

ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ

ПРИМЕНЕНИЕ ДИАСКИНТЕСТА ДЛЯ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У КОНТИНГЕНТОВ ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ С СОЧЕТАННОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А.М. Сенин, Н.В.Эйсмонт, Д.Н. Голубев

ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России,
Екатеринбург

APPLICATION OF DIASKINTEST® FOR EVALUATION OF ACTIVITY OF TUBERCULOSIS IN CONTINGENT OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS AND HIV CO-INFECTION

SeninA.M., EysmontN.V., GolubevD.N.

Ural Research Institute for Phthiziopulmonology, Yekaterinburg

РЕЗЮМЕ

Проведено сравнение результатов тестирования туберкулином рекомбинантным (Диаскинтест) групп больных активным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и группы пациентов с клинически излеченным туберкулезом так же в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Показано достоверное преобладание положительных проб в группах лиц с различными вариантами течения активного туберкулеза в сравнении с пациентами с клинически излеченным туберкулезом. При этом пациентов с более глубоким иммунодефицитом было статистически значимо больше в группах лиц с активным туберкулезом. С другой стороны, было найдено достоверное преобладание отрицательных проб среди лиц с клинически излеченным туберкулезом в отличие от больных, имеющих активный

специфический процесс. Даны рекомендации по использованию диаскинтеста как вспомогательного метода при комплексном обследовании контингентов противотуберкулезной службы.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, диаскинтест.

ABSTRACT

Study presents comparison of the results of testing with tuberculin recombinant (Diaskintest®) in groups of patients: with active tuberculosis (TB) and HIV co-infection, and the group of patients with clinically cured tuberculosis also combined with HIV infection. It is shown that prevalence of positive results in groups of people with different variants of active tuberculosis compared with patients with clinically cured tuberculosis was significantly greater. Number of patients with severe immunodeficiency was significantly greater in group of persons with active tuberculosis. On the other hand, a significant preponderance of negative tests was found in individuals with clinically cured tuberculosis unlike patients with active specific process. Recommendations on the use of Diaskintest® as an additional method for complex examination of contingents of TB patients were given.

Key words: tuberculosis, HIV, Diaskintest®

Введение. В Российской Федерации последние годы отмечается наметившаяся тенденция к снижению основных эпидемиологических показателей по туберкулезу [2; 10]. В Свердловской области так же отмечена стабилизация заболеваемости, распространенности и смертности населения от туберкулеза, хотя значения основных эпидемиологических показателей, по-прежнему, превышают Российские в 1,2-1,5 раза [7; 12]. В то же время имеется рост заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции, как в Российской Федерации, так и в Свердловской области [6; 13].

За последние 15 лет заболеваемость туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией увеличилась в Российской Федерации в десятки раз [3; 4]. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции течение туберкулеза приобретает особые черты, оказывающие влияние на диагностику, клинику и результаты лечения сочетанной патологии [1; 9; 11].

Туберкулинодиагностика, в частности, диаскинтест, после широкого внедрения во фтизиатрическую практику в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития Российской Федерации № 855 и Приказом Минздрава России № 951 [14,15] показали свою эффективность как методы выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [8; 13]. Однако нет достаточных данных по оценке эффективности применения диаскинтеста для мониторинга активности туберкулезного процесса у контингентов фтизиатрической службы.

Цель исследования. Оценить эффективность использования диаскинтеста как вспомогательного метода для уточнения активности туберкулезного процесса у контингентов противотуберкулезной службы больных ВИЧ - инфекцией, наблюдающихся в различных диспансерных группах учета и дать рекомендации по тактике ведения пациентов в зависимости от результатов тестирования.

Материалы и методы. Исследованы результаты тестирования туберкулином рекомбинантным 207 пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Тестирование проведено в 2014 году лицам с сочетанной патологией из городов Свердловской области (Екатеринбург, Первоуральск, Ревда, Асбест). Изученные пациенты наблюдались в различных группах диспансерного учета на фтизиатрическом участке и имели на момент тестирования разные варианты течения активного и клинически излеченного туберкулезного процесса.

