

مذكرة توضح موقف منظمة الصحة العالمية

تعمل منظمة الصحة العالمية بالفعل، من خلال برنامجها العالمي للقاحات والتمنيع (GPIV)، على توفير معلومات وتوصيات تتعلق باللقاحات المقدمة في إطار البرنامج الموسع للتمنيع. ويضطلع البرنامج حالياً، بموجب التفويض العالمي المخول إليه، بدور معياري موسع في هذا المضمار، وسوف يصدر سلسلة من أوراق الموقف التي يتم تحديثها بانتظام حول اللقاحات وتوليفات اللقاحات الأخرى المضادة للأمراض التي تؤثر في الصحة العمومية على الصعيد الدولي. وتعني هذه المذكرات ، في المقام الأول، باستخدام اللقاحات في إطار برامج التمنيع الواسعة النطاق. ولاشك أن أنشطة التطعيم المحدودة على النحو الذي تتم به في القطاع الخاص يمكن أن تكمل البرامج الوطنية، غير أنها ليست موضع تركيز هذه الوثائق التوجيهية. وتورد هذه المذكرات الإعلامية المعلومات العامة الأساسية حول

الأمراض واللقاحات المعنية، وتورد في خاتمتها موقف منظمة الصحة العالمية
الراهن بشأن استخدام اللقاحات في السياق العالمي. وقد تولى مراجعة هذه المذكرات
عدد من الخبراء من داخل المنظمة ومن خارجها، وهي موجهة في المقام الأول إلى
مسؤولي الصحة العمومية القطريين والقائمين على إدارة برامج التمنيع. غير أن هذه
المذكرات الإعلامية قد تفيد هيئات التمويل الدولية، وشركات صناعة اللقاحات،
والمجتمع الطبي، والأوساط العلمية.

الملخص والنتائج

الحمى الصفراء حمى فيروسية نزفية تنتقل عن طريق البعوض، وهي تتوطن
الأقاليم المدارية في أفريقيا وأمريكا الجنوبية. والزاعجة المصرية *Aedes aegypti*
هي ناقل الحمى الصفراء في المناطق الحضرية، حيث دورة انتقال المرض من
الإنسان إلى الإنسان. أما في المناطق الحرجية (الغابات والأحراج) فإن دورة انتقال
الحمى تكون من القروود إلى القروود – وفي بعض الحالات من القروود إلى الإنسان
– وتتسبب فيها نواقل من أنواع عديدة ومختلفة من البعوض. و90% تقريباً من

حالات الحمى الصفراء التي تقدر بحوالي 200 ألف حالة سنوياً، تقع في أفريقيا، حيث تشيع فاشيات المرض عن طريق انتقاله بنوعيه الحضري والحرجي. أما في أمريكا الجنوبية، فتسود الحمى الصفراء الحرجية، سواء في حالات فردية أو على شكل فاشيات محلية. إن القضاء على الزاعجة المصرية في المستوطنات المكتظة بالسكان من شأنه أن يؤدي إلى انخفاض كبير في عدد حالات الحمى الصفراء، إلا أنه من غير العملي مكافحة البعوض في المناطق الحرجية التي تنتشر فيها المجموعات السكانية. ولا توجد معالجة معينة ضد الفيروسات لحالات الإصابة بفيروس الحمى الصفراء. ولكن هناك لقاحاً متوافراً منذ 60 عاماً، هو لقاح (17D)، وهو لقاح عالي الفعالية، موهن للفيروس الحي. وخلال شهر واحد عقب التمنيع بهذا اللقاح، تظهر لدى 99% ممن تلقوه مستويات وقائية من الأضداد المحيطة، وقد تستمر المناعة إلى عشرات السنين. أما الآثار الضائرة للقاح فعادة ما تكون بسيطة، وقد يحدث، أحياناً، فرط تحسس لمكونات اللقاح، وكانت الحالات التي أبلغ عنها من التهاب الدماغ الفيروسي أو فشل أعضاء متعددة بالجسم، حالات نادرة جداً. ويجب

أن لا تحول تلك الآثار الضائرة التي تحدث نادراً دون الاستخدام المناسب لهذا اللقاح
لما له من قيمة عالية. وفي البلدان المعرضة للإصابة بالحمى الصفراء¹، يوصي
بهذا اللقاح لوقاية الأفراد ولتجنب الفاشيات ومكافحتها. كما أن اللقاح يستخدم بصورة
كبيرة لحماية المسافرين إلى المناطق الموطونة بالحمى الصفراء. ورغم أنه لا يوجد
أي نقص في كميات لقاح الحمى الصفراء على المستوى العالمي، إلا أن كمياته قد
لا تكفي في حالة حدوث فاشيات واسعة النطاق ومتعددة في المراكز الحضرية.

إن استخدام اللقاح 17D في البلدان المعرضة لخطر الإصابة بالحمى الصفراء، يمثل
الاستراتيجية الرئيسية التي يوصى بها من أجل سرعة بناء المناعة ضد المرض بين
القطاعات الكبيرة من السكان. ولهذه الاستراتيجية الوقائية مكونان، الأول يتمثل في
إدخال لقاح 17D في البرامج الوطنية لتمنيع الأطفال. ولبلوغ تغطية مناسبة
ومحسنة، يجب أن يعطى اللقاح المضاد للحمى الصفراء بالتزامن مع لقاح الحصبة
للمجموعات العمرية التي تتراوح بين 9 و 12 شهراً، على أن يتم هذا باستخدام

¹ يعرف التعرض لخطر الحمى الصفراء على أنه المناطق التي ثبت وجود الفيروس بها وحيث تدعم العوامل البيئية انتقال فيروس
الحمى الصفراء للإنسان.

محاقتن مستقلة لكل لقاح وموضع حقن مختلف.

أما المكون الثاني فيتمثل في تنفيذ حملات تمنيعية وقائية واسعة النطاق لحماية المجموعات المعرضة للإصابة والأكبر عمراً. وفي الحالات التي تكون فيها الموارد محدودة، فإن تقييم درجة الخطورة يمكن أن يساعد في تحديد المناطق ذات الأولوية لتنظيم مثل هذه الحملات الوقائية فيها.

