

يحتوى هذا التقرير على الآراء الجماعية لمجموعة
دولية من الخبراء • وهو لايمثل بالضرورة قرارات
منظمة الصحة العالمية أو سياستها المقررة •

منظمة الصحة العالمية
سلسلة التقارير الفنية
رقم ٦٩١

الوقاية من سرطان الكبد

PREVENTION OF LIVER CANCER

TRS No.691

تقرير اجتماع لمنظمة الصحة العالمية



منظمة الصحة العالمية

جنيف

١٩٨٣

ISBN 92 4 620691 6

منظمة الصحة العالمية - ١٩٨٢

تتمتع منشورات منظمة الصحة العالمية بحقوق الطبع المنصوص عليها في البروتوكول رقم ٢ من الاتفاق العالمي لحقوق الطبع • ولإعادة طبع أو ترجمة منشورات المنظمة ، جزئيا أو كليا ، ينبغي التقدم بطلب الى ادارة المنشورات ، منظمة الصحة العالمية ، جنيف ، سويسرا • والمنظمة ترحب بمثل هذه الطلبات •

ان التسميات المستخدمة والبيانات الواردة في هذا الكتاب لاتعبر اطلاقا عن رأى الأمانة العامة لمنظمة الصحة العالمية فيما يتعلق بالوضع القانونى لأى بلد أو اقليم أو مدينة أو منطقة ، أو سلطاتها ، أو بشأن تحديد حدودها أو تخومها •

كما أن ذكر شركات أو منتجات تجارية معينة لايعنى أنها معتمدة أو موصى بها من قبل منظمة الصحة العالمية ، تفضيلا لها على سواها مما يماثلها ولم يرد ذكره • وفيما عدا الخطأ والسهو تميز أسماء المنتجات المسجلة الملكية بوضع خط تحتها •

طبع فى سويسرا

المحتويات

الصفحة

٧	١- وبائية سرطان الكبد
٧	١-١ الوبائية الوصفية
٩	٢-١ مسببات سرطان خلايا الكبد
١٤	٢-٢ الاكتشاف المبكر لسرطان خلايا الكبد
١٥	٣- البيولوجيا الجزيئية لفيروس التهاب الكبد " ب "
١٧	٤- الفيروسات الشبيهة بـ فيروس التهاب الكبد " ب " فى الحيوانات ..
١٩	٥- لقاحات التهاب الكبد " ب "
١٩	١-٥ معايرة ومراقبة لقاحات التهاب الكبد " ب "
٢١	٢-٥ عمليات تعطيل لقاحات التهاب الكبد " ب "
٢٢	٣-٥ اختبار سلامة اللقاحات
٢٤	٤-٥ لقاحات المستقبل
٢٥	٦- الوضع الراهن لدراسات التحصين للوقاية من العدوى فيما حول الولادة
٢٨	٧- الاستراتيجيات العالمية للوقاية من التهاب الكبد " ب " وسرطان الكبد بالتحصين
٣٠	٨- اقتراحات بشأن دراسات المستقبل
٣١	١-٨ دراسات ميدانية مقارنة لتقدير مدى فاعلية التحصين
٣٢	٢-٨ تحصين الأطفال حديثى الولادة
٣٤	٣-٨ تحصين البالغين
٣٥	٤-٨ دراسات واسعة النطاق لتقييم مدى فاعلية التحصين فى الوقاية من سرطان خلايا الكبد
٣٥	٥-٨ تصميم حملات التحصين
٣٦	٦-٨ الاختيار العشوائى
٣٦	٧-٨ تحديد الأشخاص الذين تشملهم الدراسة ومتابعتهم
٣٧	٨-٨ الدراسات المترابطة
٣٨	٩- الملخص والاستنتاجات
٣٩	المراجع

اجتماع منظمة الصحة العالمية بشأن الوقاية من سرطان الكبد

جنيف ، ٣٠ يناير/كانون الثاني - ٤ فبراير/شباط ١٩٨٣

الأعضاء المشاركون :

- الدكتور أ. ج. زوكرمان ، قسم الميكروبيولوجيا ، مدرسة لندن للصحة وطب المناطق الحارة ، لندن ، إنجلترا (الرئيس)
- الدكتور سون تسونج - تانج ، قسم المناعة ، معهد السرطان ، الأكاديمية الصينية للعلوم الطبية ، بيجنج ، الصين (نائب الرئيس)
- الدكتور ج. أدا ، قسم الميكروبيولوجيا ، مدرسة جون كيرتسين للأبحاث الطبية ، مدينة كانبيرا ، أستراليا
- الدكتور و. ج. فان أكين ، المختبر الطبى المركزى ، دائرة نقل الدم بالصليب الأحمر ، أمستردام ، هولندا
- الدكتور ر. ب. بيزلى ، قسم البوابيات ، مدرسة الصحة العامة ، جامعة واشنطن ، سياتل ، واشنطن ، الولايات المتحدة الأمريكية
- الدكتور ن. بهامارابرافاتي ، جامعة ماهيدول ، بانكوك ، تايلاند
- الدكتور ه. برومولويس ، قسم مشتقات الدم والبلازما ، دائرة نقل الدم بالصليب الأحمر ، أمستردام ، هولندا
- الدكتور شان سوهما ، مركز منظمة الصحة العالمية للتدريب والبحوث المناعية ، كلية الطب ، جامعة سنغافورة ، سنغافورة
- الدكتور ب. كورساجيت ، معهد الفيروسات وكلية الطب والصيدلة ، داکار ، السنغال
- الدكتور ف. دينهارت ، معهد ماكس فون بتيנקوفر للميكروبيولوجيا الصحية والطبية ، جامعة لودفيك ماكسميليانز ، جمهورية ألمانيا الاتحادية
- الدكتور أ. جودو ، معمل الفيروسات ، مستشفى تور الاقليمي ، تور ، فرنسا
- الدكتور م. ر. هيلمان ، معهد ميرك للبحوث العلاجية ، وست بوينت ، بنسلفانيا ، الولايات المتحدة الأمريكية
- الدكتور خين مونج تسين ، قسم البحوث الطبية ، وزارة الصحة ، رانجون ، بورما
- الدكتور س. لاجاكوس ، المركز المتعاون مع منظمة الصحة العالمية فى الاحماءات الحيوية للسرطان ، مدرسة هارفارد للصحة العامة ، بوسطن ، ماسشوستس ، الولايات المتحدة الأمريكية
- الدكتور لى هو - مين ، المعهد القومى لمراقبة المنتجات البيولوجية والصيدلية ، بكين ، الصين
- الدكتور س. لوك ، معهد باستور للانتاج ، مارن لاكوييت ، فرنسا
- الدكتور ج. ا. ماينارد ، قسم مختبرات التهابات الكبدية ، مركز الأمراض المعدية ، مراكز مكافحة الأمراض ، فونكس ، أريزونا ، الولايات المتحدة الأمريكية
- الدكتور ن. س. ناياك ، قسم الباثولوجيا ، معهد العلوم الطبية لعموم الهند ، نيودلهي ، الهند
- الدكتور ك. نيشيوكا ، معهد طوكيو متربوليتان للعلوم الطبية ، طوكيو ، اليابان
- الدكتور ج. ت. أوكونر ، المعهد القومى للسرطان ، المعاهد القومية للصحة ، بشدا ، ماريلاند ، الولايات المتحدة الأمريكية
- الدكتور أون شونج - جين ، القسم الطبى الجامعى ، المستشفى العام بسنغافورة ، سنغافورة
- الدكتور ر. ريدر ، مختبرات مجلس البحوث الطبية ، فاجارا ، جامبيا
- الدكتور ج. س. شابلد ، المختبر الدولى للمستحضرات العيارية البيولوجية التابع لمنظمة الصحة العالمية ، المعهد الوطنى للمعايير والمراقبة البيولوجية ، لندن ، إنجلترا
- الدكتور د. أ. شافريتز ، كلية طب ألبرت اينشتاين ، جامعة يشيفا ، بروكس ، نيويورك ، الولايات المتحدة الأمريكية

الدكتور ب. سميت ، مدرسة لندن للصحة وطب المناطق الحارة ، لندن ، إنجلترا
الدكتور ب. توري ، معهد السرطان السنغالي ، داكار ، السنغال
الدكتور د. تريكوبولوس ، قسم الصحة والوبائيات ، كلية طب ، جامعة أثينا ، أثينا ، اليونان
الدكتور و. س. فياسوف ، معهد د. أ. ايفانوفسكي للفيروسات ، موسكو ، الاتحاد السوفيتي
الدكتور ج. ب. وارويك ، الاتحاد العالمي لمكافحة السرطان ، جنيف ، سويسرا
الدكتور م. يانو ، قسم الجهاز الهضمي ، مستشفى نجازاكي تشو القومي ، نجازاكي ، اليابان

الأمانة

الدكتور ج. ستجرنسوارد ، رئيس وحدة السرطان ، منظمة الصحة العالمية ، جنيف، سويسرا (الأمين)
الدكتور أ. لنسل ، لندن ، إنجلترا (مستشار مؤقت) (المقرر)
الدكتور فخرى عبيد أسعد ، مدير ادارة الأمراض السارية ، منظمة الصحة العالمية ، جنيف، سويسرا
الدكتور ت. أ. بكتيميروف ، رئيس وحدة الأمراض الفيروسية ، منظمة الصحة العالمية ، جنيف،
سويسرا
الدكتور م. ي. شيوا ، المستشار الاقليمي للأمراض غير السارية ، المكتب الاقليمي لمنظمة الصحة
العالمية في أفريقيا ، برازافيل ، الكونغو
الدكتور ي. ه. بايك ، رئيس وحدة تطوير وتنمية البحوث ، المكتب الاقليمي لمنظمة الصحة العالمية
في غرب المحيط الهادي ، مانिला ، الفلبين
الدكتور ف. ت. بركنز ، رئيس وحدة المستحضرات البيولوجية ، منظمة الصحة العالمية ، جنيف ،
سويسرا
الدكتور ب. سيزارت ، أخصائي علمي ، وحدة المستحضرات البيولوجية ، منظمة الصحة العالمية .
جنيف ، سويسرا
الدكتور ك. ستانلي ، أخصائي علمي ، وحدة السرطان ، منظمة الصحة العالمية ، جنيف ، سويسرا

الوكالة الدولية لبحوث السرطان

الدكتور ن. داي ، رئيس وحدة الأحصاءات الحيوية ، الوكالة الدولية لبحوث السرطان ، ليون ،
فرنسا
الدكتور ن. مونيوز ، وحدة الوبائيات التحليلية ، الوكالة الدولية لبحوث السرطان، ليون، فرنسا
الدكتور م. باركين ، وحدة الوبائيات الوصفية ، الوكالة الدولية لبحوث السرطان ، ليون ، فرنسا

الوقاية من سرطان الكبد

تقرير اجتماع لمنظمة الصحة العالمية

عقد في جنيف في المدة من ٣٠ يناير/كانون الثانى حتى ٤ فبراير/ شباط سنة ١٩٨٣ اجتماع لمنظمة الصحة العالمية بشأن الوقاية من سرطان الكبد • وافتتح الاجتماع الدكتور هافدان ماهلر ، المدير العام لمنظمة الصحة العالمية ، قائلا انه تتاح الآن فرص لا مثيل لها ، ولأول مرة فى التاريخ ، للوقاية من أحد أنواع السرطان بالتحصين • فنتائج الدراسات الميدانية والبحوث الأساسية توحى بأن الوقت قد حان للبحث حول استراتيجيات للوقاية من التهاب الكبد الفيروسي " ب " وأمراض الكبد المزمنة وسرطان الكبد • وذكر الدكتور ماهلر أن أمراض الكبد المزمنة مهمة، وخاصة فى البلاد النامية ، وأن منظمة الصحة العالمية تنظر الآن فى انشاء برنامج عالمى لالتهابات الكبد • وأشار كذلك الى أن سرطان الكبد هو أحد أنواع السرطان العشرة الأكثر انتشارا فى العالم ، وهو أحد السرطانات الأكثر حدوثا فى البلاد النامية •

