



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأطفال

نتائج معالجة التهاب الكبد C عند الأطفال الذين تلقوا معالجة كيميائية لخبثاة والذين تزيد أعمارهم عن 11 عام

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا:

د. مايا بشار محمد

بإشراف:

أ. د. عصام أنجق

أستاذ في قسم طب الأطفال-كلية الطب البشري-جامعة دمشق

2026 م

شكر وتقدير

لا يسعني في نهاية هذه المرحلة الدراسية إلا أن أتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى أساتذتي ومعلمي وإلى كل من ساندني وكان عوناً لي في مسيرتي العلمية على مدى سنوات دراستي. تلك القامات العلمية الجلية الذين كان لملاحظاتهم وتوجيهاتهم خلال فترة الإقامة الفضل الكبير في السعي الدائم للتطور والمثابرة والمضي قدماً نحو الأفضل جزاهم الله عنا كل الخير ... أساتذتي الكرام جميعاً ...

وأخص بالذكر:

الأستاذ الدكتور عطاء أنجق

الذي تكرم مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة وأعانني على إتمامها، والذي كان داعماً وراعياً لنا في طريقنا العلمي والعملية. لك منا أسمى آيات الشكر والتقدير والامتنان. كما وأتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى جميع الأخصائيين في قسم طب الأطفال وإلى زملائي المقيمين.

إهداء

إلى أول حكاية حب عرفها قلبي، وأول يد امتدت لترشدني إلى طريق العلم والنجاح، إلى من
كانا الدعاء في الشدة، والفرح في النجاح، والسند في كل خطوة من خطوات حياتي. مهما كتبت
من كلمات فلن توفيكما حقكما، فلكما مني كل الحب والامتنان

أبي وأمي...

إلى إخوتي أنتم الأمان الذي ألوذ به، والفرح الذي يرافق أيامي، والقوة التي أستمّد
منها العزم كلما تعبت. شكراً لأنكم كنتم دائماً بقربي

مجد، ريم، محمد ...

إلى رفيقة الدرب الجميل، الذي جعلت رحلة العلم أكثر إشراقاً، وتركت في ذاكرتي
أجمل المواقف وأصدق المشاعر

هدى، خزامى، ورود ..

إلى من شاركني الحلم قبل أن يصبح حقيقة، وآمن بقدرتي حين أرهقتني الطريق،
وساندني بصبره ومحبه ودعّمه في كل مرحلة من هذه الرحلة. لك من هذا الإنجاز
نصيب كبير، ولك من القلب أصدق مشاعر التقدير والمحبة

زوجي الغالي محسن....

وإليكم أصدقائي جميعاً

أهدي هذا الكتاب، ثمرة سنواتٍ من الجهد والتعلم، وقطعةً من القلب كُتبت بمحبتكم،
ونمت بدعواتكم، واكتملت بفضل الله تعالى ثم بوجودكم في حياتي.

فهرس المحتويات

	الملخص باللغة العربية
1-4	الجزء التمهيدي
	.المشكلة العلمية لمشروع البحث
	.هدف مشروع البحث
	.تصميم البحث وطرائقه
	.مكان وزمان البحث
	.الدراسات المرجعية وخلصتها
	.الاعتبارات الأخلاقية
	الباب الأول - الدراسة النظرية
6	القسم التمهيدي Preliminary Section
11	الفصل الأول: التهاب الكبد الفيروسي C: الوبائيات والإمراضيات
19	الفصل الثاني: علاج التهاب الكبد C من الإنترفيرون إلى مضادات الفيروسات المباشرة (DAAs)
31	الفصل الثالث: تقاطع التهاب الكبد C والأورام الخبيثة لدى الأطفال
36	الفصل الرابع: نتائج علاج التهاب الكبد C بمضادات الفيروسات المباشرة لدى الأطفال المصابين بالخبثات
	الباب الثاني - الدراسة العملية

43	الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه
45	الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث
46	الفصل الثالث: الاستبيان
47	الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية
62	الفصل الخامس: المناقشة وتحليل النتائج
64	الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية
68	الاستنتاجات والتوصيات
69	الملخص ABSTRACT باللغة الانكليزية
الباب الثالث - المراجع	

جدول الأشكال والمخططات والجدول

الصفحة	الأشكال
18	الشكل 1: مخطط العدوى المزمنة لالتهاب الكبد C
19	الشكل 2: خط زمني لأهم التطورات في علاج التهاب الكبد
24	الشكل 3: آلية عمل مضادات الفيروسات المباشرة (DAAs)
32	الشكل 4: التحدي المزدوج: تقاطع التأثيرات السلبية بين السرطان والعلاج الكيميائي والتهاب الكبد C
الصفحة	المخططات

47	المخطط (1): توزيع الحالات حسب الجنس
48	المخطط (2): توزيع الحالات حسب الفئة العمرية
49	المخطط (3): التوزيع حسب وزن المرضى
50	المخطط (4): توزيع الحالات حسب نوع الورم الخبيث
51	المخطط (5): التوزيع حسب الحمل الأولي للفيروس وفق PCR
52	المخطط (6): توزيع الحالات حسب النمط الجيني للفيروس
53	المخطط (7): توزيع الحالات حسب الموجودات الشعاعية
54	المخطط (8): التوزيع حسب الحمل النهائي للفيروس وفق PCR
55	المخطط (9): توزيع الحالات حسب النتيجة النهائية للعلاج
56	المخطط (10): علاقة الاستجابة للعلاج بجنس المريض
57	المخطط (11): علاقة الاستجابة للعلاج بعمر المريض
58	المخطط (12): علاقة الاستجابة للعلاج بوزن المريض
59	المخطط (13): علاقة الاستجابة للعلاج بنوع الورم الخبيث المرافق
60	المخطط (14): علاقة الاستجابة للعلاج بالحمل الأولي للفيروس
61	المخطط (15): علاقة الاستجابة للعلاج بوظائف الكبد
الصفحة	الجدول
النظري	
7	جدول 1: جدول المصطلحات الرئيسية
14	جدول 2: مقارنة بين طرق انتقال الفيروس وأهميتها لدى الأطفال المصابين بالسرطان

21	جدول 3: مقارنة جوهريّة بين حقبة الأنترفيرون وحقبة مضادات الفيروسات المباشرة (DAAs)
25	جدول 4: أنظمة مضادات الفيروسات المباشرة (DAAs) الرئيسية المعتمدة للمراهقين (12 عامًا فأكثر)
27	جدول 5: التسلسل الزمني للأحداث الصحية المرتبطة بعلاج فيروس التهاب الكبد C
28	جدول 6: جدول شامل للشخصيات العلمية والمساهمين في الأبحاث والتوصيات
39	جدول 7: تحليل مقارن للنتائج الرئيسية من الدراسات السريرية حول استخدام سوفوسبوفير/ليديباسفير لدى الأطفال المصابين بالسرطان
العملي	
47	الجدول (1): توزيع الحالات حسب الجنس
48	الجدول (2): توزيع الحالات حسب الفئة العمرية
49	الجدول (3): التوزيع حسب وزن المرضى
50	الجدول (4): توزيع الحالات حسب نوع الورم الخبيث
51	الجدول (5): التوزيع حسب الحمل الأولي للفيروس وفق PCR
51	الجدول (6): توزيع الحالات حسب النمط الجيني للفيروس
52	الجدول (7): القيم المخبرية لدى المرضى
53	الجدول (8): توزيع الحالات حسب الموجودات الشعاعية
53	الجدول (9): التوزيع حسب الحمل النهائي للفيروس وفق PCR
54	الجدول (10): توزيع الحالات حسب النتيجة النهائية للعلاج

55	الجدول (11): علاقة الاستجابة للعلاج بجنس المريض
56	الجدول (12): علاقة الاستجابة للعلاج بعمر المريض
57	الجدول (13): علاقة الاستجابة للعلاج بوزن المريض
58	الجدول (14): علاقة الاستجابة للعلاج بنوع الورم الخبيث المرافق
59	الجدول (15): علاقة الاستجابة للعلاج بالحمل الأولي للفيروس
60	الجدول (16): علاقة الاستجابة للعلاج بوظائف الكبد
65	الجدول (17): المقارنة حسب عدد حالات الدراسة
65	الجدول (18): المقارنة حسب العمر والجنس
66	الجدول (19): المقارنة حسب الخبثاة المرافقة
66	الجدول (20): المقارنة حسب النمط الجيني للفيروس
67	الجدول (21): المقارنة حسب نتيجة العلاج

الملخص

مقدمة:

ترتبط عدوى التهاب الكبد C المزمن مع سرطان الخلية الكبدية واللمفوما اللاهودجكنية NHL ويكون التعامل أكثر صعوبة مع مرضى الخبثاثة الدموية مقارنة بالمرضى غير المصابين بالسرطان وذلك بسبب زيادة معدل التليف الكبدي، وزيادة نسبة الإصابة بالفيروسات والجراثيم الانتهازية، وإنذار العلاج على المدى الطويل المحتفظ به، كما الاستبعاد من بعض العلاجات الفيروسية والكيميائية أيضاً.

ونظراً لاستقلاب العديد من أدوية العلاج الكيميائي في الكبد والتي قد تكون سامة له بشكل مباشر بالإضافة إلى أنه قد يتطور أثناء العلاج الكيميائي إصابة كبدية، هذا ما يؤدي إلى نتائج سريرية سيئة للمريض.

هدف البحث:

دراسة نسبة شيوع الإصابة بالتهاب الكبد C عند مرضى السرطان في بلادنا، وتحري نتائج معالجة التهاب الكبد C بالدواء (Ledipasvir-Sofosbuvir) عند مرضى السرطان والذين تزيد أعمارهم عن 11 عام، إضافة إلى الوقاية من الوصول إلى مرحلة التليف الكبدي وتحسين وظائف الكبد ومنع ترقى مرحلة المرض مع تحسين البقيا، ومراقبة الأعراض الجانبية في حال حدوثها.

أهمية البحث:

تكمّن أهمية البحث في تطبيق دواء (Ledipasvir-Sofosbuvir) على الأطفال المصابين بخبثاثة وتزيد أعمارهم عن 11 عام، وبسبب ازدياد انتشار التهاب الكبد C عند الأطفال المصابين بالسرطان نتيجة لنقل الدم المتكرر وازدياد تكلفة العلاج نسبياً عند هؤلاء المرضى ولكي نحسن نوعية الحياة ونسبة البقيا لديهم مع تحسين الاستجابة والإنذار لاحقاً في حال تقرر زرع النقي، علينا معرفة ماهي العوامل المساهمة في استجابة وعدم استجابة مرضى السرطان لمعالجة التهاب الكبد C وذلك حسب مرحلة المرض وتأثير العلاج الكيميائي على الكبد.

طريقة البحث:

تم جمع بيانات المرضى من خلال املاء استمارة خاصة تضمنت العديد من المعطيات، وتم تحري النتائج لديهم.

النتائج:

- ✓ حدثت الاستجابة للعلاج في معظم حالات التهاب الكبد C وذلك بنسبة 75.4% (وحدث النكس اللاحق في 6 حالات منها بنسبة 13.9%)، مقابل غياب الاستجابة لدى 24.6% من الحالات.
- ✓ كان متوسط الحمل الأولي للفيروس في المرضى الذين استجابوا للعلاج أخفض بشكل واضح مقارنة مع المرضى غير المستجيبين على العلاج، مع وجود فارق إحصائي هام.
- ✓ كان متوسط تحليل وظيفة الكبد SGPT قبل العلاج لدى المرضى الذين استجابوا للعلاج أخفض بشكل واضح مقارنة مع المرضى غير المستجيبين على العلاج، مع وجود فارق إحصائي هام.

الخاتمة:

عموماً، يُحقق العلاج باستخدام (Ledipasvir-Sofosbuvir) نتائج جيدة في تدبير التهاب الكبد C عند الأطفال المصابين بالخبثات، مع تعلق النتائج بمقدار الحمل الأولي للفيروس إضافة لمستوى وظائف الكبد.

الكلمات المفتاحية: معالجة، التهاب الكبد C، ريبافيرين، خبثاة، (Ledipasvir-Sofosbuvir).

التمهيد

المشكلة العلمية لمشروع البحث:

يعتبر التهاب الكبد C مرض شائع عند مرضى السرطان حيث زاد انتشار التهاب الكبد المزمن C مع نتائج علاجية غير مرضية عند بعض المرضى ومن المشاكل الرئيسية التي يجب مراعاتها عند علاج مرضى السرطان المصابين بالتهاب الكبد C هي مدى تأثير الأدوية المستخدمة في علاج السرطان على النتائج السريرية لهؤلاء المرضى بالإضافة الى عدم ظهور أعراض سريرية نوعية لدى المريض المصاب بالسرطان والتي توجه لإصابة حديثة بالتهاب الكبد C، وعلى الرغم من وجود علاج نوعي لهذا المرض لكن تبقى هناك عدم استجابة لبعض المرضى عليه.

تساؤلات البحث:

- دراسة نسبة شيوع التهاب الكبد C عند مرضى السرطان؟
- ماهي نتائج معالجة التهاب الكبد C عند أطفال السرطان؟

هدف مشروع البحث:

- نتائج معالجة التهاب الكبد C بالدواء (Ledipasvir-Sofosbuvir) عند مرضى السرطان والذين تزيد أعمارهم عن 11 عام.
- الوقاية من الوصول إلى مرحلة التليف الكبدي وتحسين وظائف الكبد ومنع ترقى مرحلة المرض مع تحسين البقيا.
- مراقبة الأعراض الجانبية في حال حدوثها.

مبررات البحث:

- من المتوقع أن يساهم هذا البحث في إمكانية معرفة أسباب التهاب الكبد C وتحديد نسبة انتشاره عند مرضى السرطان مع تقييم فعالية العلاج بدواء (Ledipasvir-Sofosbuvir) عند الأطفال الخاضعين لمعالجة كيميائية وأعمارهم فوق ال 11 عام، كما تحديد عوامل الخطورة وعلاقتها بالإنذار وذلك لمعالجة الاختلاطات وتقليل المراضة والوفيات وتحسين نوعية الحياة.

محدوديات البحث:

- عدم ظهور أعراض نوعية عند المريض.
- التكلفة المادية العالية لتحليل (PCR (HCV.
- عدم تعاون الأهل في استكمال العلاج.
- التكلفة المادية العالية لمعرفة النمط الجيني لفيروس التهاب الكبد C (Genotype) قبل البدء بالعلاج حيث يفيد في تحديد وبائيات المرض وإنذاره ومدى الاستجابة على العلاج وتحديد فترة العلاج إذ وجد أن النمط الجيني الثاني والثالث أفضل استجابة للعلاج من النمط الأول والرابع.

تصميم البحث وطرائقه:

تصميم الدراسة:

دراسة وصفية حشدية ثنائية الاتجاه.

طريقة البحث:

تم إجراء دراسة وصفية حشدية ثنائية الاتجاه تضمنت جميع الأطفال المقبولين في شعبة أمراض الدم والأطفال المراجعين للعيادات المصابين بالسرطان والتهاب الكبد المزمن C في الفترة الزمنية بين عامي ما بين (01/01/2021) حتى (01/12/2023) حيث تم جمع بيانات المرضى من خلال املاء استمارة خاصة تضمنت العديد من المعطيات، وتم تحري النتائج لديهم.

معايير القبول والاستبعاد من الدراسة:

شملت معايير القبول:

- جميع الأطفال المصابين بالسرطان مع التهاب كبد C وتم قبولهم في شعبة أمراض الدم والمراجعين لعيادة أمراض الدم في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق مع مراعاة العمر فوق ال 11 عام والوزن فوق ال 35 كغ.

وشملت معايير الاستبعاد:

الذين لا يحققون معايير القبول في الدراسة وتتضمن:

- عدم تحقيق الوزن والعمر المناسبين للدراسة المذكورة سابقاً.
- وجود مضاد استطباق لتطبيق (Ledipasvir-Sofosbuvir) كوجود مرض قلبي أو كلوي مرافق.

جمهرة الدراسة:

جميع الأطفال المقبولين في شعبة أمراض الدم والمراجعين لعيادة أمراض الدم في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة الزمنية ما بين (01/01/2021) حتى (01/12/2023).

عينة الدراسة:

جميع الأطفال فوق ال 11 عام المصابين بالسرطان، المقبولين في شعبة الدم والمراجعين للعيادات في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

مكان وزمان الدراسة:

- المكان: شعبة أمراض الدم والمراجعين لقسم عيادة أمراض الدم في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.
- الزمان: في الفترة الزمنية الواقعة ما بين (01/01/2021) حتى (01/12/2023).

الموارد المتاحة:

من موارد مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

الدراسات المرجعية وخلاصتها:

تمت العودة إلى عدة مراجع ومواقع بحثية للحصول على معلومات ومقالات حول معالجة التهاب الكبد C عند الأطفال المصابين بالسرطان وكيفية التعامل مع الأعراض وتصنيف المرضى إلى مجموعات خطورة حيث تم في هذا البحث الحديث عن المشكلة مترافقة بعوامل الخطورة لترقي المرض.

أظهرت دراسات سابقة لانتشار عدوى فيروس التهاب الكبد الفيروسي C أنه حتى الشافين من السرطان قد يصابون بمرض التهاب الكبد C أكثر شدةً (مرتبط بمرض في الكبد) بسبب التأثيرات الإضافية الناتجة عن العلاج الكيميائي وهي سامة ومثبطة للمناعة، ووجدت الدراسات انتشاراً أعلى بنحو 10 أضعاف لعدوى فيروس HCV بين الناجين من سرطان الأطفال الذين تم اختبارهم في ستوكهولم مقارنةً بالانتشار الوطني البالغ 0.5% وتم اختبار (HCV) PCR لعدد قليل فقط من هذه المجموعة المعرضة للخطر وقد تطور علاج التهاب الكبد المزمن C بشكل سريع على مدار الخمس سنوات الأخيرة عند المرضى المصابين بأورام خبيثة في الدم بالاعتماد على مضادات الفيروسات الآمنة والفعالة التي اعتمدت كمعيار للعلاج. وفي السويد كان نقل الدم مصدراً شائعاً للعدوى وخلال منتصف الثمانينيات من القرن الماضي اشتمل الفحص على ما يسمى بعلامات بديلة لالتهاب الكبد الفيروسي المنقول بالدم وكذلك فيروس نقص المناعة البشرية HIV التي قد تستبعد بعض وليس كل المتبرعين بالدم الحاملين لـ (HCV) PCR الايجابي.

الدراسة الإحصائية:

تم عرض البيانات باستخدام الصور والجداول والمخططات البيانية وإجراء دراسة إحصائية باستخدام برنامج SPSS من خلال اعتماد المخطط المنسج ليمثل المتغيرات الكمية في الدراسة، أما باقي المتغيرات والتي هي متغيرات كمية فتتمثل من خلال جداول التكرار وبإجراء اختبار كاي مربع (test square-chi) و test-t إيجاد قيمة (P-value).

الاعتبارات الأخلاقية:

- لا يوجد مخاطر على المرضى كما تم أخذ موافقة إدارة مستشفى الأطفال وإخبار ذوي الأطفال بهدف الدراسة وأخذ الموافقة المكتوبة على مشاركتهم بالدراسة.

الباب الأول: القسم

النظرية

القسم التمهيدي

Preliminary Section

• تمهيد: المصطلحات الرئيسية Introduction: Key Terms

لفهم الأبعاد المختلفة للموضوع الذي تتناوله هذه الرسالة، لا بد من توضيح المفاهيم والمصطلحات الأساسية.

تتمحور الدراسة حول فيروس التهاب الكبد C (HCV)، وهو فيروس ينتقل عبر الدم ويسبب التهاباً كبدياً قد يتطور إلى عدوى مزمنة. يتم تصنيف هذا الفيروس إلى عدة سلالات جينية تُعرف بالنمط الجيني (Genotype)، والتي كانت فيما مضى تؤثر على استراتيجية العلاج. إن ترك العدوى المزمنة دون علاج يؤدي إلى مضاعفات خطيرة مثل: تشمع الكبد (Cirrhosis)، وهو مرحلة متقدمة من تليف الكبد وقصوره، سرطان الخلايا الكبدية (HCC) وتليف الكبد غير المعاوز (Decompensated Fibrosis)، وهي مرحلة متقدمة أيضاً يفشل فيها الكبد عن أداء وظائفه مما يستدعي ذلك لزراعة الكبد وهو الأخطر.

لتشخيص العدوى ومتابعتها، يُستخدم فحص قياس كمية الحمض النووي الريبوزي لـ HCV RNA (HCV Quantification) الذي يحدد الحمل الفيروسي في الدم. كما تُستخدم مؤشرات غير باضعة مثل مؤشر نسبة AST إلى الصفائح الدموية (APRI) لتقييم مدى إصابة الكبد (درجة التليف).

سابقاً، كانت العلاجات تعتمد على الإنترفيرون (Interferon)، وهو بروتين محفز للمناعة، بالإضافة إلى دواء الريبافيرين (Ribavirin) إلا أنها اتسمت بآثار جانبية شديدة، أبرزها تثبيط نقي العظم (Myelosuppression) والسمية الكبدية (Hepatotoxicity)، مما حدّ من استخدامها، خاصة لدى مرضى السرطان.

وقد تغيرت الطرق العلاجية جذرياً مع ظهور مضادات الفيروسات ذات المفعول المباشر (Direct-Acting Antivirals, DAAs)، وهي فئة متطورة من الأدوية التي تستهدف بروتينات الفيروس مباشرة وتوقف تكاثره. وقد وصلت هذه الطرق إلى ذروتها مع تطوير علاجات شاملة للأنماط الجينية (Pangenotypic)، الفعالة ضد جميع سلالات الفيروس. يتمثل الهدف النهائي لهذه العلاجات في تحقيق الاستجابة الفيروسية المستدامة (Sustained Virological Response, SVR)، والتي تُعرّف بعدم وجود الفيروس في الدم بعد 12 أسبوعاً من انتهاء العلاج، وتعتبر بمثابة شفاء تام من المرض.

في سياق طب الأطفال، تُعتبر الجمعية الأوروبية لأمراض الجهاز الهضمي والكبد والتغذية لدى الأطفال (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) المرجعية

الرئيسية التي تضع الإرشادات العلاجية. وتولي هذه الإرشادات اهتماماً خاصاً في حالات متعددة مثل الانتقال العمودي (Vertical Transmission)، أي انتقال الفيروس من الأم لطفلها. كما تشدد على أهمية تقييم تفاعلات الأدوية-الأدوية (Drug-Drug Interactions, DDIs) لضمان سلامة العلاج.

