



โรคติดเชื้อโคโรนาไวรัส 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19)

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

2.00 หน่วยกิต

ผู้เขียนบทความ

รศ. ญ. ดร. มะลิ วิโรจน์แสงทอง

ภาควิชาชีวเคมีและจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. ผู้อ่านมีความรู้ความเข้าใจในธรรมชาติและการก่อโรคของโคโรนาไวรัส 2019 รวมทั้งการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อไวรัสนี้
2. ผู้อ่านสามารถอธิบายการตรวจวินิจฉัย การติดต่อและการป้องกัน กลุ่มเสี่ยง รวมทั้งยกตัวอย่างยาที่นำมาใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อโคโรนาไวรัส 2019

บทคัดย่อ

โรคติดเชื้อโคโรนาไวรัส 2019 เรียกย่อว่า “โควิด-19” เกิดจากโคโรนาไวรัสสายพันธุ์ใหม่ที่พบปลายปี ค.ศ. 2019 International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) ตั้งชื่อชื่อว่า “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2” ตามผลลำดับเบสของสารพันธุกรรมสอดคล้องกับ SARS-CoV มากที่สุดในบรรดาโคโรนาไวรัสก่อโรคในคน และใกล้เคียงกับของ coronavirus ที่แยกได้จากค้างคาวเกือกม้า SARS-CoV-2 อยู่ในวงศ์ *Coronaviridae* มีสารพันธุกรรมเป็น ribonucleic acid (RNA) มีรูปร่างอนุภาคเป็นทรงกลมขนาดกลาง (60 - 140 นาโนเมตร) มีเปลือก envelope และแท่งโปรตีน spike (S) หุ้มรอบอนุภาค ชั้นในมี nucleocapsid (โปรตีน N) การระบาดของโควิด-19 เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องและรวดเร็ว เมื่อวันที่ 11 มีนาคม ค.ศ. 2020 องค์การอนามัยโลกประกาศสถานการณ์โควิด-19 ว่าเป็นการระบาดทั่วโลก ผู้ติดเชื้อมีทั้งแบบไม่แสดงอาการและแบบแสดงอาการ อาการที่แสดงออกทางคลินิกมีตั้งแต่เล็กน้อยไปจนถึงรุนแรง บางรายถึงแก่ชีวิต การก่อกำเนิดของ SARS-CoV-2 ในผู้ป่วยคือทำให้เกิดความผิดปกติของทางเดินหายใจ ในรายที่มีอาการรุนแรง มักพบภาวะปอดอักเสบรุนแรง การบาดเจ็บของหัวใจเฉียบพลัน ซึ่งคาดว่าเกิดจากผลของการหลั่งของไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบอย่างมากมาย ซึ่งเรียกว่า cytokine storm syndrome หรือกลุ่มอาการพายุไซโตไคน์ นำไปสู่การเกิดภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome, ARDS) และเสียชีวิตในที่สุด การวินิจฉัยโรค COVID-19 ต้องตรวจพบ RNA ของเชื้อ SARS-CoV-2 จากผู้ป่วย โดยวิธี reverse

transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) เนื่องจากโควิด-19 เป็นโรคติดต่อทางเดินหายใจที่ติดต่อได้ง่าย มาตรการการป้องกันและควบคุมผู้ติดเชื้อจึงเป็นเรื่องสำคัญมาก โดยเฉพาะในประชากรกลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยโรคเรื้อรัง และ ผู้สูงอายุ เป็นต้น

คำสำคัญ : โควิด-19 SARS-CoV2 ปอดอักเสบ อาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง พายุไซโตไคน์

บทนำ

โรคติดต่อโคโรนาไวรัส 2019 (coronavirus disease 2019) หรือเรียกย่อ ๆ ว่า “โควิด-19 (COVID-19)” โดย CO มาจาก corona, VI มาจาก virus, D คือ disease และ 19 มาจาก ปี ค.ศ. 2019 ปีที่พบผู้ป่วยรายแรกที่เมืองอู่ฮั่น ประเทศจีน เดือนธันวาคม ค. ศ. 2019⁽¹⁾ หลังจากนั้นเกิดการระบาดอย่างรุนแรงทั่วโลก เนื่องจากเชื้อสามารถติดต่อได้ง่ายและรวดเร็ว และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของผู้ติดเชื้อจำนวนมากจากอาการรุนแรงที่พบคือ การเกิดปอดอักเสบ มีการแยกและพิสูจน์เชื้อก่อโรคได้ว่าเป็นโคโรนาไวรัสแต่เป็นสายพันธุ์ใหม่ องค์การอนามัยโลกจึงตั้งชื่อโรคว่าโควิด-19 และเรียกชื่อเชื้อในระยะแรกว่า “โคโรนาไวรัสสายพันธุ์ใหม่ 2019 (2019-nCoV)” โดย n ย่อจาก novel และ CoV ย่อจาก coronavirus ต่อมา International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) ตั้งชื่อเชื้อใหม่ว่า “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)” ตามผลลำดับเบสของสารพันธุกรรมซึ่งมีความคล้ายคลึงกับเชื้อ SARS-CoV ซึ่งเป็นสาเหตุของ SARS มากที่สุดในบรรดาโคโรนาไวรัสก่อโรคในคน

