

## لقاح التهاب الدماغ الياباني<sup>1</sup> مذكرة توضح موقف منظمة الصحة العالمية

تتولى منظمة الصحة العالمية، عملاً بالولاية المسندة إليها والمتمثلة في إبداء النصح للدول الأعضاء حول مسائل السياسة الصحية، إصدار سلسلة من المذكرات الإعلامية التي يجري تحديثها بانتظام، حول اللقاحات ومجموعات اللقاحات ضد الأمراض التي تؤثر في الصحة العمومية على الصعيد الدولي. وتتناول تلك المذكرات الإعلامية، أساساً، استخدام اللقاحات في إطار برامج التمنيع الواسعة النطاق. ويمكن لأنشطة التطعيم المحدودة، على النحو الذي تتم به في القطاع الخاص، أن تكمل، بشكل مقيد، البرامج الوطنية غير أنها ليست موضع تركيز هذه الوثائق التوجيهية. وتورد المذكرات الإعلامية في إيجاز المعلومات العامة الأساسية حول الأمراض واللقاحات المعنية وتورد في خاتمتها موقف منظمة الصحة العالمية الراهن بشأن استخدام اللقاحات في السياق العالمي. وقد تولّى مراجعة هذه المذكرات عدد من الخبراء من داخل المنظمة وخارجها وهي موجهة، في المقام الأول إلى مسؤولي الصحة العمومية القطريين والقائمين على إدارة برامج التمنيع. غير أن المذكرات الإعلامية قد تقيّد هيئات التمويل الدولية وشركات صناعة اللقاحات والأسرة الطبية ووسائل الإعلام الطبية.

### ملخص واستنتاجات

التهاب الدماغ الياباني هو أهم شكل من أشكال التهاب الدماغ الفيروسي في آسيا حيث تشير التقديرات إلى أن الفيروس الذي يسبب هذا المرض يؤدي إلى حدوث ما لا يقل عن 50 000 حالة سريرية منه كل عام، تؤدي بدورها إلى وفاة حوالي 10 000 نسمة معظمهم من الأطفال الذين لا تتجاوز أعمارهم العاشرة وإلى وقوع 15 000 حالة يعاني فيها المصابون من عقابيل عصبية نفسية مزمنة. وقد حدثت، في العقود القليلة الماضية، فاشيات من هذا المرض في مناطق لم يعرف عنها قبل أنها موطنه بهذا المرض. وتنتقل عدوى التهاب الدماغ الياباني إلى الإنسان عن طريق البعوض الذي يكتسب عدوى المرض عن طريق لسع حيوانات دمها متفيسر وهي في العادة خنازير أهلية، أو طيور مائية. ولا تظهر الأعراض السريرية لهذا المرض إلا على نحو 1 من أصل 250 إلى 500 شخص. ولا يوجد أي علاج نوعي مضاد لفيروس التهاب الدماغ الياباني. ورغم أن استخدام مبيدات الهوام وتحسين الممارسات الزراعية قد يكونان وراء انخفاض معدل حدوث هذا المرض في بعض البلدان فإن التطعيم يظل أحد أهم تدابير المكافحة في هذا الصدد. أما في الوقت الحاضر فإن هناك ثلاثة أنواع من لقاحات التهاب الدماغ الياباني تستخدم على نطاق واسع وهي: (1) اللقاح المعطل المنقى الذي يتم تحضيره من نسيج دماغ الفأر باستخدام إما ذرية ناكاياما أو ذرية بيجين وهما نوعان من ذري فيروس التهاب الدماغ الياباني التي يتم إنتاجها في عدة بلدان آسيوية؛ (2) اللقاح المعطل الذي يتم تحضيره في مزرعة خلوية استناداً إلى ذرية بيجين P3؛ (3) اللقاح الحي الموهن الذي يتم تحضيره في مزرعة خلوية باستخدام ذرية SA 14-2 من فيروس التهاب الدماغ الياباني. أما مساوئ اللقاح المحضر من نسيج دماغ الفأر فتتمثل في محدودية المدة الزمنية للحماية التي يحدثها وبالتالي ضرورة إعطاء جرعات متعددة منه وكذلك الارتفاع النسبي في تكلفة الجرعة الواحدة منه في معظم البلدان. ويجري إنتاج اللقاحين المحضرين في مزارع خلوية واستخدامهما على نطاق واسع في الصين التي يتم فيها تدريجياً الاستعاضة عن اللقاح المعطل باللقاح الحي الموهن. وهناك عدة لقاحات واعدة أخرى مضادة لالتهاب الدماغ الياباني قد بلغت مراحل متقدمة من التطوير.

<sup>1</sup> انظر العدد 44-1988، الصفحات 337-344 (النص الإنكليزي).

وهناك ما يستدعي الاستعجال فيما يتعلق بتوعية الأطراف الفاعلة على الصعيدين الإقليمي والوطني بالمشكلات التي يطرحها التهاب الدماغ الياباني والحصول على دعم دولي لمكافحة هذا المرض. إذ يجب توسيع نطاق التطعيم ضده ليشمل كل المناطق التي يتبين فيها أنه يمثل مشكلة من مشكلات الصحة العمومية. وتتمثل أكثر استراتيجيات التطعيم فاعلية، في المناطق التي يتوطنها التهاب الدماغ الياباني، في تنظيم حملة وحيدة لتطعيم الفئة السكانية الأولية المستهدفة والتي يتم تحديدها استناداً إلى المعطيات الوبائية المحلية، ثم إدراج التطعيم ضد هذا المرض في برنامج التمنيع الروتيني. وهذا الأسلوب له أثر أهم من حيث نتائجه في مجال الصحة العمومية من تطبيق أي من العمليتين الأخريين بشكل منفصل.