وأخيراً، تدرس العلوم المتقدمة التحديات المستقبلية كظاهرة عدوى التهاب الكبد C الخفية (Occult Hepatitis C Infection, OCI)، وهي وجود الفيروس في خلايا الدم المحيطية أحادية النواة (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMCs) حتى بعد تحقيق الشفاء، مما يطرح أسئلة جديدة حول المتابعة طويلة الأمد.

جدول 1: جدول المصطلحات الرئيسية (4)

المصطلح (الإنجليزية)	المصطلح (العربية)	التعريف
APRI INDEX	مؤشر نسبة AST إلى الصفائح الدموية	أداة حسابية غير باضعة تُستخدم لتقدير درجة التليف الكبدي، بالاعتماد على مستوى إنزيم AST وعدد الصفائح الدموية.
CIRRHOSIS	تشمع الكبد	مرحلة متأخرة ومتقدمة من تندب (تليف) الكبد، حيث يتم استبدال الأنسجة السليمة بأنسجة ندبية، مما يعيق وظائف الكبد الحيوية.
DAAS (DIRECT-ACTING ANTIVIRALS)	مضادات الفيروسات ذات المفعول المباشر	فئة حديثة من الأدوية التي تستهدف بروتينات فيروسية محددة (مثل NS3/4A, NS5A, NS5B)، مما يوقف تكاثر فيروس التهاب الكبد C بفعالية عالية.
DECOMPENSATED CIRRHOSIS	تشمع الكبد	مرحلة غير عكوسة من تليف الكبد يفشل فيها الكبد في أداء وظائفه، مما يؤدي لمضاعفات خطيرة مثل الاستسقاء، والاعتلال الدماغي، والنزيف.
DRUG-DRUG INTERACTIONS (DDIS)	التداخلات الدوائية	التأثير المتبادل بين دوائين أو أكثر عند تناولهما معاً، مما قد يغير من فعالية أو

المصطلح (الإنجليزية)	المصطلح (العربية)	التعريف
		سلامة أحدهما أو كليهما. تقييمها ضروري قبل بدء علاج DAAs.
ESPGHAN	الجمعية الأوروبية لأمراض الجهاز الهضمي والكبد وال تغذية لدى الأطفال	منظمة علمية رائدة تضع إرشادات وتوصيات للممارسة السريرية في مجال صحة الجهاز الهضمي والكبد لدى الأطفال والمراهقين.
GENOTYPE	النمط الجيني	تصنيف لسلالات فيروس التهاب الكبد C بناءً على الاختلافات الجينية. توجد ستة أنماط جينية رئيسية (1-6) كانت تؤثر بشكل كبير على استراتيجيات العلاج قديماً.
HCC (HEPATOCELLULAR CARCINOMA)	سرطان الخلايا الكبدية	النوع الأكثر شيوعاً من سرطان الكبد البدئي، وغالباً ما يتطور كمضاعفة خطيرة لتليف الكبد المزمن الناتج عن عدوى HCV.
HCV (HEPATITIS C VIRUS)	فيروس التهاب الكبد C	فيروس ينتقل عن طريق الدم ويسبب التهاباً في الكبد. يمكن أن يؤدي إلى عدوى مزمنة، تليف الكبد، وفي النهاية سرطان الكبد.
HCV RNA QUANTIFICATION	قياس كمية الحمض النووي الريبوزي لـ HCV	فحص دم جزيئي يقيس عدد نسخ الفيروس في حجم معين من الدم (الحمل الفيروسي)، ويستخدم لتأكيد العدوى النشطة ومراقبة الاستجابة للعلاج.
HEPATOTOXICITY	السمية الكبدية	الضرر أو التلف الذي يلحق بالكبد نتيجة التعرض لمواد كيميائية، مثل بعض أدوية العلاج الكيميائي.
INTERFERON	الإنترفيرون	بروتينات مناعية كانت تُستخدم كحقن علاجية لتحفيز استجابة الجسم المناعية

المصطلح (الإنجليزية)	المصطلح (العربية)	التعريف
		ضد فيروس HCV. تم التخلي عنها إلى حد كبير بسبب فعاليتها المحدودة وآثارها الجانبية الشديدة.
MYELOSUPPRESSION	تشبیط نقي العظم	انخفاض قدرة نقي العظم على إنتاج خلايا الدم (الحمراء والبيضاء والصفائح الدموية)، وهو أثر جانبي شائع للعلاج الكيميائي والإنترفيرون.
OCCULT HCV INFECTION (OCI)	التهاب الكبد C الخفي	حالة يُكتشف فيها الحمض النووي الريبوزي لـ HCV في خلايا الكبد أو خلايا الدم (PBMCs) رغم عدم وجوده في مصل الدم، وذلك بعد تحقيق الشفاء (SVR).
PANGENOTYPIC	شامل الأنماط الجينية	صفة تُطلق على أنظمة علاج DAAs الحديثة التي تكون فعالة ضد جميع الأنماط الجينية الرئيسية لفيروس HCV، مما يجعل قرارات العلاج بسيطة بشكل كبير.
PBMCS (PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS)	خلايا الدم المحيطية أحادية النواة	مجموعة من الخلايا المناعية في مجرى الدم تشمل الخلايا اللمفاوية والخلايا وحيدة النواة، والتي يمكن أن تأوي فيروس HCV حتى بعد الشفاء الظاهري.
RIBAVIRIN	الريبافيرين	دواء مضاد للفيروسات كان يُستخدم كأقراص فموية مع الإنترفيرون لزيادة فعاليته. ارتبط بآثار جانبية مهمة مثل فقر الدم الانحلالي.
SVR (SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE)	الاستجابة الفيروسية المستدامة	الهدف النهائي للعلاج، ويعني عدم الكشف عن HCV RNA في الدم بعد 12 أسبوعاً

المصطلح (الإنجليزية)	المصطلح (العربية)	التعريف
		(SVR12) من انتهاء العلاج. يُعتبر SVR بمثابة شفاء تام من العدوى.
VERTICAL TRANSMISSION	الانتقال العمودي	انتقال العدوى) مثل HCV أو HIV من الأم إلى طفلها أثناء الحمل، أو أثناء الولادة، أو عبر الرضاعة الطبيعية.

الفصل الأول

التهاب الكبد الفيروسي C: الوبائيات والأمراض

مقدمة (Introduction):

يُعد فيروس التهاب الكبد C (Hepatitis C Virus, HCV) ، الذي تم اكتشافه عام 1989، أحد أبرز تحديات الصحة العامة (Public Health) عالمياً، حيث يؤثر على ما يقدر بنحو 50 مليون شخص (World Health Organization [WHO], 2024). على الرغم من أن مسار المرض غالباً ما يكون صامتاً في مراحله المبكرة، إلا أن العدوى المزمنة (Chronic Infection) تؤدي إلى عبء هائل من الأمراض الكبدية المتقدمة (Advanced Liver Disease)، بما في ذلك تليف الكبد (Fibrosis) وسرطان الخلية الكبدية.

تكتسب هذه المشكلة بُعداً أكثر تعقيداً وإلحاحاً عند تقاطعها مع طب أورام الأطفال (Pediatric Oncology) لأن الأطفال المصابون بالسرطان يمثلون فئة مرضية شديدة الحساسية (A Highly Vulnerable Population) ، حيث يتعرضون لخطر متزايد للإصابة بعدوى فيروس التهاب الكبد C نتيجة للإجراءات العلاجية والعرضية، مثل عمليات نقل الدم المتكررة والعلاج الكيميائي المثبط للمناعة.

فيما مضى شكل تزامن هذين المرضين معضلة سريرية (Clinical Dilemma) ، حيث كانت العلاجات التقليدية لالتهاب الكبد C غير فعالة وسببت التحمل، مما كان يجبر الأطباء غالباً على تأجيل علاج عدوى الفيروس، الأمر الذي يترك المرضى عرضة لمضاعفات كبدية (Hepatic Complications) مستقبلية خطيرة ويؤثر سلباً على قدرتهم على تحمل علاج السرطان⁽⁷⁾.

لقد تغير هذا الواقع بشكل جذري مع ظهور مضادات الفيروسات ذات المفعول المباشر (Direct-Acting Antivirals, DAAs). هذه العلاجات الحديثة، التي تمت الموافقة على استخدامها للأطفال تدريجياً منذ عام 2017، قدمت وعداً بالشفاء التام بفعالية تتجاوز 95% وحدود أمان جيدة (Safety Profile) . تهدف هذه الرسالة إلى تقييم نتائج هذه العلاجات الحديثة بشكل خاص لدى الأطفال الذين تزيد أعمارهم عن 11 عاماً والذين تلقوا علاجاً كيميائياً للخبثات، وهي فئة لم تكن تحظى بخيارات علاجية فعالة في الماضي. التقرير العالمي لعام 2024 يؤكد على الحاجة الماسة لتوسيع نطاق العلاج وذلك للوصول إلى الفئات المرضية ذي المناعة الضعيفة (Vulnerable Populations)، مثل مرضى أورام الأطفال، لتحقيق هدف القضاء على الفيروس بشكل شبه نهائي.

يقدم القسم النظري (Theoretical Framework) إطاراً شاملاً لفهم أبعاد المشكلة والحلول المتاحة لها. يبدأ الفصل الأول بتحديد "التحدي المزدوج" المتمثل في تقاطع فيروس التهاب الكبد C مع أورام الأطفال. ويستعرض الفصل الثاني "التطور التدريجي للعلاج" مقارنةً عصر الإنترفيرون (Interferon) الماضي بعصر مضادات الفيروسات المباشرة الحديثة. ويتعمق الفصل الثالث في "المعضلات السريرية (Clinical Dilemmas)" لمتابعة المرضى معاً. وأخيراً، يقدم الفصل الرابع "الاختراق العلمي (The Scientific Breakthrough)"، حيث يجمع الأدلة القاطعة على فعالية وسلامة العلاجات الحديثة في هذه الشريحة المرضية المحددة، مما يمهّد الطريق للقسم العملي (Research Section) من هذه الدراسة.

1.1. فيروس التهاب الكبد C (HCV) The Hepatitis C Virus

الاكتشاف والخصائص الفيروسية (Discovery and Viral Characteristics)

التهاب الكبد C هو مرض فيروسي معدٍ يصيب الكبد وليس له أعراض نوعية. تم اكتشاف فيروس التهاب الكبد C (Hepatitis C Virus, HCV) في عام 1989، مما شكل نهايةً لتعريف "التهاب الكبد غير A وغير B (non-A, non-B hepatitis)" وفتح آفاقاً جديدةً للتشخيص والعلاج. ينتمي الفيروس إلى عائلة الفيروسات المصفرة (Flaviviridae)، جنس الفيروسات الكبدية (Hepacivirus). وهو فيروس ذو حمض نووي ريبوي (RNA) أحادي الشريط وموجب القطبية (single-stranded, positive-sense RNA)، ويتميز بتنوع جيني (genetic diversity) كبير. يُصنف الفيروس إلى ستة أنماط جينية (Genotypes) رئيسية على الأقل (من 1 إلى 6)، والعديد من الأنواع الفرعية (Subtypes). كان لهذا التنوع الجيني أهمية بالغة في تحديد استراتيجيات ومدة العلاج في عصر الإنترفيرون، وعلى الرغم من أن أهميته قد تضاءلت مع ظهور العلاجات الحديثة شاملة الأنماط الجينية إلا أنه لا يزال معتمداً في بعض التجارب السريرية⁽⁸⁾. يعتبر النمط الجيني الأول الأكثر انتشاراً في الولايات المتحدة الأمريكية ومسؤولاً عن 70% من الحالات، بينما يعد النمط الجيني الثاني مسؤولاً عن 20% من الحالات الأخرى.

طرق انتقال عدوى التهاب الكبد C (Modes of Transmission)

تنتقل عدوى فيروس التهاب الكبد C (C) بشكل أساسي عن طريق ملامسة الدم الملوث (parenteral exposure). بالنسبة للأطفال المصابين بالسرطان، تكتسب بعض طرق الانتقال أهمية خاصة، وتشمل:

- نقل الدم ومشتقاته: (Blood transfusion and its products) تُعد هذه الطريقة المصدر الرئيسي للعدوى، خاصة قبل تطبيق الفحص الروتيني الدموي للكشف عن الفيروس في أوائل التسعينيات. لا يزال

الأطفال المصابون بالسرطان، لا سيما المصابون بسرطان الدم (**Leukemia**) ، بحاجة ماسة إلى عمليات نقل دم متكررة، مما يجعلهم عرضة للخطر في المناطق التي قد لا يكون فيها فحص الدم دقيقاً بنسبة 100%(10)

- **الإجراءات الطبية: (Medical procedures)** يمكن أن يؤدي استخدام أدوات طبية غير معقمة بشكل كافٍ في الإجراءات التشخيصية أو العلاجية إلى انتقال العدوى.
- **الانتقال العمودي من الأم إلى الطفل (Vertical Transmission)** : يعد هذا الطريق سبباً مهماً للعدوى لدى الأطفال بشكل عام (حول الولادة، أثناء الحمل، والرضاعة الطبيعية)، حيث تتراوح نسبة الانتقال بين 3% إلى 6% وتزداد في حال وجود عدوى مرافقة بفيروس نقص المناعة البشرية (**Human Immunodeficiency Virus, HIV**) لدى الأم⁽¹¹⁾.

الأنماط الجينية لفيروس التهاب الكبد C (Hepatitis C Virus Genotypes)

تعد عدوى فيروس التهاب الكبد الوبائي (HCV) مشكلة صحية عامة (public health problem) ومهمة في جميع أنحاء العالم. حيث يقدر معدل الانتشار العالمي (global prevalence) لعدوى فيروس التهاب الكبد الوبائي C بأكثر من 170 مليون شخص. ينتمي فيروس التهاب الكبد C إلى عائلة الفيروسات المصفرة (**Flaviviridae family**) وكذلك إلى جنس الفيروسات الكبدية. (**Hepacivirus genus**) وقد تم تصنيفه إلى ستة أنماط وراثية رئيسية (1-6) (**major genotypes**) ينقسم أيضاً إلى أنماط فرعية مختلفة (أكثر من 83 نمطاً فرعياً)⁽²⁷⁾. تختلف الجينومات (**genomes**) بين الأنماط الجينية لفيروس التهاب الكبد C عن بعضها البعض بحوالي 30%-35%، بينما تختلف الجينومات بين الأنواع الفرعية بنسبة 15%-20%. يختلف انتشار الأنماط الجينية لفيروس التهاب الكبد الوبائي (HCV) جغرافياً: حيث يوجد النمط الجيني الأول (**Genotype 1, HCV-1**) في جميع أنحاء العالم بما في ذلك المناطق المتقدمة مثل أمريكا الشمالية وأوروبا. وينتشر النمط الجيني الثاني (**Genotype 2, HCV-2**) بشكل كبير في وسط وغرب أفريقيا وكذلك بعض البلدان الغربية، في حين يوجد النمط الجيني الثالث (**Genotype 3, HCV-3**) في الغالب في بلدان الشرق الأقصى وشبه القارة الهندية. وفي الوقت نفسه، فإن الأنماط الجينية (4 و 5 و 6) مستوطنة (**endemic**) في مناطق جغرافية محددة: حيث يوجد النمط الرابع (**Genotype 4**) بشكل رئيسي في مصر وأفريقيا جنوب الصحراء الكبرى، والنمط الخامس (**Genotype 5**) في جنوب أفريقيا، والنمط السادس (**Genotype 6**) في جنوب الصين ودول جنوب شرق آسيا⁽²⁷⁾.

(2) جدول 2: مقارنة بين طرق انتقال الفيروس وأهميتها لدى الأطفال المصابين بالسرطان

مقارنة طرق انتقال فيروس التهاب الكبد C وأهميتها النسبية لدى الأطفال المصابين بالسرطان.

طريقة الانتقال	الوصف العام	الأهمية الخاصة لدى أطفال الأورام	أمثلة من الممارسات العلاجية
نقل الدم ومنتجاته	الانتقال عبر الدم الملوّث.	مرتفعة جداً (تاريخياً) . لا تزال تمثل خطراً في المناطق ذات الفحص غير الدقيق.	الحاجة لنقل متكرر لخلايا الدم الحمراء والصفائح الدموية بسبب تثبيط نقي العظم.
الإجراءات الطبية	استخدام أدوات غير معقمة.	مرتفعة . كثرة الإجراءات الباضعة تزيد من نقاط التعرض المحتملة.	تركيب القساطر الوريدية، خزعات نقي العظم، سحب الدم المتكرر.
الانتقال العمودي	من الأم إلى الطفل.	منخفضة . لا ترتبط بشكل مباشر بعلاج السرطان، ولكنها قد تكون سبباً موجوداً مسبقاً.	انتقال الفيروس أثناء الولادة.

2. وبائيات التهاب الكبد C عالمياً ولدى الأطفال

(Epidemiology of Hepatitis C Globally and in Children)

الانتشار العالمي للعدوى (Global Prevalence of Infection)

يُعد التهاب الكبد (Hepatitis C) مشكلة صحية عالمية واسعة الانتشار، حيث تشير تقديرات منظمة الصحة العالمية إلى أن حوالي 50 مليون شخص حول العالم مصابون بالعدوى الفيروسية المزمنة (Chronic Infection) يتركز العبء الأكبر للمرض (The highest burden of the disease) في مناطق شرق المتوسط وأوروبا.

إن التهاب الكبد الفيروسي C نادر الحدوث عند الأطفال ولكن يصبح شائعاً حين يصابون بالأورام وذلك نتيجة لعمليات نقل الدم المتكررة والإجراءات الطبية وغيرها خلال فترة العلاج، ومعظم الأطفال المصابين لا تظهر لديهم أي أعراض.

ضمن دراسة لانتشار عدوى التهاب الكبد C فقد اعتبرت من أكثر أنواع العدوى المنقولة بالدم شيوعاً في الولايات المتحدة الأمريكية، حيث يقدر الانتشار بحوالي 0.1 % إلى 1.5 % كما قدرت منظمة الصحة العالمية WHO أن 20 % فقط من المصابين يتم اكتشافهم وتشخيصهم نظراً لعدم وجود أعراض سريرية مرافقة.

لا يوجد لقاح خاص بفيروس HCV لكن يمكن إتمام عملية التطعيم ضد كل من فيروس HBV و HAV منعاً لأذية كبدية مرافقة .

معدلات الانتشار لدى الأطفال والمراهقين (Prevalence Rates in Children and Adolescents)

تظل البيانات الدقيقة حول وبائيات (epidemiology) التهاب الكبد C لدى الأطفال محدودة مقارنة بالبالغين. حيث قدرت دراسة حديثة (modeling study) أن حوالي 3.26 مليون طفل ومراهق (تحت سن 18) كانوا مصابين بالعدوى المزمنة في عام 2018.⁽⁹⁾

يمكن التحدي في الحصول على بيانات دقيقة في أن العدوى غالباً ما تكون غير مصحوبة بأعراض (asymptomatic) لدى الأطفال، مما يؤدي إلى تأخير التشخيص (underdiagnosis) وعدم الإبلاغ عن الحالات المرضية. (underreporting).

1.3. العدوى لدى الأطفال والمراهقين (Natural History of Infection in Children and Adolescents)

مرحلة العدوى الحادة والمزمنة (Acute and Chronic Infection Phase)

عادةً ما تكون مرحلة العدوى الحادة (acute infection) بفيروس التهاب الكبد C لدى الأطفال صامتة سريريًا، وقد تمر دون تشخيص في معظم الحالات. وعلى عكس البالغين، يظهر الأطفال - وخاصة الرضع المصابون بالعدوى عمودياً (vertically infected) - معدل شفاء تلقائي (spontaneous clearance rate) أعلى قد يصل إلى 25-40% خلال السنوات الأولى من العمر ومع ذلك، فإن غالبية الأطفال الذين لا يتخلصون من الفيروس تلقائياً تتطور لديهم العدوى إلى حالة مزمنة⁽⁸⁾.

مضاعفات العدوى المزمنة على المدى الطويل (Long-term Complications of Chronic Infection)

بشكل عام، يكون تطور المرض لدى الأطفال أبطأ من البالغين. ومع ذلك، فإن مسار العدوى طويل الأمد يعرضهم لخطر الإصابة بأمراض كبدية خطيرة ومهددة للحياة أحياناً. أظهرت دراسة متابعة طويلة الأمد-long-term follow-up study) أن حوالي ثلث المرضى الذين أصيبوا بالعدوى في طفولتهم طوروا أمراضاً كبدية بعد متوسط 33 عاماً من الإصابة⁽⁶⁾.

تشمل المضاعفات الرئيسية تليف الكبد وقصوره (Fibrosis) ، وفي مراحل متقدمة، تشمع الكبد بالإضافة إلى سرطان الخلية الكبدية (Hepatocellular Carcinoma) ، على الرغم من أن حدوثه في مرحلة الطفولة نادر جداً.

العوامل المؤثرة على تطور المرض (Factors Influencing Disease Progression)

يتأثر تطور المرض بعدة عوامل، منها:

- عوامل فيروسية: (Viral Factors) : النمط الجيني 3 (Genotype 3) يرتبط بتطور أسرع للتليف الكبدي. (liver fibrosis) .
- عوامل المضيف: (Host Factors) الجنس الذكري، العرق، والبدانة (obesity) ، ووجود أمراض استقلابية (metabolic diseases) وإنتانية مرافقة (co-infections) يمكن أن تسرع من تطور المرض.
- الحالة المناعية: (Immune Status) يُعد ضعف المناعة (immunocompromise) ، كما هو الحال لدى الأطفال الذين يتلقون العلاج الكيميائي (chemotherapy) عامل خطر لتفاقم المرض (10).
- العلاج الكيميائي: (Chemotherapy) : يعتبر نوع وطبيعة الأدوية الكيميائية (chemotherapeutic agents) المستخدمة في علاج السرطانات وتداخلاتها الدوائية والاستقلابية عامل خطر لتقدم المرض أيضاً.

4.1 تشخيص التهاب الكبد C لدى الأطفال (Diagnosis of Hepatitis C in Children)

يتبع تشخيص التهاب الكبد C لدى الأطفال خطوات متتابعة لضمان الدقة وتجنب الإيجابيات الكاذبة خاصة عند الرضع وهي:

الاختبارات المصلية والجزيئية (Serological and Molecular Testing)

1. اختبار الأجسام المضادة: (Anti-HCV Antibody) هو الخطوة الأولى في التشخيص. إن وجود الأجسام المضادة يدل على التعرض للفيروس، ولكنه لا يفرّق بين العدوى النشطة (active infection) والعدوى التي تم الشفاء منها. عند الرضع دون سن 18 شهراً، يمكن أن تكون هذه الأجسام المضادة منتقلة من الأم ولا تعكس بالضرورة إصابة الرضيع فعلياً. كما أن هذا الاختبار يحتاج إلى 4-5 أسابيع من التعرض للدمج ليصبح إيجابياً.

