациент А., с COVID-19 пневмонией на 8-й день госпитализации; А, В – аксиальная плоскость, Б, Г – сагиттальная плоскость (справа и слева соответственно), в легочном (А, Б, Г) и средостенном (В) окнах.

Во всех долях обоих легких видны участки интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла» с частичной консолидацией (А, Б, Г, красные стрелки), расположенные преимущественно субплеврально. В верхней доле правого легкого визуализируются линейный участок уплотнения легочной ткани (А, Б, желтые стрелки) и субплевральный участок консолидации (В, красная стрелка).

Fig. 1. Chest CT. Patient A. with COVID-19 pneumonia on the 8th day of hospitalization; А, С – in the axial, В, D – sagittal (on the right and on the left) planes, in lung (А, В, D) and mediastinal (С) windows.

CT images determined areas of ground-glass opacities with partial consolidation (А, В, D, red arrows) located bilateral, multilobar, predominantly subpleural. Subpleural consolidation (С, red arrow) and linear densification of lung tissue (А, В, yellow arrows) were noted in the upper lobe of the right lung.

ны. Заключение: Интерстициальное двустороннее поражение легких средней степени тяжести (КТ-2), которые с высокой вероятностью соответствуют COVID-19 пневмонии.

На основании клинической картины течения заболевания и результатов проведенного обследования пациенту был выставлен диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19 средней степени тяжести. Внебольничная двусторонняя пневмония. Дыхательная недостаточность I ст. На фоне проводимого лечения

(гидроксихлорохин 800 мг в день в первые сутки, далее 400 мг в день на протяжении 6 дней, азитромицин 500 мг в день в течение 7 дней и ингаляция кислорода; в последующем лопинавир + ритонавир 400 мг + 100 мг в день и интерферон бета-1b 300 мкг в сутки через день на протяжении 10 дней) была выполнена КТ органов грудной клетки в динамике, на 16-й и 23-й дни госпитализации.

При повторном КТ-исследовании, выполненном на 16-й день пребывания в стационаре,

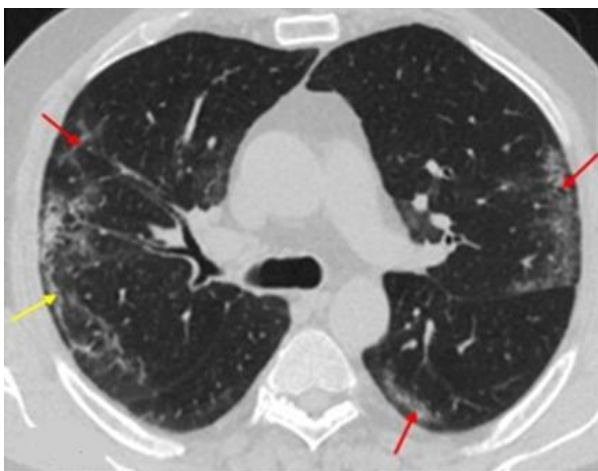


Рис. 2 а (Fig. 2 а)

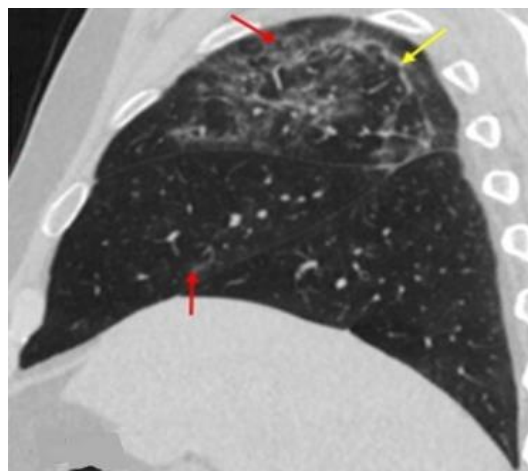


Рис. 2 б (Fig. 2 б)



Рис. 2 в (Fig. 2 с)