ان لقاحا فعالا مناسبا للتحصين ضد التهاب الكبد " ب " على النطاق العالمى يمكن أن يكون له تأثير صحى بالغ الأهمية • ولذلك طلب الدكتور ماهلر من المجتمعين استعراض الشواهد التى تثبت أن التحصين يمكنه منع حالة حمل العدوى (the carrier state) المزمنة بفيروس التهاب الكبد " ب " ، وأن ذلك قد يؤدى الى خفض معدل الإصابة بسرطان الكبد •

١- وبائية سرطان الكبد

١-١ الوبائية الوصفية

يشمل السرطان الكبدى الأولى (primary liver cancer) سرطان

خلايا الكبد (وهو النوع الشائع نسبيا) ، وسرطان القنوات الصفراوية (cholangiocarcinoma) (وهو نادر)، والغرن الوعائي (angiosarcoma) (وهو نادر جدا) ، كما يشمل أيضا أنواعا أخرى أكثر ندرة • وتختلف هذه الأنواع ليس فقط من الناحية الباثولوجية ولكن فى مسبباتها أيضا • وعلى أية حال ، لما كان سرطان خلايا الكبد هو الأكثر شيوعا ، الى حد كبير ، فى جميع بلدان العالم تقريبا ، فان الوبائية الوصفية (descriptive epidemiology) لسرطان الكبد الأولى تكاد تماثل وبائية سرطان خلايا الكبد •

ان سرطان الكبدى الأولى هو من أكثر أنواع السرطان شيوعا فى اقليمى منظمة الصحة العالمية فى جنوب شرق آسيا وغرب المحيط الهادى، وربما يكون أعظم الأمراض السرطانية شيوعا فى جنوب الصحراء الأفريقية الكبرى (وخاصة فى جنوبها الشرقى) • ولما كان كثير من هذه المناطق مزدحما جدا بالسكان ، فان سرطان الكبدى الأولى يعتبر من أنواع السرطان العشرة الأكثر شيوعا فى العالم ، ويقدر عدد المرضى الجدد الذين يصابون بسرطان الكبد سنويا بما لا يقل عن ٢٥٠ ٠٠٠ مريضا • ويصطدم تقدير مدى تواتر الإصابة ودراسة الوبائية الوصفية لهذه الأنواع من السرطان بالصعوبات التى تكتنف تشخيصها النهائى وتصنيفها على نحو صحيح • فعلى سبيل المثال ، يؤدى التصنيف الخاطىء للسرطانات الأخرى التى تحدث نقائل (metastases) فى الكبد الى تحريف معدلات الوفيات • كما أن البيانات الخاصة بمعدلات الحدوث (incidence data) محدودة، ونتائج الفحص التشريحي صعبة التفسير ، وتتأثر الى حد كبير بطريقة اختيار الحالات •

ويبدو من الدراسات المنشورة أن نسب الإصابة بالسرطان الكبدى الأولى تبلغ ٣٠% من جميع أنواع السرطان و ٥% من جميع الفحوص التشريحية ، وذلك فى البلاد ذات معدل الحدوث المرتفع (high-incidence countries) • أما فى البلاد ذات معدل الحدوث المتوسط ، فتبلغ هاتان النسبتان ١٠% و ٢% على التوالى • وفى البلاد ذات معدل الحدوث المنخفض تبلغ النسبتان ٢% و ٥% على التوالى •

ولا يقل المعدل الفعلى للاصابة بهذا المرض عن ٣٠ حالة جديدة فى كل ١٠٠ ٠٠٠ نسمة سنويا فى بعض بلدان آسيا وأفريقيا ، بينما يقل عن خمس حالات جديدة فى كل ١٠٠ ٠٠٠ نسمة سنويا فى أستراليا وفى معظم البلاد الأوروبية وأمريكا الشمالية • ويبدو أن معدل الحدوث يتزايد بمرور الوقت فى معظم البلاد ذات المعدل المنخفض •

ويزيد انتشار السرطان الكبدى الأوتلى بين الرجال عليه بين النساء ، فنسبة الرجال الى النساء أعلى فى الحالات المشخصة تشريحيًا (المتوسط نحو ٥) ، منها فى معدلات الوفاة المسجلة (المتوسط نحو ٢) ، ومرة أخرى يحتمل أن يكون السبب فى هذا الاختلاف هو الخلط بين السرطان الكبدى الأوتلى والسرطانات الأخرى ذات النقايل الكبدية • ومن المؤكد أن معدل الاصابة بسرطان الكبد الأوتلى يزيد مع تقدم السن ، ولكنه يصيب أيضا الفئات العمرية الصغيرة فى المجتمعات الأكثر تعرضا للخطر • ولقد لوحظ أن للمرض معدلات حدوث بالغة الارتفاع فى بعض الجماعات العنصرية •

ولما كان هذا الاجتماع معنيا بالمسائل العملية التى تنطوى عليها الوقاية من سرطان الكبد ، فلقد اقتصر الاهتمام على النوع الأعظم شيوعا وهو سرطان خلايا الكبد (hepatocellular carcinoma) وخاصة فى ضوء مسببات الفيروسية التى أصبحت الآن جيدة التحديد •

٢-١ مسببات سرطان خلايا الكبد

تدل البيانات الوبائية المستمدة من دراسات الحالات والضوابط (case-control studies) ودراسات الأفاوج (cohort studies) ومن كثير من الأبحاث المختبرية ، على وجود تلازم نوعى سببى ثابت بين التهاب الكبد الفيروسى " ب " وبين سرطان خلايا الكبد ، وعلى أن ما يصل الى ٨٠% من الاصابات بهذا النوع من السرطان يمكن أن يعزى لهذا الفيروس • وعلى هذا فان فيروس التهاب الكبد " ب " يأتى فى المرتبة الثانية مباشرة بعد التبغ (تدخين السجائر) بين المسببات المعروفة للسرطان فى الانسان •

لما كانت دراسات الأفواج أو الدراسات المستقبلية (prospective studies) قد أيدت بوضوح وجود تلازم بين العدوى بفيروس التهاب الكبد "ب" وبين سرطان خلايا الكبد، وأظهرت وجود أخطار نسبية (relative risks) مرتفعة فلقد فحصت هذه الدراسات بمزيد من التفصيل. ولكن، على الرغم من المزايا الواضحة لهذه الدراسات، فإن الدراسات التي أجريت لم تكن كثيرة بحيث يمكن على أساسها تحديد معدلات المرض والوفاة على المدى الطويل فيما يتعلق بعلامات فيروس التهاب الكبد "ب" (HBV markers) المختلفة. فارتفاع تكاليف هذه الدراسات وصعوبات المتابعة طويلة الأجل، تحول دون اجرائها في كثير من الأماكن. ومع هذا فقد دلت كل الدراسات المختلفة التي أجريت على أن خطر حدوث سرطان خلايا الكبد يتزايد كثيرا بين الأشخاص الحاملين للأنتيجين السطحي لفيروس التهاب الكبد "ب" بالمقارنة بأولئك الذين يحملون علامات أخرى لهذا الفيروس، أو الذين لا يوجد دليل على إصابتهم من قبل بهذا النوع من التهاب الكبد.

ولقد كانت هناك ثلاثة أنواع من هذه الدراسات :

(١) متابعة المرضى المصابين بمرض كبدى مزمن مصحوب بعلامات فيروس التهاب الكبد "ب" • وظهر من هذه الدراسات أن المرضى الإيجابيين للأنتيجين السطحي لفيروس التهاب الكبد "ب" والذين يعانون من التهاب كبدى مزمن أو من تليف الكبد أو منهما معا، أكثر تعرضا لخطر الإصابة بسرطان خلايا الكبد.

(٢) الاستقصاء الاستعادي (retrospective investigation) لعلامات فيروس التهاب الكبد "ب" المصلية في المرضى الذين شملتهم دراسات الأفواج. وكان هؤلاء المرضى ذكورا من أصل يابانى يعيشون في هاواي، ومن متطوعى اعطاء الدم في نيويورك، ومن الاسكيمو في ألاسكا. وقد وجد أن معدل الأنتيجين السطحي لفيروس التهاب الكبد "ب"، في

المرضى الذين أصيبوا بسرطان خلايا الكبد فيما بعد ، كان أعلى كثيرا منه
فى أفراد المجموعة الضابطة •

(٣) بعض الدراسات المستقبلية ، التى لم يكن المرضى فيها مختارين بسبب المرض ، ولكنهم قسموا الى مجموعات مختلفة حسب علامات فيروس التهاب الكبد " ب " المصلية • وهذا النوع من الدراسة أكثر فائدة ، ولكن يصعب اجراؤه فى أغلب المجتمعات لاعتبارات عملية • وقد نشرت نتائج اثنتين من هذه الدراسات ولاتزال دراسات عديدة أخرى جارية • وشملت احدى هذه الدراسات متابعة بلغت ٧٥ ٠٠٠ رجل - سنة لنحو ٢٢ ٠٠٠ رجل متوسط العمر فى الصين (اقليم تايوان) ، كان ١٥% منهم حاملين للأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " ، وقد وجد أن هؤلاء الأخيرين معرضون لخطر الإصابة بسرطان خلايا الكبد بمقدار ٢٢٣ مرة أكثر من الذكور الصينيين غير الحاملين لهذا الأنتيجين [١] • لقد أظهرت هذه الدراسة بوضوح أن حاملى هذا النوع من الأنتيجين أكثر عرضة من غيرهم للإصابة بهذا السرطان وأن الأمر ليس كذلك بالنسبة لمن لديهم علامات أخرى للفيروس • وفى دراسة أجريت بين عمال السكك الحديدية فى اليابان تبين أيضا أن حاملى الأنتيجين السطحى أكثر عرضة من غيرهم [٢] • ووجد أن معدل الإصابة السنوى بسرطان خلايا الكبد بين حاملى الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " يماثل المعدل الذى وجد فى دراسة الصين (اقليم تايوان) المشار إليها أعلاه • ولاتزال هناك بعض الدراسات المستقبلية الجارية فى الصين والسنغال وسنغافورة والولايات المتحدة الأمريكية ، ولكن لاتتاح بيانات منها حتى الآن •

٢-٢-١ نقل العدوى من الأم الى الطفل وحدث حالة حامل الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب "

فى بعض الأحيان تكون الأمهات الحاملات لفيروس التهاب الكبد " ب " شديداً القادرة على العدوى ، وفى كثير من مناطق العالم ينقلن العدوى الى أطفالهن المولودين حديثا • ولعدوى المواليد أهمية خاصة ، إذ أن جزءا من هؤلاء الأطفال سوف يصبح حاملات للعدوى بدوره • ويتناسب

عدد الحاملين مع سن الإصابة بالعدوى تناسباً عكسياً فى نطاق يتراوح بين ٩٠% تقريباً فى حديثى الولادة و ١٠% أو أقل بين البالغين • وللقدرة على العدوى (infectivity) صلة مباشرة بوجود الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " فى مصلى الأم • وعندما تكون الأمهات ايجابيات للأنتيجين " e " لفيروس التهاب الكبد " ب " ، يصاب ٩٥% تقريباً من أطفالهن بالعدوى فى فترة ما حول الولادة فى العادة • ويتفاوت انتشار الأنتيجين " e " لفيروس التهاب الكبد " ب " بين حاملى الأنتيجين السطحى لهذا الفيروس تفاوتاً ملحوظاً باختلاف الظروف والمناطق الجغرافية ، وتتفاوت بالتالى قدرة الأمهات على نقل العدوى لأطفالهن • وفى آسيا تبلغ نسبة النساء الايجابيات للأنتيجين " e " لفيروس التهاب الكبد " ب " اللاتى فى سن الانجاب ٣٠-٥٠% من حاملات الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " ، وقد تسبب العدوى فيما حول الولادة (perinatal infection) حوالى نصف عدد الحاملين بين السكان •