2. الاختبار الجزيئي: (HCV RNA PCR) هو الاختبار المؤكد (confirmatory test) الذي يكشف عن وجود المادة الوراثية للفيروس في الدم، مما يثبت وجود عدوى نشطة فعالة. يمكن الكشف عنه بعد 1-3

أسابيع من التعرض للخمج. ويُستخدم هذا الاختبار لتأكيد التشخيص، وتحديد الحمل الفيروسي (viral load) قبل العلاج، ومراقبة الاستجابة أثناء العلاج، وتأكيد الشفاء التام بعد العلاج (13).

التظاهرات السريرية لالتهاب الكبد C Clinical Manifestations of Hepatitis C

عادة ما يكون التهاب الكبد الفيروسي C صامتاً غير عرضي (asymptomatic) لعدة سنوات إلى أن يتلف الفيروس الخلية الكبدية، عندها قد تظهر الأعراض التالية: ضعف الشهية والإرهاق، الخمول (fatigue)، اليرقان (jaundice)، فقدان الوزن، الوذمات (edema)، حكة جلدية (pruritus)، النزف العفوي وسرعة التكدم (easy bruising). كما قد يطور البعض لاحقاً: الاعتلال الدماغي الكبدي (hepatic encephalopathy)، تشمع الكبد (cirrhosis)، سرطان الخلية الكبدية (hepatocellular carcinoma) أو مرض كبدي نهائي (end-stage liver disease) يستدعي زرع الكبد (liver transplantation) وهو الأخطر (26).

تقييم إصابة الكبد خلال العدوى الفيروسية (Assessment of Liver Status)

بمجرد تأكيد العدوى المزمنة (chronic infection)، يتم تقييم مدى إصابة الكبد من خلال:

- قياس أنزيمات الكبد: (Liver Function Tests, LFTs) لقياس مستويات إنزيمات الكبد في الدم مثل (ALT) و (AST).
- الفحص بالأمواج فوق الصوتية: (Ultrasound) لتقييم بنية الكبد نسيجياً (liver architecture) والكشف عن أي علامات مرضية لتليف متقدم (advanced fibrosis).
- قياس مرونة الكبد: (Transient Elastography / FibroScan) وهي تقنية غير باضعة (non-invasive technique) أصبحت المعيار الذهبي (the gold standard) لتقييم درجة تليف الكبد (liver fibrosis)، حيث تقيس صلابة نسيج الكبد (liver stiffness) وتغني عن الحاجة إلى خزعة الكبد (liver biopsy) في معظم الحالات (13).

يضع هذا الفصل الأساس لفهم طبيعة فيروس التهاب الكبد C وتأثيره على الأطفال، مما يقودنا إلى استعراض كيفية مواجهة هذا التحدي علاجياً في الفصل التالي.



الشكل 1 : مخطط العدوى المزمنة لالتهاب الكبد C (7)

الفصل الثاني

علاج التهاب الكبد C من الإنترفيرون إلى مضادات الفيروسات المباشرة (DAAs)

شهد علاج التهاب الكبد الفيروسي C تحولاً جذرياً (paradigm shift) على مدى العقدين الماضيين. حيث تدرّج من علاجات ذات فعالية محدودة (limited efficacy) وآثار جانبية سلبية (debilitating side effects) إلى أنظمة علاجية فموية (oral regimens) قصيرة الأمد، آمنة، وذات فعالية تقارب الشفاء التام. يستعرض هذا الفصل التطور التدريجي، مبرزاً الفروق الجوهرية بين الفترتين العلاجيتين، وموضحاً الأساس الذي قامت عليه العلاجات الحديثة التي تمثل محور هذه الدراسة.

التطور في علاج التهاب الكبد C : The Radical Evolution in Hepatitis C Treatment

انتقل علاج التهاب الكبد C ، من علاجات بالكاد فعالة إلى علاجات شافية (curative therapies). يمكن فهم هذا التطور من خلال مقارنة فترتين رئيسيتين

الشكل 2: خط زمني لأهم التطورات في علاج التهاب الكبد



2.1. أدوية الإنترفيرون والريبافيرين (حتى عام 2011): فعالية محدودة وسمية عالية

The Interferon (Until 2011): Limited Efficacy and High Toxicity

كان العلاج الأساسي يعتمد على حقن الإنترفيرون المتبلر بالبولي إيثيلين جليكول (Pegylated Interferon) مع أقراص الريبافيرين الفموية . وقد كان هذا النظام العلاجي يمثل تحدياً هائلاً، خاصة في فئة الأطفال المصابين بالسرطان.

- **الفعالية المحدودة: (Limited Efficacy)** كانت معدلات الشفاء (Sustained Virological Response, SVR) متدنية، وتتراوح بين 42% إلى 64% في أفضل الحالات، وأقل من ذلك المعدل بكثير لدى المصابين بالنمط الجيني الأول⁽¹⁹⁾.
- **السمية الشديدة: (Severe Toxicity)** ارتبط العلاج بآثار جانبية ضارة تشمل أعراضاً شبيهة بالإنفلونزا (flu-like symptoms)، واكتئاباً (depression) شديداً، واضطرابات دموية (hematological disorders).
- **كان التأثير المثبط لنقي العظم (Myelosuppression)** للإنترفيرون يتعارض بشكل مباشر مع تأثير العلاج الكيميائي (chemotherapy)، مما يجعل استخدام العلاجين مصحوباً بالمضاعفات الخطيرة.

2.2. أدوية مضادات الفيروسات المباشرة (DAAs) (بعد عام 2011): عصر الشفاء

Direct-Acting Antivirals (DAAs) (Post-2011)

شكل تطور مضادات الفيروسات المباشرة (Direct-Acting Antivirals, DAAs) نقطة تحول جذرية في علاج التهاب الكبد C. حيث تعمل هذه الأدوية الفموية من خلال استهداف بروتينات فيروسية أساسية (essential viral proteins) (NS3/4A, NS5A, NS5B)، مما يوقف تكاثر الفيروس (viral replication) بآلية موجهة. أدت هذه الأدوية المبتكرة إلى:

- **فعالية فائقة: (Superior Efficacy)** تحقق أنظمة DAAs الحديثة معدلات شفاء (SVR12) تتجاوز 95%، وتصل إلى 100% في العديد من الدراسات العالمية، وذلك لجميع الأنماط الجينية⁽²⁰⁾
- **حدود أمان سليمة وواسعة:** تتميز باستخدام آمن وآثار جانبية خفيفة ومؤقتة مثل الإرهاق والصداع، مما أتاح استخدامها بأمان حتى بالتزامن مع علاجات أخرى.

• الموافقة للاستخدام لدى الأطفال (Approved Direct-Acting Antivirals for Children and Adolescents)

بعد إثبات نجاحها في البالغين، تمت الموافقة على استخدام أنظمة DAAs تدريجياً عند الأطفال. في عام 2017، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) ووكالة الأدوية الأوروبية (EMA) على استخدام سوفوسبوفير/ليديباسفير (Sofosbuvir/Ledipasvir) للأطفال بعمر 12 عاماً فأكثر، وتلتها موافقات أخرى من المنظمات العالمية لتشمل الأطفال الأصغر سناً حتى عمر 3 سنوات في عام 2019.

• بعد زراعة الكبد: عند مرضى السرطان وفي حالة وجود تليف كبدي واضح مع مضاعفات خطيرة يمكن زراعة الكبد كخيار علاجي ويتبع بمضادات الفيروسات الفموية المباشرة كحماية للكبد المزروع من التلف أو النكس.

جدول 3: مقارنة جوهريّة بين حقبة الأنترفيرون وحقبة مضادات الفيروسات المباشرة (DAAs) (18)

المعيار	حقبة الأنترفيرون والريبافيرين (قبل 2011)	عصر مضادات الفيروسات المباشرة (DAAs) (بعد 2011)
آلية العمل	تحفيز غير مباشر وغير محدد للجهاز المناعي.	استهداف مباشر وموجه لبروتينات تكاثر الفيروس.
الفعالية (نسب الشفاء)	منخفضة (40-80% حسب النمط الجيني).	فائقة (>95%) لجميع الأنماط الجينية تقريباً.
مدة العلاج	طويلة (24 - 48 أسبوعاً).	قصيرة (8 - 12 أسبوعاً).
طريقة الإعطاء	حقن (للأنترفيرون) + أقراص فموية.	أقراص فموية بالكامل.
ملف السلامة والآثار الجانبية	سوء جداً: أعراض شبيهة بالإنفلونزا، اكتئاب، تثبيط نقي العظم.	ممتاز: آثار جانبية خفيفة ومؤقتة (صداع، إرهاق).
التوافق مع العلاج الكيميائي	ضعيف جداً ومحفوف بالمخاطر بسبب تراكم سمية نقي العظم.	جيد جداً وأمن مع إدارة التداخلات الدوائية المحتملة.

2.1. العلاجات التقليدية: أدوية الإنترفيرون والريبافيرين

Conventional Therapies: The Interferon and Ribavirin Era

قبل عام 2011، كان المعيار الذهبي (the gold standard) لعلاج التهاب الكبد C المزمن (chronic hepatitis C) هو العلاج المزدوج (dual therapy) الذي يجمع بين الإنترفيرون المتبلمر (Pegylated Interferon-alfa) والريبافيرين (Ribavirin).

يعمل الإنترفيرون كعامل محفز للمناعة (immunomodulatory agent) بآليات متعددة غير مباشرة ضد الفيروس، بينما يمتلك الريبافيرين نشاطاً مضاداً للفيروسات واسع الطيف وإن كانت آليته الدقيقة في القضاء على فيروس التهاب الكبد C غير محددة حتى الآن (22).

كانت فعالية هذا النظام العلاجي محدودة وتعتمد بشكل كبير على النمط الجيني للفيروس، حيث كانت معدلات الاستجابة الفيروسية المستدامة (Sustained Virological Response, SVR) لا تتجاوز 40-50% لدى المصابين بالنمط الجيني الأول (Genotype 1) (الأكثر شيوعاً)، بينما كانت أفضل نسبياً (تصل إلى 80%) لدى المصابين بالنمطين الجينيين الثاني والثالث (19).

بالإضافة إلى ذلك، كانت مدة العلاج طويلة، تتراوح بين 24 إلى 48 أسبوعاً، مما يشكل عبئاً جسدياً ونفسياً كبيراً على المرضى.

ومع ذلك، كانت المشكلة الأكبر تكمن في الآثار الجانبية السيئة لهذا النظام العلاجي والتي تشمل:

- أعراض شبيهة بالإنفلونزا (Flu-like symptoms) حمى، آلام عضلية، إرهاق.
- اضطرابات نفسية وعصبية (Neuropsychiatric disorders)، أهمها الاكتئاب الشديد (depression).
- اضطرابات دموية (Hematological disorders)، مثل فقر الدم الانحلالي (hemolytic anemia) (بسبب الريبافيرين)، ونقص الكريات البيض (Leukopenia)، ونقص الصفيحات الدموية (Thrombocytopenia) بسبب الإنترفيرون.

كانت هذه العوامل تمثل تحدياً كبيراً بشكل خاص عند مرضى الأطفال الذين يخضعون للعلاج الكيميائي. إن التأثير المثبط لنقي العظم (Myelosuppression) للإنترفيرون يتعارض بشكل مباشر مع التأثير المثبط للعلاج الكيميائي أيضاً، مما يجعل استخدام العلاجين معاً عاملاً خطراً لحدوث مضاعفات سريرية لاحقاً. ونتيجة لذلك، كان علاج التهاب الكبد C غالباً ما يُؤجل أو يُعتبر مضاد استطباب نسبياً لدى هؤلاء المرضى، مما يتركهم دون علاج فعال للعدوى الفيروسية خلال فترة علاجهم للسرطان (16).

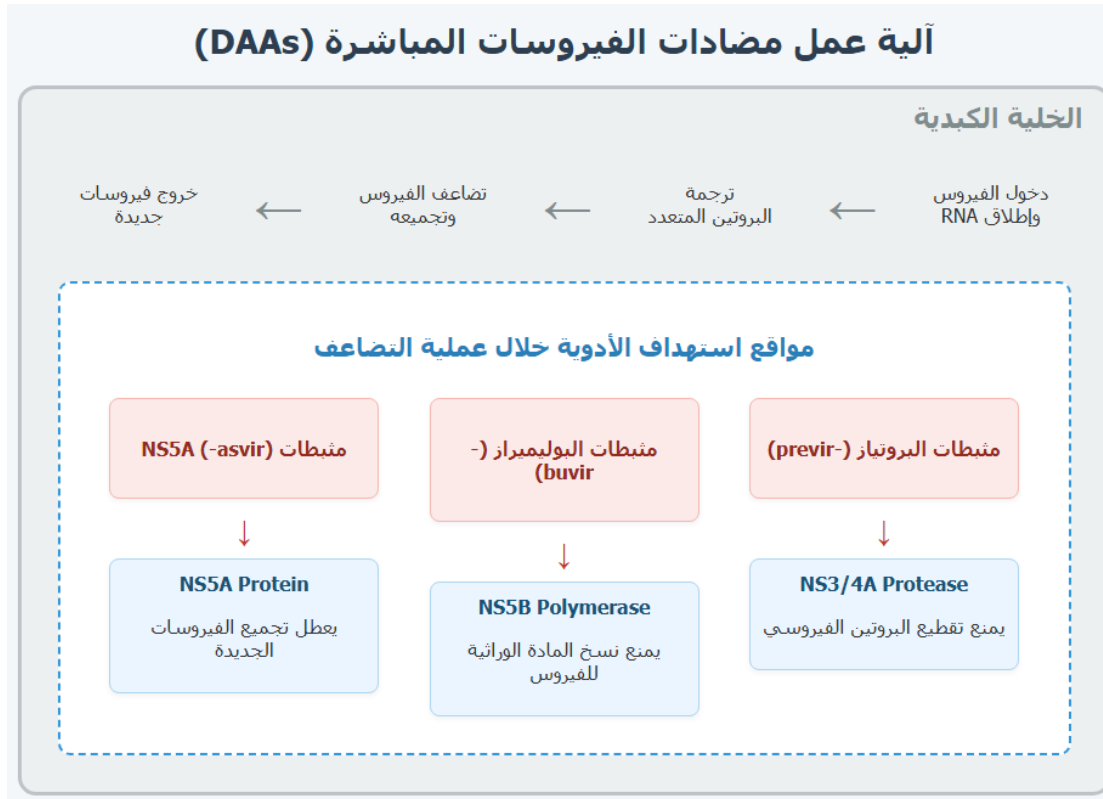
2.2. العلاجات المتطورة: أدوية مضادات الفيروسات المباشرة (DAAs)

The Revolution of Direct-Acting Antivirals (DAAs)

شكل تطور مضادات الفيروسات ذات المفعول المباشر (Direct-Acting Antivirals, DAAs) نقطة تحول جذرية في علاج التهاب الكبد C. على عكس الإنترفيرون الذي يعتمد على تحفيز استجابة مناعية غير محددة (non-specific immune response)، تعمل هذه الأدوية من خلال استهداف بروتينات فيروسية غير بنيوية (Non-structural proteins)، تلعب دوراً حاسماً في دورة حياة الفيروس وتكاثره. تشمل الأهداف الرئيسية لهذه الأدوية:

- **NS3/4A Protease:** إنزيم بروتيناز (protease enzyme) ضروري لمعالجة البروتين الفيروسي الكبير وتحويله إلى بروتينات وظيفية.
- **NS5B Polymerase:** إنزيم بوليميراز يعتمد على الحمض النووي الريبي (RNA-dependent RNA polymerase) وهو المسؤول عن نسخ المادة الوراثية للفيروس.
- **NS5A Protein:** بروتين متعدد الوظائف (multifunctional protein) يلعب دوراً محورياً في تكاثر الحمض النووي الريبي الفيروسي وتجميع الفيروسات الجديدة.

أدت هذه الآلية الموجهة إلى تطوير أنظمة علاجية فموية بالكامل (all-oral regimens)، خالية من الإنترفيرون، تتميز بفعالية دوائية فائقة. عرفت هذه العلاجات الجديدة مفهوم الاستجابة الفيروسية المستدامة (Sustained Virological Response, SVR)، والتي تُعرف بعدم الكشف عن الحمض النووي الريبي للفيروس (HCV RNA) في الدم بعد 12 أسبوعاً من انتهاء العلاج (SVR12). يُعتبر تحقيق SVR12 بمثابة شفاء تام من العدوى، حيث أن احتمالية عودة الفيروس بعد هذه النقطة ضئيلة جداً مع الأنظمة الحديثة⁽²²⁾، تتجاوز معدلات تحقيق SVR12 نسبة 95% لجميع الأنماط الجينية (genotypes)، مع مدة علاج قصيرة تتراوح غالباً بين 8 إلى 12 أسبوعاً وحدود أمان كبيرة.



الشكل 3 : آلية عمل مضادات الفيروسات المباشرة (DAAs) (23)

2.3. مضادات الفيروسات المباشرة المعتمدة عند الأطفال والمراهقين

Approved Direct-Acting Antivirals for Children and Adolescents

بعد النجاح الباهر الذي حققته مضادات الفيروسات المباشرة عند البالغين، امتدت الأبحاث السريرية (clinical research) لتشمل الأطفال والمراهقين. وقد أدت هذه الجهود إلى موافقة الهيئات التنظيمية العالمية، مثل منظمة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (U.S. Food and Drug Administration, FDA) ووكالة الأدوية الأوروبية (European Medicines Agency, EMA)، على العديد من الأنظمة العلاجية للفئة العمرية فوق سن 11 عاماً، تشمل أبرز الأنظمة المعتمدة ما يلي:

- **سوفوسبوفير/ليديباسفير (Sofosbuvir/Ledipasvir)** كان من أوائل الأنظمة المعتمدة للمراهقين، يتميز بكونه علاج متوفر ويستخدم لمدة 12 أسبوع، وهو فعال ضد الأنماط الجينية 1, 4, 5, 6. أظهرت التجارب السريرية معدلات SVR12 تصل إلى 98% عند المراهقين الذين تتراوح أعمارهم بين 12-17 عاماً (18).

• **جليكابريفير/بيبرنتاسفير (Glecaprevir/Pibrentasvir):** نظام علاجي شامل لجميع الأنماط الجينية (Pangenotypic regimen)، يتميز بمدة علاج قصيرة تبلغ 8 أسابيع لمعظم المرضى غير المصابين بالتليف الكبدي. أثبتت الدراسات فعاليته العالية وسلامته في فئة المراهقين (21)

• **سوفوسبوفير/فيلباتاسفير (Sofosbuvir/Velpatasvir):** نظام علاجي آخر، يوفر خياراً علاجياً فعالاً لمدة 12 أسبوعاً لجميع الأنماط الجينية (20).

تعتمد مدة العلاج والجرعات الموصى بها على عدة عوامل، بما في ذلك النظام العلاجي المستخدم، والنمط الجيني للفيروس (viral genotype) (في بعض الحالات)، ووجود تليف كبدي معاوض (Compensated Fibrosis)، والسوابق المرضية والعلاجية للمصاب (prior treatment history).
يلخص الجدول التالي أبرز هذه الأنظمة العلاجية المعتمدة للمراهقين.

جدول 4 : أنظمة مضادات الفيروسات المباشرة (DAAs) الرئيسية المعتمدة للمراهقين (12 عاماً فأكثر) (27)

النظام (المكونات والاسم التجاري)	العلاجي آلية الفعالة (الدوائية)	العمل الطيف (GENOTYPES)	مدة العلاج القياسية (للمرضى غير المصابين بالتليف وبدون خبرة علاجية)	تعديلات مدة العلاج في فئات معينة
سوفوسبوفير ليديباسفير (HARVONI®)	+	مثبط بوليميراز NS5B + مثبط NS5A	1, 4, 5, 6	12 أسبوعاً 24 أسبوعاً : للمرضى ذوي التليف الكبدي المعاوض والذين لديهم خطة علاجية سابقة بالإنترفيرون.
جليكابريفير بيبرنتاسفير (MAVYRET®)	+	مثبط بروتياز NS3/4A + مثبط NS5A	شامل للأنماط الجينية (1-6)	12 أو 16 أسبوعاً : للمرضى ذوي التليف الكبدي المعاوض أو ذوي الخطة العلاجية السابقة بأنظمة DAAs أخرى، حسب النمط الجيني والتاريخ العلاجي.
سوفوسبوفير فيلباتاسفير (EPCLUSA®)	+	مثبط بوليميراز NS5B + مثبط NS5A	شامل للأنماط الجينية (1-6)	لا يتطلب تعديلاً للمدة في معظم الحالات . يُستخدم لمدة 12 أسبوعاً لمعظم المرضى، بما في

ذلك المصابون بالتليف الكبدي
المعاوض.

تحليل الجدول:

يُظهر الجدول بوضوح التدرج نحو علاجات أبسط وأكثر شمولية. نلاحظ أن نظامي (Mavyret®) و (Epclusa®) هما علاجان شاملان لجميع الأنماط الجينية، مما يجعل قرار العلاج أسهل بشكل كبير حيث لا يتطلب دائماً معرفة النمط الجيني مسبقاً في كل الحالات. كما يبرز نظام (Mavyret®) بمدة علاجه القصيرة التي بلغت 8 أسابيع لمعظم المرضى، مما يعزز من التزام المريض بالعلاج، في المقابل، يظل نظام (Epclusa®) خياراً أقوى بمدة علاج موحدة تبلغ 12 أسبوعاً لمختلف الفئات، بما في ذلك مرضى التليف الكبدي المعاوض (compensated fibrosis). لقد فتحت هذه التطورات الباب على مصراعيه لعلاج فئات من المرضى كان علاجها صعباً أو غير ممكناً في الماضي، وعلى رأسهم الأطفال المصابون بالأورام الخبيثة (malignancies)، وهو ما سيتم تفصيله في الفصل التالي.