การระบาดของโควิด-19 เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องในหลายประเทศ แพร่ระบาดอย่างรวดเร็ว ดังนั้นในวันที่ 11 มีนาคม ค. ศ. 2020 องค์การอนามัยโลกประกาศสถานการณ์ โควิด-19 ว่าเป็นการระบาดทั่วโลก (pandemic COVID-19) โดยผู้ติดเชื้อมีทั้งแบบไม่แสดงอาการและแบบแสดงอาการ และอาการที่แสดงออกทางคลินิกจะมีตั้งแต่เล็กน้อยไปจนถึงรุนแรง บางรายถึงแก่ชีวิต จากการประมวลข้อมูลขององค์การอนามัยโลก⁽¹⁾ และศูนย์บริหารสถานการณ์การระบาดโควิด-19 (ศบค.) ของประเทศไทย⁽²⁾ ณ วันที่ 15 กรกฎาคม พ. ศ. 2563 พบผู้ติดเชื้อยืนยันทั้งหมดทั่วโลกจำนวน 13,447,389 ราย ประเทศที่พบผู้ติดเชื้อมากที่สุดคือสหรัฐอเมริกา (3,545,077 ราย) ส่วนประเทศจีนมีจำนวนผู้ติดเชื้อมากเป็นอันดับที่ 24 (83,605 ราย) และประเทศไทยอยู่อันดับที่ 100 (3,227 ราย) แม้ว่าในประเทศไทยจะมีจำนวนผู้ติดเชื้อค่อนข้างต่ำ แต่ถ้าหากไม่มีมาตรการควบคุมและป้องกันโควิด-19 ที่ดีจากหน่วยงานทุกส่วนและความร่วมมือที่ดีจากประชาชน อาจมีจำนวนผู้ติดเชื้อสูงกว่านี้ ประกอบกับประเทศไทยขณะนี้อยู่ในฤดูฝน ที่มีอากาศชื้น รวมทั้งนโยบายผ่อนปรน อาจทำให้เชื้อไวรัสทนต่อสิ่งแวดล้อมและแพร่กระจายได้ง่ายขึ้น

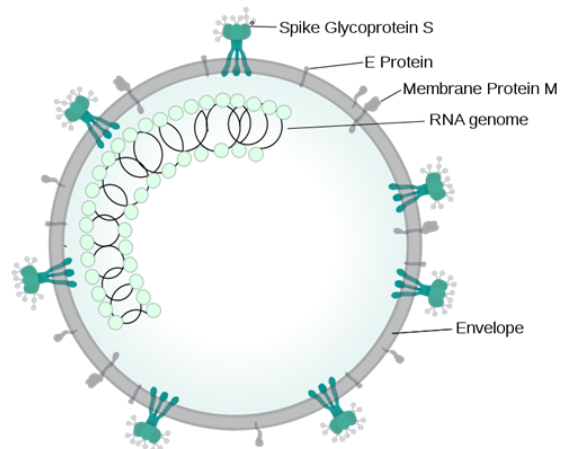
โควิด-19 ถือเป็นโรคติดต่อร้ายแรงตามพระราชบัญญัติโรคติดต่อ พ. ศ. 2558⁽³⁾ เกสัชกรจึงมีบทบาทสำคัญ ในด้านการให้ความรู้และคำแนะนำเรื่องโควิด-19 แก่ผู้ป่วยและประชาชนทั่วไป

ไวรัสวิทยา

SARS-CoV-2 อยู่ในวงศ์ (family) *Coronaviridae* ไวรัสในวงศ์นี้มีสารพันธุกรรมเป็น ribonucleic acid (RNA) และมีขนาดใหญ่ที่สุดในบรรดา RNA virus ด้วยกัน โดยสารพันธุกรรมเป็น RNA สายเดี่ยวขั้วบวก (single stranded RNA positive sense) รูปร่างอนุภาคเป็นทรงกลมขนาดไม่แน่นอน (pleomorphic spherical particle) มีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 60 - 140 นาโนเมตร⁽⁴⁾ เปลือกนอกเป็น envelope ที่ประกอบด้วยชั้นไขมัน โปรตีน E และแท่งโปรตีน spike (S) ยื่นยาวออกมา แท่ง S เป็น glycoprotein ประกอบด้วย S1 และ S2 ซึ่งมีลักษณะเด่นคือส่วนปลายใหญ่ (S1) ก้านเล็ก (S2) คล้ายกระบอง (club-shape spike) ทำให้เมื่อมองดูอนุภาคไวรัสภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนเห็นคล้ายกับไวรัสมีมงกุฎอยู่ล้อมรอบ จึงนำมาใช้ในการตั้งชื่อไวรัสว่า “corona” ซึ่งมาจากภาษาละตินที่แปลว่า “มงกุฎ” (รูปที่ 1) ข้างในเป็น membrane protein (มีโปรตีน M) และ nucleocapsid (มีโปรตีน N) เรียงตัวแบบบันไดวน (helical) โดยโปรตีน capsid ห่อหุ้มป้องกันสารพันธุกรรมไว้ (รูปที่ 2) จีโนมมีชิ้นเดียว (nonsegmented) ขนาดค่อนข้างยาวคือประมาณ 30 กิโลเบส