Высокоактивная антиретровирусная терапии (ВАРТ) в соответствии с рекомендациями национального руководства по ВИЧ-инфекции и СПИД

[3] расценивалась как эффективная, когда регистрировалось снижение вирусной нагрузки ниже уровня определения через 24 недели от начала противовирусной терапии.

Для изучения влияния на результаты теста гендерных, возрастных характеристик, клинической формы активного туберкулеза и вариантов его течения, объема остаточных посттуберкулезных изменений клинически излеченного туберкулеза, длительности и режима получаемой пациентами противотуберкулезной терапии, глубины иммунодефицита и эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии нами был применен корреляционный анализ. При этом положительная корреляционная связь означала, что рассматриваемая характеристика пациента способствовала определенным (отрицательный, положительный, гиперергический) результатам пробы с диаскинтестом, отрицательная интерпретировалась нами как препятствующая этим результатам. Сила корреляционной связи от $\pm 0,7$ до $\pm 1,0$ являлась сильной, от $\pm 0,3$ до $\pm 0,7$ - средней и ниже $\pm 0,3$ - слабой. Корреляция рассматривалась как достоверная при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$.

Для изучения чувствительности диаскинтеста к активации туберкулезного процесса мы провели сравнение количества встречаемости отрицательных, положительных и гиперергических проб в группе пациентов с клинически излеченным туберкулезом с количеством встречаемости аналогичных результатов пробы в группах пациентов с различными вариантами течения активного туберкулеза. Для этого изученные пациенты нами были подразделены на 4 подгруппы: а) лица с впервые выявленным туберкулезом, б) с рецидивами и обострениями туберкулеза, в) с хронически текущим туберкулезом вне стадии обострения или прогрессирования и г) пациенты с клинически излеченным туберкулезом. Значимость различия между группами оценивали по доверительным интервалам (ДИ) долей и непараметрическому критерию

«z». Различия полагали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения степени однородности сравниваемых групп, мы сравнили медико-социальные характеристики изученных пациентов.

Результаты. При оценке влияния характеристик пациентов на результаты тестирования туберкулином рекомбинантным с помощью корреляционного анализа, нами не было получено достоверных корреляции силы выше слабой за исключением того, что отрицательные результаты теста коррелировали с клинически излеченным туберкулезом ($R = 0,32$, $p < 0,05$), а гиперпроба напрямую коррелировала со значением иммунного статуса у пациента 350 – 499 CD4 клеток в микролитре крови ($R = 0,34$, $p < 0,05$) и обратно коррелировала с 4В стадией ВИЧ-инфекции на момент проведения теста ($R = 0,31$, $p < 0,05$).

При сравнении пациентов с впервые выявленным и клинически излеченным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (табл. 1) различий в половых, возрастных характеристиках найдено не было. Среди больных с впервые выявленным туберкулезом были лица с выраженной иммуносупрессией (CD4 ниже 100 клеток /мкл), в то время как среди пациентов из группы клинически излеченного туберкулеза таковых не было. При рассмотрении эффективности ВАРТ было найдено, что пациентов, не находящихся на ВАРТ достоверно больше было среди лиц с впервые выявленным туберкулезом, чем среди наблюдающихся в группе клинически излеченного туберкулеза (72,6% и 22,7% соответственно, $p = 0,001$). С другой стороны эффективная ВАРТ чаще встречалась в группе клинически излеченного туберкулеза по сравнению с больными с впервые выявленным туберкулезом (54,6% и 12,9% соответственно, $p = 0,001$).