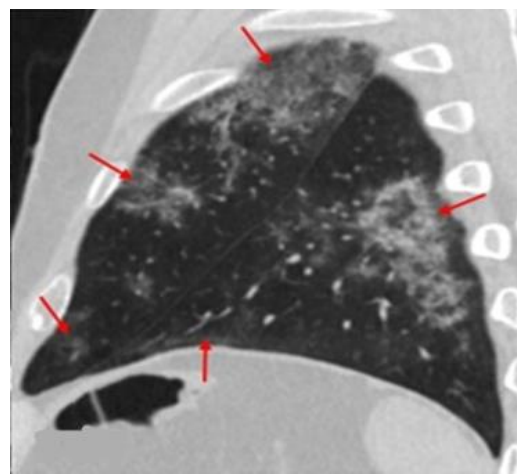


Рис. 2 г (Fig. 2 д)

Рис. 2. КТ органов грудной клетки. Пациент А., с COVID-19 пневмонией на 16-й день госпитализации; А, В – аксиальная плоскость, Б, Г – сагиттальная плоскость (справа и слева соответственно), в легочном (А, Б, Г) и средостенном (В) окнах.

По сравнению с КТ-данными предыдущего исследования определяется снижение плотности ранее описанных участков инфильтрации легочной ткани по типу «матового стекла» (А, Б, Г, красные стрелки), а также уменьшение размера консолидации (В, красная стрелка) и толщины участка линейного уплотнения (А, Б, желтые стрелки) в верхней доле правого легкого.

Fig. 2. Chest CT, Patient A. with COVID-19 pneumonia on the 16th day of hospitalization; А, С - in the axial, В, D – sagittal (on the right and on the left) planes, in lung (А, В, D) and mediastinal (С) windows.

CT images showed decrease of the density of ground-glass opacities areas in both lungs (А, В, D, red arrows), a decrease in the consolidation size (С, red arrow) and the thickness of linear densification (А, В, yellow arrows) in the upper lobe of the right lung as compared with CT data from a previous study.

отмечалось снижение плотности ранее описанных участков инфильтрации легочной ткани и уменьшение размеров участков консолидации (рис. 2). «Новые» участки инфильтрации не выявлены, процент поражения легочной ткани – прежний.

По данным КТ, на 23-й день госпитализации, наблюдалось значимое снижение плотности и уменьшение объема ранее описанных участков инфильтрации легочной ткани, кото-

рые представлены в виде «нежных» интерстициальных изменений по типу «матового стекла» (рис. 3). Свежих инфильтративных изменений, участков консолидаций не выявлено. Процент поражения легочной ткани снизился до 35%. В остальном без изменений.

Учитывая регресс клинических проявлений заболевания, положительную динамику по данным КТ, пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара под

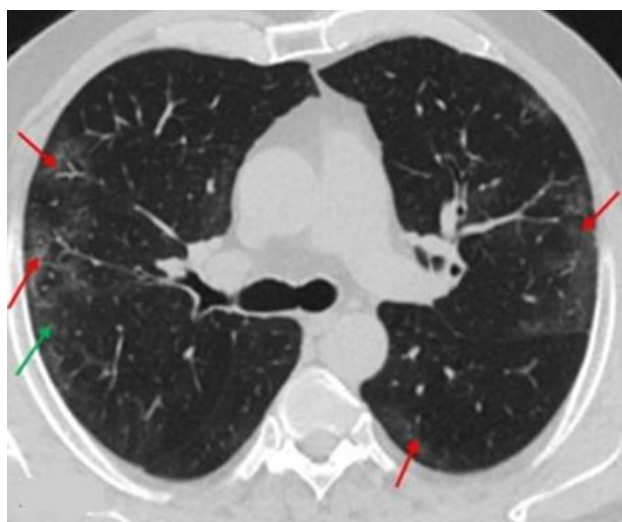


Рис. 3 а (Fig. 3 а)