جدول 5: التسلسل الزمني للأحداث الصحية المرتبطة بعلاج فيروس التهاب الكبد C

التهاب الكبد C		أورام الأطفال	سياسات وإرشادات	صدقة عامة وأدري
العام/التاريخ	الحادث الرئيسي	المجال		
1976	الإبلاغ عن مرض الفيالكة لأول مرة كسبب لتشنج التهاب الرئوي الحاد.	صدقة عامة		
1977-1989	علاج 658 طفلاً ومراهقاً من السرطان في جامعة يادوفو، وإصابة العديد منهم بـ HCV بسبب عمليات نقل الدم.	أورام الأطفال/HCV		
أوائل 1980s	بدء العلاجات باستخدام الإنترفيرون ألفا لتلافي من السرطان المصابين بالتهاب الكبد C.	التهاب الكبد C		
1984	بدء زيادة حالات السعال الديكي المبلغ عنها في الولايات المتحدة.	صدقة عامة		
1985	الإبلاغ عن عدوى الفيروس القهقري (أيدز/فيروس) في الأطفال الصغار.	صدقة عامة		
1989	بيانات تشير إلى انخفاض معدلات وفيات سرطان الكبد في الولايات المتحدة.	صدقة عامة		
أوائل 1990s	عمليات نقل الدم تصبح مساراً رئيسياً لانتشار فيروس التهاب الكبد C في البلدان المتقدمة.	التهاب الكبد C		
1991	موزمبيق تبدأ الفحص المنهجي لـ HIV لدى منبرعي الدم.	صدقة عامة		
1991-1994	حدوث تفشيات لعدوى HCV داخل المستشفيات في جناح أورام الأطفال.	أورام الأطفال/HCV		
مايو 1994	إنشاء مجموعة متابعة (كوفوريتا) للمرضى الأطفال المصابين بـ HIV في موزمبيق.	صدقة عامة		
منتصف 1990s	بدء فحص HCV-RNA (PCR) للأطفال الإيجابييين للأجسام المضادة.	التهاب الكبد C		
1996	بدء تجربة لعلاج الأطفال المصابين بـ HCV وأمراض خبيثة باستخدام الإنترفيرون والريبافيرين.	أورام الأطفال/HCV		
1997	معهد الصحة الوطني (NIH) ينشر بيان توافق بشأن إدارة التهاب الكبد C.	سياسات وإرشادات		
1999	الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد (EASL) تصدر بيان توافق بشأن التهاب الكبد C.	سياسات وإرشادات		
2001	بدء العلاج المركب بـ الإنترفيرون ألفا والريبافيرين لالتهاب الكبد C.	التهاب الكبد C		
2002	إدخال اختبار كمي لـ HCV-RNA (COBAS AmpliCor) لمراقبة المرضى.	التهاب الكبد C		
2014	منظمة الصحة العالمية (WHO) تصدر مبادئ توجيهية لفحص وعلاج التهاب الكبد C.	سياسات وإرشادات		
2015	لتقديرات WHO: 71 مليون شخص مصاب بالتهاب الكبد C عالمياً.	التهاب الكبد C		
2017	الموافقة على أولى علاجات DAA (الديباسفير/سوفوسبوفير) للأطفال (12+ عاماً) من قبل FDA و EMA.	التهاب الكبد C		
2017	إطلاق خطة WHO للقضاء على التهاب الكبد C بحلول 2030.	سياسات وإرشادات		
2017	نشر المبادئ التوجيهية لـ ESPGHAN بشأن علاج HCV في الأطفال.	سياسات وإرشادات		
2019	الموافقة على استخدام DAA في الأطفال الصغار (3+ سنوات) من قبل FDA، مما يوسع نطاق العلاج بشكل كبير.	التهاب الكبد C		
مارس 2020	إعلان جائحة COVID-19، مما أدى إلى تعطيل كثير من أنظمة الرعاية الصحية.	صدقة عامة		
26 يونيو 2020	نشر دراسة عن تأثير عدوى HCV على مرضى سرطان الكبد الذين يتلقون العلاج الكيميائي.	أورام الأطفال/HCV		
2021	نشر دراسة تظهر تحسين سلامة الكبد في الأطفال بعد العلاج بـ DAA.	التهاب الكبد C		
2024	نشر توصيات ESPGHAN المحدثة لعلاج HCV في الأطفال والمراهقين.	سياسات وإرشادات		
2025 (موقع)	نشر دراسة حول دور HCV-RNA المنبهي كمؤشر للتنبؤ بالنتائج طويلة الأجل بعد العلاج بـ DAA.	التهاب الكبد C		

جدول 6: جدول شامل للشخصيات العلمية والمساهمين في الأبحاث والتوصيات (26)

الشخصية	المساهمة / الدور الرئيسي	الانتماء المؤسسي	الدولة
---	لجنة إعداد توصيات ESPGHAN لعلاج التهاب الكبد C لدى الأطفال	---	---
جوزيبي إندولفي (GIUSEPPE INDOLFI)	مؤلف رئيسي ومساهم بارز في توصيات ESPGHAN	جامعة فلورنسا، مستشفى إيطاليا ماير للأطفال	إيطاليا
ريجينو ب. غونزاليس-بيرالتا	مؤلف مشارك (متخصص في زراعة الكبد للأطفال)	مستشفى أدفنت هيلث الولايات للأطفال، أورلاندو المتحدة	الولايات المتحدة
مورين م. جوناس	مؤلفة مشاركة في التوصيات	مستشفى بوسطن للأطفال، الولايات بوسطن المتحدة	الولايات المتحدة
منال حمدي-السيد	مؤلفة مشاركة في التوصيات	جامعة عين شمس، القاهرة مصر	مصر
بيورن فيشر	مؤلف مشارك في التوصيات	مستشفى كارولينسكا السويد الجامعي، ستوكهولم	السويد
إتيان سوكال	مؤلف مشارك في التوصيات	جامعة لوفان الكاثوليكية بلجيكا (UCLouvain)، بروكسل	بلجيكا
ستيفان ويرث	مؤلف مشارك في التوصيات	مستشفى هيليوست الجامعي، ألمانيا ووبيرتال	ألمانيا
إيمانويل نيكاسترو	مؤلف مشارك في التوصيات	مستشفى بابا جيوفاني الثالث إيطاليا والعشرون، بيرغامو	إيطاليا
لوريتو هيبرو	مؤلفة مشاركة (ورقة موقف ESPGHAN 2018)	مستشفى إنفانتيل الجامعي لا إسبانيا باز، مدريد	إسبانيا
أنتال ديزوفي	مؤلف مشارك (ورقة موقف ESPGHAN 2018)	جامعة سيميلويس، بودابست المجر	المجر
جورج ياهنيل	مؤلف مشارك (ورقة موقف ESPGHAN 2018)	جامعة غراتس الطبية، غراتس النمسا	النمسا
دومينيك ديبري	مؤلف مشارك (ورقة موقف ESPGHAN 2018)	مستشفى نيكس إنفانت مالاد، فرنسا باريس	فرنسا

نديم حادزيتش	مؤلف مشارك) ورقة موقف	مستشفى فاريتي للأطفال، المملكة المتحدة	لندن	(ESPGHAN 2018)
بيوتر تشوبوفسكي	مؤلف مشارك) ورقة موقف	معهد ميموريال الصحي بولندا للأطفال، وارسو		(ESPGHAN 2018)
جيريش غوبتي	مؤلف مشارك) ورقة موقف	مستشفى برمنغهام للأطفال، المملكة المتحدة	برمنغهام	(ESPGHAN 2018)
ويندي فان دير وورد	مؤلفة مشاركة) ورقة موقف	مستشفى ويلهيلمينا للأطفال، هولندا	أوترخت	(ESPGHAN 2018)
فرانسواز سميتس	مؤلفة مشاركة) ورقة موقف	جامعة لوفان الكاثوليكية بلجيكا	(UCL)، بروكسل	(ESPGHAN 2018)
هينكجان ج. فيركاد	مؤلف مشارك) ورقة موقف	جامعة جرونينجن، جرونينجن	هولندا	(ESPGHAN 2018)
---	دراسات حول HCV وتقاطعها مع الأورام	---	---	---
هاري أ. توريس (HARRYS A. TORRES)	مؤلف رئيسي) مراجعة تنشيط HCV في مرضى السرطان)	مركز إم دي أندرسون الولايات المتحدة	للسرطان	
خالص مصطفى	مؤلف مشارك) مراجعة تنشيط HCV)	-	-	
كيارا روشا (CHIARA ROCHA)	مؤلفة رئيسية (تحسن نتائج استئصال سرطان الكبد)	كلية إيكاب للطب في ماونت الولايات المتحدة	سيناي، نيويورك	
سيمون سيزارو (SIMONE CESARO)	مؤلف رئيسي) متابعة HCV في الناجين من أورام الأطفال)	جامعة بادوفا، بادوفا	إيطاليا	
فلافيا بورتولوتي	مؤلفة مشاركة) متابعة HCV في الناجين من أورام الأطفال)	مؤسسة فورين، هيباتوس	إيطاليا	ONLUS، بادوفا
بيرتيل كريستنسون	مؤلف رئيسي (علاج الإنترفيرون في أطفال السرطان)	مستشفى جامعة لوند، لوند	السويد	
فاسيليكي بابايفانجيلو	مؤلفة رئيسية) علاج HCV المتزامن مع العلاج الكيميائي)	جامعة أثينا، أثينا	اليونان	
ناعومي واي. كو (NAOMI Y. KO)	مؤلفة رئيسية) دراسة HCV وسرطان الثدي)	مركز بوسطن الطبي، بوسطن	الولايات المتحدة	

دراسات حول نتائج العلاج بـ DAAs وآثاره	---
مؤلفة رئيسية (DAA) في مرضى جامعة كوين ماري في لندن، المملكة المتحدة تليف الكبد اللا تعويضي (لندن)	ميشيل سي. إم. تشيونغ
مؤلف مشارك بارز (DAA) في جامعة كوين ماري في لندن، المملكة المتحدة تليف الكبد اللا تعويضي (لندن)	غراهام ر. فوستر
مؤلفة رئيسية (مراجعة منهجية إمبريال كوليدج لندن، لندن، المملكة المتحدة) لنتائج العلاج طويلة الأجل)	بريون سيمونز (BRYONY SIMMONS)
مؤلف مشارك (مراجعة منهجية جامعة ليفربول، ليفربول، المملكة المتحدة) لنتائج العلاج طويلة الأجل)	أندرو هيل
مؤلفة رئيسية (دراسة HCV- جامعة جدانسك وجامعة بولندا) RNA المتبقي "الخفي" جدانسك الطبية	آنا وروبليفسكا (ANNA WRÓBLEWSKA)

ملاحظة: تم إدراج عينة من المؤلفين المشاركين في الدراسات الكبيرة للحفاظ على تركيز الجدول على الأدوار الرئيسية. القائمة الكاملة للمشاركين متاحة في النصوص الأصلية للدراسات.

الفصل الثالث

تقاطع التهاب الكبد C مع الأورام الخبيثة لدى الأطفال

يشكل تزامن الإصابة بعدوى فيروس التهاب (Hepatitis C virus infection) مع تشخيص الأورام الخبيثة (malignancies) لدى الأطفال تقاطعاً سريرياً معقداً يفرض تحديات فريدة على كل من المريض والفريق الطبي. في حين أن الفصول السابقة قد تناولت كل حالة على حدة، يتعمق هذا الفصل في العلاقة المتشابكة بين المرضين، مستعرضاً عوامل الخطر المتزايدة (increased risk factors) والتحديات العلاجية والمرضية (therapeutic challenges)، والأهمية القصوى لعلاج العدوى الفيروسية في هذا السياق المرضي الخاص.

المعضلات السريرية: متابعة مرضي التهاب الكبد C والعلاج الكيميائي معاً

Clinical Dilemmas: Managing Hepatitis C and Chemotherapy Concurrently

إن متابعة مريض يعاني من كلا المرضين في آن واحد تطرح تحديات فريدة تتجاوز علاج كل مرض على حدة.

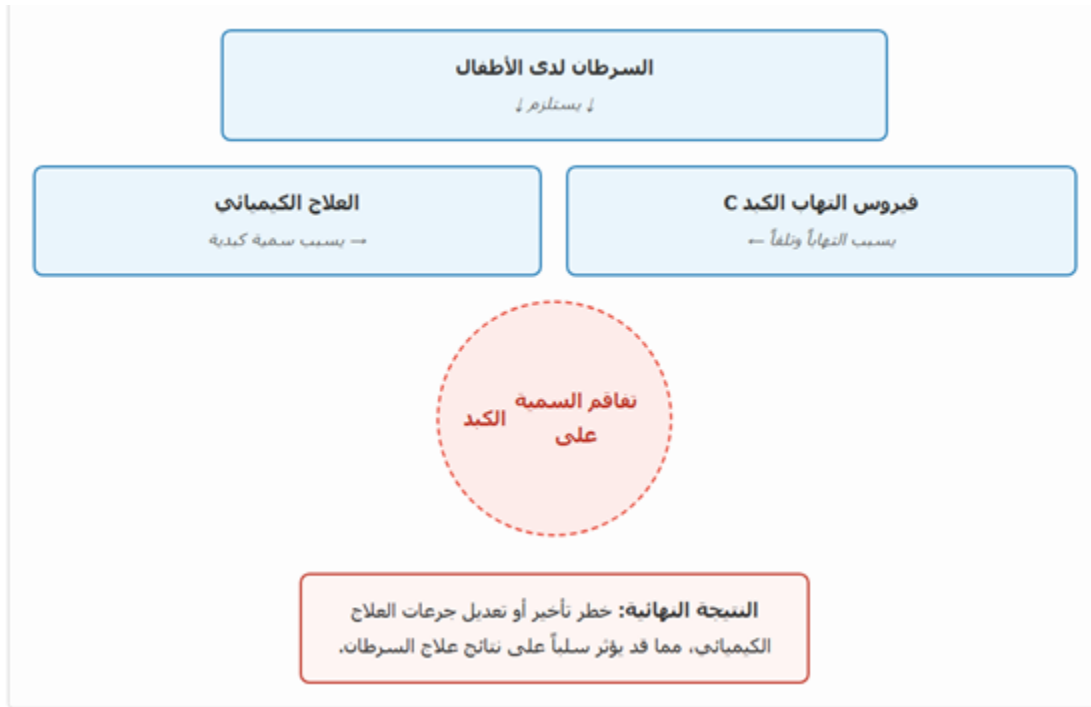
3.1. التأثير السلبي لـ HCV على استمرارية وسلامة العلاج الكيميائي

The Negative Impact of HCV on the Continuity and Safety of Chemotherapy

لم يعد يُنظر إلى التهاب الكبد C على أنه مشكلة مستقبلية فقط. الأدلة الحديثة تظهر أن له تأثيراً فورياً وسلبياً على علاج السرطان. أظهرت دراسة أجريت على مرضى سرطان الدم (leukemia) أن الأطفال المصابين بفيروس التهاب الكبد C كانوا أكثر عرضة بشكل كبير لتأخير جرعات العلاج الكيميائي (chemotherapy dose delays)، وتعديلها، والقبول المشغوف بسبب السمية الدموية (hematologic toxicity) مقارنة بغير المصابين، كما لتطور إصابة كبدية خطيرة (severe liver injury) ومضاعفات أدت إلى الوفاة. هذا يعني أن وجود الفيروس يمكن أن يعرض نجاح علاج السرطان للخطر بشكل مباشر⁽²⁴⁾.

كما أن التهاب الكبد C شائع لدى الناجين من السرطان (cancer survivors) وذلك على المدى الطويل بعد العلاج الكيميائي. وفقاً لدراسات سابقة لانتشار عدوى فيروس التهاب الكبد الفيروسي C، وبسبب التأثيرات الإضافية الناتجة عن العلاج الكيميائي السام والمثبط للمناعة (cytotoxic and immunosuppressive chemotherapy)، لوحظ

انتشار أعلى بنحو 10 أضعاف لعدوى فيروس HCV بين الناجين من سرطان الدم عند الأطفال الذين تم اختبارهم في ستوكهولم مقارنةً بالانتشار الوطني لديهم والبالغ .0.5% (25) .



الشكل 4: التحدي المزدوج: تقاطع التأثيرات السلبية بين السرطان والعلاج الكيميائي والتهاب الكبد C (23)

3.1. عوامل الخطر المتزايدة للإصابة بالتهاب الكبد C لدى الأطفال المصابين بالسرطان

Increased Risk Factors for Hepatitis C in Children with Cancer

يتعرض الأطفال المصابون بالسرطان لخطر متزايد للإصابة بعدوى فيروس التهاب الكبد (HCV infection) مقارنة بأقرانهم الأصحاء. هذا الخطر ليس وليد الصدفة، بل هو نتيجة مباشرة لطبيعة المرض والعلاجات المكثفة التي يتلقونها.

• الحاجة المتكررة لنقل الدم ومنتجاته (Frequent need for blood and blood product transfusions):

(hematologic malignancies) مثل اللوكيميا (Leukemia)، سبباً رئيسياً لتنشيط نقي العظم (bone marrow suppression)، مما يؤدي إلى فقر دم شديد ونقص في الصفيحات الدموية وهذا يتطلب نقلًا متكررًا لخلايا

الدم الحمراء (red blood cells) والصفيحات الدموية (platelets) قبل تطبيق الفحص الدموي، كان هذا

هو المصدر الرئيسي للعدوى. وعلى الرغم من أن الخطر قد انخفض بشكل كبير في البلدان المتقدمة، إلا أنه لا يزال قائماً بنسبة ضئيلة، وقد يكون أعلى في المناطق ذات الموارد المحدودة⁽²³⁾.

- **الإجراءات الطبية التداخلية: (Invasive medical procedures)** يخضع أطفال مرضى السرطان لسلسلة من الإجراءات الباضعة (invasive procedures) كجزء من تشخيصهم وعلاجهم، مثل تركيب القساطر الوريدية المركزية (central venous catheters)، وخزعات نقي العظم (bone marrow biopsies)، وسحب الدم المتكرر. كل إجراء من هذه الإجراءات يمثل بوابة محتملة لانتقال الفيروسات المنقولة عن طريق الدم (blood-borne viruses) إذا لم يتم الالتزام بأقصى درجات الحذر والتعقيم⁽¹⁵⁾.
- **ضعف الجهاز المناعي: (Immunosuppression)** يمثل ضعف المناعة حجر الزاوية في زيادة قابلية هؤلاء الأطفال للإصابة بالعدوى وتطورها. ينجم هذا الضعف عن سببين رئيسيين: الأول هو المرض الخبيث نفسه خاصة الأورام الدموية (hematologic malignancies)، والثاني هو العلاج الكيميائي الذي يستهدف الخلايا سريعة الانقسام، بما في ذلك خلايا الجهاز المناعي.
- هذه الحالة لا تزيد فقط من خطر الإصابة بالعدوى عند التعرض للفيروس، بل الأهم من ذلك أنها تقلل من قدرة الجسم على التخلص من الفيروس تلقائياً مما يرفع بشكل كبير من احتمالية تطور العدوى الحادة إلى عدوى مزمنة⁽¹⁷⁾.

3.2. تحديات التشخيص والمتابعة

Challenges in Diagnosis and Follow-up

- **صعوبة تفسير اضطراب وظائف الكبد: (Difficulty interpreting abnormal liver function)** العديد من أدوية العلاج الكيميائي تسبب سمية كبدية (hepatotoxicity) ووجود التهاب كبد فيروسي نشط يجعل من الصعب على الطبيب التمييز بين ارتفاع إنزيمات الكبد الناتج عن الأثر الكيميائي وذاك الناتج عن نشاط الفيروس⁽¹²⁾.
- **مخاطر الخزعة الكبدية: (Risks of liver biopsy)** على الرغم من أن خزعة الكبد هي "المعيار الذهبي (gold standard)" لتقييم درجة التليف، إلا أنها إجراء باضع يحمل مخاطر عدة، خاصة لدى الأطفال الذين يعانون من نقص الصفيحات الدموية (thrombocytopenia) بسبب العلاج الكيميائي. هذا الواقع دفع إلى الاعتماد المتزايد على المؤشرات غير الباضعة (Non-invasive markers) مثل مؤشر

نسبة AST إلى الصفائح الدموية (AST to Platelet Ratio Index, APRI) و FIB-4 لتقييم حالة الكبد بأمان.

3.2. التحديات السريرية في المتابعة المتزامنة للمرضين

تتطلب متابعة مريض يعاني من السرطان والتهاب الكبد C في آن واحد موازنة دقيقة بين علاجين قويين، مع الأخذ في الاعتبار مجموعة من التحديات السريرية والدوائية.

- السمية الكبدية المتراكمة وصعوبة تفسير اضطراب وظائف الكبد: العديد من أدوية العلاج الكيميائي (مثل الميثوتريكسات، فينكريستين، دوكسوروبيسين) يتم استقلابها في الكبد وقد تسبب درجات متفاوتة من السمية الكبدية. (Hepatotoxicity).

وجود التهاب كبد مزمن نشط يضع الكبد في حالة مرضية ضعيفة نوعاً ما مما يجعله أكثر عرضة للضرر الناجم عن هذه الأدوية. هذا يخلق تحدياً سريرياً في تفسير ارتفاع إنزيمات الكبد حيث يصبح من الصعب التمييز بين ما إذا كان الارتفاع ناتجاً عن نشاط الفيروس (viral activity)، أو سمية الدواء الكيميائي (chemotherapy-induced toxicity)، أو كليهما معاً⁽¹⁹⁾.

- خطر إعادة تنشيط الفيروس: (Risk of Viral Reactivation) يمكن أن يؤدي الكبت المناعي الشديد الناجم عن العلاج الكيميائي إلى "إعادة تنشيط" (reactivation) فيروس التهاب الكبد C، حيث يزداد تكاثر الفيروس بشكل كبير، مما يؤدي إلى هجمة من التهاب الكبد الحاد. يمكن أن تكون هذه الهجمات شديدة، وتؤدي إلى فشل كبدي حاد (acute liver failure) في بعض الحالات، وغالباً ما تستدعي إيقاف العلاج الكيميائي مؤقتاً أو بشكل دائم، مما قد يؤثر سلباً على علاج وفرص الشفاء من السرطان⁽¹⁰⁾.

- التداخلات الدوائية المحتملة: (Potential Drug-Drug Interactions) يتم استقلاب العديد من مضادات الفيروسات المباشرة (DAAs)، خاصة الجيل الأول من مثبطات البروتياز (protease inhibitors)، والعلاج الكيميائي عن طريق مسارات إنزيمية مشتركة (common enzymatic pathways) في الكبد (مثل نظام السيتوكروم P450 - Cytochrome P450 system). هذا يخلق احتمالية لحدوث تداخلات دوائية (drug-drug interactions) يمكن أن تؤدي إما إلى انخفاض فعالية أحد العلاجين أو زيادة سمية الآخر. على الرغم من أن أنظمة DAAs الحديثة تتمتع بسلامة تداخلاتها الدوائية

(drug interaction profile)، إلا أن تقييم هذه التداخلات المحتملة لا يزال خطوة ضرورية قبل بدء العلاج⁽¹⁴⁾.