أثناء الاجتياح الوبائي للحمى الصفراء، يجب تنفيذ حملات التمنيع الخاصة بالاستجابة للفاشيات في أسرع وقت ممكن للحد من انتشار المرض. فظهور الوباء إنما يعني أن هناك قصوراً في تنفيذ الاستراتيجيات الوقائية التي تحتاج بالتالي إلى تعزيز بعد ظهور الفاشية. ويجب أن تتضافر الإجراءات الملائمة لمكافحة الزاعجة المصرية مع جميع الجهود المبذولة لتعزيز التغطية بالتمنيع.

ويجب إعطاء لقاح الحمى الصفراء إلى جميع المسافرين إلى المناطق المعرضة للخطر، والقادمين منها، باستثناء من يكون منهم من المجموعات التي لا ينصح لها باستخدام هذا اللقاح. وفي الوقت الحالي لا توجد أية بيانات علمية كافية تؤيد

أي تغيير في النظم الصحية الدولية الخاصة بالمسافرين إلى المناطق الموطونة، والتي تطالب بإثبات أنه قد تم التمنيع ضد الحمى الصفراء خلال العشر سنوات السابقة. على أنه في البلدان المعرضة لهذا المرض، يجب أن توجه موارد التمنيع إلى تأمين التغطية بالتمنيع الأولي عوضاً عن تقديم جرعات تعزيزية.

إن المظاهر السريرية المتنوعة للحمى الصفراء قد تكون أحياناً مضللة وتتخذ على أنها أعراض لأمراض معدية أخرى تقع في البلدان المعرضة لخطر الحمى الصفراء. وهذا الأمر يوضح أهمية وجود نظام ترصد حساس لحالات الحمى الصفراء التي تقع بالفعل، على أن يعزز بالمرافق المختبرية التشخيصية. ويوصى بالإبلاغ عن الحالات بأسرع ما يمكن وملاحظة وتقصي المرضى المصابين بأي مرض حموي وخيم ويرقان، سواء أكان مترافقاً بمظاهر نزفية أم لا، من أجل تعزيز درجات تحسس الترصد لتحري سراية فيروس الحمى الصفراء. فمن شأن الاكتشاف المبكر لسراية فيروس الحمى الصفراء أن يعجل بتنفيذ أنشطة الاستجابة والتصدي للفاشية في الوقت المناسب.

كما يوصى بتحسين سبل إجراء الترصدات مع التبليغ عن أية آثار ضائرة محتملة تعقب التمنيع حتى يمكن تدارك أية أخطاء برامجية، وتيسير وتحسين سبل تفهم آليات العوامل الممرضة المسببة للأثار الضائرة الوخيمة التي ظهرت وتم وصفها في حينها.

ويجب وضع آليات من شأنها أن توفر الحوافز لمنتجي لقاح الحمى الصفراء حتى يحافظوا أو يزيدوا من قدراتهم الإنتاجية لتأمين سرعة تسليم الكميات الكافية منه في حالة حدوث فاشية كبيرة.

معلومات أساسية

جوانب الصحة العمومية

الحمى الصفراء هي حمى فيروسية نزفية تنتقل عن طريق البعوض، وهي تتوطن المناطق المدارية في أفريقيا وأمريكا الجنوبية، حيث تسببت في فاشيات وقعت على مدى فترات زمنية غير منتظمة على مدى قرون. والحمى الصفراء مثلها مثل الطاعون والكوليرا، تحتاج إلى إجراءات المكافحة التي اشتملت عليها النظم الصحية

الدولية. ووفقاً لتقديرات منظمة الصحة العالمية فإن إجمالي ما يقع من حالات الإصابة بالحمى الصفراء سنوياً يبلغ 200 ألف حالة، وحوالي 30 ألف وفاة. وتحدث أكثر من 90% من حالات الحمى الصفراء في قارة أفريقيا، حيث يعيش أكثر من 500 مليون نسمة في مناطق معرضة لخطر الإصابة بالحمى الصفراء، وهي المناطق التي تقع بين الخطين 15° شمالاً و 15° جنوباً من خط الاستواء. هذا بالإضافة إلى أن الحمى الصفراء تمثل خطراً يعتد به لأكثر من ثلاثة ملايين مسافر ممن يقومون، سنوياً، بزيارة المناطق المتأثرة بهذا الداء.

إن الطراز الوحيد الذي يعتد به لانتقال الحمى الصفراء هو تعرض الأشخاص الذين لديهم استعداد للإصابة للدغ من البعوض المصاب. ويمكن التفريق بين نمطي الحمى الصفراء، النمط الحرجي والنمط الحضري، من خلال طريقة الانتقال. فكل النمطين يمكن التعرف عليهما من الاختلافات في دورة انتقال كل منهما. الحمى الصفراء الحضرية تحدث بصورة كبيرة في شكل فاشيات كبرى، وتنتقل من المصاب بها إلى الأشخاص المستعدين للإصابة بها عن طريق بعوضة الزاعجة

المصرية، وهو نوع من البعوض يتكاثر بالقرب من مناطق التجمعات البشرية. والحمى الصفراء الحضرية موجودة أساساً في أفريقيا. أما النوع الحرجي من الحمى الصفراء فهو أساساً مرض فيروسي يتوطن الثدييات من الحيوانات غير الإنسان، إلا أن طيفاً واسعاً من البعوض يمكنه أحياناً أن يتسبب في حالات فردية أو في حدوث فاشيات صغيرة من الحمى الصفراء بين البشر في مناطق غابات السفانا في أفريقيا، وفي المناطق الحرجية في أمريكا الجنوبية. ونظراً للكثافة العالية للنواقل، فإن خطر التقاط فيروس الحمى الصفراء عادة ما يزداد بصورة كبيرة في أواخر الفصول الممطرة وفي بدايات فصول الجفاف، ولاسيما حالات انتقال الحمى الصفراء من النمط الحرجي. ويحافظ فيروس الحمى الصفراء على حياته خلال فصول الجفاف بالانتقال في البعوض عن طريق المبيض.