واللقاح المحضر من نُسج دماغ الفأر واللقاحات المحضرة في مزارع خلوية هي لقاحات ناجعة وتتطوي على قدر من المأمونية يجعل استخدامها لدى الأطفال أمراً ممكناً لا غبار عليه. غير أنه تم الإبلاغ، في حالة استخدام اللقاح المحضر من نسيج دماغ الفأر، عن حدوث حالات نادرة من حالات التهاب الدماغ والنخاع الحادة المنتشرة التي قد تؤدي إلى الوفاة وحوادث تفاعلات فرط التحسس بين أطفال تم تطعيمهم في مناطق موطونة وبين مسافرين قادمين من مناطق غير موطونة. وبالنظر إلى ندرة هذه الأحداث الضائرة وإلى ارتفاع نسبة الفائدة بالمقارنة مع مخاطر التطعيم الروتيني فإن إدراج التطعيم ضد هذا المرض في برامج الصحة العمومية في البلدان المعنية أمراً لا ينبغي تأجيله.

ولقد استخدم اللقاح المعطل المحضر من نسيج دماغ الفأر بنجاح في تقليص معدل حدوث التهاب الدماغ الياباني في عدد من البلدان وسيستخدم، على الأرجح، على الصعيد الوطني والدولي لسنوات قادمة أخرى. ويبدو أن اللقاح الحي الموهن المحضر في مزارع خلوية لا يحتاج إلى أن يعطى بجرعات كثيرة حتى يحدث حماية دائمة، وهو، في معظم الحالات، أقل تكلفة ويبدو أنه يمثل بديلاً مغرباً للاستعاضة عن اللقاح المحضر في نسيج دماغ الفأر. إلا أنه لا بد من معرفة المزيد من المعطيات حول مأمونيته ونجاعته عند استخدامه لدى الأشخاص الذين يعانون من العوز المناعي، وكذلك حول عواقب استخدامه بالتزامن مع سائر اللقاحات.

وتتوقف الجداول التطعيمية المستخدمة فيما يتعلق باللقاحات الثلاثة المرخص بها، والتي تستخدم في الوقت الحاضر على نطاق واسع، على مرتسم اللقاح المعني كما أنها تتوقف على الظروف الوبائية المحلية والجداول الموصى بها لتطعيم الأطفال على الصعيد المحلي. وعندما يتعلق الأمر بتطعيم الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين عام وثلاثة أعوام فإن اللقاح المحضر من نسيج دماغ الفأر يوفر حماية كافية طوال مرحلة الطفولة بعد إعطاء جرعتين أوليين تفصل بين الأولى والثانية أربعة أسابيع ثم إعطاء جرعات معززة أولاًها بعد انقضاء عام والجرعات الأخرى بواقع جرعة واحدة كل ثلاثة أعوام حتى يبلغ الطفل من العمر بين عشر سنوات وخمس عشرة سنة.

ويمكن الحصول، كذلك، على حماية بنفس القدر من الفعالية بإعطاء جرعة واحدة من اللقاح الحي الموهن المحضر في مزارع خلوية تتبعها جرعة معززة وحيدة تُعطى بعد حوالي عام من ذلك. وقد لوحظ في بعض المناطق تزايد نسبة حالات التهاب الدماغ الياباني بين الأشخاص الذين تتجاوز أعمارهم عشر سنوات مما يؤكد أهمية التوصل إلى حماية طويلة الأجل.

ومن الضروري تأمين الحصول على إمدادات مضمونة ومأمونة من لقاحات التهاب الدماغ الياباني. وينبغي لجميع الشركات التي تنتج هذا النوع من اللقاحات أن تمتثل لمعايير ممارسات الصنع الجيدة الدولية وأن تقي باشتراطات

منظمة الصحة العالمية في مجال الإنتاج ومراقبة الجودة. وسواء تم إنتاج اللقاح محلياً أو تم استيراده فإنه يجب تقييم مأمونيته واستمناعه من قبل سلطات مراقبة مستقلة قبل الترخيص باستخدامه.

وتحسين طرائق ترصد التهاب الدماغ الياباني بما في ذلك استحداث اختبارات مخبرية مقيسة مناوغة للفيروس هو من الأمور الضرورية لتحديد المعالم الوبائية وعبء المراضة واستعراف الفئات السكانية العالية الاختطار وجمع المعلومات حول أثر تدابير مكافحة هذا المرض. وترد في وثيقة أخرى من وثائق المنظمة<sup>2</sup> مناقشة للمعايير الموصى بها لترصد التهاب الدماغ الياباني.

### اعتبارات عامة

التهاب الدماغ الياباني مرض فيروسي حيواني المنشأ تحمله النواقل وقد يصيب الإنسان أيضاً. ويحدث هذا المرض في جميع بلدان آسيا تقريباً سواء أكانت معتدلة أم شبه استوائية أم استوائية كما أنه يحدث، بشكل عرضي، في مناطق لا تحدث فيها سراية حيوانية التوطن مثل الجزر الواقعة في مضيق توريس قبالة القارة الأسترالية. وهناك حوالي 3 مليارات من الناس الذين يعيشون في مناطق يتوطنها التهاب الدماغ الياباني كما يولد في تلك المناطق أكثر من 70 مليون طفل كل عام. غير أن معدل الحدوث السنوي للمرض السريري يختلف اختلافاً كبيراً من بلد لآخر وكذلك داخل البلدان الموبوءة ذاتها. إذ يتراوح بين أقل من 10 حالات و100 حالة لكل 100 000 ساكن. ويتطور التهاب الدماغ الياباني، دورياً، فيصبح مفرط التوطن في مناطق مثل شمالي الهند، وأجزاء من وسطها وجنوبها، وجنوبي نيبال وجنوبي فييت نام وكذلك بعض مناطق جنوب شرق آسيا، مثل كمبوديا، حيث لم تنشأ بعد برامج للتطعيم ضده.

وينقل البعوض الولوج بالبشر من جنس البعوضات (Culinae) الفيروس إلى الإنسان بعد أن يكتسبه من أثوياء حيوانية تصخّمه، وهي، أساساً، الخنازير الأهلية والطيور المخوضّة. وأهم أنواع البعوضات الناقلة للفيروسات هو الباعضة الشريطية الأنف (Culex tritaeniorhynchus) التي تبيض في الترع وفي حقول الأرز التي تغمرها الفيضانات. ورغم أن معظم الحالات البشرية تحدث في مناطق ريفية فإن السراية يمكن أن تقع في المدن وفي أرباضها أيضاً.