รูปที่ 1 ภาพถ่าย SARS-CoV-2 จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน เป็นครั้งแรก เมื่อวันที่ 24 มกราคม 2563⁽⁵⁾



รูปที่ 2 โครงสร้างของอนุภาค SARS-CoV-2⁽⁶⁾

SARS-CoV-2 อยู่ในสกุล (genus) *Betacoronavirus* (β -CoV) [ไวรัสในวงศ์ *Coronaviridae* มีทั้งหมด 4 สกุล ได้แก่ α - β - γ - δ -CoV โดย α - และ β -CoV ก่อโรคในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ส่วน γ - และ δ -CoV ก่อโรคในนก⁽⁷⁾] subgenus *Sarbecovirus* สาย (lineage) B (แต่ละ genus ประกอบด้วยสาย β -CoV ประกอบด้วย 4 สาย ได้แก่ A, B, C และ D ไวรัสในสาย B ทุกชนิดเป็น SARS-related coronavirus) ไวรัสใน genus นี้ มี non-structural protein คือ hemagglutinin-esterase (HE) ซึ่งทำหน้าที่เหมือน hemagglutinin ทั่วไป คือจับกับ sialic acids บนผิว glycoproteins ของ host cell และ HE มีฤทธิ์ acetyl-esterase จึงคาดว่าจะช่วย S protein ในการพาไวรัสเข้าเซลล์และสามารถแพร่กระจายในเยื่อเมือกของโฮสต์⁽⁸⁾ แต่เดิมมีไวรัสในวงศ์

Coronaviridae เพียง 6 ชนิดเท่านั้นที่ก่อโรคติดเชื้อในมนุษย์ ได้แก่ 229E, NL63, OC43 (อยู่สาย A, ก่อโรคหวัดธรรมดา), HKU1 (อยู่สาย A), MERS (Middle Eastern Respiratory Syndrome)-CoV (อยู่สาย C) และ SARS-CoV ทำให้ SARS-CoV-2 เป็นชนิดที่ 7 จะเห็นได้ว่าโคโรนาไวรัสมีความสามารถในการก่อโรค ตั้งแต่โรคหวัดธรรมดาไปจนถึงโรคที่รุนแรงมาก เช่น โรคทางเดินหายใจตะวันออกกลาง (MERS) และกลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (SARS) โดยโคโรนาไวรัสที่ก่อโรคไม่รุนแรงมักจะอยู่สาย A และก่อโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน โคโรนาไวรัสที่ก่อโรครุนแรงมักจะอยู่สาย B และก่อโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง ยกเว้น MERS-CoV อยู่สาย C และเป็นชนิดเดียวในสาย C ที่ก่อโรคติดเชื้อในมนุษย์⁽⁶⁾

การศึกษาทางวิวัฒนาการชาติพันธุ์ (phylogenetics) ของ SARS-CoV-2 พบว่าลำดับพันธุกรรมมีความใกล้เคียงกับของ coronavirus ที่แยกได้จากค้างคาวเกือกม้า (horseshoe bat) สายพันธุ์ Bat CoV RaTG13 คือมีลำดับพันธุกรรมของจีโนมเหมือนกันถึงร้อยละ 96.2 ในขณะที่เหมือนกับ SARS-CoV น้อยกว่าร้อยละ 80⁽⁴⁾

