

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12 и 87/13), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ НА НЕОНАТАЛНИОТ ХЕПАТИТИС Ц

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување на неонаталниот хепатитис Ц.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување на неонаталниот хепатитис Ц е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување на неонаталниот хепатитис Ц по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на медицинското згрижување на неонаталниот хепатитис Ц, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-8962/2
30 ноември 2013 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

НЕОНАТАЛЕН ХЕПАТИТИС Ц

- Вовед
- Инциденца
- Ризик фактори
- Последици
- Дијагноза
- Интервенции
- Поврзани извори
- Референци

ВОВЕД

Хепатитис Ц вирусот (ХЦВ) е РНК вирус кој за првпат е опишан во 1989 година, а дијагностичкиот серолошки тест за детекција на антитела станува достапен во 1990 година (1). Овој вирус бил одговорен за повеќето инфекции претходно познати како нон-А и нон-Б хепатити. ХЦВ има 6 главни генотипа со поттипови а и б. Показува висока стапка на мутација која овозможува одбегнување на имуна детекција и деструкција, правејќи ги несигурни серолошките тестови, дозволува реинфекција, води кон варијабилен одговор на третманот и, конечно, создава тешкотии во продуцирањето на ефикасна вакцина (1). Иако анти-ХЦВ антителата се детектираат со користење на 3-то генерационо комерцијално имуноесеи, кај мнозинството од ХЦВ РНК-позитивните пациенти, постои и група пациенти (~10%) кои се негативни за антителата на овој вирус (2).

Се покажа дека ХЦВ бргу се шири при контакт со инфицирана крв и во контекст на интравенските корисници на дроги, претставува најчест пат на трансмисија на вирусот. Од друга страна, интрасемејното хоринзонтално ширење е ретко, а главен пат на трансмисија се сексуалните контакти (1). Вертикалната перинатална трансмисија (од мајка на дете) е, исто така, значајна (3,3-а,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,20,21,23,24). Кај ХИВ негативните ХЦВ РНК-позитивни жени, ризикот е 5-10% и денес нема докажани методи за намалување на овој ризик. Кај ХИВ коинфицирани жени, трансмисијата на ХЦВ е околу 3 пати поголема (24).

ИНЦИДЕНЦА

Во општата популација, инциденцата се движи од 0,5–1,8%, зависно од популацијата која се испитува. Сепак, во некои области (Италија, Јапонија, Африка), кај одредени заедници е идентификувана инциденца од 10-30% (1).

Инциденцата кај корисниците на интравенска дрога е речиси 90% (6) од кои околу 70% се РНК-позитивни (ХЦВ PCR позитивни).

РИЗИК ФАКТОРИ

1. Парентерален пат на ширење на вирусот-висок ризик (1)
 - Трансфузија на контаминирани крвни продукти.
 - Особено кај пациенти на бубрежна дијализа, хемофиличари и реципиенти на трансплантирани органи.
 - Повеќекратна или заедничка употреба на контаминирани игли.
 - Пирсинг на телото.