وفي المناطق المعتدلة تبدأ السراية، عادة، في نيسان/أبريل أو في أيار/مايو وتتواصل حتى أيلول/سبتمبر أو تشرين الأول/أكتوبر. أما في المناطق المدارية وشبه المدارية فإن السراية لا تنكشف عن تغيرات موسمية تذكر إلا أنها تبلغ ذروتها في موسم الأمطار. وعندما يسمح الري للبعوض بالتكاثر طوال العام فإن السراية قد تحدث حتى في موسم الجفاف. وفي كثير من البلدان الآسيوية تحدث فاشيات هامة من التهاب الدماغ الياباني على فترات فاصلة تتراوح بين عامين وخمسة عشر عاماً. ولا توجد، حتى اليوم، أي أدلة تشير إلى إمكانية وقوع أوبئة من هذا المرض في أعقاب حدوث فيضانات كبرى بما فيها أمواج التسونامي. غير أن عدة جوانب من وبائيات التهاب الدماغ الياباني تقتضي إجراء دراسات أخرى في هذا الصدد.

وعلى الرغم من أن كل الفئات العمرية قد تأثرت بهذا المرض في المناطق التي شهدت وفود فيروس التهاب الدماغ الياباني إليها في الآونة الأخيرة فإن كل المسوحات الوبائية تبين أن معظم الناس الذين يعيشون في مناطق يتوطنها التهاب الدماغ الياباني يصابون بالعدوى قبل بلوغهم الخامسة عشرة من العمر. ولا تظهر أعراض العدوى إلا على شخص واحد يصيبه الفيروس من بين 250 إلى 500 شخص في المتوسط. وفي مناطق فرط التوطن تحدث نصف

<sup>2</sup> WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases .Geneva ,World Health Organisation, 2003 (WHO/V&B/03.01).

عدد حالات هذا المرض قبل بلوغ الشخص المصاب الرابعة من العمر وتحدث كل الحالات تقريباً بين أطفال تقل أعمارهم عن عشر سنوات. وفي بعض المناطق الموطونة التي مورس فيها تطعيم الأطفال ضد التهاب الدماغ الياباني على نطاق واسع يُلاحظ وجود تحول في توزع الحالات بحسب السن حيث أصبحت نسبة متزايدة من الحالات تقع بين أطفال أكبر سناً أو حتى بين البالغين.

وفي بلدان مثل اليابان وكوريا وبعض مناطق من الصين انخفض معدل حدوث التهاب الدماغ الياباني خلال عدة عقود من الزمن وذلك نتيجة لاستخدام اللقاحات المضادة لهذا المرض على نطاق واسع، في المقام الأول، وربما تكون أمور مثل تحسن الظروف الاجتماعية الاقتصادية وتغير أنماط الحياة واتخاذ تدابير لمكافحة المرض، مثل تربية الخنازير بشكل مركزي واستعمال المبيدات الحشرية قد أسهمت أيضاً في هذا التحسن. وقد بينت إحدى الدراسات أن الناموسيات المعالجة بالبريميثريين توفر حماية من التهاب الدماغ الياباني. غير أن الناموسيات وما إلى ذلك من التدخلات المساعدة لا ينبغي أن تصرف الأنظار عن الجهود التي ينبغي أن تبذل من أجل تطعيم الأطفال ضد هذا المرض. ورغم النقص المسجل في الإبلاغ عن حالات الإصابة بالتهاب الدماغ الياباني، وهو نقص يعتقد أنه فادح، بين ساكني المناطق الموطونة، فإن هذا المرض يظل قليل الحدوث بين زوار هذه المناطق وبين السياح الذين يعيشون فيها لمدد قصيرة.

وتبدأ أعراض التهاب الدماغ الياباني في الظهور بعد فترة حضانة تتراوح بين أربعة أيام وأربعة عشر يوماً وهي، في أغلب الأحيان، عبارة عن ارتفاع مفاجئ في درجة حرارة الجسم، ونواض (Chills) وآلام عضلية وتخليط عقلي وحدث تصلب قفوي في بعض الأحيان. ولدى الأطفال قد يكون حدوث آلام معدية معوية وقيء من الأعراض الأولية السائدة كما أن حدوث الاختلاجات أمر شائع للغاية. ويمكن أن يحدث الالتهاب بصورة طفيفة ثم يبيل المريض مما ألمّ به دون مشاكل تذكر، أو قد يتطور بسرعة ليصبح مرضاً وخيماً تصاحبه اضطرابات عقلية وشذوذات عصبية موقعية أو معممة وغيوبية. ومن بين حالات التهاب الدماغ الياباني التي تقع كل عام وتقدر بـ 50 000 حالة، تقريباً، تنتهي 10 000 حالة بوفاة المريض في حين يظل حوالي 15 000 مريض يعانون من عقابيل عصبية أو نفسية أو من كليهما، مما يقتضي تأهيلهم وتوفير الرعاية لهم بشكل مستمر.

وحيث إن معظم حالات عدوى التهاب الدماغ الياباني تحدث في مرحلة الطفولة فإن من النادر أن يتم الإبلاغ عن وقوع حالات منه بين الحوامل غير أن هناك دراسات أجريت في ولاية أوتار براديش في الهند تشير إلى وجود مخاطر كبيرة فيما يتعلق بإجهاض الحوامل اللاتي يصبن بالتهاب الدماغ الياباني خلال الشهر الستة الأولى من حملهن. ولا يعرف الكثير عن ما لحالات العدوى المترافقة، (وخاصة العدوى بفيروس العوز المناعي البشري) من أثر على حصيلة الإصابة بعدوى فيروس التهاب الدماغ الياباني.

### العامل الممرض

ينتمي فيروس التهاب الدماغ الياباني إلى فصيلة الفيروسات المصفرة (Flaviviridae) وهي في معظمها فيروسات تحملها النواقل، كما أنها فيروسات مغلفة ذات طاق وحيد من الحامض النووي الريبي الرنا. وهذا الفيروس له قرابة مستضدية بعدة فيروسات مصفرة أخرى توجد في آسيا بكثرة ومن بينها فيروس الضنك وفيروس حمى غرب النيل. والبروتين السكري لغللاف هذا الفيروس يحتوي على حواتم (Epitopes) مستعدلة مناعة للفيروس وكذلك على حواتم أخرى تسبب تفاعلات متصالية. وللأنماط الجينية الرئيسية لهذا المرض توزع جغرافي مختلف إلا أنها جميعاً تنتمي إلى النمط المصلي ذاته كما أنها متشابهة من حيث فوعتها وتفضيلها للأثوية التي تغزوها. وبعد أن يوسع

البعوض الموبوء شخصاً ما، يبدأ الفيروس في التسخن في العقد اللمفية الموضعية والناحية. ومن المرجح أن غزو الفيروس للجهاز العصبي المركزي يتم عبر الدم.