วงจรชีวิต

เริ่มแรก protein S1 ของ SARS-CoV-2 ที่จะมาจับเกาะ (attachment) บนตัวรับ (receptor) คือ angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) ของเซลล์เยื่อบุทางเดินหลอดลมส่วนล่างและลำไส้ แล้วถูกกระตุ้นด้วย transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2) ซึ่งเป็น protease (ของเซลล์) โดยการตัด spike protein S1 ออก ทำให้ S2 เผยออกมาและช่วยให้ไวรัสเข้าเซลล์ได้ ไวรัสสามารถเข้าเซลล์ได้ 2 ทาง คือ plasma membrane fusion [envelope ของเชื้อเกิดหลอมรวม (fusion) กับ cell membrane ของโฮสต์ ทำให้เกิดการเข้าเซลล์โฮสต์ของเชื้อ (penetration)] หรือเข้าโดยวิธี “endocytosis” ด้วยการสร้าง endosome รอบอนุภาคของไวรัส เมื่อ pH ใน endosome ต่ำลง หรือเมื่อ cathepsin ซึ่งเป็น host cysteine protease ทำให้ endosome เปิดออก [envelope ของเชื้อเกิดหลอมรวมกับ membrane ของ endosome) ทำให้ capsid ปลดปล่อย RNA ออกมา เรียกว่า “uncoating” ซึ่ง RNA ของไวรัสที่ออกมาอยู่ใน cytoplasm จะถูกถอดรหัสและทำให้เกิดการสร้าง viral polyproteins 2 สาย (pp1a และ pp1ab) ซึ่งต่อมาถูกตัดได้เป็น non-structural proteins หลายชนิดซึ่งรวมกันในการสร้าง replication-transcription complex (RTC) ภายใน double-membrane vesicle จากนั้น RTC ก็เพิ่มจำนวนและสร้าง subgenomic RNAs ซึ่ง encode accessory proteins และ structural proteins หลังจากนั้นเกิดการสร้างอนุภาคใหม่ เรียก “assembly หรือ maturation” เป็นอนุภาคสมบูรณ์ (virion) โดยใช้ endoplasmic reticulum (ER) and Golgi ของเซลล์ เป็น virion-containing vesicles ส่งออกจากเซลล์โดยหลอมรวมกับ plasma membrane แล้ว budding ออกไป ลูกหลานของไวรัส (progeny) จำนวนมาก ออกจากเซลล์ เพื่อแพร่กระจายสู่เซลล์ข้างเคียงต่อไป⁽⁷⁾

Hydroxychloroquine ซึ่งเป็นยาต้านมาลาเรียและมีความเป็น “ด่างอ่อน (weak base)” ถูกนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 เนื่องจากขั้นตอนการเพิ่มจำนวนของ SARS-CoV-2 ช่วง “uncoating” ต้องการสภาวะความเป็นกรดหรือ H⁺ หากได้รับ hydroxychloroquine เข้าเซลล์ ก็เป็นไปได้ที่จะขัดขวางช่วงดังกล่าว ทำให้ไวรัสไม่สามารถถอดแคปซิดและปล่อยสารพันธุกรรมออกมาเพิ่มจำนวนได้

จากการศึกษา โครงสร้างของโปรตีนด้วยวิธีทางคอมพิวเตอร์ (protein modeling) บน S protein และผลงานวิจัย full virus genome ของ SARS-CoV-2 พบว่า S protein มี affinity ต่อตัวรับ ACE2 บนเซลล์เยื่อทางเดินหลอดลมส่วนล่าง ซึ่ง affinity นี้สูงกว่า S protein ของ SARS-CoV⁽⁶⁾ การศึกษาเชิงลึกพบว่าถ้ามีการกลายพันธุ์เพิ่มอีก 1 ตำแหน่งในจีโนมที่ตำแหน่ง 501 หรือ 494 จะทำให้ไวรัสเข้าเซลล์มนุษย์ได้ดีขึ้นอีก จึงต้องติดตามการกลายพันธุ์ใน 2 ตำแหน่งนี้ต่อไป⁽⁹⁾

การเปรียบเทียบลำดับกรดอะมิโนของ S protein ส่วนที่จับกับตัวรับ ACE2 ซึ่งเป็นบริเวณปลาย N (N-terminus region) มี 3 ชั้น ๆ พบว่าบริเวณนี้มีลักษณะไม่ผันแปร (conserve) ใน SARS-CoV-2 และ Bat CoV RaTG13 แต่ไม่พบลักษณะนี้ใน SARS-CoV การตรวจ receptor-binding domain (RBD) ของ S protein ของ coronavirus จากลิ่นมลายู (Malayan pangolin) ชื่อวิทยาศาสตร์ *Manis javanica* พบว่า มีลำดับกรดอะมิโนเหมือนกันกับ SARS-CoV-2 ถึงร้อยละ 97.4 ซึ่งสูงกว่าของ Bat CoV RaTG13 (ร้อยละ 89.2) แสดงว่า SARS-CoV-2 อาจเป็น coronavirus สายพันธุ์ใหม่ที่เกิดจากการกลายพันธุ์มาจาก coronavirus จากลิ่นมลายู⁽¹⁰⁾

โรคติดเชื้อโคโรนาไวรัส 2019 (โควิด-19)