ومنذ بداية الثمانينيات من القرن العشرين، ارتفعت معدلات وقوعات الحمى الصفراء بصورة كبيرة ولاسيما في أفريقيا. ففي نيجيريا، أبلغ عن أكثر من 20 ألف حالة، تحديداً بين الأطفال، وكانت الفاشيات متواترة حدثت فيما بين عامي

1986 و 1994. وكانت الحمى الصفراء من النمط الحضري السبب الرئيسي وراء هذه الفاشيات النيجيرية، على أن هناك اعتقاداً سائداً بأن دورة انتقال الحمى الصفراء من النمط الحرجي تتسبب سنوياً في حدوث فاشيات صغيرة لآلاف من الحالات في أفريقيا. وخلال الفترات التي تحدث فيها فاشيات الحمى الصفراء في أفريقيا، تتراوح النسبة بين 20-40% من سكان المناطق المصابة، ممن تظهر عليهم بينات سيروولوجية للعدوى بالحمى الصفراء. أما نسبة العدوى إلى المرض السريري فقد بلغت 1: 3.8 و 1: 7.4 على التوالي، في وبائين منفصلين.

وبحلول عام 1940، أسفرت مكافحة النواقل عن نجاح القضاء على الحمى الصفراء الحضرية في كل من الأرجنتين، وبوليفيا، والبرازيل، والأكوادور، وبنما، وباراغواي، وبيرو، وأوروغواي. إلا أن الناقل الحضري لها وهو *الزاعجة المصرية* لم يتم القضاء عليه في كل من غيانا، وترينيداد وطوباغو، وفنزويلا. وفي الأعوام الأخيرة، أدى انتشار *الزاعجة المصرية* إلى ظهور الحمى الصفراء الحضرية مرة ثانية في بوليفيا، وفي حال نجاح النواقل في الاستيطان من جديد في

أمريكا الجنوبية، فإن القارة بأكملها ستكون مهددة بظهور الحمى الصفراء الحضرية مرة أخرى. أما الحمى الصفراء الحرجية، فدورها دائماً بين الحيوانات في كامل الإقليم المحيط بأحواض الأنهار الكبيرة، وقد استمر، سنوياً، وقوع الحالات (بصفة عامة، مئات الحالات في كل عام) في البرازيل، وبوليفيا، والأكوادور، وغيانا Guyanas، وبيرو، وترينيداد وطوباغو، وفنزويلا. أما ما يتم التبليغ عنه من تقديرات وطنية لوقوع المرض فهي لا تعكس حقيقة الإصابات. ففي واقع الأمر، وأثناء الفترات التي تحدث فيها الفاشيات، تصل نسبة من يظهرون بينات سيرولوجية على الإصابة بالحمى الصفراء نحو 1-3% من المجموعات السكانية المتواجدة في الأقاليم المتأثرة بالمرض في أمريكا الجنوبية.

وبينما يمكن التخلص بنجاح من الحمى الصفراء من النمط الحضري بالتمنيع على نطاق واسع واتخاذ الإجراءات الكفيلة بالقضاء على الزاعجة المصرية، يكون التمنيع هو أيضاً الوسيلة الوحيدة لمكافحة النمط الحرجي من الداء. وفي أفريقيا، تنتشر الزاعجة المصرية بصورة كبيرة في القرى الريفية وفي المدن الصغيرة

والكبيرة على حد سواء، ولذا فإن مكافحة النواقل هناك لا تتم بصورة مرضية أو كافية.

العامل المسبب للمرض والتشخيص السببي

فيروس الحمى الصفراء هو فيروس من النمط البدئي لجنس من أجناس الفيروسات المصفرة *Flavivirus*، ولها ما يقرب من 70 فيروساً مختلفاً، أغلبهم ينتقل بالنواقل المفصليّة. أما لب الفيروس الصغير (35-45 نانومتر) الذي يحوي الحمى الصفراء فيشمل اتجاه إيجابي وطاق وحيد من الحمض النووي الريبي لعدد من النوكليوتيدات يصل إلى 10 233، تحتوي بدورها على ثلاثة بروتينات بنيوية وثمانية بروتينات لا بنيوية. ويلعب غلاف الفيروس المحتوي على البروتين دوراً هاماً في توجه الخلايا، والفوعة والمناعة، كما أن الطفرات التي تحدث في غلاف الجين نفسه قد تغير من هذه الوظائف. ووفقاً للعديد من التحاليل المتتابعة التي أجريت، فقد صنفت ذراري فيروس الحمى الصفراء من النمط البري إلى سبعة أنماط جينية على الأقل: خمسة منها في أفريقيا واثنين في أمريكا الجنوبية. ولا

تترافق الاختلافات في هذه الأنماط الجينية مع أي تنوع مستضدي للذراري جميعها، ولذا كان اللقاح 17D فعالاً ضد جميع الأنماط الجينية لفيروس الحمى الصفراء في القارتين. ويمكن تعطيل فيروس الحمى الصفراء بمذيبات الشحوم (الأثير والكلوروفورم)، وتسخينها في درجة حرارة 56° مئوية لمدة 30 دقيقة، كما يمكن تعطيله باستخدام الضوء فوق البنفسجي.

وبعد لدغة البعوضة المصابة، يتكاثر فيروس الحمى الصفراء في موضع التمنيع وينتشر من مكان اللدغة إلى العقد اللمفية الموضعية، وإلى الكبد، والطحال، ونقى العظام وعضلة القلب، إلا أنه نادراً ما يصل إلى الدماغ (ألفة موجهة للأحشاء وليست موجهة للأعصاب). وخلال فترة الحضانة والمرحلة الأولى من المرض يتواجد الفيروس في الدم بمستويات كافية بإعداد الزراعة المصرية في حال امتصاصها لهذا الدم.