ويتطلب تأكيد الحالات المشتبهة فيها لالتهاب الدماغ الياباني تشخيصاً يتم في المختبر. أما التشخيص السببائي لهذا المرض فيتم، أساساً، عن طريق تحليل المصل باستخدام أسلوب إيزا لالتقاط الغلوبولينات المناعية M والذي يسمح بالكشف عن وجود غلوبولينات مناعية M منوعة في السائل الدماغي النخاعي لجميع المرضى تقريباً أو في دمائهم في غضون 7 أيام من بدء المرض. ومن الطرائق الأخرى المستخدمة في التشخيص إجراء اختبارات سيرولوجية على عينات مصلية مزدوجة الغرض منها التلليل على حدوث ارتفاع ملحوظ في إجمالي عدد المستضدات المنوعة للفيروس ومنها أيضاً اختبار "دوت بلوت" وهذه الاختبارات يمكن استخدامها بسهولة في الظروف الميدانية. ومن النادر أن يتم استقراد فيروس التهاب الدماغ الياباني من مزارع نسجية من عينات الدم أو السائل الدماغي النخاعي غير أن ذلك يمكن أن يحدث بشكل أيسر من النسج الدماغية لدى تشريح الجثة. كما أن من النادر استقراد الرنا الفيروسي لالتهاب الدماغ الياباني من السائل الدماغي النخاعي.

### الاستجابة المناعية المحصنة

إن الحماية ضد التهاب الدماغ الياباني ترتبط بإنتاج الأضداد المستعدلة. واستناداً إلى نتائج مستقاة من نماذج حيوانية فضلاً عن تجارب سريرية أجريت على لقاحات، تقبل الخبراء الفكرة القائلة بأن وجود عدد من المستضدات المستعدلة يفوق أو يساوي 10:1 يمثل دليلاً على وجود حماية ضد الفيروس. وقد بينت دراسات تجريبية أجريت على فئران أن آليات المناعة المتوسطة بالخلايا تلعب دوراً في الحماية ضد فيروس التهاب الدماغ الياباني.

### لقاحات التهاب الدماغ الياباني

هناك، في الوقت الحاضر، ثلاثة من أهم أنواع اللقاحات المضادة لالتهاب الدماغ الياباني تستخدم على نطاق واسع وهي كالتالي:

- اللقاح المنقى والمعتل المحضّر من نسج دماغ الفأر استناداً إلى زراري فيروس التهاب الدماغ الياباني من نوع ناكاياما أو بيجين ويتم إنتاجه في عدة بلدان آسيوية؛
- اللقاح المعتل المحضّر في مزارع خلوية باستخدام ذرية الفيروس بيجين P3؛
- اللقاح الحي الموهّن المحضّر في مزارع خلوية باستخدام الذرية SA 14-14-2.

### اللقاح المعتل المحضّر من نسج دماغ الفأر

تاريخياً يعد اللقاح المعتل المحضّر من نسج دماغ الفأر المضاد لالتهاب الدماغ الياباني أكثر لقاحات هذا المرض توافراً في الأسواق الدولية. وقد تم إدراج ذلك اللقاح في برامج التطعيم الروتيني في كل من جمهورية كوريا وتايلند وفي مناطق من ماليزيا وسري لانكا وفيبيت نام. وهو متاح في شكله السائل والمجفّد. والتركيبات الحالية لهذا اللقاح مقيسة من حيث الاستمناع، كما أن محتواها من البروتين المياليني الأساسي قد تم تقليصه إلى مقادير ضئيلة (أقل من 2 نانوغرام في الملي لتر). وقد وضعت منظمة الصحة العالمية مواصفات تقنية لإنتاج اللقاح<sup>3</sup>، وهو في شكله المجفّد يظل ثابتاً في درجة حرارة 4 سلسيوس لمدة لا تقل عن سنة.

<sup>3</sup> لجنة خبراء منظمة الصحة العالمية المعنية بالمعايرة البيولوجية، التقرير الثامن والثلاثون، جنيف، منظمة الصحة العالمية، 1988 (سلسلة التقارير التقنية لمنظمة الصحة العالمية العدد 771). والتقرير متاح أيضاً على العنوان الإلكتروني التالي: [www.who.int/Biologicals/publications/trs/en/index.html](http://www.who.int/Biologicals/publications/trs/en/index.html).

ورغم أن اللقاح المحضر باستخدام ذرية ناكاياما يحمي من ذراري الفيروس المتأتية من مختلف المناطق الآسيوية فإن دراسات تجريبية قبل سريرية بينت أن ذراري فيروسية أخرى لالتهاب الدماغ الياباني مثل ذرية بيجين-1 أحدثت استجابات مستضدية مستعدلة أقوى وأعم. ولهذا السبب وبعد ملاحظة إنتاج كميات أكبر من المستضدات في دماغ الفأر بعد حقنه بذرية بيجين تمت الاستعاضة عن ذرية ناكاياما بذراري من هذا النوع في عدة لقاحات محضرة من نسيج دماغ الفأر. ولم يعثر على أي دليل على حدوث فوارق ذات شأن بين ذراري هذه اللقاحات فيما يتعلق بالنجاعة المحصنة في الإنسان.