Морфологическим субстратом папулы при туберкулиновых пробах являются сенсibilизированные Т-хелперы (CD 4 клетки) и размер папулы связан с напряженностью иммунитета к туберкулезу, что зависит как от выраженности туберкулезного процесса в организме, так и от состояния

иммунной системы, в частности, количеством Т-хелперов [5]. Однако, при изучении результатов тестирования туберкулином рекомбинантным, мы нашли достоверно большее количество отрицательных и меньшее количество положительных реакций среди пациентов с клинически излеченным туберкулезом, у которых была менее выражена иммуносупрессия и чаще регистрировалась эффективная ВАРТ. При этом положительные результаты туберкулинового теста чаще встречались в группе лиц с впервые выявленным туберкулезом, у которых отмечалась более глубокая иммуносупрессия (табл. 2). Так, отрицательные результаты Диаскинтеста были зарегистрированы у 72,7% пациентов из III группы диспансерного учета, в то время как среди больных с впервые выявленным туберкулезом таковых было только 21,8%, $p=0,001$. И наоборот, лица с положительными результатами тестирования преобладали в группе лиц с впервые выявленным туберкулезом (57,2 % в сравнении с 22,7% среди пациентов III группы ДУ, $p=0,006$).

При сравнении медико-социальных данных больных ВИЧ-инфекцией из подгруппы с рецидивами и обострениями туберкулеза с пациентами с клинически излеченным туберкулезом (табл. 3), мы не нашли разницы в половых и возрастных характеристиках. Однако частота встречаемости пациентов с выраженной иммуносупрессией (уровень CD4 менее 100 кл/мкл) наблюдалась нами среди лиц с обострениями и рецидивами туберкулеза при отсутствии таковых в подгруппе с неактивным туберкулезом. Среди пациентов с клинически излеченным туберкулезом нами найдено достоверно больше пациентов со значением CD 4 > 500 кл/мкл в сравнении с группой больных с рецидивами и обострениями туберкулеза (27,2 % и с 2,4 % соответственно, $p=0,009$). В отношении эффективности ВАРТ, мы нашли, что лиц с эффективной ВАРТ было больше среди пациентов из III группы диспансерного фтизиатрического

учета (54,6 %), чем среди лиц с обострениями и рецидивами туберкулеза (4,8%), $p=0,001$. Кроме того, среди последних регистрировались больные, получающие ВАРТ менее 6 месяцев (14,3 %), когда эффективность противовирусной терапии не могла быть оценена.

Как и в группе лиц с впервые выявленным туберкулезом, у больных с обострениями и рецидивами туберкулеза достоверно чаще по сравнению с пациентами с клинически излеченным туберкулезом регистрировались положительные (54,8% и 22,7%, соответственно, $p = 0,028$) и реже отрицательные пробы с туберкулином рекомбинантным (23,8 % и 72,7% соответственно, $p=0,001$) (табл. 4).

При сравнении групп лиц с хронически текущим и клинически излеченным туберкулезом нами не было найдено достоверных различий между группами как в отношении половых и возрастных характеристик, так и в отношении показателей, характеризующих степень иммуносупрессии и эффективности ВАРТ.

Однако в отношении результатов тестирования туберкулином рекомбинантным (табл. 5), были зарегистрированы достоверные различия как для отрицательных результатов, которых среди пациентов группы с клинически излеченным туберкулезом было больше, чем у пациентов с хронически текущим туберкулезом (72,7% и 25,0% соответственно, $p=0,006$), так и для положительных: последних было больше среди лиц с хронически текущим, чем среди клинически излеченным туберкулезом (60,0% и 22,7% соответственно, $p=0,032$).

На основании полученных результатов мы предлагаем включать проведение пробы с Диаскинтестом в комплексное обследование контингентов противотуберкулезной службы с сочетанной ВИЧ-инфекцией. При получении положительной или гиперергической пробы у лиц с клинически излеченным туберкулезом и одновременном отсутствия клинических, рентгенологических и бактериологических признаков

активизации туберкулезного процесса необходимо использовать углубленные методы исследования, такие как компьютерная томография, бронхоскопия и молекулярно-генетические методы исследования биологических материалов для исключения рецидива туберкулеза. При исключении активизации туберкулеза после проведения углубленных методов исследования, положительную или гиперергическую пробы теста мы рекомендуем рассматривать как показания к проведению противорецидивного лечения. Отрицательные результаты теста у пациентов с клинически излеченным туберкулезом, у которых значение иммунного статуса превышает показатель 200 CD4 кл/мкл, можно рассматривать как возможность для снятия показаний к противорецидивному лечению, что является актуальным для больных ВИЧ-инфекцией, имеющих при приеме ВАРТ высокую медикаментозную нагрузку на организм.