لا تتوفر الفحوصات التجارية للتشخيص المختبري للحمى الصفراء، ولكن منظمة الصحة العالمية تقوم بتنسيق الدورات التدريبية والإمدادات بالكواشف لمراكز

مكافحة الأمراض والوقاية منها، (بأطنطا، بالولايات المتحدة الأمريكية)، لالتقاط المقاييس الخاصة IgM لشبكة المختبرات التابعة للمنظمة والمعنية بالحمى الصفراء. وتكفي عينة مصلية إيجابية واحدة IgM، تؤخذ في حالة لم يتم تلقيحها مؤخراً لترجيح التشخيص على أنه حالة حمى صفراء. ولما كان من الممكن أن تحدث تفاعلات تصالبية بين فيروس الحمى الصفراء وسائر الفيروسات المصفرة الأخرى، فإنه يوصى بتأكيد جميع الحالات الإيجابية التي يرجح إصابتها بالحمى الصفراء، باللجوء إلى المختبر المرجعي الإقليمي في غضون سبعة أيام. ولهذا المختبر المقدر على تأكيد النتيجة الإيجابية باستخدام مجموعة من الطرائق تشمل الفحص بالتفاعلات المتصالبة المحتملة للمستضدات، وعزل الفيروس وتفاعل سلسلة البوليميراز. وقد يعزل الفيروس عن طريق التمنيع داخل مخ فأر رضيع، أو التمنيع داخل صدر البعوض، أو التمنيع داخل مزرعة خلوية. كما يمكن استخدام تفاعل سلسلة البوليميراز لتحري الجينوم الفيروسي في العينات السريرية، شاملاً المصل المأخوذ في الشهر الأول من بعد بداية المرض.

وفي الحالات الحرجة والطارئة، يمكن لمنظمة الصحة العالمية من خلال شبكتها من المراكز المتعاونة المعنية بحميات الفيروسات المنقولة بالمفصليات والحميات النزفية، أن تقوم بتنظيم سبل إمداء العون في مجال التشخيص للبلدان المتأثرة.

الاستجابة المناعية

تظهر الاستجابة المناعية بسرعة تلو العدوى بفيروس الحمى الصفراء. وتظهر أضعاد الغلوبولين المناعي من النمط IgM خلال الأسبوع الأول من المرض وتصل إلى الذروة في الأسبوع الثاني وتبدأ في الانحسار على مدى الشهر الأول والثاني من الإصابة. وهناك أضعاد مستعدلة تمثل الوسطاء الرئيسيين للحماية، تظهر مع نهاية الأسبوع الأول وتستمر لعدة سنوات. وتميل هذه الأضعاد إلى تشكيل حواتم على البروتين المغلف للفيروس، كما أنها تتدخل في مدى ارتكاز الفيروس على أغشية الخلايا المضيفة واستيطانه التالي لها. بعض البروتينات الفيروسية اللابنيوية (وهي NS1 و NS2) تترافق مع أغشية الخلايا المضيفة المصابة حيث تستهدف من قبل المناعة للتخلص منها. وتساهم أضعاد البروتين من النمط NS1 في المناعة الوقائية

بانحلالها للخلايا المصابة، بينما يكون البروتين من النمط NS3 هدفا للتسمم من قبل الخلايا التائية. ويتسبب فيروس الحمى الصفراء البري في حدوث حماية مدى الحياة لأية عدوى لاحقة، إلا أنه لا يعرف سوى النزر اليسير حول الاستجابات الخلوية في البشر للعدوى بهذا الفيروس. ويبدو أن العدوى السابقة ببعض الفيروسات المصفرة الغربية أو الأجنبية المنشأ، ولاسيما فيروس الدنج، يمكنها أن تحور من المرض ومن وخامة الحمى الصفراء. إن تحديد وجود الأضداد المستعدلة هو الفحص الوحيد النافع للمناعة ضد الحمى الصفراء.

السمات السريرية

بعد لدغة من بعوضة مصابة، تستمر فترة الحضانة من ثلاثة إلى ستة أيام، وتكون متبوعة إما بعدوى دون سريرية، أو مرض غير محدد، أو داء عابر يشبه الأنفلونزا، أو مرض حموي مترافق ببقراقان أو حمى نزفية قاتلة. ويظهر المرض بصورة مفاجئة ويتميز بوجود حمى، ونوافض، وتوعك، وصداع، وألم بأسفل الظهر، وغثيان، ودوخة. ويشيع أيضاً احتقان الملتحمة والوجه، إضافة إلى بطء

نسبي في ضربات القلب. وفي المرضى المصابين بعدوى عابرة لا يرقانية، تستمر الحمى لمدة تتراوح بين ثلاثة وأربعة أيام يعقبها شفاء تام. ولكن في 15% من الحالات تقريباً، يتطور المرض، سواء ترافق أم لم يترافق بهدأة قصيرة (لمدة 24-48 ساعة)، ويتخذ شكلاً أشد وخامة مصحوباً بحمى، وقيء، وألم شرسوفي، وירقان، وفشل كلوي، وتظاهرات نزفية. وتتسبب التظاهرات النزفية في انخفاض عناصر تخليق الجلطات والاعتلال الخثري المسلول. والإصابة بالتهاب الدماغ الناجم عن فيروس الحمى الصفراء نادرة. ويموت من 20 إلى 50% بسبب الفشل الكبدي الكلوي بعد فترة تتراوح بين سبعة وعشرة أيام من بداية المرض في معظم الحالات. أما معدلات الحالات المميتة فهي أعلى في كبار الأطفال وفي المسنين. وقد يعاني الناجون من الإصابة بالحمى الصفراء من ضعف مستديم والشعور بالوهن، إلا أن اندمال كل من الكبد والكلية عادة ما يستكمل. ولم يتم بعد تحديد أية آليات ممرضة تتداخل مع الحمى الصفراء التي تصيب البشر.

مبررات المكافحة باللقاحات

الحمى الصفراء مرض شديد الخطورة ويمثل مشكلة رئيسية من مشكلات الصحة العمومية لمئات من الآلاف من الناس في أجزاء كبيرة من أفريقيا المدارية وأمريكا الجنوبية. كما أن ملايين من المسافرين إلى المناطق المعرضة لخطر الحمى الصفراء، معرضون أيضاً لخطر التقاط المرض. وفي السنوات القليلة الماضية، كان هناك ارتفاع كبير في عدد حالات الحمى الصفراء. ولا تتوفر أدوية لمعالجة فيروس الحمى الصفراء، كما أن مكافحة البعوض غير عملية في مناطق سريان النمط الحرجي منها.

أما بالنسبة للأفراد الذين لم يتم تمنيعهم من الوافدين إلى منطقة موطنية في أفريقيا، فإن مخاطر الإصابة بالحمى الصفراء أو الوفاة قدرت بنسبة تصل إلى 1: 267، و1: 1333، على التوالي، لرحلة مدتها أسبوعين، هذا على الرغم من أن عوامل الاختطار تتنوع بصورة كبيرة بحسب الفصل. أما الأرقام المتماثلة لأمريكا الجنوبية فهي أقل من هذه الأرقام بعشر مرات.