ويعطى لقاح التهاب الدماغ الياباني المحضر من نسيج دماغ الفأر تحت الجلد بجرعات قدرها 0.5 أو 1 ملي لتر (بعض اللقاحات تعطى بجرعات قدرها 0.25 ملي لتر أو 0.50 ملي لتر)، وخاصة لدى الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 3 سنوات). وفي إطار عدة تجارب أجريت في آسيا مكن التطعيم الأولي بجرعتين تعطيان على فترة زمنية فاصلة تتراوح بين أسبوعين وأسابوع من إحداث تركيزات من المستضدات المستعدلة في نسبة من الأطفال الذي تقل أعمارهم عن السنة تتراوح بين 94% و100%. وعلى الرغم من أن التجارب التي أجريت في تايلند تشير إلى أن تطعيم الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين ستة شهور واثني عشر شهراً بلقاح التهاب الدماغ الياباني قد يكون أمراً بالغ النجاعة فإن معظم البلدان ترى أن التطعيم الأولي ينبغي أن يتم عندما تتراوح سن الطفل بين سنة وثلاث سنوات. ولا يوصى بتطعيم الرضع الذين تقل أعمارهم عن ستة أشهر ضد التهاب الدماغ الياباني لأن هذا المرض لا يظهر عند الرضع إلا في حالات نادرة كما أن التطعيم قد يؤثر في الأضداد التي تنتقلها الأم إلى طفلها في الشهور الأولى من عمره. وتشير دراسات أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية على ظاهرة الاستمناع إلى أن الانقلاب السيولوجي لا يحدث إلا في حوالي 80% من البالغين المطعمين في إطار جدول تطعيمي يشتمل على جرعتين اثنتين وفي المقابل كان من نتائج الأخذ بجدول تطعيمي يقضي بتطعيم الجنود الأمريكيين في اليومين 0.7 و30 حدوث انقلاب سيولوجي بنسبة 100%. وقد تم بلوغ مستويات من الأضداد المحصنة في جميع الأطفال والبالغين، تقريباً، بغض النظر عن المنطقة الجغرافية، بعد إعطاء جرعة معززة بعد انقضاء ما يقارب السنة من إعطاء الجرعتين الأوليين ويتطلب الأمر إعطاء عدة جرعات معززة للأشخاص الذين من غير المرجح أن تتعزز مناعتهم عن طريق العدوى الطبيعية.

وحيث إن توقيت إعطاء الجرعات المعززة وعددها الأمثل أمران يتوقفان على تواتر الحفز الطبيعي عن طريق فيروس التهاب الدماغ الياباني وعلى الانتشار المحتمل للفيروسات المصفرة من نفس الفصيلة فقد كان من الصعب مقايسة جدول التطعيم الروتيني ضد هذا المرض. وقد اعتمد عدد من البلدان الآسيوية جدولاً يشتمل على جرعتين أوليين يفضل إعطاؤهما على فترة زمنية فاصلة قدرها أربعة أسابيع تعقبهما جرعة معززة بعد مضي عام واحد. وفي بعض البلدان يوصى بإعطاء جرعات معززة إضافية وعادة ما يكون ذلك على فترات فاصلة قدرها 3 سنوات حتى يبلغ الطفل من العمر ما بين عشر سنوات وخمس عشرة سنة.

ولقد بينت دراسات أجرتها أستراليا بعد فاشية التهاب الدماغ الياباني التي حدثت في جزر مضيق توريس أن مستوى الأضداد المستعدلة، لدى معظم الأطفال، انخفض ليصل إلى تركيزات لا تسمح بحمايتهم وذلك بعد مضي فترة تتراوح بين 6 شهور و12 شهراً على التطعيم الأولي. وبعد مضي حوالي 3 سنوات على سلسلة التطعيم الأولى بثلاث جرعات، أو بعد آخر جرعة معززة لم تتجاوز نسبة البالغين والأطفال الذين كانت لديهم مستويات من الأضداد المحصنة 37% و24% على التوالي.

وبالنسبة إلى الأطفال الذين تتجاوز أعمارهم السنة والذين يزورون أرياف البلدان الموطونة لمدة تتجاوز الأسبوعين فإنه يُعتمد في الوقت الحاضر إلى إعطائهم 3 جرعات أولية في اليومين 0.7 و28 أو إعطاؤهم جرعتين أوليين على فترة فاصلة قدرها 4 أسابيع، على سبيل الأفضلية. وعندما تكون الحماية الدائمة أمراً ضرورياً ينبغي إعطاء جرعات معززة بعد ذلك بعام ثم كل 3 أعوام.

ولا تشير الخبرة الحالية المكتسبة في تايوان (الصين) وتايلند، أساساً، إلى انخفاض معدلات الانقلاب السيرولوجي أو إلى زيادة في وقوع الأحداث الضائرة عند إعطاء التهاب الدماغ الياباني المحضر من نسيج دماغ الفأر بالتزامن مع لقاح الحصبة، و اللقاح الثلاثي (الخنق والكزاز والشاهوق) ولقاح شلل الأطفال في إطار البرنامج الموسع للتمنيع. غير أن الأثر المحتمل المترتب على إعطاء هذا النوع من اللقاح ضد التهاب الدماغ الياباني مع اللقاحات الأخرى المدرجة في برنامج التطعيم الروتيني للأطفال لم تتم دراسته دراسة منهجية.

وبشكل عام فإن اللقاح المحضر من نسيج دماغ الفأر يُعد مأموناً رغم ملاحظة حدوث بعض التفاعلات الموضوعية مثل الإيلام عند الجس وإحمرار موضع الحقن وتورمه لدى 20% من الأشخاص الذين يتم تطعيمهم. وقد تظهر على النسبة ذاتها أيضاً أعراض مجموعة خفيفة من بينها الصداع وآلام العضل وأعراض معدية معوية والحمى. وقد تم الإبلاغ عن حدوث التهاب الدماغ والنخاع المنتثر الحاد (ADEM) في الوقت الذي يتم فيه إعطاء اللقاح المحضر من نسيج دماغ الفأر بتواترات تعادل حالة واحدة مقابل 50 000 - 1 000 000 جرعة يتم إعطاؤها، غير أنه ليس هناك أية دراسات حاسمة نهائية عن هذا الموضوع. وفي اليابان تم سحب التوصية التي تقضي بتطعيم الأطفال بشكل روتيني ضد التهاب الدماغ الياباني بعد ملاحظة حدوث حالات من التهاب الدماغ والنخاع المنتثر الحاد وهي حالات صاحبت التطعيم بذلك اللقاح. غير أن اللجنة الاستشارية العالمية المعنية بمأمونية اللقاحات<sup>4</sup> خلصت، في الأونة الأخيرة، إلى عدم وجود أية أدلة قاطعة على تزايد مخاطر حدوث التهاب الدماغ والنخاع المنتثر الحاد نتيجة للتطعيم بلقاح التهاب الدماغ الياباني، كما رأت أنه ليس هناك أي سبب وجيه لتغيير التوصيات الراهنة الفاضية بالتطعيم باللقاحات المضادة لالتهاب الدماغ الياباني.