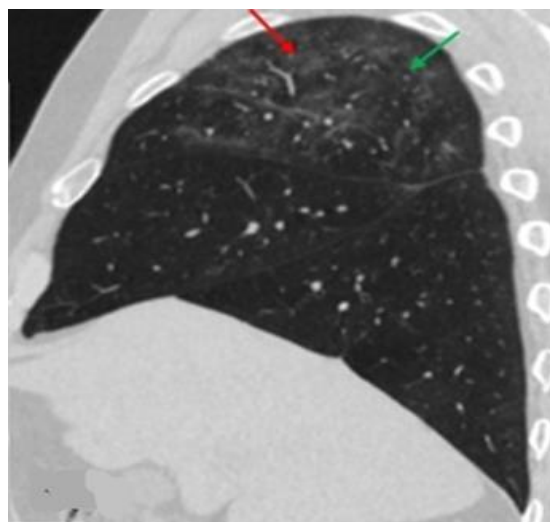


Рис. 3 б (Fig. 3 б)

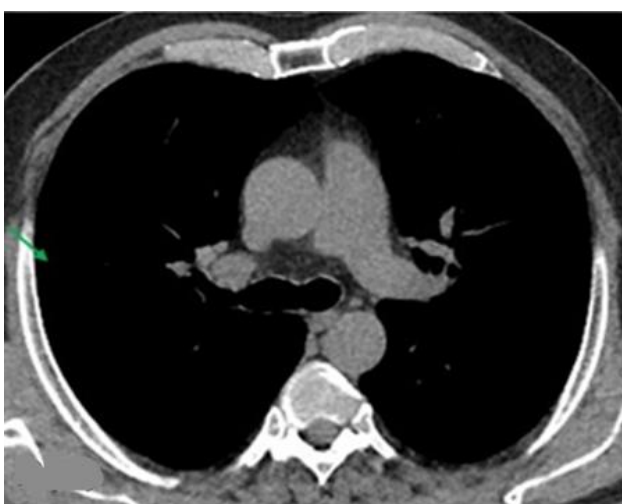


Рис. 3 в (Fig. 3 с)

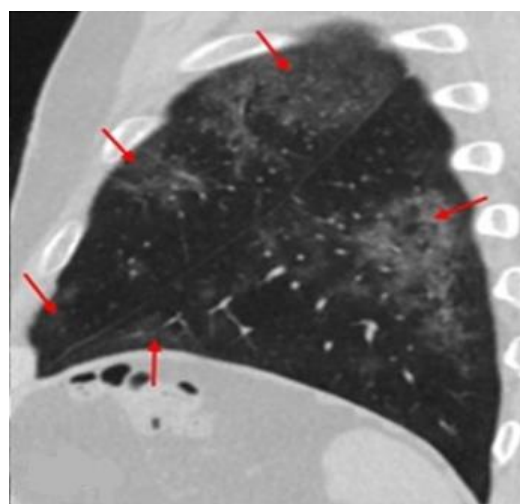


Рис. 3 г (Fig. 3 д)

Рис. 3. КТ органов грудной клетки. Пациент А., с COVID-19 пневмонией на 23-й день госпитализации; А, В – аксиальная плоскость, Б, Г – сагиттальная плоскость (справа и слева соответственно), в легочном (А, Б, Г) и средостенном (В) окнах.

При сравнении с данными предыдущего КТ-исследования значительно снизилась плотность и уменьшился объём ранее описанных инфильтративных изменений легких, которые приобрели вид «нежных» участков интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла» (А, Б, Г, красные стрелки). Зона консолидации (В, зеленая стрелка) и линейное уплотнение (А, Б, зеленые стрелки) в верхней доле правого легкого не определяются.

Fig. 3. Chest CT. Patient A. with COVID-19 pneumonia on the 23rd day of hospitalization; А, С – in the axial, В, D – sagittal (on the right and on the left) planes, in lung (А, В, D) and mediastinal (С) windows.

CT images showed decrease of the volume and the significant decrease of the density of infiltrative changes in both lungs presented as "tender" areas of ground-glass opacities (А, В, D, red arrows) as compared with CT data from a previous study. The consolidation (С, green arrow) and linear densification (А, В, green arrows) in the upper lobe of the right lung are not visualized.

наблюдение терапевта по месту жительства с соблюдением 14-дневного режима самоизоляции.

Обсуждение.