وأطفال الأمهات غير الحاملات لأنتيجين الفيروس يمكن أن يصابوا بالعدوى عند الاختلاط بالأطفال الآخرين الذين اكتسبوا العدوى من أمهاتهم الحاملات • وهكذا يبدو أن العدوى فيما حول الولادة ، هى القوة الفعالة فى الحفاظ على المعدلات العالية لحمل الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " بين الأهالى فى شرق آسيا • وتسود نفس المعدلات بين الصينيين الذين يعيشون خارج الصين • وعلى عكس ذلك ، فان الحالات الايجابية للأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " ، وكذلك انتقال العدوى فيما حول الولادة ، غير شائعة بين الشعوب البيضاء (القوقازية) • والعدوى فيما حول الولادة متوسطة التواتر بين الأمهات اللاتى من غرب آسيا أو من أصل أفريقى كاريبى • وانتقال العدوى من الأم للطفل مهم أيضاً فى أفريقيا ، ولكن نظراً لقلّة عدد حاملات الأنتيجين " e " لفيروس التهاب الكبد " ب " فى هذه القارة عنه فى آسيا فان العدوى تحدث غالباً فى مرحلة الطفولة المبكرة • ولوقت حدوث العدوى وطريقة حدوثها أهمية فى وضع استراتيجيات التحصين •

وجدير بالملاحظة أن عدوى الأم لطفلها أثناء الحمل نادر ، بالمقارنة

بعدها له فيما حول الولادة • ومن المحتمل أن يكون سبب حدوث الحالات القليلة للعدوى داخل الرحم هو تسرب الدم من الأم الى الدورة الدموية للجنين ، أحيانا ، حيث أن من المعلوم أن الفيروس لاينفذ خلال الحاجز المشيمي السليم •

١-٢-٣ العوامل السببية الأخرى

أبلغ عن وجود عوامل أخرى مسببة لسرطان خلايا الكبد تعمل بمفردها أو مصاحبة للعدوى بفيروس التهاب الكبد " ب " • وتشمل هذه العوامل بعض الفيروسات الأخرى التي يمكن أن تسبب الالتهاب الكبدى فى الانسان، ولكن لم تثبت علاقتها حتى الآن بحدوث سرطان الكبد •

وتوجد أدلة تجريبية كثيرة على أن مركبات " الأفلاتوكسين " ، وهى كيماويات تحدث طبيعيا من أصل فطرى ، مسببات قوية لسرطان الكبد • ولقد ثبت أن الناس فى بعض أنحاء العالم يتعرضون كثيرا للأطعمة الملوثة بالأفلاتوكسين ، كما ثبت وجود علاقة تربط بين مستوى هذا التلوث وبين ظهور سرطانات خلايا الكبد فى مناطق العالم ذات معدلات الحدوث المرتفعة • وقد تم تقييم الأفلاتوكسين كأحد مسببات السرطان فى الانسان [٣] كما فحصت الشواهد المختبرية والحقلية على أخطار الأفلاتوكسينات الصحية ، فحما تفصيليا ، ووضعت توصيات بالارشادات اللازمة للوقاية الصحية [٤] • ولعل التقارير التى نشرت حديثا عن ابتكار معايير مناعية اشعاعية (radioimmunoassays) للأفلاتوكسينات والنواتج الأيضية (metabolites) المتصلة بها ، تمكن من الكشف عن هذه السموم الفطرية فى سوائل الجسم [٥] • فالقياسات المباشرة لهذه المواد فى الأفراد ، التى قد يتيسر اجراؤها بفضل هذه الطرق ، سوف تكون مؤشرا على التعرض ، أعظم أهمية من تقدير مقدار تلوث الطعام • ولاتوجد توكسينات فطرية أخرى ثبت أن لها دورا فى احداث سرطان الكبد البشرى •

وقد اعتبرت المواد التالية مسببات لحدوث سرطان الكبد :
النتروزامينات ، السيكاسين ، السافرول ، حمض التانيك ، مركبات

التانين ، والكثير من البيروليزيديئات شبه القلوية ، وكذلك بعض الهيدروكربونات المخلقة المكلورة التى تشمل مبيدات الآفات العضوية الكلورية مثل مادة (د.د.ت.٠) ، والبايفينيلات متعددة الكلورة . ان هذه المواد تستطيع احداث سرطان الكبد فى حيوانات التجارب ولكن لم يثبت أن لها نفس المفعول فى الانسان .

والستيرويدات الابتنائية المنشطة للذكورة (Androgenic-anabolic steroids) تقتزن بحدوث الغرن الوعائى فى الكبد (liver angiosarcomas) ، وتصحب وسائل منع الحمل الستيرويدية أورام غدية حميدة بالكبد . وقد جاء فى تقارير قليلة أن هذه الستيرويدات تتسبب أحيانا فى الاصابة بسرطان خلايا الكبد .

ولقد نشر حديثا استعراض لباثولوجية سرطان خلايا الكبد بما فى ذلك دور المواد الكحولية والعناصر النزرة (trace elements) والعوامل الوراثية وتليف الكبد فى تسبب هذا المرض [٦] .

٢- الاكتشاف المبكر لسرطان خلايا الكبد

سرطان خلايا الكبد مرض يودى الى الموت العاجل ، ولكن السلوك البيولوجى لهذا الورم يبدو مختلفا فى أفريقيا عنه فى الهند وفى آسيا . فهذه الأورام تكون سريعة النمو وتحدث فى مرحلة الشباب المبكر فى قارة أفريقيا ، بينما بعض أنواعها يكون أبطأ نموا فى آسيا . وتدل مستويات الألفا فيتوبروتين (AFP) المطردة الارتفاع فى المصل ، على وجود اصابة بسرطان الكبد فى الحالات غير ذات الأعراض . وتؤكد النتائج المبدئية الواردة من الصين واليابان أن استئصال هذه الأورام غير ذات الأعراض يودى الى نتائج مشجعة . ومع ذلك فقبل اجراء فرز لمثل هذه الحالات على نطاق واسع فى المجموعات غير ذات الأعراض ، يجب تقدير مدى فائدة هذه الاختبارات فى تجارب عشوائية ، على ألا تجرى تجارب كهذه إلا فى المجتمعات التى يتوافر فيها فعلا العلاج الجراحى المناسب .

وربما يكون من المفيد، فى المناطق التى تكثر فيها الإصابة بسرطان خلايا الكبد ، فرز الأشخاص الحاملين لعدوى التهاب الكبد "ب" فى الفئات العمرية الكبيرة ، فرزا منتظما بقياس الألفافيتوبروتين فى المصل • كما يمكن أيضا فرز أفراد عائلات مرضى سرطان الكبد الذين يكتشف فيهم الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد "ب" ، بتقدير مستويات الألفافيتوبروتين •

٣- البيولوجيا الجزيئية لفيروس التهاب الكبد "ب"

نشر حديثا ملخص بحث عن تركيب فيروس التهاب الكبد "ب" وتنظيمه الوراثى وخواصه البيولوجية [٧] • ومن أروع الانجازات التى تم التوصل اليها حديثا اكتشاف حمض دى أوكسى ريبونوكليك (د.ن.أ) لفيروس التهاب الكبد "ب" (HBV DNA) مندمجا لدى المرضى المصابين بالتهاب الكبد المزمن وسرطان خلايا الكبد • وهذا الاندماج يجعل من المستحيل ازالة د.ن.أ. الفيروسى من الحاملين المزمنين ، ولكن يمكن الوقاية من ذلك بالحماية من العدوى الأولية • ولقد اكتشف د.ن.أ. الفيروسى مندمجا فى خلايا الكبد البشرية ، لأول مرة ، فى سلالة خلوية مستمرة (continuous cell line) لديها الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد "ب" وكانت هذه الخلايا قد أخذت من أحد الذكور الحاملين ، المصابين بسرطان خلايا الكبد •

وتحتوى هذه السلالة الخلوية ، على أربعة مكافئات جينية (genome equivalents) لحمض د.ن.أ. الفيروسى (HBV DNA) فى كل خلية ، موزعة على ٤-٦ مواقع مفردة و متميزة للاندماج فى د.ن.أ. الكروموسومى بالعائل ، ولا يوجد د.ن.أ. خارج الكروموسومات أو د.ن.أ. فيروسى طليق • ولا تحتوى سلالة الخلايا على جسيمات فيروسية طليقة (free virions) ولا تنتجها • ويبدو أن تغييرات شاملة بالحذف والقلب والنسخ واعادة التنظيم قد حدثت فى التركيب الجينى لفيروس التهاب الكبد "ب" (HBV genome) قبل الاندماج فى الورم أو أثناءه أو أثناء تكاثر سلالة الخلايا • ولقد أكثر نسيلا لأنواع مختلفة من د.ن.أ. الفيروسى المندمج فى الخلايا ، ويجرى

الآن توصيف تسلسل الاندماج الفيروسي وأجزاء الربط فى العائل • كما وصفت سلالات خلوية بشرية لسرطان الكبد تحتوى على التركيب الجينى لفيروس التهاب الكبد " ب " ولديها الأنتيجين السطحى لهذا الفيروس • وباستخدام مسابر اختبارية ذات نشاط نوعى عال مأخوذة من نسيلا د • ن • أ • الفيروسي (cloned HBV DNA) وموسومة اشعاعيا، تبين وجود د • ن • أ • الفيروسي دائما فى عينات سرطان خلايا الكبد المأخوذة من الحاملين للأنتيجين السطحى للفيروس • ولقد سجل اندماج د • ن • أ • الفيروسي فى موقع أو عدد من المواقع المنفصلة فى كل ورم تقريبا من الأورام التى وجدت فيها سلاسل د • ن • أ • الفيروسي • ويظهر كل ورم نمطا فريدا للأنزيم التقييدى (restriction enzyme) لجزيئات د • ن • أ • الفيروسي المندمج ، ولو أنه تبين وجود أشرطة رابطة من نفس الحجم فى كثير من الأورام • وفى بعض الحالات كشف عن وجود د • ن • أ • الفيروسي الحر والمندمج لا فى نسيج الورم فحسب بل فى نسيج الكبد المجاور للورم • وفى هذه الحالات قد يكون نمط الاندماج فى خلايا الكبد غير الخبيثة متماثلا ، بحيث يكون مشابهة أو مختلفا تماما عن نمط الاندماج فى خلايا الورم • ويوحى النمط الفريد لعدد محدود من مواقع الاندماج المنفصلة بأن جميع الخلايا الموجودة فى عينة معينة من الورم الكبدى ، أو معظم هذه الخلايا ، مستمدة من خلية سلفية واحدة (single progenitor cell) استحدثت لتتقسم • ولقد وجد د • ن • أ • الفيروسي حديثا أيضا ، فى الأورام المأخوذة من مرضى مصابين بتليف الكبد الكحولى وفى أكباد بعض الأفراد الخالين من العلامات المصلية لفيروس التهاب الكبد " ب " الدالة على وجود عدوى حالية أو ماضية بهذا الفيروس • وتحتاج هذه الملاحظة الهامة الى دراسة أوفى •