- Тетоважа.
 - Акупунктура.
 - Заедничка употреба на бричеви или на други остри инструменти.
2. Професионална експозиција-низок ризик (1)
 - Повреди со увод од игла - објавен ризик од 0% до 5%.
 3. Вертикална трансмисија-низок ризик (3,3-а,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,20,21,23,24)
 - Виремија: трансмисијата се случува само од мајки кои имаат циркулирачка ХЦВ РНК. Нема пријавени случаи на трансмисија од PCR негативни мајки.
 - Тежина: бројни студии ја докажаа врската помеѓу маркерите на тежината на матурналната инфекција и последователната инфекција кај новороденото. Вирусното оптоварување е најчесто опишуваниот маркер (3,6,21). Другите маркери вклучуваат елевирани серумски трансминази и анти-ХЦВ ИгМ антитета.
 - Начин на породување: постојат контроверзни ставови по прашањето дали породување со елективен царски рез овозможува заштита, како што е случајот со ХИВ инфекцијата. Одреден број на опсервациски студии не откриваат разлика во исходот, зависно од типот на породувањето, но повеќето царски резови се изведени за време на трудовите, со претпоставка дека веќе била настапена руптура на мембраните. Сепак, една студија докажа зголемен ризик според времето на руптура на околуплодовите мембрани, а друга студија не откри случаи на трансмисија онаму каде мајките имале царски рез пред руптура на мембраните. Дополнителни докази, кои го поддржуваат протективниот ефект на елективниот царски рез, доаѓаат од студија на ХБВ позитивни жени кај кои се одредувани матурналната плацентарна алкална фосфатаза и ХБсАг во крв од папочната врвца по елективен царски рез (n=16), нормално вагинално породување (n=56), инструментално вагинално породување (n=12) и итен царски рез (n=13) (19). Двете мерки за микротрансфузија на матурнална крв биле сигнификантно редуцирани во групата на елективен царски рез, сугерирајќи дека може да обезбеди заштита од сите видови вирусна вертикална трансмисија. Потребна е рандомизирана студија за да се докаже или да се одрече овој ветувачки метод.
 - ХИВ коинфекција: жени со ХИВ коинфекција имаат потешка ХЦВ болест и имаат поголема веројатност да го пренесат ХЦВ на нивното потомство (4,11,24,25).
 4. Ширење меѓу членовите на семејството-низок ризик (1,18)
 - Сексуален контакт .
 - Друг тип на изложување на телесни течности.
 5. Доење-низок до нула ризик
 - Бројни опсервациски студии, кои се однесуваат на ризикот од вертикална трансмисија на ХЦВ од ХИВ-негативни ХЦВ-позитивни мајки, не најдоа каква било асоцијација меѓу доењето и последователно стекнување на ХЦВ инфекција (3а, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 16, 20, 22, 24). Податоците тешко се интерпретираат, затоа што одредени институции можеби го поттикнале доењето, а други го обесхрабриле, па, според тоа, испитувањата се спроведувале нерандомизирано. Студии со податоци кои овозможуваат да се доведе во врска неонаталниот исход со типот на хранење кај ХИВ-негативни ХЦВ PCR-позитивни мајки, индивидуално или комбинирани, покажуваат дека доењето не е сигнификантен фактор на вертикална трансмисија. Во некои студии, ХЦВ РНК не е детектирана во примероци од измолзено мајчино млеко (6,26,27), додека во други, каде е откриена ХЦВ РНК, се однесува генерално на мајки со високо серумско вирусно оптоварување (12,22,26,28). Бидејќи мајките со високо серумско вирусно оптоварување имаат поголема можност директно да го пренесат вирусот при раѓањето, не е сигурно значењето на овие наоди кои се однесуваат на мајчиното млеко.
 - Во заклучок, досегашните докази дека мајчиното млеко само по себе може да предизвика инфекција со ХЦВ се неиздржани, што значи дека треба да се поддржува

ставот за охрабрување на доењето поради неговите бројни корисни ефекти, освен, можеби, за некоја мајка со многу напредната болест. Мајки со ХИВ коинфекција не треба да дојат.

ПОСЛЕДИЦИ

1. Акутна инфекција

Треба уште многу да се учи за природниот тек на перинаталната ХЦВ инфекција. Досегашните студии докажаа дека елиминација на вирусот и клиничко подобрување се случува многу почесто во споредба со првичните мислења. На пример, Сесі и сор (15,30) детектирале ХЦВ РНК кај 8 од 60 (13%) доенчиња на ХЦВ РНК позитивни мајки на возраст од 6-12 месеци, но само 2 од овие останале ХЦВ РНК позитивни по 24-месечно следење. Други студии, исто така, објавија подобрување од инфекцијата, иако тоа не е толку импресивно.