والتمنيع هو الوسيلة الوحيدة الأكثر فعالية للحماية من الحمى الصفراء. ومنذ عقود

مضت، كان هناك لقاح فعال ومأمون هو لقاح 17D، وتوصي منظمة الصحة العالمية باستخدامه على نطاق واسع من قبل سكان وزائري البلدان المعرضة للخطر. وهذا اللقاح الحي الموهن يوفر حماية طويلة المدى بعد حقنة واحدة به، كما أن استخدامه بصورة روتينية في أطفال البلدان المعرضة لخطر الإصابة بالمرض له نسبة موثوقة جيدة المردود لقاء التكاليف. هذا بالإضافة إلى وجوب توفر شهادة سارية المفعول للتمنيع وفقاً للنظم الدولية الصحية للدخول إلى أغلب البلدان استيطاناً للحمى الصفراء أو السفر من البلدان الموطونة إلى البلدان المعرضة لخطر دخول فيروس الحمى الصفراء بها.

اللقاح المضاد للحمى الصفراء

اللقاح 17D المضاد للحمى الصفراء هو اللقاح التجاري الوحيد المتوافر ضد هذا الداء. ويرتكز هذا اللقاح على فيروس الحمى الصفراء من النمط البري (ذراري أسيبى Asibi strain) الذي تم عزله في غانا عام 1927، وتم توهينه من خلال سلسلة إمرار، وبصورة أساسية خلال عمليات زرع أنسجة الجنين من الدواجن.

وقد أسفرت العديد من الطفرات في الجينات الفيروسية البنيوية وغير البنيوية إلى الوصول إلى لقاح 17D الموهن بصورة متفاوتة. ويتواجد هذا اللقاح الموهن الحي في نمطين من الذراري الفرعية (17D-204 و 17DD)، تتشارك في 99.9% من التنادد المتتالي. إن النوكليوتيدات المتتالية أظهرت اختلافات بين ذراري الأسيبي Asibi من النمط البري والذراري الفرعية sub-strains الموهنة التي أثرت على 20 حامض أميني. وتشمل العديد من الاستبدالات البروتين الغلافي، أما التغيرات في الأنماط الظاهرية التي تنجم عن هذا فتجعل من الأنماط الفرعية أنماطاً لا يمكن انتقالها عن طريق البعوض.

وتستخدم الذراري الفرعية من النمطين 17D-204 و 17DD في اللقاحات ويستخلصان في العديد من البلدان من أجنة الدجاج. وتشمل عمليات الإنتاج فحص التشغيلات البذرية الأولية والثانوية للأنشطة الموجهة نحو الأحشاء وتلك الموجهة نحو الأعصاب.

ويعطى اللقاح في حقنة واحدة تحت الجلد أو داخل العضل (مقدار كل جرعة 0.5

ميليتر)، إلا أنه يفضل تحت الجلد. ووفقاً لمتطلبات منظمة الصحة العالمية الحالية، فإن لقاح الحمى الصفراء الذي يكون قد حفظ في درجة حرارة تصل إلى 37° مئوية لمدة تصل إلى 14 يوماً، يجب (أ) أن يحتفظ بأقل نسبة من الفعالية أكبر من 1000 MLD₅₀ لكل جرعة، و (ب) يظهر فقداً متوسطاً للعيارات تكون أقل من 10 MLD₅₀ log. وهذه المتطلبات تحتاج إلى مثبتات إضافية مثل الصوربيتول والجيلاتين. أما اللقاح المجفد فيتطلب أسلوباً صحيحاً للتخزين وفق شروط سلسلة التبريد، واللقاحات التي أعيد تنشئتها يجب أن تحفظ في الثلج وتستخدم في غضون ست ساعات.

الفعالية. عثر على المستويات الوقائية من الأضداد المستعدلة (الطور النسبي للاستعداد 0.7 على الأقل) في غضون عشرة أيام في 90% ممن تم تمنيعهم ، وفي غضون 30 يوماً في 99% ممن تم تمنيعهم. وفي الغالبية العظمى من الحالات، وصلت الحماية إلى 30-35 عاماً أو أكثر. ولما كانت لا توجد أية تدخلات بين لقاح الحمى الصفراء وسائر اللقاحات الأخرى، فإن إعطاء اللقاح المضاد للحمى الصفراء

يمكن أن يتزامن مع اللقاحات الأخرى على أن يكون في محقنة مستقلة وفي موضع مختلف للحقن، وهي لقاحات الحصبة، وشلل الأطفال (اللقاح الفموي لشلل الأطفال)، والخنق والتيتانوس والشاهوق، والتهاب الكبد من النمطين ألف وباء، واللقاح الفموي المضاد للكوليرا، ولقاح التيفويد سواء الفموي أو عن طريق الحقن. وفي حال عدم تزامن وقت إعطاء هذه اللقاحات، فإن اللقاحات الحية يجب أن تعطى قبل شهر على الأقل أو بعد شهر من إعطاء لقاح الحمى الصفراء. وتستند هذه التوصية إلى افتراض أن الإنترفيرون المنطلق من الاستجابة للقاح الأول قد يكون له تأثير مثبط مؤقت على سائر لقاحات الفيروسات الحية.