Ранняя диагностика COVID-19 имеет решающее значение для предупреждения распро-

странения заболевания и его лечения. Особое место в диагностике коронавирусной инфекции отводится методу ОТ-ПЦР и КТ легких.

В соответствии с современными рекомендациями по диагностике COVID-19, обнаружение РНК возбудителя инфекции SARS-CoV-2 в

биоматериале больного с помощью метода ОТ-ПЦР подтверждает наличие заболевания [1]. Согласно данным зарубежных источников, чувствительность метода ОТ-ПЦР в выявлении коронавирусной инфекции колеблется от 70% до 80% [6, 7]. Тем не менее, данный метод диагностики имеет некоторые ограничения, среди которых наибольший интерес вызывает получение ложноотрицательных результатов у бессимптомных больных и больных с типичной КТ-картиной вирусной пневмонии. По мнению авторов зарубежных публикаций, получение ложноотрицательных результатов по данным ОТ-ПЦР может быть связано с нарушением техники забора биоматериала, его хранения и транспортировки, а также с низкой вирусной нагрузкой на ранней стадии заболевания [7, 8].

В отличие от метода ОТ-ПЦР, КТ легких обладает высокой чувствительностью в диагностике COVID-19, по данным исследования Ai T. с соавт. около 97%, однако, менее специфична [7]. Наиболее характерными КТ-признаками поражения легких при подтвержденной COVID-19 пневмонии являются преимущественно двусторонние интерстициальные изменения легких: симптом «матового стекла» (до 62%); сочетание «матового стекла» и консолидаций (до 42%); только консолидации (до 50%) [7, 9 -12]. Описанные изменения легких могут быть обнаружены в различные периоды заболевания, но чаще проявляются на 6-11 день от развития первых клинических симптомов [9]. Как правило, симптом «матового стекла» выявляется на протяжении всего периода заболевания, с последующей консолидацией и уменьшением размеров очагов после 5-го дня при благоприятном течении воспалительного процесса в легких. Утолщение междольковых перегородок чаще встречается через 6-17 дней после развития клинических симптомов. В поздней фазе заболевания могут оставаться линейные участки уплотнения легочной ткани, как правило, в субплевральных отделах нижних долей легких.

Список Литературы:

1. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации № 7 от 03.06.2020 г. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7. Доступно по: https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
2. Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D., Simancas-Racines D., et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for covid-19: a systematic review. medRxiv 20066787. 2020 doi:10.1101/2020.04.16.20066787
3. Yang Y., Yang M., Shen C., et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. medRxiv 2020. doi: 10.1101/2020.02.11.20021493
4. Kucirka L., Lauer S., Laeyendecker O., Boon D. Variation in

Подобные изменения в легких, характерные для коронавирусной инфекции, были выявлены у нашего пациента, что, с учетом клинической картины, позволило установить диагноз COVID-19, несмотря на отрицательные результаты лабораторной диагностики инфекции (рис. 1 - 3).

Таким образом, получение отрицательных результатов тестирования по данным ОТ-ПЦР не исключает возможность наличия у больного коронавирусной инфекции.

Согласно рекомендациям Флейшнеровского сообщества 2020 г., показанием для проведения КТ легких при отрицательном результате лабораторного теста на COVID-19 является наличие признаков умеренного или тяжелого поражения легких у пациентов с характерной для этого заболевания клинической картиной [5]. Проведение КТ легких при отрицательном результате лабораторного теста у пациентов с клиникой COVID-19 рекомендовано также Всемирной организацией здравоохранения [13].

Заключение.

Представленный клинический случай демонстрирует важную роль КТ легких в выявлении больных COVID-19, особенно при наличии характерных клинических проявлений данного заболевания и отрицательного результата тестирования по данным ОТ-ПЦР. Однако, КТ не является завершающим этапом диагностики COVID-19, поэтому за такими пациентами рекомендуется осуществлять мониторинг эффективности лечения и проводить последующие лабораторные тестирования на предмет выявления РНК возбудителя инфекции - SARS-CoV-2, чтобы избежать ошибочного диагноза.

Источник финансирования и конфликт интересов.