2. Долготрајни последици

Постојат малку извештаи за долготрајниот исход кај деца по мајка-дете трансмисија на ХЦВ (1,31). Повеќе се знае за инфицирани адулти, од кои околу 50% развиваат хепатално оштетување со фиброза и конечно цироза. Терминалната црнодробна болест станува забележителна по 10 години или повеќе. Помал дел од инфицираните развиваат хепатален карцином.

3. Квалитет на живот

Педијатриската ХЦВ инфекција обично е асимптоматска во текот на повеќе години. Некои студии кои се обиделе да го мерат квалитетот на животот, користејќи физички и психосоцијални мерки на благосостојба, покажуваат дека инфицираните деца имаат полош квалитет на живот од неинфицираните (31). Исто така, постои можност за дискриминација, слична како онаа од која страдаат ХИВ-позитивните пациенти. Сепак, ова треба да се одмери наспроти вредноста од знаење на дијагнозата, за да може да се спроведе потенцијален куративен третман.

ДИЈАГНОЗА

1. Анти-ХЦВ антители (11): анти-ХЦВ антителата, пасивно пренесени од мајката, се распаѓаат по раѓањето, така што околу 75% се сè уште позитивни на 6 месеци, 40% се позитивни на 9 месеци, 15% на 12 месеци и 4% на 15 месеци. Сите неинфицирани новороденчиња треба да бидат негативни за антителата на ХЦВ до 18 месеци (11).
2. PCR за ХЦВ РНК: PCR тестот е високо специфичен (97%, CI 96-99) за сите возрасти, но сензитивноста е зависна од возраста. Во текот на првиот месец таа е само 22% (CI 7-46), а во понатамошниот тек е 97% (CI 85-100).
3. Тестови за проценка на хепаталната функција: мерењето на АЛТ не е многу корисен маркер кај новородени деца, затоа што може да биде транзиторно зголемен или воопшто да не биде зголемен кај инфицирани новородени и не се користи до 9 или повеќе месеци.
4. Испитувања за следење на новородени деца родени од мајки-ХЦВ носители:
 - Бидејќи повеќето мајки носители на ХЦВ се или биле интравенски корисници на дрога, колку побргу се организира следењето во постнаталниот период, толку е поголема можноста да се види детето повторно. Бидејќи инфицирано дете може со сигурност да се дијагностицира, користејќи PCR по 2 месечна возраст, ова би било идеално време детето да се повика на преглед. Голем дел од децата носат анти-ХЦВ антители пренесени од мајката и по 12 месеци, но во најголем број тие исчезнуваат до 18 месеци, па, според тоа, користење на стратегијата „исчезнување на антителата” не е корисна кај оваа популација. Заради тоа, се препорачува одредување на анти-ХЦВ антители околу 18-месечна возраст. Оние новородени кои се идентификувани како носители, треба да се упатат на соодветна клиника за понатамошна евалуација и размислувања за иден третман.

ИНТЕРВЕНЦИИ

1. Превенција - Општи аспекти

- Универзални мерки на претпазливост за здравствените работници.
- Промена на иглите за интравенски зависници од дрога.

2. Вакцини

- Постојат многу истражувања за вакцини, но, веројатно, сè уште е далеку добивањето на корисен продукт.

3. Превенција - Вертикална трансмисија

- Начин на породување.
- Како што е кажано претходно, неодамнешните студии сугерираат дека можеби породување со царски рез има предност, доколку се направи пред руптура на мембраните, иако други студии не ја докажаа недвосмислено користа од породување со царски рез во споредба со вагинаалното породување.