การก่อกวนพยาธิสภาพ

การก่อกวนพยาธิสภาพของ SARS-CoV-2 ในผู้ป่วย คือทำให้เกิดความผิดปกติของทางเดินหายใจ ระดับเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ในเลือดต่ำ (lymphocytopenia) ในรายที่มีอาการรุนแรง พบระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล urea, creatinine และ C-reactive protein (CRP) ในเลือดสูง (ซึ่งการพบนิวโทรฟิลและ CRP สูง แสดงถึงภาวะอักเสบเฉียบพลัน) ลิมโฟไซต์ในเลือดต่ำอย่างต่อเนื่อง erythrocyte sedimentation rate (ESR) สูง พบ D-dimer (degradation product ของ crosslinked fibrin แสดงถึงภาวะ acute clot ช่วยในการวินิจฉัยหลายโรค เช่น การอุดตันของเส้นเลือดในปอด) ภาวะปอดอักเสบรุนแรง (severe pneumonia) ตรวจพบ viral RNA ในเลือด (RNAemia) ร่วมกับรอยโรคในปอดแบบฝ้าขาว (ground-glass opacities) (ซึ่งแสดงถึงภาวะขาดโพรงอากาศหรือออกซิเจนเข้าปอดไม่ได้) และการบาดเจ็บของหัวใจเฉียบพลัน นอกจากนี้ยังพบระดับ pro-inflammatory cytokines และ chemokines หลากหลายชนิดในเลือดสูง⁽¹²⁾ ภาวะที่มีการหลั่ง cytokines จำนวนมากเกินไป ในเวลาใกล้เคียงกันและร่างกายควบคุมไม่ได้ นี้ เรียกว่า “พายุไซโตไคน์ (cytokine storm)”

ซึ่งสามารถทำให้เกิดภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome, ARDS) และเสียชีวิตในที่สุด ทำให้พบผู้ป่วยโควิด-19 เสียชีวิตจำนวนมากในหลายประเทศที่มีการระบาดอย่างหนัก ซึ่งการเกิดพายุไซโตไคน์และภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลันเกิดขึ้นกับโรค SARS และ MERS มาก่อน⁽⁸⁾ ต่างกันที่ชนิดของ cytokines และ chemokines ที่เกิดจากการติดเชื้อ SARS-CoV-2 นั้นมีมากกว่า ซึ่งการก่อพยาธิสภาพจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันเรียกว่า immunopathology⁽¹³⁾

พยาธิวิทยา

จากการวิเคราะห์โดย Yang และคณะ⁽¹⁴⁾ ผู้ป่วยโควิด-19 ที่เสียชีวิต 92 ราย พบว่า 91 รายเกิดจากโรคแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสโดยตรง โดยเกิดจาก ARDS ร้อยละ 76 กล้ามเนื้อหัวใจถูกทำลายร้อยละ 34 ตับถูกทำลายร้อยละ 16 ไตวายร้อยละ 15 ภาวะหลายอวัยวะสูญเสียหน้าที่ร้อยละ 15 จากการผ่าศพผู้ป่วย 19 ราย มีรายงานผู้ป่วย 12 รายที่มีผลตรวจครบสมบูรณ์ในประเทศเยอรมัน (ชาย 8 ราย หญิง 4 ราย มัธยฐานอายุ 73 ปี) พบว่าร้อยละ 50 เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) และร้อยละ 25 เป็นโรคทางเดินหายใจ (โรคหืดหรือ COPD) สาเหตุการเสียชีวิตมาจากปอดอักเสบหรือปัญหาาระบบหลอดเลือดของปอดทั้ง 12 ราย 7 ใน 12 ราย เป็น deep venous thrombosis ซึ่งแพทย์ไม่ได้สงสัยโรคนี้นมาก่อนเสียชีวิต และ pulmonary embolism เป็นสาเหตุการตายของ 4 ใน 12 ราย จากการศึกษาจุลพยาธิวิทยาในปอด พบ 8 ราย ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดจาก ARDS อย่างไรก็ตามพบ 2 รายที่เสียชีวิตโดยไม่มีลักษณะของ classic ARDS แต่เป็นปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล การเกาะของคอมพลีเมนต์ (complement) C5b-9, C4d และ mannose-binding lectin-associated serine protease 2 ในหลอดเลือดเล็ก (microvasculature) แสดงว่าเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นวิถีคอมพลีเมนต์ (activation of complement)⁽⁴⁾

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

Giamarellos-Bourboulis และคณะ⁽¹⁵⁾ ศึกษาผู้ป่วยโควิด-19 จำนวน 28 ราย ซึ่งเกิดอาการทางเดินหายใจล้มเหลวรุนแรง มักจะพบร่วมกับกลุ่มอาการกระตุ้นแมคโครฟาจ (macrophage activation syndrome, MAS) ซึ่งแสดงโดยมีระดับ ferritin สูง หรือไม่ก็พบความผิดปกติในการควบคุมของภูมิคุ้มกัน (แสดงโดยมี human leukocyte antigen-DR isotype บน CD14 monocytes ต่ำมาก โดยไม่มีการเพิ่มขึ้นของ ferritin) การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบ “innate” ซึ่งเป็นคลื่นลูกแรก (first wave) ของร่างกาย คือการทำงานของ phagocytes เช่น แมคโครฟาจ และการทำงานของ เอ็นเคเซลล์ (NK cell) ซึ่งไซโตไคน์ส่วนใหญ่ที่หลั่งในการตอบสนองแบบ innate มักเกิดจากแมคโครฟาจและมักเป็นไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องหรือกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ (proinflammatory cytokines)⁽⁴⁾

ผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง จะพบการหลั่งของไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับ T cells (T-cell-related cytokine) ได้แก่ IL-6, IL-10, IL-2R (α)/CD25 และ macrophage-secreted IL-8 ซึ่งแสดงถึงการเกิด cytokine storm syndrome (CSS) หรือกลุ่มอาการพายุไซโตไคน์ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้รอดชีวิตกับผู้เสียชีวิต พบว่า IL-6 จะมีระดับสูงขึ้นตั้งแต่วันที่ 13 ของอาการ รูปแบบการเพิ่มขึ้นของ IL-6 และการสูญเสียหน้าที่ของ NK cells สนับสนุนสมมติฐานเรื่อง “คลื่นลูกที่สอง (second wave)” ของการอักเสบที่เกิดจากไซโตไคน์ การเกิดคลื่นลูกที่สองนี้เองในที่สุดจะนำไปสู่อาการ ARDS และหลายอวัยวะถูกทำลาย⁽⁴⁾

IL-6 หลังจากจากเซลล์หลายชนิด เช่น แมคโครฟาจ T cells, B cells โดยการกระตุ้นของเชื้อก่อโรค หรือความเสียหายของเนื้อเยื่อ ไซโตไคน์ประเภท Th-1 เช่น IL-1, TNF และ IFN- β สามารถกระตุ้นการหลั่ง IL-6 ได้ ในขณะที่ IL-6 จะไปกดการสร้าง IL-1 และ TNF เมื่อมีเอ็นโดท็อกซินมากระตุ้น (endotoxin-induced IL-1, TNF production) IL-6 ยังกระตุ้นการสร้าง acute-phase protein จากตัวอย่างมากมาย เช่น CRP, serum amyloid protein A, anti-trypsin และ hepcidin⁽¹⁶⁾ ซึ่งส่งเสริมให้เกิดภาวะ “procoagulation” นอกจากนี้ IL-6 ยังทำลายสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันโดยกระตุ้นการพัฒนาของ Th17 cells (เซลล์ที่หลั่ง IL-17 กระตุ้นนิวโทรฟิล ซึ่งเป็นเม็ดเลือดขาวที่ทำให้เกิดการอักเสบชนิดหนึ่ง) และยับยั้งการพัฒนา Treg cells ซึ่งเป็น T cells ที่ควบคุมการตอบสนองที่มากเกินไป ดังนั้นการนำผลิตภัณฑ์ anti-IL-6 monoclonal antibody และ anti-IL-6 receptor monoclonal antibody มารักษาผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง จึงอาจช่วยลดความรุนแรงของโรคได้ เนื่องจาก IL-6 มีความสำคัญต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทางลบในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง⁽⁴⁾

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ SARS-CoV-2 ในการศึกษาของ Xu และคณะ⁽¹⁷⁾ พบระดับ IFN- γ , TNF- α , IL-1 β และ IL-8 ในพลาสมาของผู้ป่วยโควิด-19 สูงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับคนที่มีสุขภาพดี 4 คนเมื่อเปรียบเทียบระดับไซโตไคน์ในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงกับผู้ที่มีอาการน้อย พบระดับของ TNF- α , IL-6 และ IL-8 สูงกว่าในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง การตรวจ flow cytometry พบระดับ NK cells, total T cells, CD₄ T cells และ CD₈ T cells ต่ำลงในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือวิกฤตเทียบกับผู้ป่วยโควิด-19 อาการน้อย นอกจากนี้ยังพบระดับ regulatory T (T_{reg}) cells ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเป็นครึ่งหนึ่งของที่พบในผู้ป่วยที่มีอาการปานกลาง การสร้างแอนติบอดีต่อการติดเชื้อ SARS-CoV-2 พบ anti-nucleocapsid protein N antibody (anti-N Ab) ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ช่วงวันที่ 5-10 (หลังจากมีอาการ) ระดับ anti-N IgG จะขึ้นสูงสุดในสัปดาห์ที่ 2-3 (หลังจากมีอาการ) และแอนติบอดีนี้ไม่มี cross-reactivity กับ coronavirus อื่น แต่สามารถจับกับ N protein ของ SARS-CoV ได้ anti-spike protein S (anti-S) RBD Ab จะเกิดช้ากว่า anti-N IgG ประมาณวันที่ 14 ของอาการ ผู้ป่วย 15 ใน 16 ราย (ร้อยละ 94) จะสร้าง anti-N IgG และ 16 ใน 16 ราย (ร้อยละ 100) จะสร้าง anti-S RBD IgG ทั้ง anti-N และ anti-S RBD IgM และ IgG แสดงความสามารถในการสะเทินฤทธิ์ (neutralization) ในหลอดทดลอง ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงพบ anti-N, anti-S IgM และ IgG ลดลงในวันที่ 18-20 ของอาการ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีอาการน้อยกลับพบระดับของแอนติบอดีดังกล่าวสูงขึ้นอย่างช้าๆ ในช่วงวันที่ 15-20 ของอาการ และมีแนวโน้มจะ