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

false negative rate of RT-PCR based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med.* 2020; M20-1495. doi: 10.7326/M20-1495

5. Rubin G.D., Ryerson C.J., Haramati L.B., et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiolog.* 2020; 201365. doi:10.1148/radiol.2020201365

6. Piras A, Rizzo D, Uzzau S, De Riu G, Rubino S, Bussu F. Inappropriate Nasopharyngeal Sampling for SARS-CoV-2 Detection Is a Relevant Cause of False-Negative Reports [published online ahead of print, 2020 May 26]. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;194599820931793. doi:10.1177/0194599820931793

7. Ai T., Yang Z., Hou H., et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China:

A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; 200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642

8. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing [published online ahead of print, 2020 Feb 12]. *Radiology*. 2020;200343. doi:10.1148/radiol.2020200343

9. Wang Y., Dong C., Hu Y., et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients With COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology* 2020; 200843. doi: 10.1148/radiol.2020200843

10. Ng M.-Y., Lee E.Yp., Yang J., et al. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiology Cardiothoracic Imaging* 2020; 2. doi: 10.1148/ryct.2020200034

References:

1. Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 7 dated 06.03.2020 "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7. Available at: https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (in Russian).

2. Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D., Simancas-Racines D., et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for covid-19: a systematic review. *medRxiv* 20066787. 2020 doi:10.1101/2020.04.16.20066787

3. Yang Y., Yang M., Shen C., et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.02.11.20021493

4. Kucirka L., Lauer S., Laeyendecker O., Boon D. Variation in false negative rate of RT-PCR based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med.* 2020; M20-1495. doi: 10.7326/M20-1495

5. Rubin G.D., Ryerson C.J., Haramati L.B., et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiolog.* 2020; 201365. doi:10.1148/radiol.2020201365

6. Piras A, Rizzo D, Uzzau S, De Riu G, Rubino S, Bussu F. Inappropriate Nasopharyngeal Sampling for SARS-CoV-2 Detection Is a Relevant Cause of False-Negative Reports [published online ahead of print, 2020 May 26]. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;194599820931793. doi:10.1177/0194599820931793

11. Фомин В.В., Терновой С.К., Серова Н.С. Рекомендации по лучевой диагностике у пациентов с COVID-19 (опыт Сеченовского Университета). *REJR.* 2020; 10 (2): 8-13. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-8-13

12. Гаман С.А., Белькинд М.А., Сивакова О.А., Демченкова А.С., Стукалова О.В., Устюжанин Д.В., Шария М.А., Ежов М.В., Терновой С.К. Динамика КТ-картины поражения легких при вирусной covid-19 пневмонии тяжелого течения на фоне интенсивной терапии тоцилизумабом. *REJR.* 2020; 10 (2): 39-48. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-39-48.

13. World Health Organization. Use of chest imaging in COVID-19: a rapid advice guide, 11 June 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332336>.

7. Ai T., Yang Z., Hou H., et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; 200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642

8. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing [published online ahead of print, 2020 Feb 12]. *Radiology*. 2020;200343. doi:10.1148/radiol.2020200343

9. Wang Y., Dong C., Hu Y., et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients With COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology* 2020; 200843. doi: 10.1148/radiol.2020200843

10. Ng M.-Y., Lee E.Yp., Yang J., et al. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiology Cardiothoracic Imaging* 2020; 2. doi: 10.1148/ryct.2020200034

11. Fomin V.V., Ternovoy S.K., Serova N.S. Radiological guidelines in patients with COVID-19 (Sechenov University experience). *REJR.* 2020; 10 (2): 8-13. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-8-13 (in Russian).

12. Gaman S.A., Belkind M.A., Sivakova O.A., Demchenkova A.C., Stukalova O.V., Ustyuzhanin D.V., Shariya M.A., Ezhov M.V., Ternovoy S.K. Dynamics of MSCT- patterns of lung damage in severe viral COVID19-pneumonia on the background of intensive therapy. *REJR.* 2020; 10 (2): 39-48. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-39-48 (in Russian).

13. World Health Organization. Use of chest imaging in COVID-19: a rapid advice guide, 11 June 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332336>.