وفى حالة حاملى فيروس التهاب الكبد " ب " ، مع وجود أو عدم وجود دليل هستولوجى على مرض الكبد ، يمكن أن ينتشر د • ن • أ • الفيروسي فى مواقع كثيرة أو يوجد فى مواقع فريدة فى التركيب الجينى للعائل • ويحمل معظم هؤلاء المرضى الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " ، والجسم المضاد للأنتيجين " e " لالتهاب الكبد " ب " • وهناك رأى يقول ان الوجود المستمر للأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " فى هؤلاء المرضى قد يكون نابعا من د • ن • أ • الفيروسي المندمج • ومن ناحية

أخرى ، فقد يحمل بعض المرضى د.ن.أ. • الفيروسي (HBV DNA) بدون ظهور الأنتيجين السطحي (عدوى فيروسية كامنة) على نقيض أولئك الذين يظهر الأنتيجين السطحي أو الفيروس (عدوى فيروسية مستمرة) •

وتتفق جميع الدراسات المنشورة مع التفسير القائل بأن اندماج د.ن.أ. • فيروس التهاب الكبد " ب " فى التركيب الجينى للخلية الكبدية يسبق تكون سرطان خلايا الكبد بشهور أو أعوام • أما وقت حدوث الاندماج بالضغط والعلاقة بين الاندماج والعلامات المصلية لفيروس التهاب الكبد "ب" والتواتر الذى يؤدي به الاندماج الى تكوين سرطان خلايا الكبد، فهى جميعا فى حاجة الى مزيد من الدراسة • ويبدو من الشواهد الوبائية أن حالة حامل فيروس التهاب الكبد "ب" تسبق تكون سرطان الكبد بأعوام كثيرة • وعلى الرغم من أن هذه الدراسات لاتقيم دليلا على أن فيروس التهاب الكبد "ب" مسبب للسرطان ، فهناك اىحاء قوى بذلك مستمد من اكتشاف د.ن.أ. • الفيروسي المندمج (integrated HBV DNA) فى كثير من سرطانات خلايا الكبد ، واكتشاف مرضى يحملون علامات فيروس التهاب الكبد " ب " (HBV markers) فى جميع هذه السرطانات •

وهذا صحيح ، على الرغم من حقيقة أن د.ن.أ. • الفيروسي المندمج قد يوجد أيضا فى خلايا الكبد غير الخبيثة أثناء العدوى المستمرة •

٤- الفيروسات الشبيهة بـ فيروس التهاب الكبد " ب " فى الحيوانات

ان لدراسة الفيروسات الشبيهة بـ فيروس التهاب الكبد " ب " فى الحيوانات أهمية عظيمة فى دراسة البيولوجيا الجزيئية لهذا الفيروس • فهذه الفيروسات خواص بيولوجية ومورفولوجية وتنظيمات جينية (genomic organization) شبيهة بتلك التى يتصف بها فيروس التهاب الكبد " ب " البشرى • ولقد اكتشفت هذه الفيروسات فى المرموط الشرقى (Marmota monax) والسنجاب الأرضى (Spermophilus beecheyi) وبعض أنواع البط (Anas domestica) [٨] • وتوجد تفاعلية متبادلة (cross-reactivity) بين البروتينات الفيروسية لأنواع الحيوانات المختلفة، وتظهر التركيبات

الجينية البنية الفريدة نفسها التى لدى فيروس التهاب الكبد "ب" ولقد كشف أيضا عن وجود بوليمراز د.ن.أ. الفيروسى فى الأنواع الحيوانية الثلاثة جميعها • وجينات الأنتيجين السطحى واللّسبى (surface and core antigen genes) فى فيروس السنجاب الأرضى تحتل نفس الموقع والاتجاه كما فى الفيروس البشرى • ولكن تتابع السلاسل الطويلة من د.ن.أ.، قليل التماثل بين فيروسات المرموط والسنجاب الأرضى والبطوبين د.ن.أ. • فيروس التهاب الكبد " ب " البشرى • وهذه الفيروسات لاتعدى الأنواع الأخرى بما فيها الشمبانزى أو الانسان •

وعلى الرغم من أنه لم يكتشف دليل هستولوجى على وجود مرض كبدى بسبب هذه الفيروسات فى السنجاب الأرضى والبط ، فقد اكتشفت مرارا تغيرات التهابية حادة ومزمنة وكذلك سرطان خلايا الكبد فى المرموط • وفى جميع حالات هذا السرطان التى اكتشفت فى حيوانات المرموط الحاملة (carrier woodchucks) ، ما عدا حالة واحدة ، وجد د.ن.أ. الفيروسى مندمجا أيضا مع د.ن.أ. الخلوى للعائل فى عدد من المواقع المنفصلة •

ولقد شوهد ووصف كل من الالتهاب الكبدى المزمن المستمر والمزمن النشط فى حيوانات الشمبانزى المصابة بفيروس التهاب الكبد " ب " • وليس من الواضح لماذا لاتصاب حيوانات الشمبانزى الحاملة لفيروس التهاب الكبد " ب " بسرطان خلايا الكبد • وليس واضحا أيضا ما اذا كان هذا مجرد نتيجة لقصر الفترة الزمنية الى الحد الذى لايكفى لتكوين هذا السرطان فى الحيوانات الحاملة للفيروس أو نتيجة لعدم الاندماج الفريد لحمض د.ن.أ. الفيروسى ، أو نتيجة عوامل أخرى •

ولقد تم التعرف حديثا على البنية الكاملة لحمض الريبونيوكلريك (ر.ن.أ.) فى فيروس الالتهاب الكبدى ، فى دورة تناسخ (replication cycle) فيروس الالتهاب الكبدى فى البط • ولقد اقترح أن هذه البنية تعمل بمثابة وسيط لتناسخ فيروس الالتهاب الكبدى فى البطن خلال تفاعل شبيه بتفاعل الترانسكريبتاز المعكوس • وعلى ذلك فقد يكون للفيروسات الشبيهة بفيروس التهاب الكبد " ب " خواص شبيهة بالرتروفيروسات

(retroviruses) (فيروسات ر.ن.أ.أ. الورمية) وهذا تطور جديد هام يفسر الطريقة التي يمكن أن يحدث بها اندماج د.ن.أ.أ. فى فيروس التهاب الكبد " ب " حيث يندمج د.ن.أ.أ. الفيروسى السابق لفيروسات ر.ن.أ.أ. الورمية مع د.ن.أ.أ. الكروموسومى للعائل، كجزء من دورة تناسخه الطبيعية. أما ما اذا كان نشاط الترانسكريبتاز المعكوس هذا مماثلا لما يحدث فى فيروس التهاب الكبد " ب " البشرى أو مختلفا عنه ، فلا يزال أمرا غير واضح .

٥- لقاحات التهاب الكبد " ب "

لم تنجح الجهود التى بذلت حتى الآن لانماء الفيروس فى المزارع النسيجية ، واللقاحات الوحيدة التى لاتزال تستخدم، مستمدة من البلازما البشرية المأخوذة من حاملى العلامة السطحية (surface marker) لفيروس التهاب الكبد " ب " .

١-٥ معايرة ومراقبة لقاحات التهاب الكبد " ب "

صاغت لجنة خبراء بمنظمة الصحة العالمية فى عام ١٩٨٠ [٩] اشتراطات انتاج ومراقبة لقاحات التهاب الكبد " ب " المستمدة من البلازما البشرية . ولهذه اللقاحات أهمية عظمى فى التقدم الدولى نحو مكافحة العدوى بفيروس التهاب الكبد " ب " ، والأمراض المتصلة بها . ولقد اكتسبت منذ ذلك الوقت خبرات اضافية عظيمة ، فى انتاج اللقاح ، وأعطيت للمرضى أعداد كبيرة من الجرعات . وبناء على ذلك وافق المجتمعون على أن هناك حاجة ماسة الآن الى مراجعة اشتراطات منظمة الصحة العالمية الحالية للقاح التهاب الكبد " ب " [٩] المستمد من البلازما البشرية .

وتعمل بلدان عديدة فى الوقت الحاضر على انتاج أنواع أخرى من لقاح التهاب الكبد " ب " (أنظر القسم ٥-٤) . ولسوف تستلزم هذه التطورات صياغة اشتراطات مستقلة لصنعها ومراقبة نوعيتها .

وقد رأى المجتمعون أنه يجب النظر الى استخدام المنتجات المستمدة من البلازما البشرية والمواد المعقدة بيولوجيا على أنه مصدر خطر كامن ، ويجب أن تتخذ جميع التدابير الممكنة لضمان سلامة اللقاح الذى تستخدم فيه هذه المواد الأولية •

ومن المشاكل الرئيسية فى مراقبة اللقاح أن الشمبانزى لايزال هو النموذج الحيوانى الوحيد المتاح للكشف عن فيروس التهاب الكبد " ب " المعدى • وامتدادات هذا النوع من الرئيسيات (primates) محدودة ، ومن المحتمل أن تزيد القيود التى تحيط باستخدامه روتينيا فى مراقبة اللقاح • وكما هو مشار اليه فى مكان آخر من هذا التقرير ، رأى المجتمعون ، أن اثبات اتساق انتاج اللقاح الذى تستخدم فى صنعه عملية معينة ، يمكن أن تبنى على أساس اختبار تشغيلات اللقاح الأولى المتعاقبة فى متطوعين آدميين قابلين للعدوى • ومن ناحية أخرى ، فمن المهم فى كل مرة تستخدم فيها عملية جديدة لتعطيل الفيروس (virus inactivation) ، أن تدرس فاعلية عملية تعطيل مستحضرات فيروس التهاب الكبد " ب " فى دراسات محدودة باستخدام الشمبانزى كلما أمكن ذلك • كما يمكن أيضا أن يتطلب اثبات الفاعلية الوقائية للقاحات الجديدة ضد التهاب الكبد " ب " استخدام أعداد صغيرة من الشمبانزى لهذا الغرض •

وأكد المجتمعون الحاجة الماسة لاعتماد مستحضرات مرجعية دولية للقاح التهاب الكبد " ب " لاستخدامها فى مراقبة فاعلية اللقاح ونقاؤه • وأوصى باعتماد مستحضرين مرجعيين هما :

(١) مستحضر مائى يحتوى على الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " نقيًا ، وهو ثابت فى حالة مجمدة أو مجففة بالتبريد ، ويصلح كمادة مرجعية فى نظم المعايرة المختبرية (in vitro assay systems) المستخدمة فى تقدير كمية الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " فى اللقاحات • ويجب أن يعتمد هذا المستحضر عن طريق دراسة تعاونية دولية ، وأن يحدد محتواه من الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " بالميكروجرام أو بالوحدات الدولية • ولسوف يكون هذا المستحضر مفيدا أيضا ، كمعيار للنقاء مقاسا بطرق كيميائية •

(٢) لقاح نهائى ممتاز (adsorbed final vaccine) يعتمد كمعيار
 • للفاعلية الأنتيجينية فى الجسم الحى بعد اختبار فاعليته فى الانسان
 • كما تعتمد هذه المادة كمتحضر مرجعى لمعايير المحتوى الأنتيجينى ،
 عن طريق دراسات تعاونية دولية فى سلالات فئرانىة مناسبة تحمل مجموعة
 • الصبغيات الأحادية (H2 haplotype) المناسبة

٢-٥ عمليات تعطيل لقاحات التهاب الكبد " ب "

ناقش المجتمعون عمليات التعطيل الملائمة لتحضير لقاحات مأمونة
 وفعالة مستمدة من البلازما البشرية • وتبدو اللقاحات المرخص بها والمتاحة
 الآن مأمونة فى اطار استخدامها المحدود • وعلى أية حال فسوف يستمر
 استخدام البلازما البشرية من الأشخاص الحاملين لفيروس التهاب الكبد
 " ب " كمصدر للأنتيجين السطحى فى جميع لقاحات التهاب الكبد " ب "
 الحالية والتي ستصنع فى المستقبل القريب •