ต่อเนื่องต่อไป การสร้างแอนติบอดีเกิดขึ้นสอดคล้องกับระดับปริมาณไวรัส (viral load) จากตัวอย่างในลำคอและ
จมูกของผู้ป่วยลดลง แสดงให้เห็นว่าเกิด seroconversion ความสัมพันธ์ระหว่างระดับแอนติบอดีในเลือดกับปริมาณ
ไวรัสจากไม้ป้ายลำคอ (throat swab) ของผู้ป่วย พบว่า anti-N IgM ให้ผลบวกร้อยละ 76 ในผู้ป่วยที่มีผลบวกของ
กรดนิวคลีอิกของไวรัส และร้อยละ 93 ในผู้ป่วยที่มีผลลบของกรดนิวคลีอิกของไวรัส โดยการตรวจกรดนิวคลีอิกของ
SARs-CoV-2 ปัจจุบันใช้วิธี RT-PCR ตรวจสอบส่งตรวจในทางเดินหายใจ ส่วนการตรวจ ant-N IgM สามารถตรวจจาก
เลือดของผู้ป่วยโควิด-19 ได้⁽⁴⁾

การวินิจฉัยโรค

ต้องตรวจพบ RNA ของ SARS-CoV-2 จากตัวอย่างผู้ป่วย วิธีตรวจที่ได้รับความนิยมมากที่สุดและเป็นที่ยอมรับ
ในปัจจุบัน คือเทคนิค reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) โดย test kit
ที่มีจำหน่ายมักจะใช้ primers 2-3 คู่ ในการตรวจ RNA (ของไวรัส) ต่างบริเวณกัน เพื่อเพิ่มความเฉพาะของวิธี
ทดสอบ รายงานการตรวจชาวอเมริกัน 4,880 ราย ซึ่งมีอาการของ COVID-19 และมีประวัติสัมผัสผู้ป่วย พบอัตราการ
เกิดผลบวกของ RT-PCR ร้อยละ 40 จากไม้ป้ายจมูกและคอ ร้อยละ 50 จากเสมหะและร้อยละ 80-100 จากน้ำล้าง
หลอดลม หลอดลม (bronchoalveolar lavage fluid) เวลาเฉลี่ยที่ผลบวกจะกลับเป็นผลลบ คือวันที่ 10 ของอาการใน
ผู้ป่วยอาการน้อย และวันที่ 18 ของอาการในผู้ป่วยอาการรุนแรง แต่ในผู้ป่วยที่ไม่หายป่วยและเสียชีวิตจะพบ RNA
ของไวรัสตลอดจนเสียชีวิต การตรวจ SARs-CoV-2 ในเลือดและพลาสมา ต้องหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะติดเชื้อ
ไวรัสในเลือดด้วยการหาปริมาณไวรัสในเลือดกับความรุนแรงของโรคร่วมด้วย⁽⁴⁾

การติดต่อและการป้องกัน

SARS-CoV-2 มีขนาดประมาณ 60 – 140 นาโนเมตร สามารถแพร่กระจายจากคนสู่คนผ่านทางสัมผัส
หรือหายใจละอองฝอย (droplet) (ขนาดอนุภาคมากกว่า 5 ไมครอน) ที่มีไวรัส จากการ ไอ จาม น้ำมูก น้ำลาย
ซึ่งละอองฝอยจะมีขนาดใหญ่ ฟุ้งอยู่ในอากาศได้ไม่นาน และแพร่ไปได้ไม่ไกล โดยประมาณ 1 เมตร การแพร่กระจาย
อาจเกิดจากการสัมผัสละอองฝอยที่ตกค้างตามสิ่งแวดล้อม เช่น ของใช้ร่วมกัน ของใช้สาธารณะ แล้วไปสัมผัสยังเยื่อ
บุอ่อน เช่น ปาก จมูก หรือตาต่อไป มีการรายงานพบเชื้อไวรัสในเลือด อุจจาระ และน้ำลาย ดังนั้นการเข้าห้องน้ำ
สาธารณะจึงควรปิดฝาชักโครกก่อนกดเพื่อป้องกันการฟุ้งกระจายของเชื้อ

ส่วนการแพร่ผ่านละอองอากาศ (airborne) (ขนาดอนุภาคเล็กกว่า 5 ไมครอน) จากงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับ
ความอยู่รอดของ SARs-CoV-2⁽⁴⁾ โดยใช้เครื่องฟุ้งละอองอากาศขนาดอนุภาคน้อยกว่า 5 ไมครอน ที่มีเชื้อไวรัสน้อยอยู่
ด้วย แสดงให้เห็นว่าไวรัสนี้มีชีวิตอยู่ได้ในอากาศอย่างน้อย 3 ชั่วโมง และส่วนใหญ่จะคงทนบนพื้นผิวพลาสติก
สแตนเลสได้ยาวนานถึง 72 ชั่วโมง แต่อยู่บนพื้นโลหะทองแดงจะมีชีวิตอยู่ได้ไม่เกิน 4 ชั่วโมง บนพื้นกระดาษแข็ง