وقد تم الإبلاغ، من حين لآخر، عن حدوث تفاعلات تتعلق بفرط التحسس وبخاصة حالات شرى معمم ووذمة وعائية وجهية أو ضائقة تنفسية ولا سيما لدى إعطاء اللقاح لأشخاص يعيشون في مناطق لا يتوطنها التهاب الدماغ الياباني. وتتراوح معدلات حدوث تلك التفاعلات كما تشير إليها دراسات استباقية واستعادية بين 18 و64 حالة لكل 10 000 من الأشخاص المطعمين. ومن العوامل التي تزيد من تعقد هذه المسألة أن هذه التفاعلات قد تحدث بعد مضي 12 إلى 72 ساعة على عملية التطعيم. وقد تم في بعض الحالات التي حدثت في اليابان الاشتباه في أن التحسس للجيلاتين، وهو مادة تدخل في تثبيت اللقاح، هو المسؤول عن هذه الظاهرة إلا أن السبب الدفين في ذلك يظل غير معروف على وجه اليقين.

والمانع الوحيد لاستعمال هذا اللقاح هو وجود سوابق من تفاعلات فرط التحسس ترتبط بإعطاء جرعة سابقة. غير أنه لا ينبغي تطعيم النساء الحوامل إلا إذا كن معرضات لمخاطر كبيرة فيما يتعلق بالإصابة بالمرض. وقد تم إعطاء اللقاح المحضر من نسيج دماغ الفأر دون أن يسبب أية أخطار لأشخاص يشكون من حالات شتى من العوز المناعي وخاصة العدوى بفيروس العوز المناعي البشري.

4 انظر العدد 28، 2005، الصفحات 242-247 (النص الإنكليزي).

## اللقاح المعطل المحضّر في مزارع خلوية

يتم تحضير هذا اللقاح استناداً إلى ذرية فيروس التهاب الدماغ الياباني من النوع بيجين-3 وهو لا يُصنع ولا يتوافر إلا في الصين، وهو يوفر مناعة عريضة ضد فيروسات التهاب الدماغ الياباني الغيرويّة (heterologous) وتتكاثّر فيروساته بشدة عندما يزرع في مزارع أولية لخلايا كلية حيوان القداد. وهناك نوع أحدث من هذا اللقاح وهو محضّر على خلايا الفيرو تم الترخيص بتداوله في الصين. ويوفر التطعيم الأولي للرضع بهذا اللقاح المعطل بالفورمالين حماية نسبتها حوالي 85% غير أن هذه الحماية تضعف بسرعة نسبياً. وقد استخدم هذا اللقاح، أساساً، في إطار حملات التطعيم السنوية التي جرى تنظيمها في الصين قبل بدء موسم السراية. وتم الإبلاغ عن حدوث بعض التفاعلات الموضوعية العابرة لدى 4% من المطعمين وكذلك عن حدوث تفاعلات مجموعة خفيفة لدى أقل من 1% منهم وعن حالات فرص التحسس (حالة واحدة لكل 15 000 حالة). ولم يبلغ عن أية حالة من حالات التهاب الدماغ نتيجة لاستخدام اللقاح. وهذا اللقاح غير مكلف كما تم بالفعل توزيع 75 مليون جرعة منه في السنوات السابقة في الصين، سنوياً، للاستخدام المحلي. وهذا اللقاح المعطل المحضّر في مزارع خلوية بدأت الاستعاضة عنه، تدريجياً، باللقاح الحي الموهن المحضّر في مزارع خلوية.

## اللقاح الحيّ الموهّن المحضّر في مزارع خلوية

يتم إنتاج هذا اللقاح استناداً إلى ذرية فيروس التهاب الدماغ الياباني SA 14-14-2 وهي ذرية موهنة عصبياً وثابتة من الناحية الوراثية، وتحدث مناعة غيرويّة عريضة. ويعتبر الانعكاس إلى الفوعة العصبية أمراً مستبعداً للغاية. وقد وضعت منظمة الصحة العالمية مواصفات تقنية لإنتاج اللقاح<sup>5</sup>. وحيث إنه يحضر في مزارع خلوية أولية فإن عملية الصنع تشتمل على تحد محدد للفيروسات الداخلية المنشأ والفيروسات البرانية. وقد تم الترخيص بتداول اللقاح الحي الموهن في الصين في عام 1989. ومنذ ذلك الحين تم إنتاج ما يزيد على 300 مليون جرعة منه كما تم تطعيم أكثر من 200 مليون طفل به. وفي الوقت الحاضر يتم إنتاج أكثر من 50 مليون جرعة من هذا اللقاح كل عام. وقد أسهم استخدام هذا اللقاح وغيره من اللقاحات، على نطاق واسع، إسهاماً كبيراً في الحد من عبء الأمراض الناجم عن التهاب الدماغ الياباني في الصين حيث انخفض من 2.5 حالة لكل 100 000 ساكن في عام 1990 إلى أقل من 0.5 حالة لكل 100 000 ساكن في عام 2004. وتم أيضاً الترخيص باستخدام اللقاح الحي في كل من الهند ونيبال وجمهورية كوريا وسري لانكا.

وقد بيّنت دراسات شاهدة للحالات وعدة تجارب ميدانية واسعة النطاق أجريت في الصين، وبشكل متسق، أن اللقاح ناجع في حوالي 95% من الحالات على الأقل بعد إعطاء جرعتين منه على فترة زمنية فاصلة قدرها عام. وأشارت دراسات ملاحظة أجريت على أطفال في الصين ونيبال وتايلند إلى أن التطعيم حتى ولو بجرعة واحدة من هذا اللقاح يمكن أن يحدث حماية هامة طويلة الأمد (11 عاماً في الصين). ولا بد من إجراء دراسات توضع لها خطط دقيقة من أجل وضع توصيات نهائية بشأن جدول التطعيم الأمثل.