وتجدر ملاحظة أنه يمكن أن توجد فى الدم البشرى عوامل معدية أخرى
 أيضا • ويوجد الآن مثال معروف ، هو ذلك العامل الذى يفترض أنه مسبب
 لمتلازمة القصور المناعى المكتسب (AIDS) حيث تنقلب النسبة بين الخلايا
 التائية المؤازرة والخلايا الكابتة [١٠] • ويصاحب هذه المتلازمة تكوّن
 سريع لغرن كابوسى (Kaposi's sarcoma) واصابات بعدوى الكائنات
 الانتهازية (opportunistic infections) ومعدل وفيات مرتفع (٤٠%) •
 ويبدو أن العامل المفترض موجود فى الدم وفى سوائل الجسم، وينتقل بواسطة
 الدم ومنتجاته مثل الصفائح والعامل الثامن ، وبانتقال الدم وافرازات
 الجسم بالاتصال الشخصى المباشر • وتبلغ اصابات متلازمة القصور المناعى
 المكتسب ، فى الولايات المتحدة الأمريكية الآن نحو ٤٠٠ حالة فى العام ،
 ويتضاعف العدد فى كل ستة أشهر • وهذا المرض آخذ فى الانتشار أيضا فى
 أجزاء أخرى من العالم •

ولقد اتفق على أنه من الممكن ازالة بعض الملوثات المحتمل وجودها ،
 بطرق فيزيائية ، على أن يكون الهدف هو البدء باننتاج أنتيجين نقى بقدر
 الامكان • وعلى أية حال ، حيث أن بعض العوامل المعدية لايمكن ازلتها

بالطرق الفيزيائية ، فيجب أن تستخدم وسائل بيولوجية و/أو كيميائية لقتل جميع العوامل المعدية •

وشدد المجتمعون على عدم السماح بالمخاطرة فيما يتعلق بسلامة هذه اللقاحات ، حيث أن الوقاية من عدوى التهاب الكبد " ب " قد تتطلب تطعيم أعداد كبيرة من الأشخاص من بينهم مواليد أصحاء • واتفق رأى المجتمعين على أنه اذا وقع حادث مؤسف بحدوث عدوى نتيجة استخدام لقاح التهاب الكبد " ب " فان ذلك سوف يؤجل ، ربما لسنوات عديدة ، بلوغ الأهداف النهائية لمكافحة التهاب الكبد " ب " بالتحصين الفاعل (active immunization) وتنفيذ أى مشروع للوقاية من التلف الكبدى المزمن وسرطان خلايا الكبد •

٣-٥ اختبار سلامة اللقاحات

ناقش المجتمعون تبعات اختبار سلامة لقاح التهاب الكبد "ب" فى الشمانزى ومدى الحاجة الى هذا الاختبار ، وفقاً للتفاصيل الواردة فى تقرير لجنة خبراء منظمة الصحة العالمية السابق ذكره [٩] •

ويجب فى الوقت الحاضر ، كما هو منصوص عليه فى اشتراطات منظمة الصحة العالمية للقاح التهاب الكبد " ب " [٩] اختبار كل دفعة من خمس دفعات انتاجية متعاقبة من اللقاح فى أربعة حيوانات من الشمانزى • وربما ترغب لجنة خبراء المعايير البيولوجية بمنظمة الصحة العالمية أن تنظر مستقبلاً فى أنه قبل الاثنا عن اجراء الاختبار فى الشمانزى ، يجب مثاليا اختبار خمس دفعات من اللقاح على الأقل ، فى كل من الشمانزى والانسان • ويقترح أن يختبر فى الانسان بعدئذ كل من عشر دفعات أخرى على الأقل ، تكون منتجة على التعاقب أيضاً ، قبل الافراج عن كل دفعة فردية • وهكذا تكوّن الدفعات الخمس عشرة مجموعة اختبارية تثبت اتساق سلامة عملية انتاج اللقاح • ويجب الالتزام تماماً ، فى جميع أعمال الانتاج اللاحقة ، بعملية مطابقة لتلك التى تستخدم فى انتاج مجموعة دفعات اثبات الاتساق (the consistency batches) • ويستدعى فشل أى دفعة من دفعات اللقاح فى اجتياز اختبار السلامة أو

أى حيود عن العملية القياسية للإنتاج ، اتخاذ التدابير المناسبة لضمان السلامة •

وربما تود لجنة الخبراء أيضا أن تنظر في أن تعطى من كل دفعة من دفعات اثبات الاتساق الخمس عشرة المنتجة على التعاقب، جرعة واحدة من اللقاح لعشرين متطوعا سلبى المصل ، يكون احتمال تعرضهم لخطر الإصابة بالتهاب الكبد " ب " ضعيفا (جملة عدد المتطوعين ٣٠٠ فرد) ثم ملاحظتهم لمدة ستة أشهر • وتجرى خلال هذه المدة قياسات مصليّة واختبارات كيميائية حيوية وملاحظات الكلينيكية لمعرفة ما اذا كان المصل قد تسبب فى حدوث عدوى • واذا لم يظهر أى انحراف على المتطوعين العشرين لكل دفعة من دفعات اثبات الاتساق ، أثناء شهور الملاحظة الستة أمكن اعتبار عملية التعطيل التى استخدمت فى إنتاج هذه الدفعة مأمونة •

ولا بد من مراقبة اللقاح المطروح للاستخدام العام مراقبة دقيقة للكشف عن وجود أية عوامل دخيلة فى اللقاح تكون لها فترات حضانة طويلة ، كالعامل المسبب لمتلازمة القصور المناعى المكتسب • واقترح المجتمعون أنه يجب العمل على احاطة الحكومات الأعضاء بمنظمة الصحة العالمية علما بالمشكلة الخطيرة الناشئة عن هذه المتلازمة فيما يتعلق بالصحة العامة •

وعلى سلطة المراقبة الوطنية أن تعيّن عند صياغتها لاشتراطاتها الوطنية على أساس اشتراطات منظمة الصحة العالمية للقاح التهاب الكبد " ب " ، عدد دفعات اللقاح التى يجب اختبارها فى الانسان للتأكد من حدوث التعطيل (inactivation) ، وعليها أن تعيّن أيضا عدد دفعات اللقاح التى يجب اعطاؤها للمتطوعين الذين يلزم أن يوضعوا تحت الملاحظة الدقيقة ، قبل أن يمكن اعتبار اللقاح مأمونا ، وقبل الافراج عنه للاستخدام العام •

ان السلطة الصحية الوطنية هى المسؤولة عن صحة شعبها ، وعلى ذلك فيجب أن تكون مسؤولة عن منح الترخيص باجراء العدد المطلوب من التجارب الكلينيكية على الانسان لاثبات صلاحية كل دفعة من دفعات اللقاح • ويجب أن تجرى هذه التجارب وفقا لأحكام اعلان هلسنكى •

فى ضوء المناقشة السابقة لاختبار السلامة ، ونظرا لأن تحضير لقاحات التهاب الكبد " ب " من بلازما الحاملين من البشر، سيستمر لبضع سنين مقبلة على الأقل ، لابد من النظر فى تحضير لقاحات من مصادر بديلة بهدف تحسين السلامة وخفض التكاليف • وقد رأى المجتمعون أن من الضرورى تشجيع البحث عن هذه المصادر البديلة وتنميتها • وتجرى الآن أعمال تطويرية ، فى بلدان عديدة ، لانتاج لقاحات جديدة للتهاب الكبدى ، بما فى ذلك استخدام المذيلات عديدة الببتيد (polypeptide micelles) للتهاب الكبد " ب " وهناك أسلوب آخر ، هو استخدام فيروس كناقل لخصائص د.ن.أ • فى مولد المناعة (immunogen) • فلقد استخدمت مجموعات بحثية عديدة طريقة استبدال الجينات المبكرة أو المتأخرة للفيروس "SV40" بجينات خصائص د.ن.أ • فى بروتين آخر • ولقد طبقت هذه الطريقة على الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " وحصل على نواتج ذات حجم معقول • وبالمثل تنتج سلالة خلايا السرطان الكبدى المستمدة من حامل الالتهاب الكبدى (السابق وصفه فى القسم ٣) الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " • ولكن قد لا تكون هذه الطريقة مقبولة نظرا لاتصالها بأنسجة سرطانية خبيثة • ولقد نتج عن انسال (cloning) جينة الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " فى خلايا ذات كروموسومات سليمة (prokaryotes) أو عادية (eukaryotes) نقل خصائص الأنتيجين السطحى • وهذه طريقة مباشرة بالنجاح ، بشرط امكان الحصول على الكميات اللازمة من الأنتيجين وضمان نقائه بتكاليف مناسبة • ويمكن تخليق المركبات المتميئة ذات الببتيدات القليلة (hydrophilic oligopeptides) التى تظهر محددات انتيجينيا للأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " تخليقا كيميائيا فى المختبر • ولكن هذه المركبات منخفضة الفاعلية ، ولابد من ايجاد حامل و/أو مساعد مناسبين اذا أريد استعمال مثل هذه المادة التخليقية كأساس عملى لانتاج اللقاح • ولكن هذه لانزال مجرد احتمالات نظرية ، وليس من المحتمل أن يتيسر تحقيقها قبل انقضاء خمس أو ست سنوات أخرى • ولقد نوقش فى الاجتماع أيضا امكان استخدام لقاح فيروسى موجود بالفعل ، مثال ذلك سلالة معدلة من

لقاح فيروس الفاكسينيا أو كائن معوى معايش كناقل لخصائص د ن ٠ أ ٠ فى
فيروس الالتهاب الكبدى ٠

٦- الوضع الراهن لدراسات

التحصين للوقاية من العدوى فيما حول الولادة

أجريت دراسات على الجلوبيولين المناعى لالتهاب الكبد " ب " الذى يعطى للأطفال حديثى الولادة ، ونجحت هذه الدراسات بدون استثناء، فى خفض تواتر حالات حمل الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " نتيجة العدوى فيما حول الولادة ٠ ولإعطاء الجلوبيولين المناعى لالتهاب الكبد " ب " عقب الميلاد مباشرة لضمان الفعالية العظمى أهمية كبيرة ٠ ولقد أعطيت عدة جرعات اضافية خلال السنة الأولى من العمر لزيادة الفاعلية ٠ وتراوح الخفض فى حالة " حامل الأنتيجين " الذى أحرز فى عديد من الدراسات الكبيرة بين ٤٠% و ٦٠% ٠ وعلى الرغم من أن الكثيرين من الأطفال الذين أعطوا الجلوبيولين المناعى لالتهاب الكبد " ب " اكتسبوا المناعة ، فان نسبة ملحوظة كانت قابلة للعدوى حالما تزول الأجسام المضادة المكتسبة بالتحصين المنفعل (passively acquired) ٠ ولقد انتقلت العدوى الى الكثيرين من هؤلاء الأطفال نتيجة تعرضهم المتواصل لأمهاتهم الحاملات (carrier mothers) وخاصة الأمهات الحاملات للأنتيجين " e " لفيروس التهاب الكبد " ب " ٠

ولقد أوضحت دراسات أجريت على تولد المناعة (الجدول ١) أن أكثر من ٩٠% من الأطفال حديثى الولادة يكونون أجساما مضادة ، عندما يبلغون الشهر السادس من عمرهم ، استجابة لجرعتين من اللقاح ٠ وهذه النتائج غير مألوفة حيث أن استجابة الأطفال حديثى الولادة للقاحات الأخرى أقل بصفة عامة من استجابة المواليد والأطفال الأكبر سنا ٠ ويجب التنويه بأن الأجسام المضادة المكتسبة بالتحصين المنفعل لاتتعارض مع الاستجابة للتحصين ٠

وتجرى الآن دراسات فى تسعة بلدان على الأقل لتقييم قدرة لقاح

الجدول ١ - دراسات الاستجابة المناعية للقاح فيروس التهاب الكبد " ب " فى الأطفال حديثى الولادة (أ)

الايجابيون للأجسام المضادة للتهاب الكبد " ب " عند سن ٦ أشهر		عدد الأطفال	مصدر اللقاح	المكان (ب)
العدد	%			
٦٢	٩٤	٦٦	باستير	بوروندى
٢٩	٩٤	٣١	مرك	الصين (اقليم تايوان)
١٠٨	٩٤	١١٥	باستير	السنغال
٦٧	٩٢	٧٣	مرك	جنوب أفريقيا

(أ) لايشمل الأطفال حديثى الولادة من أمهات حاملات للأنتيجين (e) لفيروس التهاب الكبد " ب " ، ويشمل أولئك الذين من أمهات حاملات للأجسام المضادة للأنتيجين (e) والأطفال الذين اكتسبوا الأجسام المضادة للأنتيجين السطح بالتحصين المنفعل اما من أمهاتهم أو باعطائهم الجلوبيولين المناعى للتهاب الكبد " ب " .