Проведение Диаскинтеста больным ВИЧ-инфекцией, наблюдающимся в активных фтизиатрических группах может быть использовано как дополнительный критерий для констатации клинического излечения туберкулеза при отрицательных результатах тестирования и отсутствия иных признаков активности туберкулезного процесса.

Заключение. Среди больных ВИЧ-инфекцией зарегистрировано достоверное преобладание отрицательных реакций при проведении проб с диаскинтестом у пациентов, наблюдавшихся в группе клинически излеченного туберкулеза по сравнению с больными с различными вариантами активного туберкулеза. При этом положительные пробы встречались чаще в группах пациентов с активным туберкулезом, несмотря на преобладание среди них лиц с глубоким иммунодефицитом по сравнению с наблюдающимися в группе клинически излеченного туберкулеза.

Предложена тактика диагностических мероприятий для оценки активности туберкулезного процесса у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией. Проба с диаскинтестом должна быть включена в комплексное обследование этих контингентов.

Список литературы

1. Бабаева И.Ю., Земскова З.С., Гедымин Л.Е. и др. /Патоморфологические особенности туберкулеза легких на разных стадиях ВИЧ-инфекции (по данным аутопсии) //Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2007. - № 12. - С. 38-41.
2. Богородская Е.М. Формирование у больных туберкулезом стимулов к выздоровлению и соблюдению режима химиотерапии / Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2007. - №3. – С. 46-64.
3. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство /под ред. Акад. РАМН В.В. Покровского. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2013. – 608 с.
4. Гашенко А.В. Совершенствование организации раннего выявления, диспансерного наблюдения и мониторинга туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией /Автореф. дисс...канд. мед.наук. - М., - 2010. - 24 с.
5. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» - новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / под ред. Акад. РАН и РАМН М.А.Пальцева. – М.: Медицина, 2010. – С.40-42.
6. Нечаева О.Б., Эйсмонт Н.В. Влияние ВИЧ-инфекции на развитие эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации /Электронный научный журнал "Социальные аспекты здоровья населения". 2011. № 3. - URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/315/30/lang,ru>. Дата обращения 27.09.2014.

7. Нечаева О.Б. Мониторинг и оценка эпидемиологических показателей по туберкулезу в Российской Федерации / Туберкулез и болезни легких. – 2012. - № 8. – С. 16 -22.
8. Турсунова Н.А. Туберкулинодиагностика и химиопрофилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных / Автореф. дисс... канд. мед.наук. - СПб., 2006.
9. Фролова О.П., Полесский В.А., Новоселова О.А. и др. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией как национальная проблема / Туберкулез и болезни легких. – 2013. - №3. – С.17 – 21.
- 10.Цыбикова Э.Б. Эпидемиологические индикаторы туберкулеза, сочетанного с ВИЧ - инфекцией /Электронный научный журнал " Социальные аспекты здоровья населения". 2012. № 5. - URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/438/30/lang,ru>. Дата обращения 29.01.2013.
- 11.Эйсмонт Н.В., Нечаева О.Б., Спиридонова Л.Г. Заболеваемость туберкулезом и смертность от него больных ВИЧ-инфекцией в Свердловской области /Электронный научный журнал " Социальные аспекты здоровья населения". 2011. № 4. - URL<http://vestnik.mednet.ru/content/view/345/30/lang,ru>. Дата обращения 29.01.2013.
- 12.Эйсмонт Н.В. Научное обоснование и разработка системы организации противотуберкулезной помощи больным с ВИЧ-инфекции в Российской Федерации /Автореф. дисс...докт. мед.наук. - М., - 2013. - 47 с.
- 13.Эйсмонт Н.В., Сенин А.М., Подымова А.С. Результаты использования Диаскинтеста и туберкулиновой пробы Манту с 2ТЕ при диагностике туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции /Фтизиатрия и пульмонология. - 2013. -№2(7). - С.26-27.

14. Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации от 29 октября 2009 г. № 855 "О внесении изменений в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109"
15. Приказ Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»

Ответственный за переписку:

Андрей Михайлович Сенин, тел. 89122477107, e-mail:
asenin107@gmail.com

Таблица 1

Медико–социальные характеристики больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленным и клинически излеченным туберкулезом

Характеристики групп изученных больных		Больные ВИЧ-инфекцией с впервые выявленным туберкулезом		Больные ВИЧ-инфекцией и клинически излеченным туберкулезом		непараметрический критерий «Z»	уровень статистической значимости, «p»
		Абс.	% и 95% ДИ	Абс.	% и 95% ДИ		
ВСЕГО:		124	100,0	22	100,0		
Пол	Мужской	84	67,7(46,0-88,4)	15	68,2(47,5-89,9)	-0,201	0,840
	Женский	40	32,3(11,6-54,0)	7	31,8(10,1-52,5)	-0,201	0,840
Возраст	18-29	24	19,4(12,3-47,1)	2	9,1(-18,6-16,2)	0,861	0,389
	30-39	78	62,9(31,4-74,8)	16	72,7(60,8-104,2)	0,643	0,520
	40-49	15	12,1(0,6-29,6)	2	9,1(-8,4-20,6)	0,044	0,965
	50 и старше	7	5,6(-8,8-13,0)	2	9,1(1,7-23,5)	0,149	0,882
Значение CD 4 клеток / мкл	< 50	7	5,6	0	0	-	-
	50-99	22	17,7	0	0	-	-
	100-199	27	21,8(11,8-48,9)	3	13,6(-12,9-23,7)	0,591	0,555
	200-349	29	23,4(-14,1-25,7)	9	41,0(38,7-78,5)	1,470	0,142
	350-500	16	12,9(-8,0-23,2)	4	18,2(7,9-39,1)	0,330	0,741
	> 500	23	18,6(-8,1-29,1)	6	27,2(-48,8-51,0)	0,641	0,521
Эффективность ВАРТ	ВАРТ не было	90	72,6(44,3-144,1)	5	22,7(-48,8-51,0)	4,282	0,001
	ВАРТ до 6 месяцев	3	2,4	0	-	-	-
	Эффективная ВАРТ	16	12,9(-46,7-36,7)	12	54,6(30,8-114,2)	4,484	0,001
	Неэффективная ВАРТ	15	12,1(-14,1-17)	5	22,7(17,7-48,9)	0,996	0,319

Таблица 2

Оценка результатов пробы с диаскинтестом у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с впервые выявленным и клинически излеченным туберкулезом

Результат Диаскинтеста	Больные ВИЧ-инфекцией с обострением туберкулеза		Больные ВИЧ-инфекцией и клинически излеченным туберкулезом		непараметрический критерий «Z»	Уровень статистической значимости, «p»
	Абс.	% и 95% ДИ	Абс.	% и 95% ДИ		
ВСЕГО:	124	100,0	22	100,0		
Отрицательный	27	21,8(-49,7-51,9)	16	72,7(42,5-144,1)	4,563	0,001
Положительный	71	57,2(45,4-114,4)	5	22,7(-34,5-34,5)	2,753	0,006
Гиперергический	26	21,0(19,8-55,0)	1	4,6(-29,4-5,8)	1,527	0,127

Таблица 3

Медико–социальные характеристики больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с обострениями, рецидивами туберкулеза и клинически излеченным туберкулезом