وفي إطار دراسة استباقية معشاة أجريت على ما يزيد على 13 000 طفل خضعوا لمراقبة دقيقة طوال 30 يوماً لم يلاحظ حدوث أي حالة من حالات التهاب الدماغ أو التهاب السحايا، كما لم يلاحظ أي فرق من حيث الإقامة في المستشفى أو مدة نوبة الحمى بين مجموعة الأشخاص الذين تلقوا اللقاح المحضّر من الذرية SA 14-14-2 والمجموعة الشاهدة. وفي دراسة أجريت في جمهورية كوريا لوحظت حالات حدوث لحمى تتجاوز 38 درجة سلسيوس وحالات

<sup>5</sup> لجنة خبراء منظمة الصحة العالمية للمعايرة البيولوجية، التقرير الحادي والخمسون، جنيف، منظمة الصحة العالمية، 2002 (سلسلة التقارير التقنية لمنظمة الصحة العالمية العدد 910). وهذا التقرير متاح بالإنكليزية على الموقع الإلكتروني التالي: <http://www.who.int/Biologicals/publications/trs/51/en/index.html>.

السعال لدى حوالي 10% من الأشخاص المطعمين في حين لم تبلغ نسبة حدوث إحمراز ووذمة في موضع الحقن ولم يفتقر حدوث تفاعلات لفرط التحسس أو حدوث التهاب حاد للدماغ مع إعطاء اللقاح. غير أنه ينبغي، لتطعيم النساء الحوامل والأشخاص الذين يشكون من عوز مناعي الاستعاضة عن اللقاح الحي الموهن بأحد اللقاحات المعطلة المضادة للالتهاب حتى يتم الحصول على المزيد من المعطيات في هذا الصدد.

### لقاحات التهاب الدماغ الياباني التي بلغت مرحلة متقدمة من التطوير

هناك أسلوب واحد يستخدم الطرق الوراثة ويتمثل في استحداث لقاح حي موهن خيمري (Chimeric) يشتمل على متواليات ترميزية لمستضدات مستعدلة من ذرية الفيروس SA 14-14-2 يتم غرزها في جينوم الذرية اللقاحية 17D للحمى الصفراء. وبذا يتم استنابت الفيروس المأشوب الناتج في خلايا الفيرو. ولقد تبين أن نموذج هذا اللقاح على درجة مقبولة من المأمونية كما أنه يؤدي إلى معدل انقلاب سيروولوجي يفوق 97% بعد إعطاء جرعة واحدة منه. وتستخدم خلايا الفيرو في اليابان أيضاً من أجل استحداث لقاح معطل مضاد لالتهاب الدماغ الياباني باستخدام ذرية بيجين P-1. وعلاوة على ذلك تم تكييف ذرية الفيروس SA 14-14-2 مع خلايا الفيرو كما أعطى اللقاح التجريبي المعطل المرشح نتائج واعدة في إطار التجارب السريرية.

### موقف منظمة الصحة العالمية العام من اللقاحات

فيما يلي الشروط التي ينبغي أن تتوفر في اللقاحات المعدة للاستخدام في تدخلات الصحة العمومية الواسعة النطاق: الوفاء بشروط الجودة التي تضعها منظمة الصحة العالمية<sup>6</sup>؛ توافر المأمونية والنجاعة في مكافحة المرض المعني في صفوف كل الفئات السكانية المستهدفة؛ إمكانية تكييفها بسهولة، إذا كانت مُعدة لتستخدم لدى الرضع وصغار الأطفال، مع الجداول الزمنية التي تعدها البرامج الوطنية لتطعيم الأطفال؛ عدم التأثير تأثيراً ذا شأن في الاستجابة المناعية لسائر اللقاحات التي تعطى في الوقت ذاته؛ أن تكون في شكل صيدلاني يراعي القيود التقنية العادية التي تتعلق، مثلاً بالتبريد والتخزين؛ تسويقها بأسعار تتلاءم مع مختلف الأسواق.

### موقف منظمة الصحة العالمية من لقاحات التهاب الدماغ الياباني

هناك حاجة ماسة إلى زيادة توعية المسؤولين الوطنيين والإقليميين بالمشكلات التي يطرحها التهاب الدماغ الياباني وإلى الحصول على دعم دولي لمكافحة هذا المرض. ومع تزايد توافر لقاحات ناجعة مأمونة وميسورة التكلفة ينبغي إدراج التطعيم ضده في برامج التمنيع الموسع في جميع المناطق التي يمثل فيها إحدى مشكلات الصحة العمومية. وتتمثل أكثر استراتيجيات التطعيم الفعالة، في البلدان الموطونة، في تنظيم حملات استدرائية لمرة واحدة، مثل تنظيم أسابيع تُكرس لصحة الطفولة أو تنظيم حملات للتطعيم بلقاحات متعددة تركز على فئة سكانية محلية أولية. وينبغي أن تتبعها أنشطة تهدف إلى إدراج التطعيم ضد التهاب الدماغ الياباني في برنامج التطعيم الروتيني المنهجي. ولهذا الأسلوب أثر صحي أعظم من تطبيق أي من العمليتين الأخريين بشكل منفصل.

وتُعد أنواع اللقاحات الثلاثة المضادة لالتهاب الدماغ الياباني والمستخدم على نطاق واسع في الوقت الحاضر ناجعة ومأمونة بدرجة مقبولة مما يسمح باستخدامها في الأطفال. غير أنه تم، بعد إعطاء اللقاح المحضر من نسج دماغ الفأر، الإبلاغ عن حالات نادرة من التهاب الدماغ الياباني والنخاع المننثر وتفاعلات لفرط التحسس، وهي قد تنتهي بالوفاة، لدى بعض الأطفال في المناطق الموطونة وبين مسافرين قادمين من أماكن لا يتوطنها هذا المرض. ولا بد من

<sup>6</sup> الوثيقة WHO/VSQ/GEN/96.02 (غير منشورة) ويمكن الحصول عليها من مركز الوثائق التابع لإدارة التمنيع واللقاحات والمستحضرات البيولوجية بمنظمة الصحة العالمية 1211، جنيف، 27، سويسرا، أو على الموقع الإلكتروني التالي: [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf).