(ب) توجد دراسات أخرى على الأطفال حديثى الولادة لاتزال قيد البحث فى عدة بلدان منها الصين والولايات المتحدة الأمريكية ، ولكن نتائجها لم تكن متاحة عند اعداد هذا التقرير .

فيروس التهاب الكبد " ب " على توليد المناعة وتقدير مدى كفاءته ، منفردا ، أو مجتمعا مع الجلوبيولين المناعى للتهاب الكبد " ب " ولم تنشر بعد البيانات التى حصل عليها فى معظم هذه الدراسات ، ولكن من المتوقع أن تتاح نتائج الكثير منها خلال العامين المقبلين . وتتضمن هذه الدراسات أساسا ، مدخلين هما : (أ) استخدام لقاح فيروس التهاب الكبد " ب " بمفرده و (ب) استخدام الجلوبيولين المناعى للتهاب الكبد " ب " بالإضافة الى لقاح فيروس التهاب الكبد " ب " . ويتوقع معظم الباحثين حدوث الوقاية المثلى بالأسلوب الثانى ، ويجرى الآن تقييم العديد من التوافيق بين الجرعة والزمن (الجدول ٢) .

ولقد أظهرت دراسة أجريت على ٢٣١ طفلا فى اليابان خفضا فى حالة الحامل " قدره ٩٠-٩٩% بعد متابعتهم لمدة ١٢ شهرا على الأقل . فقد أعطيت للأطفال جرعة وريدية أو عضلية من الجلوبيولين المناعى للتهاب الكبد " ب " عند الميلاد ، ثم حقن عضلية من الجلوبيولين المناعى والتحصين الفاعل (active immunization) باللقاح فى ثلاث مناسبات أخرى . وثبت من الدراسات التى أجريت فى الصين (اقليم تايوان)وقاية

الجدول ٢ - الدراسات الجارية عن التسمم عند المدوى فيما حول الولادة بغضون التهاب الكبد " ب " في أطفال الأمهات الإبياتيات اللاتسجين (٤)

جداول التسمم التي تجري مقارنتها (١)

المتوقع	العدد	الجوابين	المسا عن لالتهاب	الالاق	الجوابين	المسا عن لالتهاب	الحالات	مصدر الالاق	المكان
لظهور	التقريبي	الكبد " ب "	فقط	فقط	الكبد " ب "	فقط	المصابة		
النتائج	للأطفال (ج)	الالاق +							
١٩٨٤	١٦٠	لا	نعم	لا	لا	نعم	نعم	مرك	بورما المسمن ؛
١٩٨٣	١٠٠	نعم (ب)	لا	نعم	نعم	نعم	نعم	ياستتر	كويديونج
١٩٨٣	٢٧٥	نعم (ب)	نعم	نعم	ت	نعم	نعم	مرك	تاوان
١٩٨٣	١٥٠	نعم (ب)	نعم	لا	لا	نعم	نعم	ياستتر	تاوان
-	٢٥	نعم	لا	لا	لا	ت	ت	مرك	جمهورية ألمانيا الاتحادية
١٩٨٤	١٢٠	نعم	نعم	نعم	لا	نعم	نعم	المصليب الأحمر الهولندي	هونج كونج
١٩٨٤	١٣	نعم	لا	لا	لا	؟	مرك	مرك	إيطاليا
نشرت	٢٨٤	نعم	لا	لا	ت	ت	ت	كيتا ساتو	اليابان
١٩٨٣	٥٠٠	نعم	لا	لا	ت	ت	ت	كيتا ساتو	اليابان
١٩٨٣	٢٥٠	نعم	لا	لا	ت	ت	ت	المصليب الألفير	اليابان
-	٢٠	لا	نعم	لا	لا	؟	؟	مرك	تايلاند
١٩٨٤	٢	نعم	لا	لا	لا	؟	؟	مرك	السويد
١٩٨٣	١٢٤	نعم (ب)	لا	لا	نعم	ت	ت	مرك	الولايات المتحدة الأمريكية

(١) ت = حالات متابعة تاريخية ، أي بيانات عن حالات متابعة مستتة من دراسات سابقة ، (٢) = لوجود معلومات عما اذا كانت بيانات الحالات المصاطة

قد أخذت من دراسات سابقة أو أن الدراسة المعنية شملت حالات متابعة ، (ب) = لوجود معلومات .

(ب) تجري تقييم أكثر من جدول واحد للتسمم .

(ج) الأطفال المشمولون بالدراسة حتى يناير/كانون الثاني ١٩٨٣ .

ما يزيد على ٩٥% من الأطفال الذين أعطوا كلا من الجلوبيولين المناعى لالتهاب الكبد " ب " واللقاح ، ووقاية ٧٥% من الأطفال الذين أعطوا اللقاح فقط حينما كان عمرهم أسبوعا •

٧- الاستراتيجيات العالمية للوقاية من التهاب الكبد " ب "

وسرطان الكبد بالتحصين

ان الطريقة العملية الوحيدة لاحراز سيطرة فعالة واسعة النطاق على التهاب الكبد " ب " هى التحصين الفاعل (active immunization) • ويلزم أن تؤخذ الأنماط الجغرافية لانتشار التهاب الكبد " ب " بعين الاعتبار فى استراتيجيات التحصين • ويمكن تقسيم معدل الانتشار تقسيما ملائما الى ثلاث فئات • ففى المناطق المنخفضة التوطن ، مثل أمريكا الشمالية وأوروبا الغربية وأستراليا يبلغ انتشار الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " فى الحاملين بدون أعراض ٢٠ - ٥٠% ، بينما يتراوح الانتشار فى مناطق مثل أوروبا الشرقية ومنطقة البحر المتوسط وجنوب غرب آسيا بين ٢% و ٧% ، وفى المناطق عالية الانتشار مثل الصين وجنوب شرق آسيا وأفريقيا الاستوائية ترتفع معدلات حمل الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " الى قيم قد تصل الى ١٥% • وتظهر الأدلة على العدوى بفيروس التهاب الكبد ، مقاسة بوجود أجسام مضادة لأنتيجينات السطح فى المصل ، توزيعا جغرافيا مماثلا، فهى ٤-٦% و ٢٠-٥٥% و ٧٠-٩٥% فى فئات مناطق الانتشار الثلاث على الترتيب • وفى البلاد التى يندر فيها التهاب الكبد " ب " قلما تحدث العدوى قبل سن البلوغ • وكلما زاد تواتر العدوى الاجمالى فى المجتمع زاد الميل الى حدوث هذه العدوى فى مرحلة مبكرة من العمر • وفى المناطق العالية الانتشار تحدث العدوى غالبا ، فى الأطفال الرضع وفى المراحل المبكرة من الطفولة • وقد توجد اختلافات كبيرة فى الانتشار بين المجموعات السكانية المختلفة فى الأصل العرقى وفى الوضع الاقتصادى الاجتماعى فى داخل كل بلد أو منطقة جغرافية •

• ويبين الجدول ٣ استراتيجيات التحصين المختلفة

ففى المناطق التى ينخفض فيها توطن المرض ، يمكن التفكير فى التحصين المحدد الهدف فقط ، وما لم يتقرر أنه من الضرورى معرفة الأمهات الايجابيات للأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " وتحصين أطفالهن ، فسوف تكون الحاجة الى مستحضرات التحصين فى هذه المناطق قليلة •

الجدول ٣ - المجموعات التى ينبغى تحصينها ضد التهاب الكبد " ب "

البلاد ذات التوطن المتوسط والمرتفع		البلاد ذات التوطن المنخفض	
بعد التعرض	قبل التعرض	بعد التعرض	قبل التعرض
أطفال الأمهات الايجابيات للأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب "	كل الجواليد	الأشخاص الذين تعرضوا للعدوى عن طريق الجلد	فئات الخطر المرتفع
			العاملون المصيون
		أطفال الأمهات الايجابيات للأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب "	مرضى الديلزة
		المخالطون جنسيا للحالات الحادة	المرضى المقيمون فى مؤسسات صحية
			مدمنو المخدرات
			الذكور الشواذ جنسيا

ويمكن أن يكون الأسلوب الذى يتبع فى المناطق متوسطة التوطن مماثلا لما يتبع فى المناطق عالية التوطن ، حيث أن قرار السلطة الوطنية بشأن مباشرة التحصين سوف يتأثر بلوجستيات تقديم الرعاية الصحية وأسعار منتجات التحصين ، وكذلك بدرجة انتشار التهاب الكبد وحالة حمل الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " وسرطان خلايا الكبد • ولسوف يتوقف القرار الخاص بتوقيت التطعيم ، قبل التعرض أو بعده ، فى هذه المناطق على نتائج الدراسات الملخصة فى القسم ٦ ، التى سوف

تبين ما اذا كان اللقاح بمفرده ، فعلا أو غير فعال فى الوقاية من عدوى الأطفال وفى منع حالة حمل الأنتيجين بينهم • والعوامل الأخرى التى يتعين أن تؤخذ فى الاعتبار هى تكاليف تطعيم جميع الأطفال الرضع على نطاق واسع والمشاكل العملية لاجراء ذلك ، بالمقارنة بالأعباء التى تتحملها نظم الرعاية الصحية لمعرفة الأمهات الايجابيات للأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " ثم تحصين أطفالهن • وسوف يتطلب النهج الأول توفير كميات كبيرة من اللقاح ، ويتطلب النهج الثانى توفير خدمات للحوامل وخدمات مختبرية فى جميع أنحاء البلاد وكميات كافية من مواد تشخيص فيروس التهاب الكبد ، وربما الجلوبيولين المناعى لالتهاب الكبد " ب " أيضا • وسوف يتطلب الأمر كذلك فحص الجداول الزمنية الوطنية للتلقيح ، لتحديد ما اذا كان من الممكن اعطاء لقاح فيروس التهاب الكبد " ب " مع لقاحات أخرى مثل لقاح الدفتيريا والتيتانوس والسعال الديكى (DTP) ولقاح شلل الأطفال • واذا ما روى اعطاء لقاح فيروس التهاب الكبد " ب " بأسرع ما يمكن بعد الولادة ، فيجب النظر فى ادخاله ضمن برامج رعاية الأطفال حديثى الولادة •