- **العبء العلاجي على المريض والأسرة: (Treatment Burden on the Patient and Family)**
يمثل تشخيص السرطان لدى طفل عبئاً نفسياً وجسدياً واجتماعياً (psychological, physical, and social burden) هائلاً على الطفل وعائلته. إضافة لتشخيص مرض مزمن آخر مثل التهاب الكبد C يزيد من هذا العبء، ويتطلب زيارات إضافية للطبيب، ومتابعة حثيثة، وعلاجات جديدة، مما يزيد من صعوبة الرحلة العلاجية.

3.3. أهمية علاج التهاب الكبد C في هذه الفئة المرضية

على الرغم من التحديات المذكورة، فإن علاج التهاب الكبد C لدى الأطفال المصابين بالسرطان لا يعد أمراً بسيطاً، بل ضرورة سريرية ملحة تهدف إلى تحقيق رعاية صحية على المدى القصير والطويل.

- **تمكين استمرارية العلاج الكيميائي: (Enabling Continuity of Chemotherapy)** يُعد هذا الهدف هو الأهم على المدى القصير. من خلال علاج العدوى الفيروسية والسيطرة عليها، يمكن تقليل خطر حدوث السمية الكبدية وهجمات التهاب الكبد الحادة، مما يسمح بإعطاء جرعات العلاج الكيميائي الكاملة في مواعيدها المحددة. وهذا بدوره يزيد من فرص نجاح علاج السرطان والوصول إلى الشفاء بأسرع وقت ممكن⁽¹⁷⁾.

- **الوقاية من أمراض الكبد المتقدمة على المدى الطويل (Preventing Long-Term Advanced Liver Disease):** مع التحسن الهائل في معدلات نجاة الأطفال من السرطان، أصبح الاهتمام ينصب بشكل متزايد على صحتهم ونوعية حياتهم على المدى الطويل. كما أن علاج التهاب الكبد C في مرحلة مبكرة يمنع تطور المرض إلى تليف الكبد (fibrosis) وسرطان الخلية الكبدية (hepatocellular carcinoma) في المستقبل، مما يضمن أن الناجين من سرطان الأطفال لا يواجهون مرضاً مميتاً آخر في وقت لاحق من حياتهم⁽⁸⁾.

- **تحسين جودة الحياة والنتائج الصحية العامة (Improving Quality of Life and Overall Health Outcomes):** يمكن أن تساهم العدوى المزمنة في أعراض غير نوعية (non-specific symptoms) مثل الإرهاق وتؤثر على الصحة العامة على المدى الطويل. والشفاء من الفيروس يمكن أن يحسن من جودة حياة الطفل، ويقلل من العبء النفسي المرتبط بالمرض المزمن، ويحسن النتائج الصحية العامة بعد الانتهاء من علاج السرطان ويزيد نسبة البقاء لديهم.

- **تحسين الوظائف المناعية:** وذلك عند أطفال السرطان المعالجين كيميائياً والمقرر لهم إجراء زرع خيفي للنقي لاحقاً حيث يفيد التخلص من الالتهابات العامة والفيروسية خاصة للكبد في تحسين وظيفته ومقاومته .

إن فهم هذا التقاطع المعقد يبرز الحاجة الماسة إلى بيانات سريرية (clinical data) حول أفضل السبل لعلاج هؤلاء المرضى. الفصل التالي سيستعرض الأدلة المتاحة حول نتائج استخدام مضادات الفيروسات المباشرة في هذه الفئة المرضية الصعبة.

الفصل الرابع

نتائج علاج التهاب الكبد C بمضادات الفيروسات المباشرة لدى الأطفال المصابين بالخبثات

مع تطور علم الأدوية عبر الزمن برز منها مضادات الفيروسات ذات المفعول المباشر (Direct-Acting Antivirals, DAAs)، إذ تغيرت إمكانية علاج التهاب الكبد C بشكل جذري، خاصة للفئات التي كانت تعتبر "صعبة العلاج (difficult-to-treat)" في السابق. يركز هذا الفصل على تجميع الأدلة السريرية (clinical evidence) المتاحة حول فعالية (efficacy) وسلامة (safety) هذه العلاجات الحديثة لدى الأطفال والمراهقين الذين يتلقون علاجاً كيميائياً (chemotherapy) للأورام الخبيثة، ويستعرض تأثيرها الإيجابي على وظائف الكبد وصحة المريض العامة.

4.1. فعالية العلاج: تحقيق معدلات شفاء عالية

Treatment Efficacy: Achieving High Cure Rates

أظهرت الدراسات السريرية الحديثة، على الرغم من قلة عددها نسبياً - نظراً لخصوصية هذه الفئة المرضية- نتائج واعدة ومبشرة للغاية فيما يتعلق بفعالية مضادات الفيروسات المباشرة.

معدل الاستجابة الفيروسية المستدامة (Sustained Virological Response, SVR12) Rate

إن الدراسات والتجارب المتكررة تشير بشكل قاطع إلى أن الأطفال والمراهقين المصابين بالسرطان يمكنهم تحقيق معدلات شفاء تضاهي تلك التي يتم تحقيقها في الفئات الأخرى. أظهرت دراسات متعددة أن استخدام أنظمة DAAs، مثل سوفوسبوفير/ليديباسفير، لدى الأطفال والمراهقين الذين يتلقون علاجاً كيميائياً لأورام دموية خبيثة (hematologic malignancies)، يحقق معدلات استجابة فيروسية مستدامة بعد 12 أسبوعاً من انتهاء العلاج

(SVR12) تتجاوز 95%، بل وتصل إلى 100% في بعض الدراسات. هذه النتائج تمثل نقلة نوعية مقارنة بمعدلات الشفاء المتدنية التي كانت تحققها علاجات الإنترفيرون سابقاً (2)(3).

تأثير العوامل المختلفة على نتائج العلاج (Impact of Different Factors on Treatment Outcomes)

أحد أبرز مزايا أنظمة DAAs الحديثة هو فعاليتها العالية لدى جميع المرضى. تشير البيانات المتاحة إلى أن عوامل متعددة مثل النمط الجيني للفيروس (viral genotype)، أو وجود تليف كبدي معاوض (compensated fibrosis)، أو نوع الورم الأساسي لا يبدو أنها تؤثر بشكل كبير على احتمالية تحقيق الشفاء في هذه الفئة المرضية، خاصة مع استخدام الأنظمة شاملة الأنماط الجينية. ميزة الفعالية هذه تضمن فرص شفاء عالية لغالبية المرضى (4).

4.2. سلامة وتحمل العلاج: حدود أمان عالية

Safety and Tolerability of Treatment: An Excellent Safety Profile

كانت السلامة هي الهاجس الأكبر في عصر الإنترفيرون، ولكن أنظمة DAAs أثبتت أنها آمنة وجيدة التحمل (well-tolerated) بشكل استثنائي، حتى عند إعطائها بالتزامن مع العلاج الكيميائي.

الآثار الجانبية المرتبطة بمضادات الفيروسات ذات التأثير المباشر (Side Effect Profile)

على عكس الآثار الجانبية الشديدة للإنترفيرون، فإن الآثار الجانبية المرتبطة بمضادات الفيروسات المباشرة لدى الأطفال الذين يتلقون علاجاً كيميائياً تكون في الغالب خفيفة إلى متوسطة وموقته. تشمل الأعراض الأكثر شيوعاً: الإرهاق (fatigue)، والصداع (headache)، والاضطرابات الهضمية (gastrointestinal disturbances) الطفيفة (مثل الغثيان). الأهم من ذلك، أن هذه الآثار الجانبية نادراً ما تستدعي تعديل جرعة الدواء (dose modification) أو إيقاف العلاج (treatment discontinuation)، ولم يتم تسجيل مضاعفات خطيرة مرتبطة مباشرة بالعلاج في الدراسات المنشورة حديثاً (3).

هذا التحمل الجيد أمر بالغ الأهمية لضمان التزام المريض (patient adherence) وإكمال دورة العلاج بنجاح.

التداخلات الدوائية المتزامنة مع العلاج الكيميائي (Management of Drug-Drug Interactions)

على الرغم من أن التداخلات الدوائية (drug-drug interactions) بين أنظمة DAAs الحديثة والعلاج الكيميائي أقل مما كانت عليه في الأجيال السابقة، إلا أن متابعتها لا تزال جزءاً مهماً من الخطة العلاجية. يتطلب الأمر مراجعة دقيقة لجميع الأدوية التي يتلقاها المريض، بما في ذلك الأدوية الداعمة (supportive care medications)،

لضمان عدم وجود تداخلات قد تؤثر على سلامة أو فعالية أي من العلاجات. غالباً ما يتم تحقيق ذلك من خلال التنسيق الوثيق بين أخصائي أمراض الكبد لدى الأطفال (pediatric hepatologist) وأخصائي أورام الأطفال⁽¹⁾.

4.3. التأثير على وظائف الكبد وصحة المريض العامة

Impact on Liver Function and General Patient Health

لا تقتصر فوائد علاج التهاب الكبد C في هذه الفئة على القضاء على الفيروس فحسب، بل تمتد لتشمل تحسناً ملموساً في سلامة أنسجة الكبد (liver health) ونوعية الحياة لدى المريض (quality of life).

تحسن مؤشرات وظائف الكبد (Improvement in Liver Function Markers)

أظهرت الدراسات بشكل متتالي أن تحقيق الاستجابة الفيروسيّة المستدامة (Sustained Virological Response, SVR) يؤدي إلى تحسن ملحوظ وسريع في مؤشرات وظائف الكبد (liver function markers).

يُلاحظ انخفاض كبير في مستويات إنزيمات الكبد (ALT, AST) وعودتها إلى المعدلات الطبيعية مخبرياً. هذا التحسن يدل على انخفاض الالتهاب (inflammation) والنشاط المرضي في الكبد، مما يقلل من خطر تطور التليف (fibrosis) على المدى الطويل⁽⁵⁾.

التأثير الإيجابي على نوعية الحياة (Positive Impact on Quality of Life)

إن الشفاء من عدوى مزمنة مثل التهاب الكبد C يمكن أن يكون له تأثير إيجابي كبير على الحالة النفسية والجسدية للمريض. كما أن التخلص من عبء مرض مزمن إضافي، وتقليل الأعراض المرافقة مثل الإرهاق (fatigue)، وتحسين صحة الكبد بشكل عام، جميعها عوامل تساهم في تحسين نوعية حياة هؤلاء الأطفال والمراهقين، مما يسمح لهم بالتركيز بشكل أفضل على رحلتهم للتغلب على السرطان.

4.4. المتابعة طويلة الأمد بعد العلاج

Long-term Follow-up After Treatment

إن تحقيق الشفاء (SVR) هو نهاية مرحلة العلاج، ولكنه بداية مرحلة المتابعة لضمان صحة الكبد على المدى الطويل.

توصيات المتابعة بعد الشفاء (Post-Cure Follow-up Recommendations)

بالنسبة لمعظم الأطفال الذين لا يعانون من مرض كبدي متقدم (advanced liver disease) قبل العلاج، فإن تحقيق SVR يعني الشفاء التام ولا يتطلبون متابعة كبدية متخصصة (specialized hepatology follow-up).

طويلة الأمد بعد ذلك. ومع ذلك، يُنصح بإجراء فحص روتيني لوظائف الكبد كجزء من المتابعة العامة بعد علاج السرطان.

أما بالنسبة للمرضى الذين تم تشخيصهم بتليف كبدي متقدم (Advanced fibrosis or cirrhosis) قبل بدء العلاج، فإن توصيات المتابعة تختلف. على الرغم من أن الشفاء من الفيروس يوقف المحرك الرئيسي لتطور المرض، إلا أن خطر الإصابة بسرطان الخلية الكبدية (Hepatocellular Carcinoma, HCC) يظل قائماً، وإن كان بنسبة أقل. لذلك، توصي الإرشادات السريرية (clinical guidelines) بإدراج هؤلاء المرضى في برنامج مراقبة دورية (surveillance program) لسرطان الكبد باستخدام الموجات فوق الصوتية كل 6 أشهر. كما يجب عليهم تجنب عوامل الخطر الأخرى التي قد تؤذي الكبد، مثل زيادة الوزن أو تناول الكحول عند المراهقين⁽⁴⁾.

لتوفير نظرة عامة وواضحة للأدلة السريرية التي تدعم علاج التهاب الكبد C في هذه الفئة المرضية، يلخص الجدول التالي النتائج الرئيسية من الدراسات السريرية الأساسية التي تم إجراؤها على الأطفال والمراهقين الذين يتلقون علاجاً للأورام الخبيثة. يوضح الجدول ليس فقط الفعالية والسلامة، بل أيضاً الهدف الأساسي لكل دراسة وحجم عينتها، مما يوفر سياقاً أعمق لأهمية كل نتيجة.

جدول 7: تحليل مقارن للنتائج الرئيسية من الدراسات السريرية حول استخدام سوفوسبوفير/إيديباسفير لدى الأطفال المصابين

بالسرطان (22)

الدراسة (والسنة)	(المؤلف حجم العينة (N))	الفئة العمرية (بالسنوات)	الهدف الأساسي للدراسة	النتائج الرئيسية (الفعالية والسلامة)
IBRAHEEM ET AL., 2022	12	7 - 15	تقييم فعالية وسلامة العلاج في بيئة سريرية واقعية.	- الفعالية: تحقيق استجابة فيروسية مستدامة (SVR12) بنسبة 100% - السلامة: آثار جانبية خفيفة فقط (أبرزها الإرهاق بنسبة 33%). لم تُسجل مضاعفات خطيرة أو

حالات توقف عن العلاج.				
• الفعالية: تحقيق استجابة فيروسية مستدامة (SVR12) بنسبة 100%. • السلامة: تحمل جيد للعلاج. لم يتم تسجيل نكس فيروسي أو تفاقم في وظائف الكبد أثناء العلاج الكيميائي.	10	12 - 17	تقييم الفعالية والسلامة أثناء تلقي العلاج الكيميائي بشكل متزامن.	EL-SAYED ET AL., 2022
• النتائج: تركيز الدواء في الدم (التعرض الدوائي) كان مشابهاً للبيانات المرجعية للأطفال غير المصابين بالسرطان. • الاستنتاج: العلاج الكيميائي لا يؤثر على استقلاب الدواء، مما يوفر أساساً علمياً لسلامة استخدام الجرعات القياسية في هذه الفئة.	10	9 - 17	دراسة الحرائك الدوائية (Pharmacokinetics) لتقييم تركيز الدواء وتأثير العلاج الكيميائي عليه.	ABDELMAGID ET AL., 2023

تحليل واستنتاجات الجدول:

تتقارب البيانات المعروضة في الجدول (7) لتؤكد على ثلاثة استنتاجات هامة تشكل حجر الزاوية في دراستنا الحالية:

1. **الفعالية الشاملة والقاطعة** : تُظهر الدراسات التي قيمت النتائج الفيروسيّة إجماعاً تاماً على تحقيق نسبة شفاء 100%، مما يؤكد أن العلاج الكيميائي لا يقلل من الفعالية الفائقة لمضادات الفيروسات المباشرة⁽²⁾⁽³⁾.
2. **حدود السلامة الآمن**: تؤكد كافة الدراسات على أن العلاج جيد التحمل (well-tolerated) بشكل استثنائي، مع آثار جانبية خفيفة (mild side effects) لا تستدعي إيقاف العلاج، وهو أمر بالغ الأهمية للمرضى الذين يعانون بالفعل من التأثيرات السلبية المرافقة للعلاج الكيميائي.
3. **الأساس العلمي للسلامة**: تقدم دراسة الحرائك الدوائية (pharmacokinetic study) تفسيراً علمياً قوياً لنتائج السلامة الملحوظة. من خلال إثبات أن تركيز الدواء في الجسم لا يتأثر بالعلاج الكيميائي، تزيل هذه الدراسة المخاوف النظرية بشأن التداخلات الدوائية (drug interactions) وتؤكد أن البروتوكولات العلاجية القياسية آمنة وفعالة لهذه الفئة الخاصة من المرضى.

خاتمة القسم النظري

Conclusion of the Theoretical Section

لقد أحدثت مضادات الفيروسات المباشرة (Direct-Acting Antivirals) تحولاً نموذجياً، محولةً مرضاً مزمنًا كان يُعالج بصعوبة عند مرضى أورام الأطفال إلى حالة قابلة للشفاء التام بسلامة وفعالية استثنائية. توصي الإرشادات الدولية الآن (International guidelines)، مثل تلك الصادرة عن الجمعية الأوروبية لأمراض الجهاز الهضمي والكبد والتغذية لدى الأطفال (ESPGHAN)، بعلاج جميع الأطفال المصابين فوق سن الثالثة من العمر، مما يعزز أهمية عدم تأخير العلاج في هذه الفئة وتتوافق التوصيات الأوروبية بشكل كامل مع أحدث الإرشادات الصادرة عن الهيئات الأمريكية الرائدة مثل الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد (AASLD) وجمعية الأمراض المعدية الأمريكية (IDSA)، مما يخلق إجماعاً عاماً على أهمية وضرورة علاج جميع الأطفال المؤهلين دون تأخير⁽²⁰⁾.

على الرغم من هذا النجاح الباهر الذي حققته مضادات الفيروسات المباشرة، لا تزال هناك فجوات بحثية وتوجهات مستقبلية (future directions) تتطلب الاهتمام. إن فهم النتائج طويلة الأمد بعد الشفاء، خاصة في ظل وجود مفاهيم أخرى مثل "التهاب الكبد C الخفي" (Occult HCV infection) "أي بقاء المادة الوراثية للفيروس في الخلايا المناعية - يمثل تحدياً بحثياً قادمًا، بالإضافة إلى ذلك، فإن تحسين الوصول إلى هذه العلاجات في المناطق محدودة الموارد لا يزال أولوية لتحقيق هدف منظمة الصحة العالمية (World Health Organization) بالقضاء على التهاب الكبد C بحلول عام 2030.

إن الإطار النظري الذي تم استعراضه يثبت بشكل قاطع أن علاج التهاب الكبد C لدى الأطفال المصابين بالسرطان ليس ممكناً فحسب، بل هو ضرورة سريرية ملحة وهذا يمهد الطريق بقوة للقسم العملي (research section) من هذه الرسالة، الذي يهدف إلى توثيق النتائج المحلية وتأكيد هذه الفقرة الهائلة في الرعاية الطبية.

الباب الثاني : القسم

العملية

الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه

❖ المقدمة:

التهاب الكبد C هو مرض معدٍ يصيب الكبد ولا يترافق عادةً مع أعراض نوعية، يتكون من الحمض النووي RNA وهو فيروس صغير مغلف أحادي النطاق إيجابي الاتجاه وينتمي هذا الفيروس إلى جنس "hepacivirus" من عائلة الفيروسات الصفراء "Flaviridae" كما يصنف ضمن ستة أنماط جينية رئيسية وتحت أنماط عديدة وذلك يفيد في العلاج، وينتقل عن طريق الاتصال الدموي وذلك عن طريق نقل الدم المتكرر أو استخدام الحقن الملوثة كما ثقب الوشم أيضاً. بالإضافة إلى ذلك، قد ينتقل الفيروس عن طريق المشيمة بشكل عمودي من الأم إلى جنينها كما عن طريق الاتصال الجنسي في حال عدم استخدام وقاية مناسبة.

❖ هدف البحث:

- نتائج معالجة التهاب الكبد C بالدواء (Ledipasvir-Sofosbuvir) عند مرضى السرطان والذين تزيد أعمارهم عن 11 عام.
- الوقاية من الوصول إلى مرحلة التليف الكبدي وتحسين وظائف الكبد ومنع ترقى مرحلة المرض مع تحسين البقيا.
- مراقبة الأعراض الجانبية في حال حدوثها.

❖ أهمية البحث:

تكمن أهمية البحث في تطبيق دواء (Ledipasvir-Sofosbuvir) على الأطفال المصابين بخبثاة وتزيد أعمارهم عن 11 عام، وبسبب ازدياد انتشار التهاب الكبد C عند الأطفال المصابين بالسرطان نتيجة لنقل الدم المتكرر وازدياد تكلفة العلاج نسبياً عند هؤلاء المرضى ولكي نحسن نوعية الحياة ونسبة البقيا مع تحسين الاستجابة والإنذار لاحقاً في حال تقرر زرع النقي علينا معرفة ماهي العوامل المساهمة في استجابة وعدم استجابة مرضى السرطان لمعالجة التهاب الكبد C وذلك حسب مرحلة المرض وتأثير العلاج الكيميائي على الكبد.

الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث

نمط الدراسة:

دراسة وصفية حشدية ثنائية الاتجاه، تضمنت جميع الأطفال المقبولين في شعبة أمراض الدم المصابين بالسرطان والتهاب الكبد الوبائي المزمن C في الفترة الزمنية الممتدة بين (01/01/2021) حتى (01/12/2023).

طريقة البحث:

تم جمع بيانات المرضى من خلال املاء استمارة خاصة تضمنت العديد من المعطيات، وتم تحري النتائج لديهم.

استمارة البحث: تم اعتماد استمارة البحث المرفقة مع هيكل البحث لجمع البيانات.

معايير القبول والاستبعاد:

شملت معايير القبول:

جميع الأطفال المصابين بالسرطان مع التهاب كبد C وتم قبولهم في شعبة أمراض الدم والمراجعين للعيادات في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق مع مراعاة العمر فوق 11 عام والوزن فوق ال 35 كغ.

وشملت معايير الاستبعاد:

الذين لا يحققون معايير القبول في الدراسة وتتضمن:

- عدم تحقيق الوزن والعمر المناسبين للدراسة المذكورة سابقاً.
- وجود مضاد استطباب لتطبيق (Ledipasvir-Sofosbuvir) كوجود مرض قلبي أو كلوي مرافق.