استحضار إمكانية ظهور هذه الأحداث الضائرة النوعية، عند تقييم مخاطر إصابة بعض المسافرين الحقيقية، مثلاً. ونظراً لندرة وقوع هذه الأحداث الضائرة ولعظم نسبة المنفعة الحاصلة بالمقارنة مع المخاطر المحتملة والناجمة عن التطعيم الروتيني فلا ينبغي الإبطاء من إدراج التطعيم ضد التهاب الدماغ الياباني في البرامج الصحية.

ويمكن للقاح الموهن الحي المحضر من نسج دماغ الفأر باستخدام نريسة فيروس التهاب الدماغ الياباني SA 14-14-2 والمتاح على نطاق واسع، كما يمكن للقاحات المعطلة الجديدة التي قد يجري إنتاجها باستخدام مزارع خلوية أن تعوض، بشكل ملائم، اللقاح المحضر من نسج دماغ الفأر. وهذا اللقاح الموهن الحي يوفر بعد إعطاء جرعة أو جرعتين منه، حماية لعدة سنوات، في حين قد يُحتاج، للحصول على حماية دائمة باستخدام اللقاح المحضر من نسج دماغ الفأر، إلى إعطاء جرعتين إلى ثلاث جرعات منه، ثم إعطاء جرعات معززة على فترات زمنية فاصلة قدرها نحو ثلاث سنوات. وحيث إن سعر الجرعة الواحدة من اللقاح المحضر من نسج دماغ الفأر في معظم البلدان أعلى من سعر اللقاح الحي الموهن فإن ضرورة إعطاء عدة جرعات منه تجعل من هذا اللقاح أمراً في غير متناول الكثير من البلدان التي يتوطنها التهاب الدماغ الياباني.

وتتوقف استراتيجيات التطعيم الوطنية المتلى على توافر المعلومات الموثوقة حول مدة الحماية كما تتوقف على الحاجة المحتملة إلى التعرض المتكرر للعدوى الطبيعية من أجل الحصول على حماية مديدة. وبالمثل لا بد من الحصول على المزيد من المعلومات من أجل تقييم الأثر المحتمل للتفاعلات المناعية المتصالبة مع الفيروسات الصفرية الأخرى (مثل أصداد فيروس الضنك)، على حصيلة التطعيم الأولي ضد التهاب الدماغ الياباني. ويبدو أن جميع اللقاحات المستخدمة توفر حماية مماثلة ضد العدوى بمختلف الأنماط الجينية لفيروس التهاب الدماغ الياباني.

ولاعتبارات وبائية وبرنامجية واقتصادية فإن جداول التطعيم ضد هذا المرض تختلف اختلافاً شديداً من بلد لآخر. وبشكل عام فإنه يمكن، باستخدام اللقاح المحضر من نسج دماغ الفأر، الحصول على مناعة كافية لدى الطفل بعد إعطائه جرعتين منه عند بلوغه سنة من العمر وذلك على فترة زمنية فاصلة قدرها 4 أسابيع. وينبغي أن تتبع هاتان الجرعتان بجرعات معززة بعد ذلك بعام ثم على فترات زمنية فاصلة قدرها نحو 3 سنوات حتى يبلغ الطفل من العمر ما بين 10 سنوات و15 سنة. كما يوفر اللقاح الموهن الحي المحضر في مزارع خلوية حماية مماثلة لدى الطفل عند إعطائه جرعة وحيدة منه ثم إعطائه جرعة معززة بعد ذلك بسنة. ومن المتوقع أن يتاح المزيد من المعلومات عن التداخل المحتمل بين لقاحات التهاب الدماغ الياباني وبين اللقاحات الأخرى التي تعطى في الوقت ذاته، وكذلك المزيد من المعلومات عن مدة الحماية التي يوفرها اللقاح.

وقد توقفت الشركة اليابانية الرئيسية المنتجة للقاح المحضر من نسج دماغ الفأر عن صنعه في الآونة الأخيرة كما أن عدد جرعات هذا اللقاح التي تنتجها شركات منتجة أخرى محدودة. وعلى الرغم من أن اللقاح المحضر من نسج دماغ الفأر يجب الاستعاضة عنه، في الأوضاع المثالية، بالتدريج بجيل جديد من لقاحات التهاب الدماغ الياباني فإن قلة توافر اللقاحات المضادة لهذا المرض، بشكل عام، تقتضي، على الأرجح، الاستمرار في إنتاج اللقاح المحضر من نسج دماغ الفأر لسنوات عدة قادمة. وتقتضي التفاعلات الضائرة النادرة والمحتملة الخطورة المصاحبة لهذا اللقاح الوفاء بشكل صارم بالاشتراطات الدولية المطبقة حالياً والمتقدمة بمواصلة إنتاج هذا اللقاح. وسواء أتم إنتاج هذا اللقاح محلياً أم استيراده فإنه يجب تقييم مأمونيته واستمناعه من قبل هيئات مستقلة للمراقبة على الصعيد الوطني قبل السماح باستخدامه.

وقد عمدت إحدى شركات صنع اللقاح الحي الموهّن إلى زيادة طاقة إنتاجه. وعلاوة على ذلك فإن هناك لقاحات جديدة محضرة في مزارع خلوية، أو باستخدام تقنيات الدنا المأثوب يتم إدراجها في برامج التطعيم أو أنها بلغت مرحلة متقدمة من التطوير.

ولا مناص من ترصد مرض التهاب الدماغ الياباني من أجل تحديد السمات الوبائية وتقدير عبء المراضة وتحديد المناطق العالية الاختطار والمناطق التي تنتشر فيها هذا المرض في الآونة الأخيرة، وكذلك من أجل تقييم ما لتدابير المكافحة من أثر. وقد وضعت منظمة الصحة العالمية، إدراكاً منها لضرورة تنسيق جهود الترصد في مختلف البلدان، معايير في هذا المجال تشمل أيضاً على توصيات تنطبق خصيصاً على ترصد التهاب الدماغ الياباني. ■

---