ويمكن أن يكون انتاج لقاح التهاب الكبد " ب " من بلازما المتطوعين، جزءا من انتاج منسق لمنتجات مشتقات البلازما التى لها جميعا أهمية فى الوقاية من التهاب الكبد " ب " ومكافحته (الجدول ٤) • وعمليات التثقية المستخدمة فى تحضير الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " وانتاج الكاشفات التشخيصية واللقاح متشابهة ، الا فى بضعة أمور قليلة • ويجب أن تعطى الأولوية لنقل تكنولوجيا انتاج اللقاحات والكاشفات الى البلاد النامية •

٨- اقتراحات بشأن دراسات المستقبل

أكد المجتمعون ضرورة تقييم الطرق المختلفة للتحصين • واقترحوا مجموعتين من الأشخاص يمكن أن تشملهم التجارب الميدانية هما: الأطفال

الجدول ٤ - استخدام منتجات الدم في مكافحة التهاب الكبد " ب "

المنتجات العلاجية	الكاشفات التشخيصية	مستحضرات التطعيم
مشتقات الدم	الأنتيجين السطحي لفيروس التهاب الكبد " ب "	الجلوبيولين المناعي لالتهاب الكبد " ب "
	الأجسام المضادة للأنتيجين السطحي لفيروس التهاب الكبد " ب "	لقاح التهاب الكبد " ب "
	الأجسام المضادة للأنتيجين اللسي لفيروس التهاب الكبد " ب "	
	الأنتيجين " e " لفيروس التهاب الكبد " ب "	
	الكبد " ب "	
	الأجسام المضادة للأنتيجين " e "	
	لفيروس التهاب الكبد " ب "	

- حديثو الولادة ، وبالغون المعرضون لحمل عدوى التهاب الكبد " ب "
- كما بحث أيضا موضوع تصميم حملات واسعة النطاق للتحصين .

٨-١ دراسات ميدانية مقارنة لتقدير مدى فاعلية التحصين

هناك حاجة لاجراء دراسات ميدانية باستخدام لقاحات فيروس التهاب الكبد " ب " تشمل مئات من الأشخاص قبل بدء التحصين على نطاق واسع . وهذه الدراسات مطلوبة لتعيين كيفية الاستخدام الأمثل للقاح ، وهذا يشمل توقيت الحقن وقيمة الجلوبيولين المناعي لالتهاب الكبد " ب " وحيث أن الفروق الصغيرة نسبيا ، ٨٥% مقابل ٩٥% مثلا ، بين معدلى فاعلية أى جدولين زمنيين للقاح لها أهمية عملية عظيمة فى برامج التحصين واسعة النطاق ، فلا بد أن تخطط الدراسات الميدانية بحيث يمكن فيها اكتشاف مثل هذه الفروق . وعلى ذلك فمن الأساسى مراعاة ما يلى :

(أ) يجب أن يختار الأشخاص المشتركرون فى التجارب الميدانية المقارنة عشوائيا لضمان عدم انحياز النتائج . واذا أمكن عمليا تطبيق الاختيار العشوائى مزدوج التعمية فينبغى استعمال هذه الطريقة .

(ب) يجب أن يكون حجم العينة كبيرا بالقدر الكافى لاكتشاف أية

فروق صغيرة باحتمال كبير • فاذا أريد اكتشاف فرق في معدل الفاعلية قدره ٨٥% مقابل ٩٥% مثلاً باحتمال كبير (٠.٩٠) • لزم أن يكون عدد الأشخاص في كل مجموعة علاج ١٧٥ شخصاً مع استخدام اختبار ثنائي الجوانب (2-sided test) (الاحتمال = ٠.٠٥) • ويمكن ألا تكتشف الفروق الصغيرة بهذا القدر في الدراسات التي تشمل أعداداً أقل من الأشخاص •

٢-٨ تحصين الأطفال حديثي الولادة

من المقترح بدء تجارب ميدانية في مجموعات سكانية في بلد أو أكثر من البلاد النامية المعروفة بارتفاع معدلات انتشار العدوى بفيروس التهاب الكبد " ب " ، وحالة حمل هذا الفيروس ، وسرطان خلايا الكبد • وحيث أن الدراسات الوبائية لكل من هذا السرطان والعدوى بفيروس التهاب الكبد " ب " تظهر فروقا ملفتة للنظر بين المجموعات السكانية المعرضة لخطر مرتفع في أفريقيا وجنوب شرق آسيا والصين ، فمن الضروري بدء التجارب في منطقتين على الأقل من هذه المناطق • ويجب أن تصمم التجارب بحيث تكون قادرة على تقييم تأثير التحصين في احتمالات ظهور هذا السرطان بعد سنوات عديدة في المستقبل • ولسوف تكون العوامل الأخرى المؤثرة في اختيار مواقع إجراء مثل هذه التجارب ، توافر هيكل أساسي للخدمات الطبية ، ووجود بيانات وبائية خلفية ، والتزام حكومة البلد المضيف بتقديم الدعم الكافي الذي يضمن تحقيق الأهداف الرئيسية للمشروع • كما روى أنه من المهم أن يستعين البلد المضيف بمجموعة صغيرة من الخبراء ترشحهم منظمة الصحة العالمية •

ويمكن أن تبدأ التجارب بلقاحات سبق أن حَصرت ومُرتّ باختبار السلامة وعودت وفقاً لاشتراطات منظمة الصحة العالمية الموضوعة للقاح التهاب الكبد " ب " [٩] • ومن المأمول أن نتاج اللقاحات المنتجة محلياً أو إقليمياً بالمستوى المطلوب خلال سنتين أو ثلاث سنوات بعد بدء التجربة •

ويتعين أن يبدأ تحصين الأطفال في أسرع وقت ممكن بعد الميلاد •

ويجب أن تجرى أثناء التجربة ، اختبارات مصلية للوصول الى الاستنتاجات التالية :

(أ) اذا اكتشف وجود أجسام مضادة للأنتيجين السطحى لالتهاب الكبد " ب " فقط خلال الشهور السبعة الأولى التالية للتحصين ، فالاستنتاج الذى يستخلص من ذلك هو حدوث المناعة ، ويمكن توقع استمرارها لمدة تصل الى خمسة أعوام •

(ب) اذا اكتشف كل من الأجسام المضادة للأنتيجين السطحى لالتهاب الكبد " ب " وللأنتيجين اللبى لالتهاب الكبد " ب " فى أى وقت عقب التطعيم ، فالاستنتاج الذى يستخلص هو نجاح التحصين متبوعا بعدوى دون الاكلينيكية • والأرجح أن تبقى المناعة طوال الحياة •

(ج) اذا اكتشف الأنتيجين السطحى لالتهاب الكبد " ب " والأجسام المضادة للأنتيجين اللبى لالتهاب الكبد " ب " (مع وجود الأنتيجين "e" لالتهاب الكبد " ب " أو عدم وجوده) ، دل ذلك على عدوى صريحة بفيروس التهاب الكبد " ب " ومن ثم فشل التحصين •

(د) يدل وجود أجسام مضادة للأنتيجين اللبى لالتهاب الكبد " ب " واكتشاف الأنتيجين السطحى لمدة تزيد على ٦ أشهر ، مع وجود الأنتيجين "e" لالتهاب الكبد " ب " أو عدم وجوده ، لا على فشل التحصين فحسب ، بل على تكوّن " حالة الحامل " أيضا •

ولسوف تسمح المراقبة الناجحة للتحصين بهذه الطريقة ، فى خلال خمس سنوات منذ بدء المشروع ، بتقرير ما اذا كانت الوقاية من العدوى وحالة الحامل قد تحققت ، والمدى الذى وصلت اليه العدوى تحت الاكلينيكية ، ومدى بقاء المناعة المستحثة باللقاح •

وعلى أساس دراسات الجدوى السابق وصفها (أنظر القسم ٦) يمكن اذا ما توافرت الظروف المواتية المذكورة ، توقع أن يؤدى التحصين الى

أحداث خفض يصل الى ٩٥% فى العدوى الحادثة طبيعيا • وفى الوقت نفسه ينخفض حدوث حالات الحامل (carrier state) بنفس الدرجة •

ولسوف نحتاج التجارب الميدانية فى البلاد النامية الى تمويل أجنبي ضخم لكى تنجح • ومن المصادر الممكنة لهذا التمويل المؤسسات الخاصة والوكالات الدولية ووكالات السرطان والاتفاقيات الثنائية بين الدول الأعضاء • ويهم البلد المانح للتمويل أن يعرف بصورة خاصة أن البلد المتلقى يؤيد التجربة الميدانية المقترحة تأييدا كاملا ، وأنه سوف يقدم الدعم الوطنى اللازم للمدة التى تكفى على الأقل للحكم على نجاح التجربة أو فشلها •

٣-٨ تحصين البالغين

لقد اقترح أيضا اجراء تجارب للتحصين من أجل منع سرطان الكبد كهدف متوسط الأجل •

وهناك دليل على أن معظم حاملى الأنتيجين السطحى لفيروس التهاب الكبد " ب " يكتسبون هذه الحالة نتيجة للعدوى فى مرحلة مبكرة • ومع ذلك فلا يوجد دليل على ضعف احتمال تطور حالة الحامل التى تنشأ من العدوى المتأخرة ، الأندر حدوثا ، ربما فى البالغين ، الى سرطان فى خلايا الكبد • وعلى ذلك فاذا أمكن تحديد مجموعة من الذكور البالغين، من فئة العمر التى يصل فيها احتمال التعرض لخطورة الاصابة بهذا السرطان الى قمته ، وهم فى الوقت نفسه سلبيون لعلامات فيروس التهاب الكبد " ب " ، مع ارتفاع احتمال تعرضهم لخطر الاصابة بهذه العدوى بدرجة كافية ، بالرغم من ذلك ، فان هذه المجموعة تكون مناسبة لتجربة عشوائية تجرى لتقدير مدى فاعلية اللقاح فى منع هذا السرطان تقديرا كميًا • ومن الأمور الهامة فى أى مجموعة تحدد تمهيدا لهذا الغرض ، تحديد المعدل الذى يتحول به البالغون السلبيون للتهاب الكبدى الى حاملين للأنتيجين • ويلزم أن يكون هذا التحديد جزءا من دراسات الجدوى التمهيديّة • ولن يكون لتجربة التطعيم المعتدلة الحجم القوة الاحصائية التى تفى بالغرض إلا اذا كان المعدل عاليا بالقدر الكافى •

٤-٨ دراسات واسعة النطاق لتقييم مدى فاعلية التحصين فى الوقاية من سرطان خلايا الكبد

يفضل ، قبل القيام بحملات التحصين الجموعية اجراء تجربة أو أكثر على نطاق واسع ، قد تشمل التجربة منها عشرات الألوف من الأفراد • ويفضل أيضا أن تجرى دراسات مماثلة فى مناطق مختلفة من العالم ، حيث أن فاعلية التحصين على الأمد الطويل قد تتغير بتغير العوامل المؤثرة فى انتقال فيروس التهاب الكبد " ب " • ولسوف تفيد هذه الدراسات أيضا فى تقدير حجم المشاكل اللوجستية المصاحبة لتنفيذ حملات التحصين الجموعية وتقييم هذه المشاكل فى مختلف أنحاء العالم •