المأمونية. بلغ عدد الجرعات من اللقاح المضاد للحمى الصفراء التي أعطيت على المستوى العالمي حوالي 400 مليون جرعة، وكانت ممتازة في درجة مأمونيتها، على الرغم من حدوث بعض التفاعلات الجموعية مثل الصداع، والألم العضلي، والتوعك، والضعف، والتي حدثت خلال الأيام الأولى بعد التمنيع في 10-30% ممن تلقوا اللقاح. أما التفاعلات الضائرة الوخيمة فهي نادرة للغاية، إلا أنه في حالة

حدوثها فإن الأطفال (التهاب الدماغ) والمسنين (فشل في أكثر من عضو) يكونون

أكثر حساسية من جميع المجموعات السكانية التي تلقت اللقاح. وهناك ثلاثة أنماط

قائمة بذاتها من التفاعلات الضائرة للقاح 17D وقد وصفت كما يلي:

1- تفاعلات فرط التحسس. معدلات التفاعلات الأرجية الوخيمة ولاسيما التفاعلات

التأقية منخفضة جداً. ولما كان اللقاح يتم استخلاصه وإنتاجه من البيض المحتوي

على مضغة أجنة الدجاج فلا ينصح بإعطائه لمن له تاريخ طبي بعدم التحمل

للبيض، أو من لديه تفاعلات أرجية شديدة وقوية لكل المنتجات المرتكزة على

البيض. أما في الأشخاص ممن ليست لديهم أية حساسية للبيض، فمن المعروف أنهم

نادراً جداً ما يحتمل تعرضهم للتفاعلات الأرجية الجموعية. وقد يكمن أحد أسباب

هذه التفاعلات التي تحدث لبعض الحالات في حساسيتها من الجيلاتين الذي يشيع

استخدامه لتثبيت اللقاح.

2- الأمراض الموجهة نحو العصب والمترافقة مع اللقاح. منذ عام 1945 كان

إجمالي الحالات التي ثبت تعرضها، أو احتمال تعرضها، لالتهاب الدماغ بعد تلقيها

اللقاح 26 حالة على الأقل، كان 16 منها لرضع ممن بلغت أعمارهم سبعة أشهر. ومن الحالات الستة والعشرين، شفي 24 منها بدون أية عقابيل. وقد بين فيروس اللقاح الذي أخذ من دماغ إحدى الحالات المتوفاة، وكانت لطفل يبلغ ثلاث سنوات من العمر، حدوث طفرات في الجين المغلف للفيروس، كما أوضحت الدراسات الحيوانية زيادة في الفوعة العصبية. ومن غير المعروف ما إذا كانت الحالات الأخرى بسبب طفرات مشابهة لذراري اللقاح. أما حالة الوفاة الأخرى فكانت لمريض بالغ مصاب بعدوى فيروس العوز المناعي البشري ولديه كبت مناعي.

3- الأمراض الموجهة للأحشاء والمتراكفة مع اللقاح. فيما بين عامي 1996 و2001، حدثت سبع حالات من الحمى الصفراء بالترافق مع مرض موجه للأحشاء (شملت ست وفيات)، (حالة واحدة) في استراليا، و(حالتان) في البرازيل، و (4 حالات) في الولايات المتحدة. ثم حدثت 11 حالة إضافية مشتبه فيها أو محتملة (شملت حالتين وفاة) تم التبليغ عنها من عدة بلدان. وخلال الأعوام من 1996-2001، أعطيت حوالي 150 مليون جرعة من اللقاح على المستوى العالمي، 54

مليون جرعة منها كانت في البرازيل، حيث حدثت حالتان تم التعرف عليهما مترافقتين مع الأمراض الموجهة للأحشاء. وبعد إجراء تقصي دقيق للحالات السبع الأولى التي أبلغ عنها، أسفرت النتيجة عن وجود استجابة لانمطية للمضيف كانت وراء التفاعلات الوخيمة التي حدثت ولم يكن السبب عدم الاستقرار الجينومي للقاح الفيروس الموهن. ويبدو أن خطر لقاح الحمى الصفراء المترافق مع الأمراض الموجهة نحو الأحشاء هو خطر محدود في التمنيع الأول ضد الحمى الصفراء. إن المعدلات المتكررة من مثل هذه التفاعلات تظل غير مؤكدة، على الرغم من أن التقديرات التي ارتكزت على التجربة البرازيلية أوضحت خطراً تصل نسبته إلى واحد في كل 10 ملايين جرعة (ومنها التمنيع الروتيني للأطفال). أما تقديرات عوامل الخطر المقارنة لها في الولايات المتحدة (وأساساً حماية المسافرين البالغين)، فكانت نسبتها 1 في كل 200 ألف - 300 ألف جرعة، و 1 في كل 40 ألف - 50 ألف جرعة للقاحات المعطاة لمن تعدوا الستين من العمر.

دواعي استعمال لقاح الحمى الصفراء

جميع من بلغت أعمارهم تسعة أشهر أو أكبر ويعيشون في مناطق معرضة للخطر يجب أن يتلقوا اللقاح المضاد للحمى الصفراء. ويجب إعطاء الأولوية القصوى للأشخاص الأكثر تعرضاً للإصابة، مثل العاملين في الغابات وفي المناطق الزراعية، والذين يعيشون في قرى ومدن صغيرة لها تاريخ سابق من انتشار الفاشيات بها. كما يجب تمنيع القادمين من مناطق غير موطونة بالمرض ومهاجرين إلى مناطق معرضة لخطر الإصابة، باللقاح المضاد للحمى الصفراء. وخلال فاشيات الحمى الصفراء، يجب تنظيم حملة تمنيعية واسعة النطاق للمجاميع في مرحلة مبكرة قدر المستطاع، وفقاً للأولويات المحددة محلياً. ويجب تمنيع المسافرين قبل عشرة أيام على الأقل من وصولهم إلى المنطقة المعرضة لمخاطر الإصابة.

دواعي عدم استعمال اللقاح المضاد للحمى الصفراء

لا يجوز إعطاء اللقاح للأطفال الأقل من ستة أشهر كما لا يوصى بإعطائه لمن

تتراوح أعمارهم بين ستة وثمانية أشهر، إلا أثناء الوبائيات عندما ترتفع نسبة خطر انتقال فيروس الحمى الصفراء. كما لا يوصى به لمن لديهم حساسية شديدة للبيض أو لمن لديهم كبت مناعي شديد. وبصورة نظرية، فإن اللقاح 17D لا يوصى به أثناء الحمل. ويمكن تلقيح الحوامل باللقاح أثناء تفشي الوباء عندما يكون خطر انتقال فيروس الحمى الصفراء مرتفعاً.