4. Третман:

- Интерферон алфа (ИНФ) монотерапија.
Има малку достапни информации за ефектите од интерферонската терапија кај деца, но одреден број мали студии сугерираат одржување на вирусниот клиренс кај 33-56% и подобро толерирање на интерферонот кај децата во однос на возрасните.
Сепак, засега останува непознато кое е идеалното време за третман на перинаталната инфекција, особено ако се земе предвид високата стапка на спонтано оздравување која е објавена неодамна.
- ИНФ-рибавирин комбинирана терапија.
Додатокот на Рибавирин, се чини, значајно го подобрува вирусниот клиренс. Студии на ХЦВ инфицирани деца со хемофилија покажуваат одржување на вирусниот клиренс во 45% (34) и 72% (35), или во ремисија од малигни болести 50% (36) и 64% (37). Во една студија за педијатриски пациенти наизменично е споредуван ефектот на комбинирана и монотерапија со интерферон и е најден вирусен клиренс кај 50% од пациентите на комбинираната терапија, а 30% кај пациентите на монотерапија (38).
Две неодамнешни рандомизирани контролирани студии кај возрасни со хронична ХЦВ инфекција покажуваат сигнификантна супериорност на комбинирана, за разлика од монотерапијата(39,40). Едно поново истражување со ИНФ конјугиран со полиетиленгликол, кој има слична ефикасност, но продолжен полуживот, се чини, дека дополнително го зацврстува одговорот на околу 60%.(41).

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

- Новороденчиња, родени од анти ХЦВ позитивни, но ХЦВ РНК-негативни мајки не се под ризик за развој на ХЦВ инфекција (Ннд-4).
- 5-10% од новороденчињата, родени од анти ХЦВ-позитивни и ХЦВ-РНК позитивни мајки ќе развијат ХЦВ инфекција (Ннд-4).
- Дијагнозата треба да опфати одредување на ХЦВ-РНК на возраст од околу 2-3 месеци и/или анти ХЦВ до 18 месеци (Ннд-4).
- На сите мајки со асимптоматска ХЦВ инфекција треба да им се дозволи да дојат (Ннд-4).
- Интерферон *алфа* + рибавирин постигнува одржување на вирусниот клиренс кај повеќе од 50% од пациентите со ХЦВ инфекција (Ннд-1).

РЕФЕРЕНЦИ

1. Memon MI, Memon MA. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepatitis* 2002; 9: 84-100.
2. Cerino A, Bissolati M, Cividini A, et al. Antibody responses to the Hepatitis C virus E2 protein: relationship to viraemia and prevalence in anti-HCV seronegative subjects. *J Medical virology*. 1997; 51: 1-5.
3. Matsubara T, Sumazaki R, Takita H. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a prospective study. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 973-978.
- 3a. Moriya T, Sasaki F, Mizui M et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: its frequency and risk factors revisited. *Biomedecine & Pharmacotherapy* 1995; 49: 59-64.
4. Paccagnini S et al. Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 195-199.
5. Aizaki H, Saito A, Kusakawa I, et al. Mother-to-child transmission of a hepatitis C virus variant with an insertional mutation in its hypervariable region. *J Hepatol* 1996; 25: 608-613.
6. Spencer JD, Latt N, Beeby PJ, Collins E, McCaughan GW and Cossart EY. Transmission of HCV in infants of HIV negative intravenous drug using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *Journal of Viral Hepatitis*. 1997; 4: 395-409.
7. Granovsky M, Minkoff H, Tess B, et al. Hepatitis C virus infection in the Mothers and Infants Cohort Study. *Pediatrics*. 1998; 102: 355-359.
8. Resti M, Azzari C, Mannelli F, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ*. 1998; 317: 437-41.
9. Xiong SK, Okajima Y, Ishikawa, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: risk factors and infantile prognosis *J Obstetrics & Gynaecology Research*. 1998; 24: 57-61.
10. La Torre A, Biadaoli R, Capobianco T, et al. Vertical transmission of HCV *Acta Obstetrics et Gynecologica Scandinavica*. 1998; 77: 889-892.
11. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *The Lancet*. 2000; 356: 904-907.
12. Ruiz-Extremera A, Salmeron J, Torres C, et al. Follow-up transmission of hepatitis C to babies of HIV-negative women: the role of breast-feeding in transmission. *The Pediatric Infectious Disease J*. 2000; 19: 511-516.
13. Conte D, Fraquelli M, Prati D, et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15, 250 pregnant women. *Hepatology* 2000; 31: 751-755.
14. Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2001; 20: 10-14.
15. Ceci O, Margiotta M, Mareello F, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2001; 33: 570-5.
16. Dal Molin G, D'Argaro P, Ansaldi F, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. *J Medical Virology*. 2002; 67: 137-142.
17. Cossart Y, Zou J, Child A, et al. Prevalence and risk factors for transmission of hepatitis C from mother to infant. Unpublished results.
18. Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *J Viral Hepatitis*. 2000; 7: 93-103.
19. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Least microtransfusion from mother to fetus in elective caesarean delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 1996; 87: 244-248.
20. Fischler B, Lindh G, Lindgren M, et al. Vertical transmission of hepatitis C infection. *Scandinavian J Infectious Diseases*. 1996; 28: 353-356.
21. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Possible role of high-titre maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infectious Diseases*. 1994; 169: 638-41.
22. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatrics* . 1995; 126: 589-91.

23. Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatology* . 1998; 29: 191-197.
24. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *British J Obstets & Gynaecol*. 2001; 108: 371-377.
25. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *The Lancet*. 1995; 345: 289-291.
26. Ogasawara S, Kage M, Kosai K, et al. Hepatitis C virus in saliva and breast milk of hepatitis C carrier mothers. *The Lancet*. 1993; 341: 561.
27. Polywka S, Schroter M, Feucht HH, et al. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. *Clinical Infectious Diseases*. 1999; 29: 1327-9.
28. Zimmerman R, Perucchini D, Fauchere J, et al. Hepatitis C virus in breast milk. *The Lancet*. 1995; 345: 928.
29. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2001; 34: 223-9.
30. Ceci O, Margiotta M, Mareello F, et al. High rate of spontaneous viral clearance in a cohort of vertically infected hepatitis C virus infants: what lies behind?. *J Hepatology*. 2001; 35: 687-8.
31. Hardikar W. Hepatitis C in childhood. *J Gastroenterology & Hepatology*. 2002; 17: 476-481.
32. Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, et al. Interferon for acute hepatitis C (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 3, 2002. Oxford: Update Software
33. Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, et al. Interferon for interferon naive patients with chronic hepatitis C (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 3, 2002. Oxford: Update Software
34. Telfer PT, Garson JA, Whitby K, et al. Combination therapy with interferon alpha and ribavirin for chronic hepatitis C infection in thalassaemic patients. *British Journal of Haematology*. 1997; 98: 850-855.
35. Li CK, Chan PK, Ling SC, et al. Interferon and ribavirin as frontline treatment for chronic hepatitis C virus infection in thalassaemia major. *British Journal of Haematology*. 2002; 117: 755-758.
36. Lackner H, Moser A, Deutsch J, et al. Interferon-[alpha] and ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. *Pediatrics*. 2000; 106: e53.
37. Christensson B, Wiebe T, Akesson A, et al. Interferon-alpha and ribavirin treatment of hepatitis C in children with malignancy in remission. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 30: 585-6.
38. Suoglu OD, Elkabes B, Sokucu S, et al. Does interferon and ribavirin combination therapy increase the rate of treatment response in children with hepatitis C? *J Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2002; 34: 199-206.
39. Davis GJ, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C *N Eng J Med*. 1998; 339: 1493-1499.
40. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C *N Eng J Med*. 1998; 339: 1485-1492.
41. Leung NW. Management of viral hepatitis C *J Gastroenterology & Hepatology*. 2002; 17: S146-S154.

1. Royal Prince Alfred Hospital, www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal, 24.08. 2009

2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.

3. Предвидено е следно ажурирање до август 2014 година.