Характеристики групп изученных больных		Больные ВИЧ-инфекцией с обострением и рецидивом туберкулеза		Больные ВИЧ-инфекцией и клинически излеченным туберкулезом		непараметрический критерий «Z»	уровень статистической значимости, «р»
		Абс.	% и 95% ДИ	Абс.	% и 95% ДИ		
ВСЕГО:		42	100,0	22	100,0		
Пол	Мужской	31	73,8(56,2-102,6)	15	68,2(39,4-85,8)	0,181	0,857
	Женский	11	26,2(-2,6-43,8)	7	31,8(14,2-60,6)	0,181	0,857
Возраст	18-29	6	14,3(2,4-36,6)	2	9,1(-13,2-21,0)	0,199	0,842
	30-39	29	69,0(41,7-88,9)	16	72,7(52,8-100,0)	0,020	0,984
	40-49	6	14,3(2,4-36,6)	2	9,1(-13,2-21,0)	0,199	0,842
	50 и старше	1	2,4(-15,2-6,6)	2	9,1(4,2-26,7)	0,581	0,561
Значение CD 4 клеток / мкл	< 50	3	7,1	0	-	-	-
	50-99	8	19,1	0	-	-	-
	100-199	14	33,3(30,0-75,4)	3	13,6(-28,5-16,9)	1,375	0,169
	200-349	10	23,8(-17,0-30,2)	9	41,0(34,6-81,8)	1,142	0,253
	350-500	6	14,3(-8,3-29,1)	4	18,2(3,4-40,8)	0,046	0,964
	> 500	1	2,4(-38,5-11,1)	6	27,2(18,5-68,1)	2,599	0,009
Эффективность ВАРТ	ВАРТ не было	19	45,2(42,7-92,7)	5	22,7(-24,8-25,2)	1,494	0,135
	ВАРТ до 6 месяцев	6	14,3	0	-	-	-
	Эффективная	2	4,8(-66,3-33,3)	12	54,6(26,1-125,7)	4,256	0,001
	Не эффективная	15	35,7(24,8-72,6)	5	22,7(-14,2-33,6)	0,782	0,434

Таблица 4

Оценка результатов пробы с Диаскинетестом у больных ВИЧ-инфекцией с обострением и рецидивом туберкулеза и клинически излеченным туберкулезом

Результат Диаскинетеста	Больные ВИЧ-инфекцией с обострением и рецидивом туберкулеза		Больные ВИЧ-инфекцией и клинически излеченным туберкулезом		непараметрический критерий «Z»	Уровень статистической значимости, «р»
	Абс.	% и 95% ДИ	Абс.	% и 95% ДИ		
ВСЕГО:	20	100,0	22	100,0		
Отрицательный	10	23,8(-50,4-47,4)	16	72,7(49,1-146,9)	3,515	0,001
Положительный	23	54,8(48,3-112,5)	5	22,7(-35,0-29,2)	2,193	0,028
Гиперергический	9	21,4(19,5-56,9)	1	4,6(-30,9-6,5)	1,396	0,163

Таблица 5

Сравнение результатов пробы с диаскинетестом у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с хронически текущим и клинически излеченным туберкулезом

Результат диаскинетеста	Больные ВИЧ-инфекцией с хронически текущим туберкулезом		Больные ВИЧ-инфекцией и клинически излеченным туберкулезом		Непараметрический критерий «Z»	Уровень статистической значимости, «р»
	Абс.	% и 95% ДИ	Абс.	% и 95% ДИ		
ВСЕГО:	20	100,0	22	100,0		
Отрицательный	5	25,0(-52,9-42,3)	16	72,7(55,3-150,5)	2,772	0,006
Положительный	12	60,0(52,4-127,0)	5	22,7(-44,3-30,0)	2,145	0,032
Гиперергический	3	15,0(7,6-43,2)	1	4,6(-23,6-12,0)	0,620	0,620