موقف منظمة الصحة العالمية العام من اللقاحات الجديدة

ينبغي أن تتوفر المتطلبات التالية في اللقاحات المعدة للاستخدام في مجال الصحة العمومية على نطاق واسع:

- المطابقة لشروط الجودة الواردة في بيان وثيقة البرنامج العالمي للقاحات والتمنيع المعنية بجودة اللقاحات؛
- ثبوت مأمونيتها وأثرها الملموس في مكافحة المرض الفعلي في جميع الفئات السكانية المستهدفة؛
- سهولة تكيفها مع جداول وتوقيت البرامج الوطنية لتمنيع الأطفال وذلك في حال

تخصيصها للرضع أو صغار الأطفال؛

- عدم تداخلها بشكل ملموس مع الاستجابة المناعية لسائر اللقاحات التي تعطي

بالتزامن معها؛

- تلافي أوجه القصور التقنية الشائعة في تركيبها، مثل التبريد والقدرة على

التخزين؛

- تسعيرها بما يناسب مختلف الأسواق.

موقف منظمة الصحة العالمية من اللقاح المضاد للحمى الصفراء

في عام 1988، قام صندوق الطفولة التابع للأمم المتحدة والمشارك مع المجموعة

التقنية لمنظمة الصحة العالمية حول التمنيع في أفريقيا، بالتوصية بأن البلدان

المعرضة لخطر الإصابة بالحمى الصفراء عليها إدخال لقاح 17D في برامجها

الوطنية للتمنيع. ومما يدعو للأسف، إنه في أغلب البلدان الأفريقية المعرضة

للخطر، مازالت التغطية باللقاح المضاد للحمى الصفراء منخفضة. أما في بلدان

أمريكا الجنوبية المعرضة للخطر، فقد استخدم اللقاح المضاد للحمى الصفراء لعقود

مضت، على الرغم من تباين التغطية الوطنية واستراتيجيات التمنيع. وقد بلغت معدلات التغطية أكثر من 70% في المناطق التي يتوطنها مرض الحمى الصفراء بين الحيوانات في البرازيل وبوليفيا بينما وصلت نسبة التغطية 30% في بعض المناطق الأخرى الموطونة.

وهناك ارتفاع خطير حدث مؤخراً في وقوعات الحمى الصفراء في كل من أفريقيا ومناطق بأمريكا اللاتينية حيث كان المرض تحت السيطرة لعدة قرون، ولاسيما بعد أن أصبحت أدوات الوقاية من فاشيات الحمى الصفراء معروفة جيداً، ومأمونة، وفعاليتها مثبتة ومؤكدة. وعند الترويج لتعزيز الاستخدام المتزايد للقاح المضاد للحمى الصفراء في المناطق المعرضة لخطر الإصابة بها، يجب التركيز على المأمونية العالية للقاح 17D وشدة فعاليته، إلى جانب المدة الزمنية الطويلة التي يكفلها من الحماية والمردود منه لقاء التكاليف. وعلى الرغم من هذا، فإن التقارير الحديثة حول الآثار الضائرة الشديدة، والتي نادراً ما تحدث، تشير إلى أهمية التردد الدقيق للفترة التي تلي التصريح باستخدامه، حتى بالنسبة للقاحات التي أثبتت

نجاحاتها. إن إجراء الترصد لمثل هذه الأحداث والتحليل الدقيق لجزيئات ذراري

لقاح 17D المعزول من الحالات المحتملة الجديدة، وكذلك من تشغيلات اللقاح

الحالية، قد يساهم في تفهم العوامل الممرضة والآليات المسببة لها.

وفي البلدان المعرضة لخطر الإصابة بالحمى الصفراء، يوصى باستخدام لقاح

الحمى الصفراء للأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 9-12 شهراً على الأقل. كما

يوصى أيضاً باستخدام التمنيع الوقائي للأطفال الأكبر عمراً وبالغين في المناطق

المعرضة لخطر الإصابة بالحمى الصفراء. هذا إضافة إلى أنه يوصى باستخدام

اللقاح للمسافرين الذين تزيد أعمارهم عن تسعة أشهر والمنتظر أن يسافروا إلى

المناطق المعرضة لخطر الإصابة بالحمى الصفراء. أما دواعي عدم استخدام اللقاح

المضاد للحمى الصفراء فتشمل الأعمار الأقل من ستة أشهر، وفرط التحسس الشديد

لمستضدات البيض والعوز المناعي الوخيم. ولما كان من السهولة نسبياً تجنب

التمنيع في الفئتين الأوليين، إلا أن المانع الرئيسي للتمنيع في حالات الحمل والعوز

المناعي الوخيم يسبب مشكلات عملية كبيرة. ولحسن الحظ، فإن الحالات القليلة التي

تم نشرها عن العدوى الخلقية التي سببها اللقاح 17D لم تترافق بأية تشوهات جنينية. وبالمثل، فوفقاً لدراسة صغيرة أجريت، لم تحدث أية آثار ضائرة في الأطفال المصابين بعدوى فيروس العوز المناعي البشري وعد خلايا CD4+ لديهم منخفضاً والذين تم تمنيعهم باللقاح. وهذه الملاحظات على درجة من الأهمية نظراً لاحتمال تمنيع عدد كبير من الحوامل والأفراد الإيجابيين لفيروس العوز المناعي البشري، بصورة غير مقصودة، أثناء أنشطة التمنيع على نطاق واسع في البلدان المعرضة لخطر الإصابة بالحمى الصفراء.

أما بالنسبة للمسافرين الدوليين حيث تتوفر المختبرات وغيرها من الموارد، فيمكن إعطاء اللقاح المضاد للحمى الصفراء للأشخاص المصابين بالعدوى عديمة الأعراض لفيروس العوز المناعي البشري الذي يصل فيها معدل عد CD4+ إلى أكثر من 200 خلية/في كل ميليمتر مكعب، الذين يتعين تلقيحهم بسبب حتمية سفرهم. أما بالنسبة لمن يتناولون جرعات كبيرة من الكورتيكوستيرويدات أو الأدوية المضادة للأورام فيجب الحصول على تقييم من أحد الإخصائيين قبل تلقيحهم اللقاح

المضاد للحمى الصفراء. وإذا أمكن، يجب إجراء الفحوصات من أجل ضمان وصول الأضداد المستعدلة إلى المستويات التي تكفل الوقاية حيث يشيع فشل التمنيع الأولي للأفراد ذوي الكبت المناعي.