الفصل الثالث: استبيان البحث

البيانات الشخصية			
الاسم:	العمر:	الجنس:	
الوزن:	الطول:	رقم الاضبارة:	تاريخ القبول:
قصة عائلية لمرض دموي (سرطان)			
موجودات أخرى			
العمر عند بدء السرطان:		قاربة عائلية بين الوالدين:	
درجة الورم عند التشخيص			
الاستقصاءات الشعاعية			
موجودات ايكو البطن:			
نتيجة (HCV) PCR			
عوامل الاختطار للترقي			
الأعراض والعلامات			
التحاليل المخبرية			
أنزيمات الكبد:	وظائف الكلية:	تعداد عام وصيغة:	
التدبير			

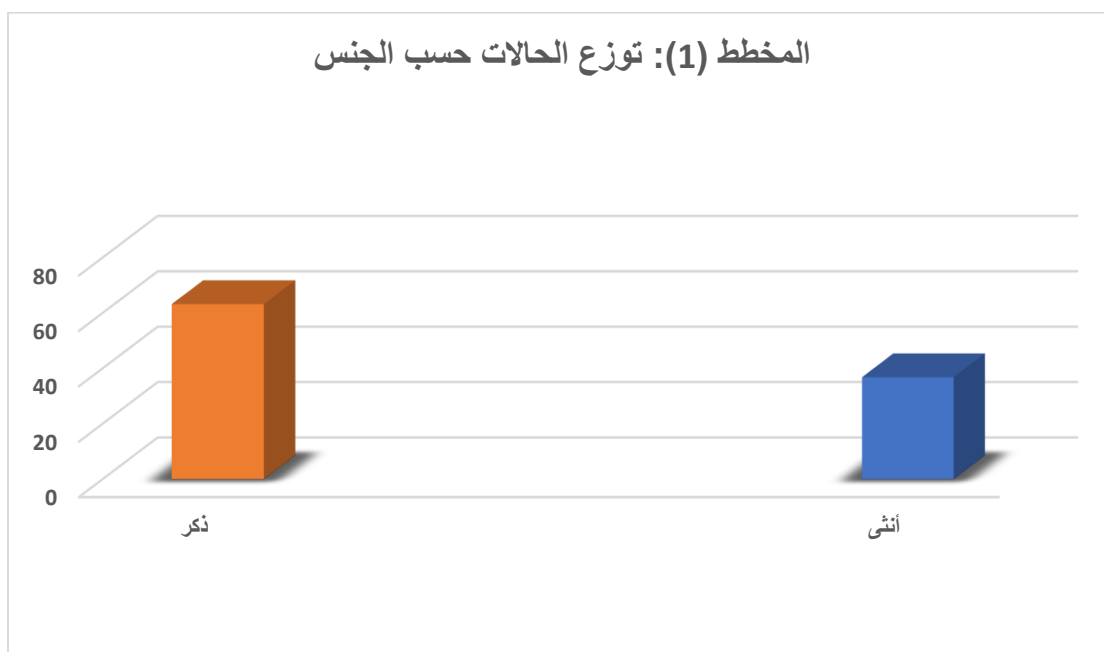
الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية

بلغ عدد حالات الدراسة 57 حالة من الأطفال المصابين بالسرطان مع التهاب كبد C الذي تم تدبيره باستخدام Ledipasvir-Sofosbuvir لمدة 12 أسبوع وتحري نتائج المعالجة.

1-توزيع الحالات حسب الجنس:

كانت نسبة الأطفال الذكور المصابين بالسرطان مع التهاب كبد C أعلى حيث بلغت 63.2% مقابل 36.8% للإناث وللطفلات.

الجدول (1): توزيع الحالات حسب الجنس	
الجنس	العدد والنسبة
ذكر	36 (63.2%)
أنثى	21 (36.8%)
المجموع	57 (100%)

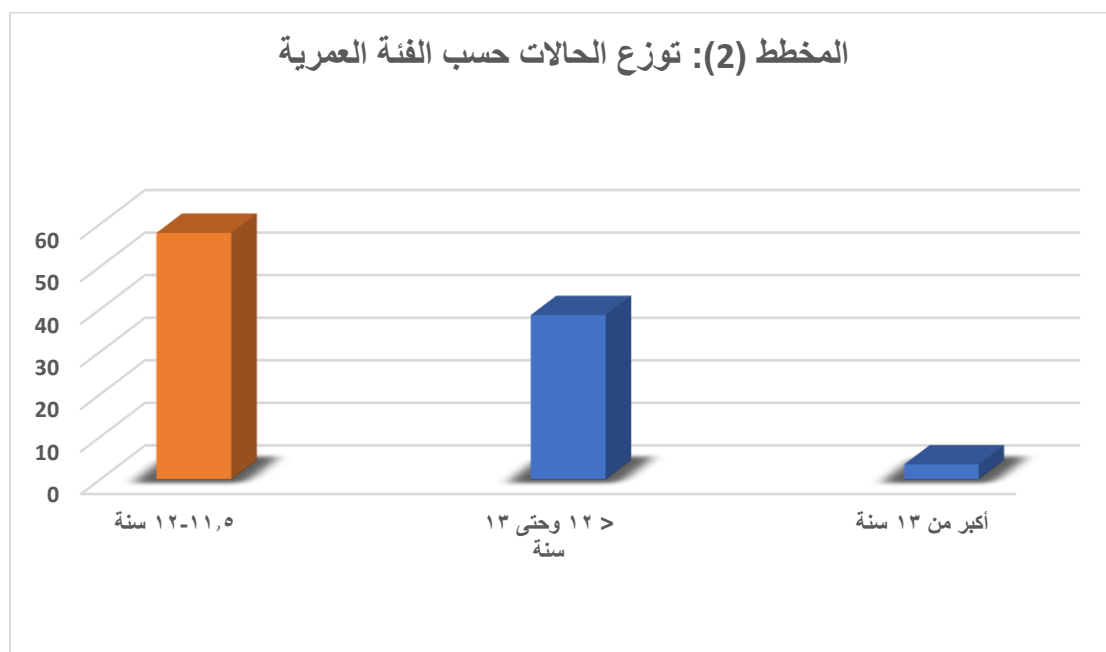


2-توزيع الحالات حسب الفئة العمرية:

تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 11.5 و 13.5 سنة، وبلغ المتوسط 12.3 سنة، وكانت الفئة العمرية (11.5-12 سنة) هي الأشيع حيث بلغت النسبة 57.9% تلاها الفئة العمرية (أكبر من 12 وحتى 13 سنة) بنسبة 38.6%، فيما كانت الفئة العمرية (أكبر من 13 سنة) الأقل شيوعاً بنسبة 3.5% من مجمل الحالات.

الجدول (2): توزيع الحالات حسب الفئة العمرية	
الفئة العمرية	العدد والنسبة
12-11.5 سنة	33 (57.9%)
< 12 وحتى 13 سنة	22 (38.6%)
أكبر من 13 سنة	2 (3.5%)
المجموع	57 (100%)
SD\المتوسط (سنة)	12.3±0.6

الانحراف المعياري: SD

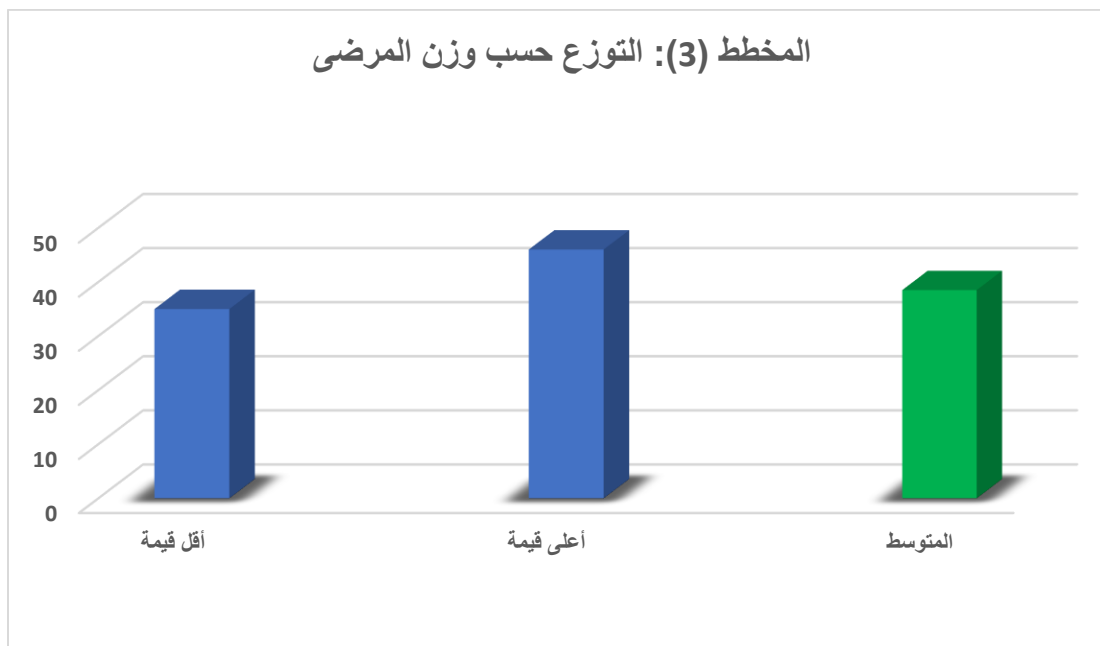


3-التوزيع حسب وزن المرضى:

تراوح وزن المرضى بين 35 و 46 كغ، وبلغ المتوسط 38.5 كغ، مع انحراف معياري بلغ 2 كغ.

الجدول (3): التوزع حسب وزن المرضى	
الوزن	القيمة
أقل قيمة	35
أعلى قيمة	46
SD المتوسط (كغ)	38.5±2

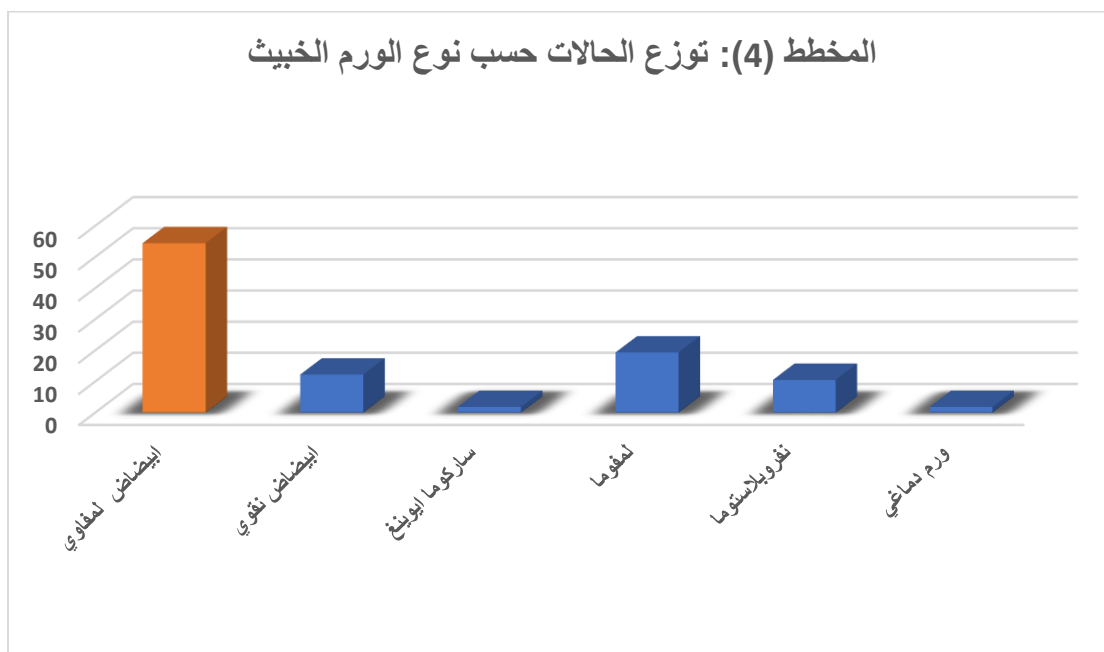
الانحراف المعياري: SD



4-توزع الحالات حسب نوع الورم الخبيث:

تنوعت الأورام الخبيثة الموجودة لدى المرضى، وكان الالبيضاخ اللمفاوي أشيعها إذ تواجد لدى 31 حالة بنسبة 54.4%، تلاه اللمفوما التي تواجدت لدى 11 حالة بنسبة 19.3%، ثم الالبيضاخ النقوي لدى 7 حالات بنسبة 12.2%، وشوهدت النفروبلاستوما بنسبة 10.5%، فيما شوهدت ساركوما ايوينغ في حالة واحدة والورم الدماغي كذلك في حالة واحدة بنسبة 1.8% لكل منهما.

الجدول (4): توزع الحالات حسب نوع الورم الخبيث	
نوع الورم الخبيث	العدد والنسبة
ابيضاض لمفاوي	31 (54.4%)
ابيضاض نقوي	7 (12.2%)
ساركوما ايوينغ	1 (1.8%)
لمفوما	11 (19.3%)
نفروبلاستوما	6 (10.5%)
ورم دماغي	1 (1.8%)
المجموع	57 (100%)

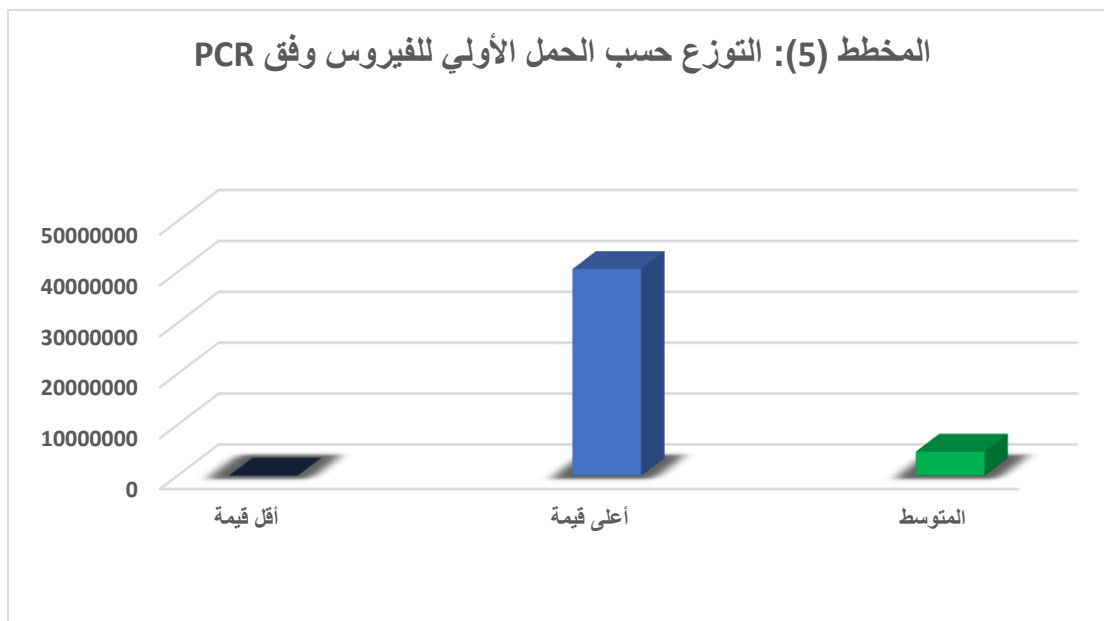


5-التوزع حسب الحمل الأولي للفيروس وفق PCR:

كانت الإصابة بفيروس التهاب الكبد C إيجابية في جميع الحالات وفق PCR، وتراوح الحمل الأولي للفيروس (قبل العلاج) بين 19990 و 40576206 وحدة دولية/مل، وبلغ المتوسط 4717223 وحدة دولية/مل، مع انحراف معياري بلغ 9011072 وحدة دولية/مل.

الجدول (5): التوزيع حسب الحمل الأولي للفيروس وفق PCR	
الحمل الأولي للفيروس	القيمة
أقل قيمة	19990
أعلى قيمة	40576206
SD (وحدة دولية/مل)	4717223± 9011072

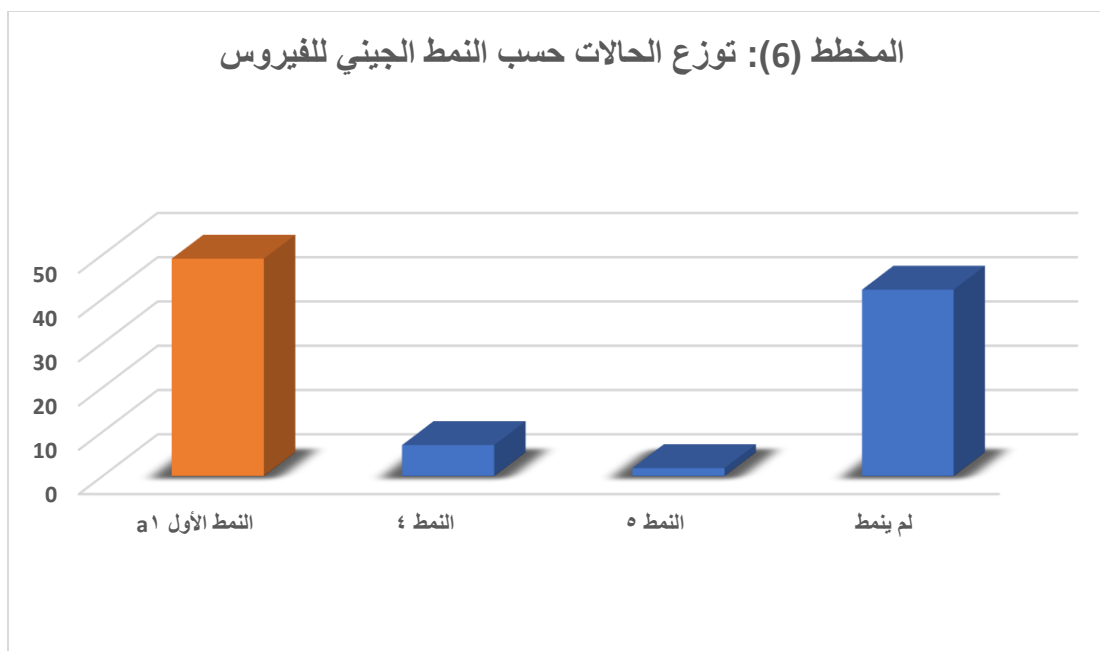
الانحراف المعياري: SD



6-توزيع الحالات حسب النمط الجيني للفيروس:

تم تنميط الفيروس في معظم الحالات وذلك بنسبة 57.9% إذ كان النمط الأول (a1) أشيعها بنسبة 49.1% تلاه النمط 4 بنسبة 7% من الحالات، فيما لم يتم التنميط في 24 حالة بنسبة 42.1% من مجمل الحالات.

الجدول (6): توزيع الحالات حسب النمط الجيني للفيروس	
النمط الجيني	العدد والنسبة
النمط الأول	28 (49.1%)
النمط 4	4 (7%)
النمط 5	1 (1.8%)
لم ينمط	24 (42.1%)
المجموع	57 (100%)



7- القيم المخبرية لدى المرضى:

توزعت القيم المخبرية المدروسة عند المرضى وفق الجدول التالي:

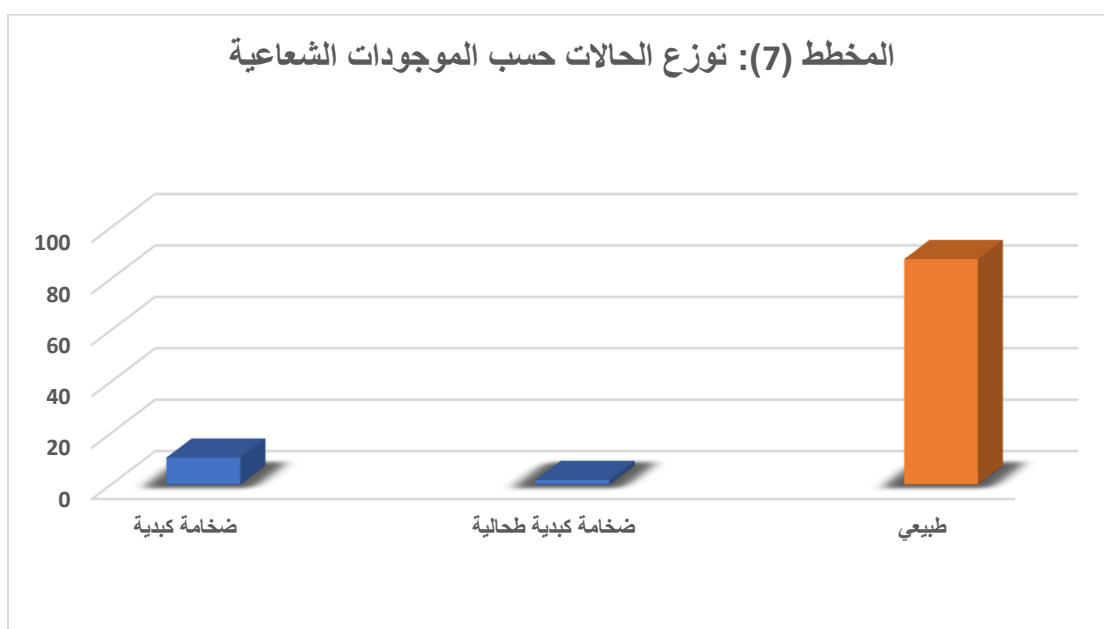
الجدول (7): القيم المخبرية لدى المرضى			
المخبريات	أقل قيمة	أعلى قيمة	SD\المتوسط (واحدات دولية)
WBC ($\times 10^3$)	2000	10700	5.016 $\pm$ 1.99
HGB	9	14	11.46 $\pm$ 1.13
PLT ($\times 10^3$)	101000	490000	228 $\pm$ 76
SGPT	21	410	96.7 $\pm$ 77.8
Creatinine	0.3	0.7	0.55 $\pm$ 0.1

SD: الانحراف المعياري

8- توزيع الحالات حسب الموجودات الشعاعية:

كانت الدراسة الشعاعية (ايكو البطن) طبيعية في غالبية الحالات وذلك بنسبة 87.7%، مقابل وجود ضخامة كبدية لدى 10.5% من المرضى وضخامة كبدية طحالية لدى مريض واحد فقط بنسبة 1.8% من مجمل الحالات.