٥-٨ تصميم حملات التحصين

رأى المجتمعون أن هناك أسسا قوية للاعتقاد بأن تطعيم الأطفال بلقاح التهاب الكبد " ب " عند الولادة أو بعدها بقليل ، يمنحهم وقاية طويلة الأجل ضد تكوّن سرطان خلايا الكبد • ومع هذا ، فلقد كان من المسلم به أنه من غير المستحب النظر فى اجراء التحصين على نطاق واسع بدون تنظيم دراسات ، فى الوقت نفسه ، تصمم لاثبات ما اذا كان اللقاح يخفض من حالات " الحامل " وبالتالي من حالات السرطان • وعلى الرغم من أن العائد الصحى الرئيسى المنتظر من برامج تحصين الأطفال على نطاق واسع قد يكون خفضا فى معدل الوفيات بسبب مرض الكبد المزمن وسرطان خلايا الكبد ، فمن المستبعد أن يحدث ذلك قبل بضع سنوات مقبلة • وعلى ذلك فيجب أن يتضمن تصميم الدراسة نتائج مبكرة مثل معدلات حالة الحامل بعد خمس وعشر سنوات • وأفضل الطرق لضمان امكان قياس التأثير الوقائى للتحصين هى استخدام التجارب الضابطة التى يجرى الاختيار فيها بطريقة عشوائية (randomized controlled trials) •

وبهذه الطريقة ، يمكن التأكد من أن المجموعات التى تشملها المقارنة ، المحصنة منها وغير المحصنة ، متشابهة فى كل ما يمكن من عوامل التعرض لخطر الإصابة بهذا السرطان ، ما عدا التحصين • وقد تشير تجربة عشوائية

ك هذه مشاكل أخلاقية ، اذا كان اللقاح المتاح كافيا لمعالجة جميع الأطفال حديثى الولادة • وعلى أية حال ، فهذا الوضع غير قائم الآن ، وربما سيظل كذلك لعدة سنوات قادمة ، اذ أن اللقاح باهظ التكاليف كما أن امداداته محدودة •

٦-٨ الاختيار العشوائى

قد يتعذر فى أحيان كثيرة اختيارالأفراد عشوائيا فى تجارب التحصين واسعة النطاق ، وقد يكون من الأفضل استخدام العشوائية على مستوى المجتمع المحلى أو القرية أو المستشفى بشرط أن يشمل البرنامج عددا معقولاً من " المجتمعات " (١٠ على الأقل) • فلنفرض مثلاً ، أنه يجرى تخطيط برنامج لتحصين الأطفال فى منطقة مكونة من ١٢ مجتمعا محلياً ، ولكن اللقاح المتاح فى السنة الأولى يكفى ٦ منها فقط ، حينئذ تختار ست مجتمعات عشوائيا من المجتمعات المحلية الاثنى عشر للتطعيم فى السنة الأولى ، ويمكن أن يستخدم مواليد المجتمعات الست الأخرى كمجموعة ضابطة فى تلك السنة •

وقد ينخفض ثمن اللقاح أثناء الدراسة ويصبح متاحا على نطاق واسع • فى هذه الظروف ، قد تملى الاعتبارات الأخلاقية وجوب تطعيم جميع الأطفال • وهذا لا يهدد تفسير نتائج الدراسة ، اذ أنه عند اجراء حملات التحصين العامة يكون الكثيرون من الأفراد قد أصبحوا فعلا حاملين للعدوى سواء وهم رضع أو أطفال صغار ، وسيبقى تعرضهم لخطر الإصابة بسرطان خلايا الكبد ، وهكذا يمكن النظر اليهم كمجموعة ضابطة •

وفى المناطق التى لا يخصص فيها اللقاح على أساس العشوائية ، يوصى بوجود حفظ سجلات لجميع الأفراد المحصنين ، حتى يمكن تقدير مدى فعالية اللقاح ضد هذا السرطان ، فى النهاية •

٧-٨ تحديد الأشخاص الذين تشملهم الدراسة ومتابعتهم

من الأمور التى لها أهمية حيوية فى تفسير النتائج على نحو صحيح ، تحديد ما اذا كان أفراد الدراسة يدخلون ضمن مجموعة محصنة أصلاً أو غير

محصنة • ويمكن أن تكون المشاكل اللوجستية ذات الصلة عظيمة وخاصة فى بعض البلاد النامية • فى بعض المجتمعات لايسمى الأطفال الا بعد بلوغهم سنا معينة أو تغير أسماؤهم عند بلوغ هذه السن • وكثيرا ما يكون تاريخ الميلاد غير مؤكد فيصبح من الضرورى تسجيل بعض المعلومات الاضافية مثل أسماء الأخوة والأخوات وترتيب ميلادهم للتأكد بعد ذلك من شخصياتهم • ومن الضرورى ، لتقييم التجربة تقييما وافيا أن يمكن تحديد أعضاء المجموعة غير المحصنة ، والتمييز بينهم وبين الأفراد الذين لم يشتركوا فى التجربة • فلاشك أنه لايكفى تعريف الأفراد الذين أعطى لهم اللقاح فحسب •

وقد يكون ضروريا ، حتى اذا أمكن تحديد شخصيات المشتركين فى الدراسة تحديدا مقبولا عند الميلاد ، اجراء تعداد لمجتمع الدراسة على فترات منتظمة ، ووضع طريقة ما للمراقبة المستمرة للكشف عن أية آثار جانبية ممكنة للقاح ، وما يحدث من أعراض أخرى لها صلة به ، وربما أيضا، اعادة تحصين الأفراد الذين ضعفت مناعتهم الظاهرية •

ان الهجرة شائعة فى بعض الأماكن ، وقد تستنفد مجموعة الدراسة فى فترة دقيقة من مراحل الدراسة • ويحتمل ألا يمكن عمليا متابعة الأفراد ، اذا ما غادروا منطقة الدراسة ، وعلى ذلك يلزم أن يؤخذ احتمال الهجرة فى الحسبان أثناء تخطيط الدراسة وتقييمها •

٨-٨ الدراسات المترابطة

من الممكن أن تكون التدابير اللوجستية لبدء تجربة لقاح طويلة الأجل لالتهاب الكبد " ب " ، وتكاليفها ، بالغة الضخامة • ومع ذلك، فاذا ما بدأت هذه التجربة فانها ستتيح فرصا ممتازة لدراسات أخرى مترابطة وواسعة النطاق ، تهدف الى فهم التاريخ الطبيعى للعدوى بفيروس التهاب الكبد " ب " وأمراض الكبد المزمنة المصاحبة له • ويبدو من المحتمل أنه لايمكن تفسير توزيع سرطان خلايا الكبد على النطاق العالمى بدلالة معدل انتشار العدوى بفيروس التهاب الكبد " ب" فحسب، فقد تكون هناك عوامل مشاركة أخرى تلعب دورا هاما فى تسبب هذا السرطان • والتعرض

للأفلاتوكسين مرشح هام لهذا الدور ، ويمكن اخضاعه لدراسة طويلة أثناء
احدى تجارب اللقاح •

٩- الملخص والاستنتاجات

ان الدليل على تلازم حالة حامل عدوى فيروس التهاب الكبد " ب " و
سرطان خلايا الكبد قوى بدرجة تكفى الآن لتبرير استخدام لقاح ضد هذه
العدوى كوسيلة للوقاية من هذا السرطان • واللقاحات الفعالة ضد التهاب
الكبد " ب " ميسورة المنال ، ولقد اختبرت فى دراسات جدوى ، وأصبح
من الممكن الآن استخدامها فى تجارب ميدانية لاختبار مدى فاعليتها ضد
الاحتمال الطويل الأجل للاصابة بسرطان خلايا الكبد •

ولانتاج فى الوقت الحاضر الكميات محدودة فقط من اللقاح المستمد
من البلازما البشرية التى تحمل فيروس التهاب الكبد " ب " • ولقد نوقشت
مسألة اعداد أنواع أخرى من اللقاحات ، كما روجعت الاشتراطات الحالية
لانتاج كل من اللقاحات الحالية والمستقبلية ضد هذه العدوى • وحيث أن
الدراسات اللازمة لتقييم الوقاية من هذا السرطان تتطلب مراقبة الأشخاص
الذين تشملهم الدراسة لبضع سنين، فلقد وجه الاهتمام أيضا الى تصميم
دراسات ميدانية لها أهداف قصيرة الأجل وأخرى متوسطة الأجل •

المراجع

- BEASLEY, R.P. ET AL. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*, **2**: 1129-1133 (1981). - 1
- SAKUMA, K. ET AL. Prognosis of hepatitis B virus surface antigen carriers in relation to routine liver function tests: a prospective study. *Gastroenterology*, **83**: 114-117 (1982). - ٢
- Evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1976 (IARC Monograph Series, Vol. 10). - ٣
- Mycotoxins*. Geneva, World Health Organization, 1979 (Environmental Health Criteria 11). - ٤
- SIZARET, P. ET AL. Detection of aflatoxin and related metabolites by radioimmunoassay. *Journal of the National Cancer Institute*, **69**: 1375-1381 (1982). - ٥
- MACKAY, I. & OKUDA, K. ED., *UICC Workshop on Hepatocellular Carcinoma*. - 6 (UICC Technical Report Series, No. 74) (in press).
- DEINHARDT, F. & GUST, I.D. Viral hepatitis. *Bulletin of the World Health Organization*, **60**(5): 661-691 (1982). - ٧
- SUMMERS, J. & MASON, W.S. Properties of the hepatitis B liver viruses related to taxonomic classification. *Hepatology*, **2**: 61S-66S (1982). - ٨
- ٩ - لجنة خبراء المعايير البيولوجية بمنظمة الصحة العالمية ، التقرير الحادى والثلاثون، الملحق ٤ (اشتراطات لِقاح التهاب الكبد " ب ") فى : سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية ، رقم ٦٥٨ ، ١٩٨١ ، الصفحات ١٣١ - ١٥٦ .
- Acquired immunodeficiency syndrome* (editorial). *Lancet*, **1**: 162-164 (1983). - ١٠

منظمة الصحة العالمية

سلسلة التقارير الفنية

تقارير صدرت حديثا

رقم التقرير

فرنك سويسرى

672	(1982) Control of vitamin A deficiency and xerophthalmia Report of a Joint WHO/UNICEF/USAID/Helen Keller International/ IVACG Meeting (70 pages).....	7.—
673	(1982) WHO Expert Committee on Biological Standardization Thirty-second report (180 pages).....	13.—
674	(1982) Treponemal infections Report of a WHO Scientific Group (75 pages).....	6.—
675	(1982) Chemotherapy of leprosy for control programmes Report of a WHO Study Group (33 pages).....	4.—
676	(1982) Interferon therapy Report of a WHO Scientific Group (28 pages).....	3.—
677	(1982) Recommended health-based limits in occupational exposure to pesticides Report of a WHO Study Group (110 pages).....	8.—
678	(1982) Prevention of coronary heart disease Report of a WHO Expert Committee (53 pages).....	5.—
679	(1982) Biological control of vectors of disease Sixth report of the WHO Expert Committee on Vector Biology and Control (39 pages).....	4.—
680	(1982) Malaria control and national health goals Report of the Seventh Asian Malaria Conference (68 pages).....	6.—
681	(1982) WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Twenty-eighth report (33 pages).....	4.—
682	(1982) Bacterial and viral zoonoses Report of a WHO Expert Committee with the participation of FAO (146 pages).....	11.—
683	(1982) Evaluation of certain food additives and contaminants Twenty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (51 pages).....	5.—
684	(1983) Recommended health-based occupational exposure limits for selected vegetable dusts Report of a WHO Study Group (78 pages).....	6.—
685	(1983) The use of essential drugs Report of a WHO Expert Committee (46 pages).....	4.—
686	(1983) Primary prevention of essential hypertension Report of a WHO Scientific Group (40 pages).....	4.—
687	(1983) WHO Expert Committee on Biological Standardization Thirty-third report (184 pages).....	13.—
688	(1983) Integrated vector control Seventh report of the WHO Expert Committee on Vector Biology and Control (72 pages).....	6.—