ووفقاً للنظم الدولية الصحية والشهادة الدولية لمنظمة الصحة العالمية للتلقيح، فإن الأمر يحتاج إلى إعطاء جرعة معززة من لقاح الحمى الصفراء كل عشر سنوات. وفي معظم الحالات فإن المدة الزمنية للوقاية بعد الجرعة الأولى من لقاح الحمى الصفراء تصل إلى 30-35 عاماً على الأقل، وقد تصل إلى نهاية العمر. ولهذا، فقد اقترح أن يكتفى بجرعة واحدة من اللقاح المضاد للحمى الصفراء. وقد قامت منظمة الصحة العالمية بغرض توضيح هذا الأمر، بتنظيم حلقة استشارية في آذار/مارس 2003 مع مجموعة من الخبراء في مجال الحمى الصفراء. قامت هذه المجموعة باستعراض ما كتب حول هذا الموضوع إضافة إلى ما توافر من معطيات، وخلصت إلى أنه في الوقت الحالي، فإن المناعة الوقائية التي تصل إلى أكثر من عشر سنوات غير كافية بما يبرر أي تغيير في السياسة القائمة والخاصة بتلقيح المسافرين الدوليين

باللقاح المضاد للحمى الصفراء. على أن موارد التمنيع في البلدان المعرضة لخطر الإصابة بهذا المرض، يجب أن يتم توجيهها إلى تأمين تغطية جيدة من اللقاح الأولي وليس توفيرها للجرعات المعززة. أما بالنسبة للسفر الدولي، فإن تلقينات الحمى الصفراء التي تتم في أماكن التمنيع المصرح بها على المستوى الوطني والتي تستخدم فيها اللقاحات التي تثبت جودتها قبل استخدامها، هي فقط التي يمكن أن تحصل على الشهادة العالمية للتلقيح. وفي كل عام، يسافر تسعة ملايين مسافر من المناطق غير المعرضة لخطر الإصابة بالحمى الصفراء إلى البلدان المعرضة لهذا الخطر في أفريقيا وأمريكا الجنوبية، ومن هؤلاء ثلاثة ملايين على الأقل قد يذهبون في زيارات إلى الأقاليم التي يتواصل فيها سريان الحمى الصفراء. وتشير التقديرات الصادرة عن الولايات المتحدة إلى أن نسبة من تلقوا لقاح الحمى الصفراء من هؤلاء تراوحت بين 10-30%. ومن جهة أخرى، فإن عدد الحالات الوافدة إلى الأقاليم غير الموطونة منخفض بصورة كبيرة، وقد يشير هذا إلى أن نسبة من تلقوا التمنيع هي نسبة أعلى بين من يقومون بزيارة المناطق الأكثر تعرضاً للإصابة بالحمى

الصفراء. ونظراً للندرة الشديدة، وأيضاً احتمال حدوث آثار ضائرة خطيرة، فإن اللقاح المضاد للحمى الصفراء الذي يعطي للمسافرين يجب أن تراعى فيه دواعي الاستعمال بصورة دقيقة، ولا سيما في المسنين. ومن شأن القيود التي تقصر التمتع المضاد للحمى الصفراء على المراكز المصرح بها أن تعزز من الاستخدام الصحيح للقاح الحمى الصفراء.

وفي فاشية حدثت في غينيا عام 2000، وضح النقص الدولي الشديد في اللقاح. وقد وافقت المنظمات الدولية المعنية على أنه يجب بناء مخزون من لقاح الحمى الصفراء للطوارئ يتم الاحتفاظ به للاستجابة لأية فاشية قد تحدث في أفريقيا وأمريكا الجنوبية. وفي الوقت الحالي هناك مخزون يبلغ ستة ملايين جرعة لهذا الغرض. ويجب استنباط آليات لتقديم حوافز لمصنعي لقاح الحمى الصفراء من أجل المحافظة على قدراتهم الإنتاجية وزيادتها لضمان سرعة الإمداد بالكميات الكافية في حالة حدوث فاشية كبيرة للحمى الصفراء.

إن تخزين كميات كبيرة من اللقاح للاستخدام في حالات الطوارئ هو أمر حيوي إلا

أنه لا يحل المشكلة الأساسية. فحتى يتسنى تجنب الفاشيات الوبيلة للحمى الصفراء في المستقبل، يجب إدخال لقاح الحمى الصفراء في البرامج العاملة لتلقيح الأطفال. وفوق ذلك، يجب أن يترافق تلقيح الأطفال مع الحملات الوقائية للتلقيح من الحمى الصفراء في المناطق المعرضة لخطر الإصابة بهذا المرض، كما يجب أن تزيد جهود مكافحة الزاعجة المصرية في جهود مكافحة في المناطق الحضرية. كما يوصي بقوة بتلقيح الأفراد المنتمين إلى المجموعات المعرضة بصورة مرتفعة للإصابة بالحمى الصفراء في المناطق التي يسود فيها انتقال الحمى الصفراء من النمط الحرجي بصورة كبيرة.

وفي معظم البلدان، تحدث الحمى الصفراء في الأقاليم النائية حيث يكون تواجد الموارد البشرية والتقنية محدوداً. ولهذا، كانت تقديرات التقارير السنوية تقلل من حجم عبء المرض بصورة كبيرة. أما منظمة الصحة العالمية فتدرك الحاجة الملحة لإجراء ترصد محسن للبلدان المعرضة للإصابة بالحمى الصفراء. ومن ناحية التظاهرات الإكلينيكية فإن الحالات الفردية للحمى الصفراء لا يمكن بسهولة تقريبها

عن سائر أنواع الحمى النزفية أو الأمراض من أمثال حمى الملاريا، أو الأنفلونزا، أو حمى التيفويد، وكلها تحدث في البلدان المعرضة لخطر الإصابة بالحمى الصفراء. لذا كانت هناك حاجة كبيرة للتأكيد المختبري السريع لتشخيص الحالات الإكلينيكية المشتبه فيها. وتوصي منظمة الصحة العالمية بالتوسع في استخدام طريقة ورق الترشيح في جمع الدم حيث أنه يزيد من مأمونية العملية ويسهل كلاً من جمع ونقل العينات. إن الدم المتجفف على ورق الترشيح يتيح فحص التفاعل السلسلي للبوليميراز PCR والبحث عن الغلوبولين المناعي من النمط IgM الخاص بفيروس الحمى الصفراء.