الجدول (8): توزع الحالات حسب الموجودات الشعاعية	
الموجودات الشعاعية	العدد والنسبة
ضخامة كبدية	6 (10.5%)
ضخامة كبدية طحالية	1 (1.8%)
طبيعي	50 (87.7%)
المجموع	57 (100%)

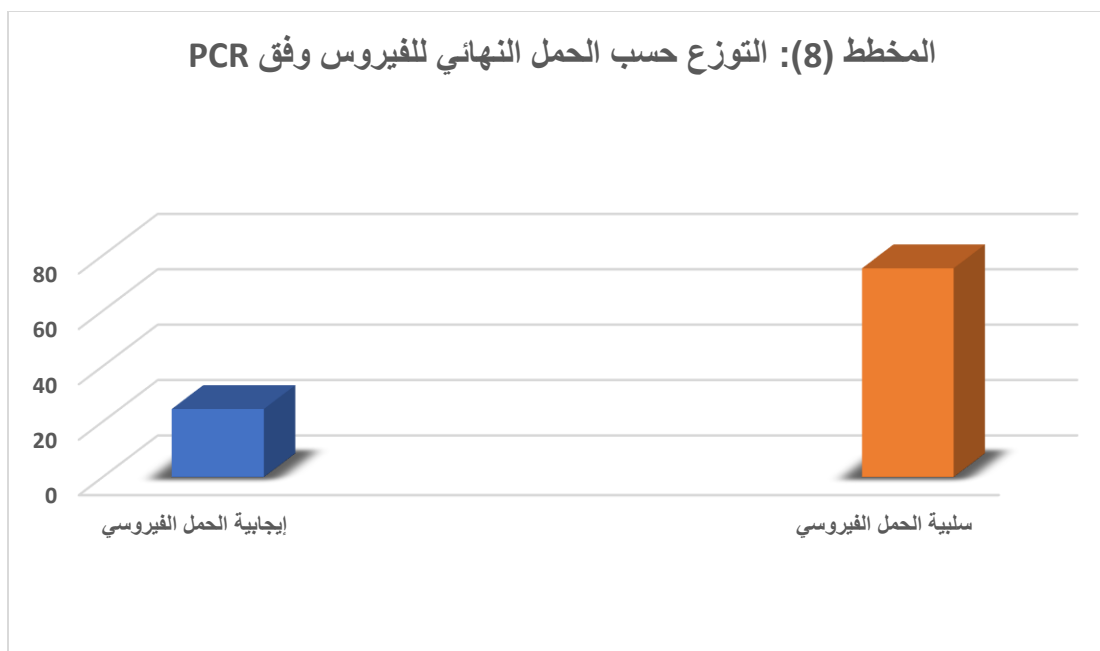


9-التوزع حسب الحمل النهائي للفيروس وفق PCR:

تم تحري الإصابة بفيروس التهاب الكبد C بعد العلاج وفق PCR، وكان سلبياً في معظم الحالات وذلك بنسبة 75.4% مقابل 24.6% لحالات الحمل الإيجابي للفيروس وبلغت القيم وفق الجدول التالي:

الجدول (9): التوزع حسب الحمل النهائي للفيروس وفق PCR		
القيمة	الحمل النهائي للفيروس	
27000	أقل قيمة	الحالات الإيجابية N=14 (24.6%)
1204399000	أعلى قيمة	
89077170± 321029397	SD\المتوسط (وحدة دولية/مل)	
43 (75.4%)	الحالات السلبية	

SD: الانحراف المعياري

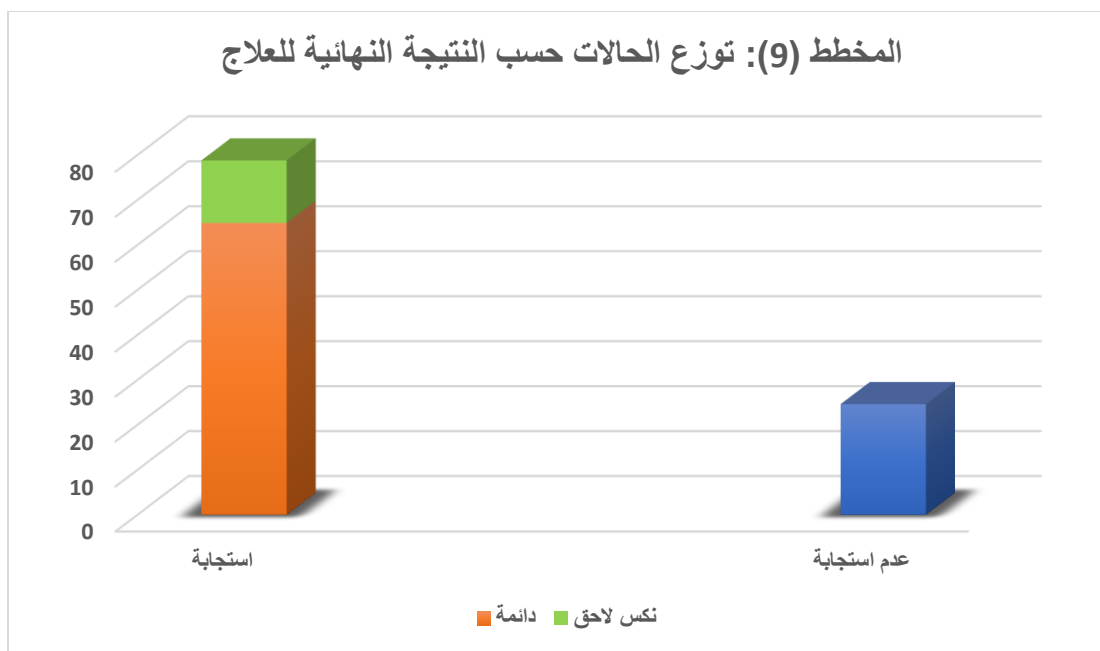


10-توزيع الحالات حسب النتيجة النهائية للعلاج:

من خلال تحري نتيجة علاج التهاب الكبد C باستخدام Ledipasvir-Sofosbuvir لمدة 12 أسبوع، حدثت الاستجابة في معظم الحالات وذلك بنسبة 75.4% (وحدث النكس اللاحق في 6 حالات منها بنسبة 13.9%)، مقابل غياب الاستجابة لدى 24.6% من الحالات.

ملاحظة: تم تمديد فترة العلاج لمدة شهر إضافي في الحالات التي حدث بها عدم استجابة خلال 12 أسبوع من المعالجة، حيث حدثت الاستجابة والشفاء لاحقاً.

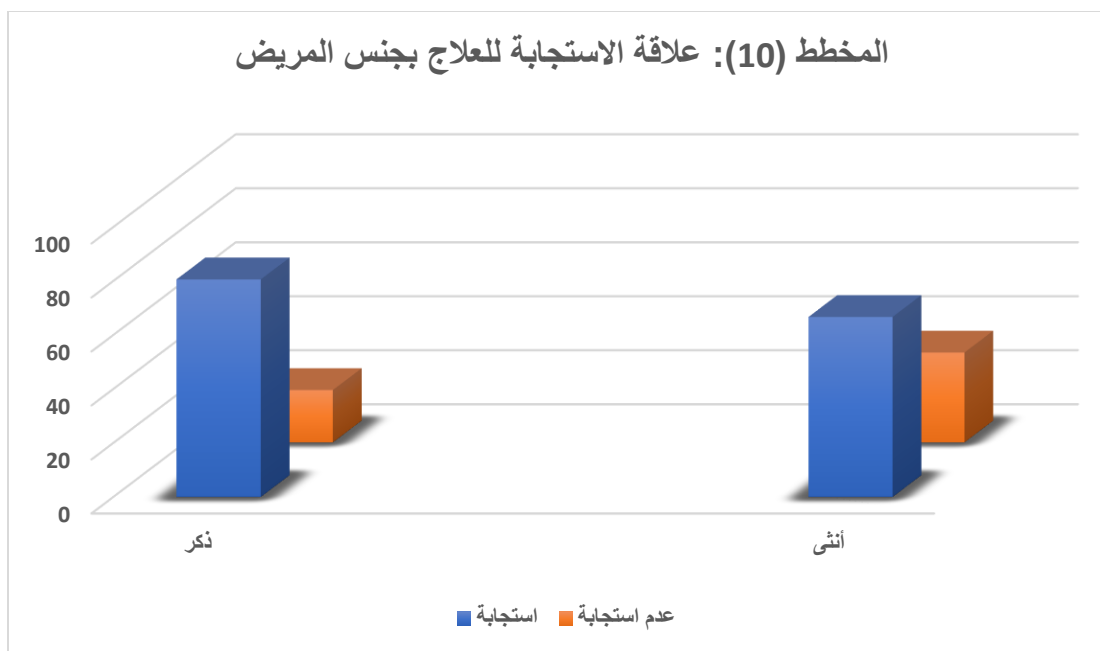
الجدول (10): توزيع الحالات حسب النتيجة النهائية للعلاج	
النتيجة النهائية	العدد والنسبة
استجابة	43 (75.4%)
عدم استجابة	14 (24.6%)
المجموع	57 (100%)



11- علاقة الاستجابة للعلاج بجنس المريض:

كانت نسبة حدوث الاستجابة على العلاج أعلى لدى الأطفال الذكور حيث بلغت 80.6% مقابل 66.7% للاستجابة على العلاج لدى الإناث، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (11): علاقة الاستجابة للعلاج بجنس المريض		
الجنس	استجابة (N=43)	عدم استجابة (N=14)
ذكر (N=36)	29 (80.6%)	7 (19.4%)
أنثى (N=21)	14 (66.7%)	7 (33.3%)
P-Value	0.24	

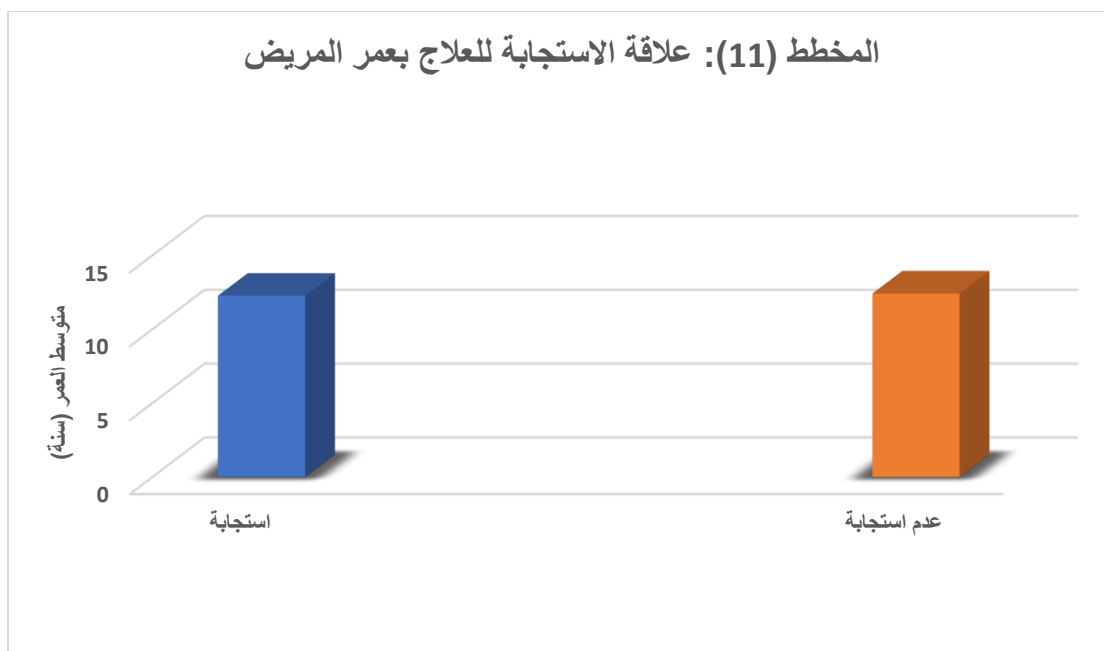


12- علاقة الاستجابة للعلاج بعمر المريض:

كان متوسط عمر المرضى الذين استجابوا للعلاج أخفض قليلاً حيث بلغ 12.27 سنة مقابل 12.42 سنة للمرضى غير المستجيبين على العلاج، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (12): علاقة الاستجابة للعلاج بعمر المريض	
النتيجة النهائية	SDمتوسط العمر (سنة)
استجابة	12.27±0.6
عدم استجابة	12.42±0.64
P-Value	0.22

الانحراف المعياري: SD

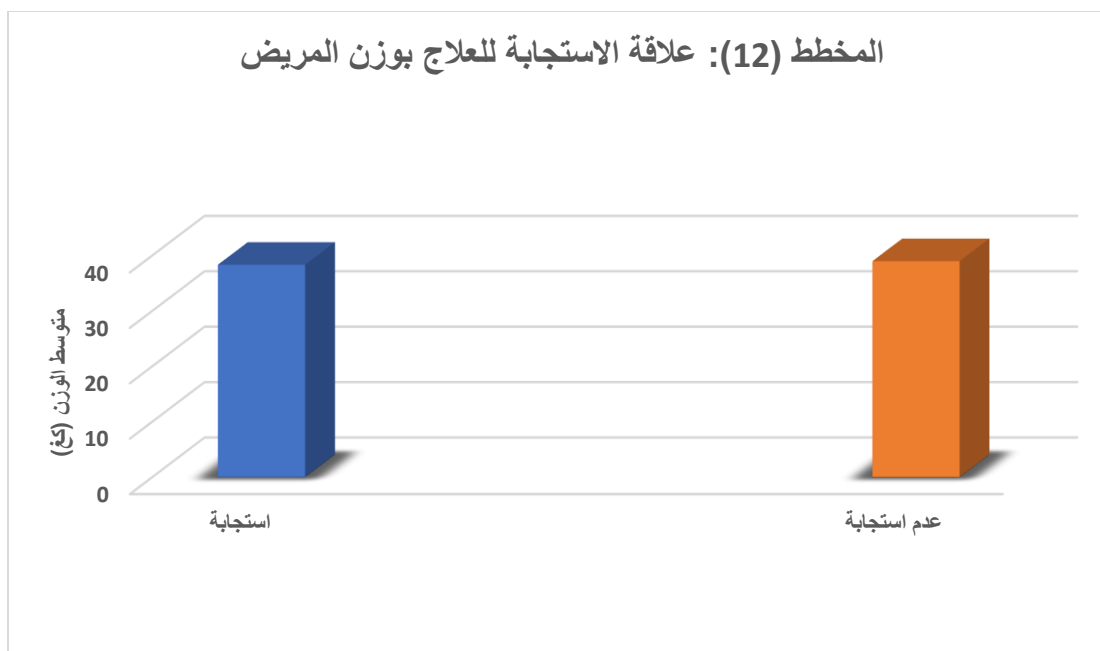


13- علاقة الاستجابة للعلاج بوزن المريض:

كان متوسط وزن المرضى الذين استجابوا للعلاج أخفض قليلاً حيث بلغ 38.31 كغ مقابل 38.96 كغ للمرضى غير المستجيبين على العلاج، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (13): علاقة الاستجابة للعلاج بوزن المريض	
النتيجة النهائية	SDمتوسط الوزن (كغ)
استجابة	38.31±1.8
عدم استجابة	38.96±2.5
P-Value	0.19

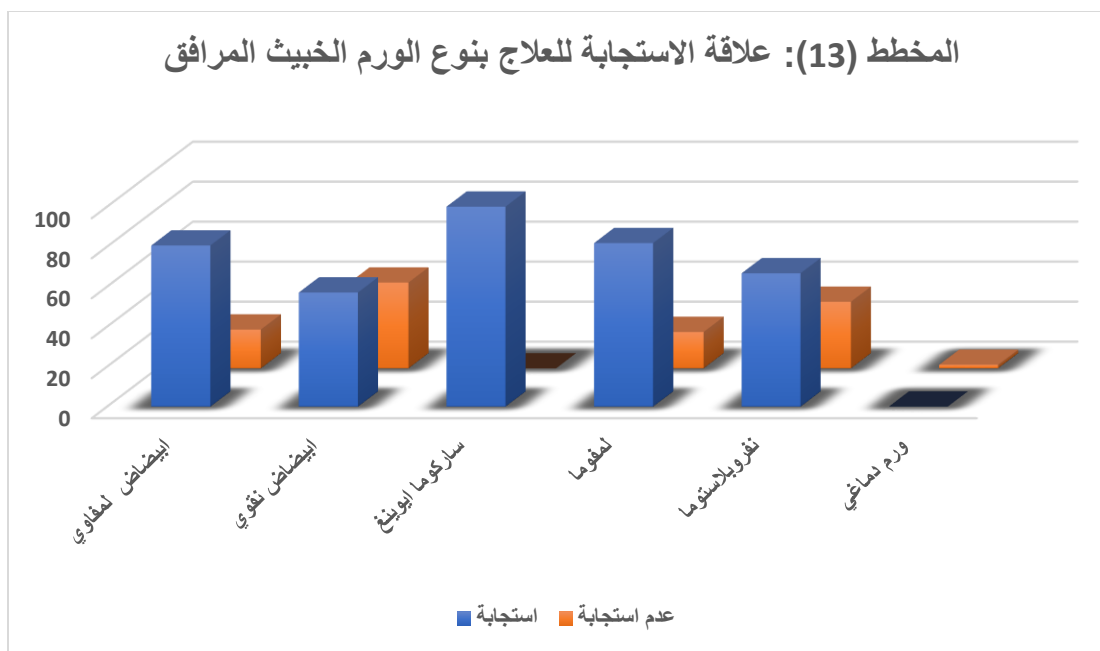
الانحراف المعياري: SD



14- علاقة الاستجابة للعلاج بنوع الورم الخبيث المرافق:

كانت أعلى نسبة للاستجابة في الحالات المترافقة مع ساركوما ايوينغ حيث بلغت 100%، تلاها الحالات المترافقة مع اللمفوما بنسبة 81.8% ثم الحالات المترافقة مع ابيضاض لمفاوي بنسبة 80.6%، فيم لم تحدث استجابة في الحالات المترافقة مع الورم الدماغي بنسبة 0%، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (14): علاقة الاستجابة للعلاج بنوع الورم الخبيث المرافق		
نوع الورم الخبيث	استجابة (N=43)	عدم استجابة (N=14)
ابيضاض لمفاوي	25 (80.6%)	6 (19.4%)
ابيضاض نقوي	4 (57.1%)	3 (42.9%)
ساركوما ايوينغ	1 (100%)	0 (0%)
لمفوما	9 (81.8%)	2 (18.2%)
نوروبلاستوما	4 (66.7%)	2 (33.3%)
ورم دماغي	0 (0%)	1 (1.8%)
P-Value	0.34	

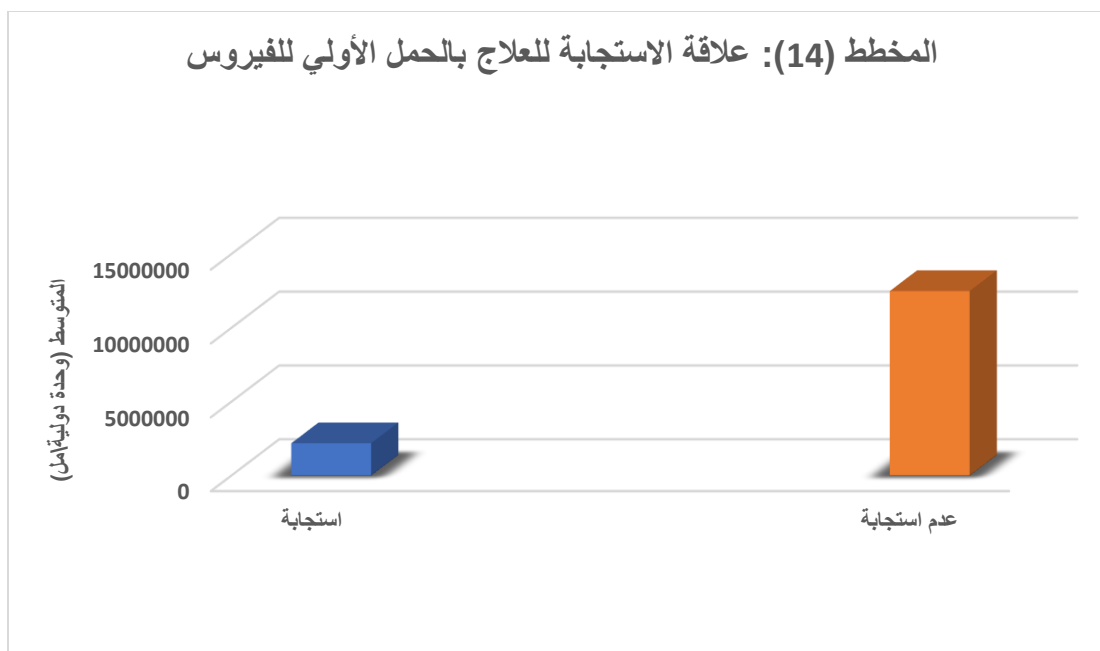


15- علاقة الاستجابة للعلاج بالحمل الأولي للفيروس:

كان متوسط الحمل الأولي للفيروس في المرضى الذين استجابوا للعلاج أخفض بشكل واضح مقارنة مع المرضى غير المستجيبين على العلاج، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (15): علاقة الاستجابة للعلاج بالحمل الأولي للفيروس	
النتيجة النهائية	SD\المتوسط (وحدة دولية/مل)
استجابة	2185650± 3339562
عدم استجابة	12492772± 15081180
P-Value	0.012

SD: الانحراف المعياري

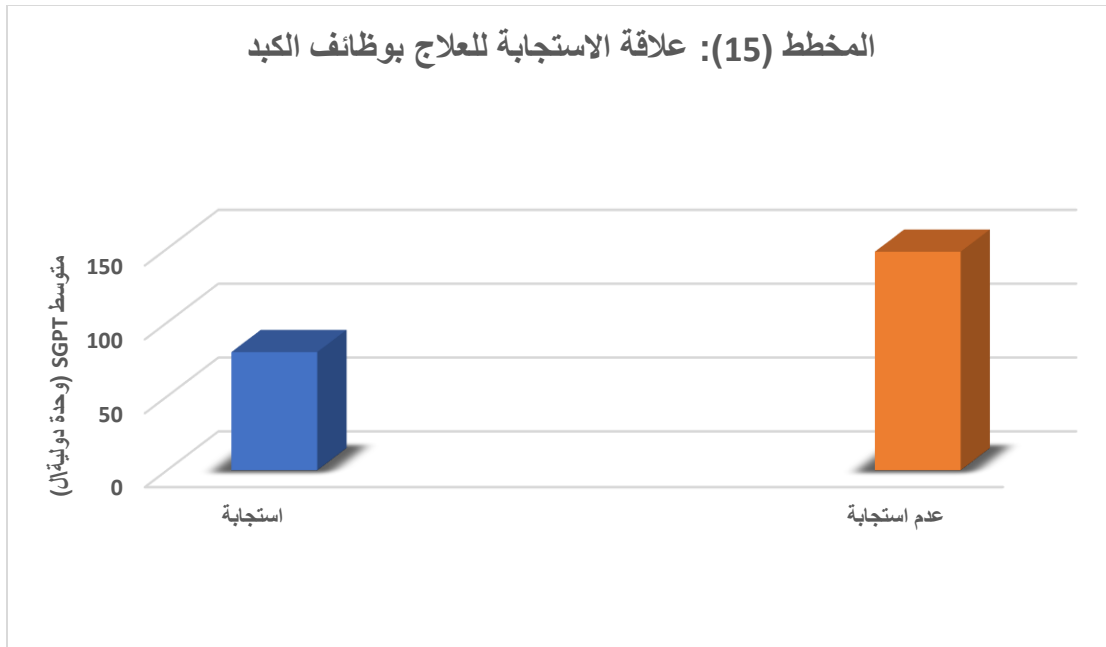


16- علاقة الاستجابة للعلاج بوظائف الكبد:

كان متوسط تحليل وظيفة الكبد SGPT قبل العلاج لدى المرضى الذين استجابوا للعلاج أخفض بشكل واضح مقارنة مع المرضى غير المستجيبين على العلاج، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (16): علاقة الاستجابة للعلاج بوظائف الكبد	
النتيجة النهائية	SD ومتوسط SGPT (وحدة دولية/ال)
استجابة	80.04± 65.4
عدم استجابة	148± 92.1
P-Value	0.01

SD: الانحراف المعياري



الفصل الخامس: خلاصة النتائج والنقاش

- بلغ عدد حالات الدراسة 57 حالة من الأطفال المصابين بالسرطان مع التهاب كبد C الذي تم تدبيره باستخدام Ledipasvir-Sofosbuvir (هارفوني) لمدة 12 أسبوع وتحري نتائج المعالجة، وكانت نسبة الأطفال الذكور المصابين بالسرطان مع التهاب كبد C أعلى حيث بلغت 63.2% مقابل 36.8% للفتلات الإناث وذلك من مجمل الحالات.
- تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 11.5 و13.5 سنة، وبلغ المتوسط 12.3 سنة، وكانت الفئة العمرية (11.5-12 سنة) هي الأشيع حيث بلغت النسبة 57.9% تلاها الفئة العمرية (أكبر من 12 وحتى 13 سنة) بنسبة 38.6%، فيما كانت الفئة العمرية (أكبر من 13 سنة) الأقل شيوعاً بنسبة 3.5% من مجمل الحالات، وتراوح وزن المرضى بين 35 و46 كغ، وبلغ المتوسط 38.5 كغ، مع انحراف معياري بلغ 2 كغ.
- كان الالبيضاخ للمفاوي أشيع الأورام الخبيثة الموجودة لدى المرضى إذ تواجد لدى 31 حالة بنسبة 54.4%، تلاه للمفوما التي تواجدت لدى 11 حالة بنسبة 19.3%، ثم الالبيضاخ النقوي لدى 7 حالات بنسبة 12.2%، وشوهدت النفروبلاتوما بنسبة 10.5%، فيما شوهدت ساركوما ايوينغ في حالة واحدة والورم الدماغي كذلك في حالة واحدة بنسبة 1.8% لكل منهما.
- كانت الإصابة بفيروس التهاب الكبد C إيجابية في جميع الحالات وفق PCR، وتراوح الحمل الأولي للفيروس (قبل العلاج) بين 19990 و40576206 وحدة دولية/مل، وبلغ المتوسط 4717223 وحدة دولية/مل، مع انحراف معياري بلغ 9011072 وحدة دولية/مل.
- تم تميمط الفيروس في معظم الحالات وذلك بنسبة 57.9% إذ كان النمط الأول (a1) أشيعها بنسبة 49.1% تلاه النمط 4 بنسبة 7% من الحالات، فيما لم يتم التميمط في 24 حالة بنسبة 42.1% من مجمل الحالات.
- كانت الدراسة الشعاعية (ايكو البطن) طبيعية في غالبية الحالات وذلك بنسبة 87.7%، مقابل وجود ضخامة كبدية لدى 10.5% من المرضى وضخامة كبدية طحالية لدى مريض واحد فقط بنسبة 1.8% من مجمل الحالات.
- تم تحري الإصابة بفيروس التهاب الكبد C بعد العلاج وفق PCR، وكان سلبياً في معظم الحالات وذلك بنسبة 75.4% مقابل 24.6% لحالات الحمل الإيجابي للفيروس.
- من خلال تحري نتيجة علاج التهاب الكبد C باستخدام Ledipasvir-Sofosbuvir لمدة 12 أسبوع، حدثت الاستجابة في معظم الحالات وذلك بنسبة 75.4% (وحدث النكس اللاحق في 6 حالات منها بنسبة 13.9%)، مقابل غياب الاستجابة لدى 24.6% من الحالات.

- كانت نسبة حدوث الاستجابة على العلاج أعلى لدى الأطفال الذكور حيث بلغت 80.6% مقابل 66.7% للاستجابة على العلاج لدى الإناث، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كان متوسط عمر المرضى الذين استجابوا للعلاج أخفض قليلاً حيث بلغ 12.27 سنة مقابل 12.42 سنة للمرضى غير المستجيبين على العلاج، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كان متوسط وزن المرضى الذين استجابوا للعلاج أخفض قليلاً حيث بلغ 38.31 كغ مقابل 38.96 كغ للمرضى غير المستجيبين على العلاج، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كانت أعلى نسبة للاستجابة في الحالات المترافقة مع ساركوما ايوينغ حيث بلغت 100%، تلاها الحالات المترافقة مع اللمفوما بنسبة 81.8% ثم الحالات المترافقة مع ابيضاض لمفاوي بنسبة 80.6%، فيم لم تحدث استجابة في الحالات المترافقة مع الورم الدماغي بنسبة 0%، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كان متوسط الحمل الأولي للفيروس في المرضى الذين استجابوا للعلاج أخفض بشكل واضح مقارنة مع المرضى غير المستجيبين على العلاج، مع وجود فارق إحصائي هام.
- كان متوسط تحليل وظيفة الكبد SGPT قبل العلاج لدى المرضى الذين استجابوا للعلاج أخفض بشكل واضح مقارنة مع المرضى غير المستجيبين على العلاج، مع وجود فارق إحصائي هام.

الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية

تمت مقارنة دراستنا مع نتائج دراستين عالميتين.

الدراسة الأولى: وهي دراسة مصرية قامت بها Manal Hamdy El-Sayed⁽²⁸⁾ وزملاؤها في مصر، ونشرت في مجلة JPGN عام 2022 بعنوان:

Ledipasvir-sofosbuvir in Adolescents with Chronic Hepatitis C and Hematological Malignancies Undergoing Chemotherapy

الدراسة الثانية: وهي دراسة باكستانية قامت بها Amima Usman⁽²⁹⁾ وزملاؤها في باكستان، ونشرت في مجلة Cureus Journal of Medical Science عام 2022 بعنوان:

Outcome of Treatment in Children with Chronic Viral Hepatitis C: A Single Centre Study

1-المقارنة حسب عدد حالات الدراسة:

كانت دراستنا تضم عدد أكبر من الحالات حيث اشتملت على 57 حالة من المرضى الأطفال المصابين بالسرطان مع التهاب كبد C الذي تم تدبيره دوائياً وتحري نتائج المعالجة، مقابل 30 حالة في دراسة Amima فيما ضمت دراسة Manal أقل عدد من الحالات حيث اشتملت على 19 حالة فقط.

الجدول (17): المقارنة حسب عدد حالات الدراسة			
عدد الحالات الكلي	دراستنا	Manal	Amima
	57	19	30

2-المقارنة حسب العمر والجنس:

كان متوسط العمر أعلى في دراسة Amima حيث بلغ 15 سنة مقابل 14 سنة في دراسة Manal و12.3 سنة في دراستنا.

وتشابهت دراستنا مع دراسة Manal ودراسة Amima من حيث أن معظم المرضى المصابين بالتهاب كبد C كانوا من الذكور مع رجحان لدراسة Manal حيث بلغت النسبة 84.2% مقابل 63.2% للذكور في دراستنا ونسبة 53.3% للذكور في دراسة Amima.

الجدول (18): المقارنة حسب العمر والجنس			
المتغير	دراستنا	Manal	Amima
SD\المتوسط (سنة)	12.3±0.6	14	15
الجنس	دراستنا	Manal	Amima
ذكر	36 (63.2%)	16 (84.2%)	16 (53.3%)
أنثى	21 (36.8%)	3 (15.8%)	14 (46.7%)

3-المقارنة حسب الخباثة المرافقة:

تشابهت دراستنا مع دراسة Manal من حيث أن الابيضاض اللمفاوي كان أشيع الخباثات المرافقة مع رجحان لدراسة Manal حيث بلغت 89.5% (معظمها من نمط الخلايا البائية بنسبة 47% مقابل 42.5% للخلايا التائية) مقابل 54.4% للابيضاض اللمفاوي في دراستنا تلاها اللمفوما بنسبة 19.3%، (ولم تتطرق دراسة Amima لهذه المقارنة).

الجدول (19): المقارنة حسب الخباثة المرافقة			
Amima	Manal	دراستنا	نوع الخباثة
–	17 (89.5%)	31 (54.4%)	ابيضاض لمفاوي
–	–	7 (12.2%)	ابيضاض نقوي
–	–	1 (1.8%)	ساركوما ايوينغ
–	–	11 (19.3%)	لمفوما
–	–	6 (10.5%)	نفروبلاستوما
–	–	1 (1.8%)	ورم دماغي
–	1 (5%)	–	Biphenotypic leukemia
–	1 (5%)	–	Burkitt leukemia

4-المقارنة حسب النمط الجيني للفيروس:

بالنسبة للحالات التي تم تمييز فيروس التهاب الكبد C فيها، في دراستنا كان النمط الأول (1a) أشيعها بنسبة 49.1% تلاه النمط 4 بنسبة 7%، في حين كانت جميعها بنسبة 100% من النمط 4 في دراسة Manal (لاسيما 4a بنسبة 37% تلاها 4c أو 4d بنسبة 21%)، أما في دراسة Amima فكان النمط 3 أشيعها بنسبة 86.7% تلاها النمط الأول بنسبة 13.3% من الحالات.

الجدول (20): المقارنة حسب النمط الجيني للفيروس			
Amima	Manal	دراستنا	النمط الجيني
4 (13.3%)	–	28 (49.1%)	النمط الأول
26 (86.7%)	–	–	النمط 3
–	19 (100%)	4 (7%)	النمط 4
–	–	1 (1.8%)	النمط 5
–	–	24 (42.1%)	لم ينمط

5-المقارنة حسب نتيجة العلاج:

خلال 12 أسبوع من العلاج باستخدام (ledipasvir-sofosbuvir) كانت نسبة الاستجابة أعلى في دراسة Manal حيث بلغت 100% دون حدوث أي نكس، مقابل 75.4% في دراستنا (حدث النكس في 6 حالات منها بنسبة

13.9%)، فيما حدثت الاستجابة بنسبة 90% من الحالات في دراسة Amima (حيث استخدم العلاج ribavirin and Peg-IFN- α -2b لمرضى النمط الأول والعلاج sofosbuvir and ribavirin لمرضى النمط 3) وذلك بعد 24 أسبوع من العلاج، دون حدوث أي نكس.

الجدول (21): المقارنة حسب نتيجة العلاج			
نتيجة العلاج	دراستنا	Manal	Amima
استجابة	43 (75.4%)	19 (100%)	27 (90%)
عدم استجابة	14 (24.6%)	0 (0%)	3 (10%)

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- لوحظ أن الابيضاض اللمفاوي واللمفوما كانت من أشيع الخباثات المشاهدة لدى الأطفال المراجعين.
- شيوع النمط الفيروسي (a1) في الحالات المنمطة من التهاب الكبد C.
- لا علاقة لجنس المريض أو عمره أو وزنه بحدوث الاستجابة على علاج التهاب الكبد C باستخدام (Ledipasvir -Sofosbuvir) لدى الأطفال المصابين بالسرطان.
- لا علاقة لنوع الخباثة المرافقة لالتهاب الكبد C بالاستجابة على العلاج باستخدام (Ledipasvir -Sofosbuvir).
- ارتفاع نسبة حدوث الاستجابة على علاج التهاب الكبد C باستخدام (Ledipasvir -Sofosbuvir) لدى الأطفال المصابين بالسرطان بانخفاض مستوى الحمل الأولي للفيروس.
- ارتفاع نسبة حدوث الاستجابة على علاج التهاب الكبد C باستخدام (Ledipasvir -Sofosbuvir) لدى الأطفال المصابين بالسرطان بانخفاض مستوى وظائف الكبد.

التوصيات:

ضمن ظروف ومعطيات دراستنا فإننا نوصي بما يلي:

- تطبيق دواء (Ledipasvir -Sofosbuvir) لعلاج التهاب الكبد C لدى الأطفال المصابين بالسرطان مع توقع نتائج جيدة.
- ضرورة التقييم الأولي قبل البدء بالعلاج بما في ذلك تحري وظائف الكبد والحمل الأولي للفيروس بغية التنبؤ بالحالات الأكثر عرضة لفشل العلاج وبالتالي تقديم الدعم الإضافي اللازم.
- تحري الاختلاطات اللاحقة للعلاج والعمل على تدبيرها لتقليل المراضة.

Abstract

Introduction:

Chronic hepatitis C infection is associated with hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin lymphoma (NHL), it is more difficult to manage hematologic patients compared to non-cancer patients due to the increased rate of liver fibrosis, the increased incidence of opportunistic viral and bacterial infections, the long-term treatment prognosis, and the exclusion from some viral and chemotherapy treatments.

Because many chemotherapy drugs are metabolized in the liver and may be directly toxic to it, and because chemotherapy may develop liver injury, this leads to poor clinical outcomes for the patient.

Aim:

Studying the prevalence of hepatitis C among cancer patients in our country, investigating the results of treating hepatitis C with the drug (Ledipasvir-Sofosbuvir) in cancer patients over the age of 11 years, in addition to preventing the onset of liver cirrhosis, improving liver function, preventing progression of the disease, improving survival, and monitoring side effects if they occur.

Importance:

The importance of the research lies in the application of the drug (Ledipasvir-Sofosbuvir) to children with malignancy who are over 11 years old, and because of the increasing prevalence of hepatitis C in children with cancer as a result of repeated blood transfusions and the relatively high cost of treatment for these patients, and in order to improve the quality of life and survival rate while improving the response and prognosis later if bone marrow transplantation is decided upon, we must know what factors contribute to the response and non-response of cancer patients to hepatitis C, according to the stage of the disease and the effect of chemotherapy on the liver.

Patients and methods:

Patient data was collected by filling out a special form that included many data points, and the results were investigated with them.

Results:

- ✓ Treatment was successful in most cases of hepatitis C, 75.4% (with subsequent relapse occurring in 6 of these cases 13.9%), compared to no response in 24.6% of cases.

- ✓ The mean initial viral load in patients who responded to treatment was significantly lower compared to non-responder patients, with statistical significant.
- ✓ The mean pre-treatment SGPT liver function test in patients who responded to treatment was significantly lower compared to non-responder patients, with statistical significant.

Conclusion:

In general, treatment with (Ledipasvir-Sofosbuvir) achieves good results in managing hepatitis C in children with malignancies, with the results depending on the initial viral load and the level of liver function.

Key words: hepatitis C, treatment, children, 11 years, chemotherapy, malignancy.

REFERENCES

المراجع

(APA 7th Edition):

- 1- El-Sayed, M. H., & Indolfi, G. (2020). Hepatitis C virus treatment in children: a challenge for hepatitis C virus elimination. *Seminars in liver disease*, 40(3), 213–224. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708812>
- 2- El-Sayed, M. H., Ebeid, F. S. E., Zekri, A. R., Massetto, B., Kersey, K., Zhang, F., ... & El-Haddad, A. (2022). Ledipasvir-sofosbuvir in adolescents with chronic hepatitis C and hematological malignancies undergoing chemotherapy. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 74(5), 626–630. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003406>
- 3- Ibraheem, M. F., Ghali, H. H., Kareem, F. H., & Alqazaz, A. D. (2022). Effectiveness of sofosbuvir/ledipasvir in hepatitis C virus infection in children and adolescents with malignancy: tertiary center experience. *Clinical and experimental hepatology*, 8(4), 315–320. <https://doi.org/10.5114/ceh.2022.122278>
- 4- Indolfi, G., Gonzalez-Peralta, R. P., Jonas, M. M., El-Sayed, M. H., Fischler, B., Sokal, E., ... & Hepatology Committee of the ESPGHAN. (2024). ESPGHAN recommendations on treatment of chronic hepatitis C virus infection in adolescents and children including those living in resource-limited settings. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 78(4), 957-972. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12160>
- 5- Mogahed, E. A., El-Karaksy, H., Abdullatif, H., Yasin, N. A., Nagy, A., Alem, S. A., ... & El-Raziky, M. S. (2021). Improvement in liver stiffness in pediatric patients with hepatitis C virus after treatment with direct acting antivirals. *The Journal of pediatrics*, 233, 126–131.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.02.046>
- 6- Bortolotti, F., Verucchi, G., Cammà, C., Cabibbo, G., Zancan, L., Indolfi, G., Giacchino, R., Marcellini, M., Marazzi, M. G., Barbera, C., ... & Italian Observatory for HCV Infection in Children. (2008). Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral

clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*, 134(7), 1900–1907.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.083>

7- Cesaro, S., Petris, M. G., Rossetti, F., Pipan, C., Franco, R., & Perilongo, G. (1997). Chronic hepatitis C virus infection after treatment for pediatric malignancy. *Blood*, 90(3), 1315–1320.

8- Indolfi, G., Hierro, L., Dezsofi, A., Jahnel, J., Debray, D., Hadzic, N., ... & Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (2018). Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: A position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 66(3), 505–515. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001872>

9- Schmelzer, J., Dugan, E., Blach, S., Coleman, S., Cai, Z., DePaola, M., ... & Polaris Observatory HCV Collaborators. (2020). Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(4), 374–392.
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30385-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30385-1)

10- Torres, H. A., & Davila, M. (2012). Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nature reviews. Clinical oncology*, 9(3), 156–166.
<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.208>

11- World Health Organization. (2021). *Hepatitis C*. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

12- Bahirwani, R., & Reddy, K. R. (2014). Drug-induced liver injury due to cancer chemotherapeutic agents. *Seminars in liver disease*, 34(2), 162–171.
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1375954>

13- Indolfi, G., Hierro, L., Dezsofi, A., Jahnel, J., Debray, D., Hadzic, N., ... & Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (2018). Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: A position paper by

the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 66(3), 505–515. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001872>

14- Mahale, P., O'Brien, T. R., & Torres, H. A. (2016). Management of hepatitis C in patients with cancer in the era of direct-acting antivirals. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 1(2), 152–161. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30030-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30030-2)

15- Strickland, D. K., Riely, C. A., Patrick, C. C., Jones-Wallace, D., Boyett, J. M., Waters, B., ... & Hudson, M. M. (2000). Hepatitis C infection among survivors of childhood cancer. *Blood*, 95(10), 3065–3070.

16- Torres, H. A., & Davila, M. (2012). Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nature reviews. Clinical oncology*, 9(3), 156–166. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.208>

17- Torres, H. A., Mahale, P., Blechacz, B., & Chiao, E. Y. (2015). Effect of hepatitis C virus infection in patients with cancer: addressing a neglected population. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 13(1), 41–50. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0007>

18- Balistreri, W. F., Murray, K. F., Rosenthal, P., Bansal, S., Lin, C. H., Kersey, K., ... & German, P. (2017). The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*, 66(2), 371–378. <https://doi.org/10.1002/hep.29092>

19- Druyts, E., Thorlund, K., Wu, P., Kanters, S., Yaya, S., & Mills, E. J. (2013). Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 56(7), 961–967. <https://doi.org/10.1093/cid/cis1029>

20- Indolfi, G., Gonzalez-Peralta, R. P., Jonas, M. M., El-Sayed, M. H., Fischler, B., Sokal, E., ... & Hepatology Committee of the ESPGHAN. (2024). ESPGHAN recommendations

on treatment of chronic hepatitis C virus infection in adolescents and children including those living in resource-limited settings. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 78(4), 957-972. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12160>

21- Jonas, M. M., Squires, R. H., Rhee, S. M., Lin, C. W., Bessho, K., Feiterna-Sperling, C., ... & DORA Study Part 1 investigators. (2020). Pharmacokinetics, safety, and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adolescents with chronic hepatitis C virus: Part 1 of the DORA study. *Hepatology*, 71(2), 456–462. <https://doi.org/10.1002/hep.30832>

22- Pawlotsky, J. M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G., ... & European Association for the Study of the Liver. (2020). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of Hepatology*, 73(5), 1170–1218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>

23- Torres, H. A., & Davila, M. (2012). Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nature reviews. Clinical oncology*, 9(3), 156–166. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.208>

24- Ljungman, P., Johansson, N., Aschan, J., Glaumann, H., Lönnqvist, B. Ringdén, O., & Yun, Z. (2002). Long-term effects of hepatitis C virus infection in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Blood*, 100(13), 4668–4674.

25- Aricò, M., Maggiore, G., Silini, E., et al. (1994). Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 84(9), 2919–2922

26- Gonzalez-Peralta, R. P., Langham, M. R., Andres, J. M., Mohan, P., Colombani, P. M., Alford, M. K., et al. (2009). Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 48(5), 630–635.

27- Chao, D. T., Abe, K., & Nguyen, M. H. (2011). Systematic review: epidemiology of hepatitis C genotype 6 and its management. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34(3), 286–296.

28. Manal Hamdy El-Sayed, Fatma S. Elsayed Ebeid, Abdel-Rahman Zekri, et all. 2022-Ledipasvir-sofosbuvir in Adolescents with Chronic Hepatitis C and Hematological Malignancies Undergoing Chemotherapy. JPGN, 74 (5), P: 626-629.
29. Amima Usman, Iqtadar Seerat, Sana Batool Rizvi, Sarah Sheraz, Hafiz Aamir Yousaf. 2022-Outcome of Treatment in Children with Chronic Viral Hepatitis C: A Single Centre Study. Cureus Journal of Medical Science, 14 (1), P: 1-8.

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
And Scientific Research
Damascus University
Faculty Of Medicine
Department Of Pediatric



Outcomes of Hepatitis C Treatment in Children over 11 Years of Age who Received Chemotherapy for Malignancy

Thesis for Master Degree in Pediatric Medicine

Submitted by:

Dr. Maya Bashar Mohammed

Supervisor:

Prof. Dr. Essam Anjak

Professor in Department of Pediatric Medicine
Faculty of Medicine-Damascus University