(cardboard) จะมีชีวิตอยู่ได้ไม่เกิน 24 ชั่วโมง ดังนั้นองค์การอนามัยโลกจึงเตือนประชาชนไม่ให้ใช้มือสัมผัสตา จมูก หรือปาก โดยไม่ล้างมือด้วยสบู่เพื่อลดการปนเปื้อนเชื้อ Centers for Disease Control และ Prevention (CDC) แนะนำให้สวมหน้ากากผ้าในที่สาธารณะรวมทั้งเว้นระยะห่างระหว่างบุคคลอย่างน้อย 6 ฟุต หรือ 1.8 เมตร เพื่อป้องกันการปนเปื้อนไวรัสที่มากับอนุภาคน้อยกว่า 5 ไมครอน⁽¹⁸⁾

ชั้นไขมันที่เรียกว่า envelope ของ enveloped virus ทั่วไปรวมทั้ง SARS-CoV-2 ถูกทำลายได้ด้วย แอลกอฮอล์ร้อยละ 70 น้ำหนักต่อน้ำหนัก (w/w) ซึ่งเป็นความเข้มข้นที่มีฤทธิ์ทำลายเชื้อทั่วไปที่ดีที่สุด⁽¹⁹⁾ ถ้าเทียบเป็นปริมาตรต่อปริมาตร (v/v) จะเป็นแอลกอฮอล์ร้อยละ 77 ผู้ซื้อควรสังเกตฉลากข้างขวดแอลกอฮอล์ หากระบุแอลกอฮอล์ร้อยละ 70 v/v จะหมายถึงแอลกอฮอล์ร้อยละ 62.4 w/w ซึ่งประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อจะต่ำกว่าแอลกอฮอล์ร้อยละ 70 w/w

ค่า reproductive number (Ro) โดยประมาณของ SARS-CoV-2 คือ 2.2 – 5.7 หมายความว่าถ้ามีคนติดเชื้อ 1 คน จะสามารถแพร่กระจายไปให้คนที่ยังไม่ติดเชื้อได้ 2.2 – 5.7 คน⁽⁴⁾ ซึ่งถือว่าเป็นตัวเลขที่ค่อนข้างสูง หาก Ro น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 เมื่อไร โอกาสแพร่กระจายจะมีน้อย ดังนั้นมาตรการการป้องกันและควบคุมผู้ติดเชื้อ จึงเป็นเรื่องสำคัญมาก

ประชากรกลุ่มเสี่ยง

ผู้ที่มีน้ำหนักมาก หรือผู้ที่วิ่งออกกำลังกายในระยะที่เริ่มป่วยและหายใจในอากาศที่มีเชื้อ ขณะออกกำลังกาย จะหายใจลึก ๆ หรือหอบจากการออกกำลังกาย และทำให้เชื้อเข้าไปในปอดได้เร็วและมีจำนวนเชื้อมาก ทำให้เกิดความเจ็บป่วยได้

ผู้ที่สัมผัสกับสัตว์ป่า เช่น ค้างคาว ลิง การแยกจีโนมสายพันธุ์ Wuhan-Hu-1 (GenBank หมายเลข MN908947) จาก SARS-CoV-2 แสดงให้เห็นว่ามีความคล้ายคลึงกันมากที่สุดกับโคโรนาไวรัสที่แยกได้จากค้างคาว จากประเทศจีน⁽⁶⁾

ผู้ที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับทางเดินหายใจ (เช่น โรค COPD โรคหืด) โรคหัวใจ โรคตับ โรคไต และโรคเบาหวาน รวมทั้งผู้สูงอายุ จะมีความเสี่ยงที่เมื่อติดเชื้อโควิด-19 แล้วจะมีอาการรุนแรงได้

ผู้ที่เซลล์ในร่างกายมีตัวรับ ACE2 สูงก็มีความเสี่ยงเช่นกัน จากงานวิจัยพบว่าคนเอเชียมี ACE2 ในเซลล์ปอด สูงกว่าชาวแอฟริกา งานวิจัยยังพบว่าเพศ และเชื้อชาติอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ โดยผู้ชายมีตัวรับชนิดนี้สูงกว่าผู้หญิง ซึ่งอาจจะสนับสนุนการพบผู้ป่วยโควิด-19 เพศชายสูง และคนเอเชียตะวันออกโดยเฉพาะชาวจีนฮั่น ญี่ปุ่น เกาหลี มีการแสดงออกของโปรตีนตัวรับ ACE 2 สูงมาก ซึ่งพบน้อยในชาวยุโรปและชาวคอเคซอว์กลุ่มต่าง ๆ⁽⁴⁾

บทสรุป

โรคโควิด-19 เป็นโรคติดต่อทางเดินหายใจที่ติดต่อได้ง่าย ระบาดทั่วโลก ณ ขณะนี้ และเป็นโรคติดต่อร้ายแรง เกิดจาก SARS-CoV-2 ผู้ติดเชื้อมีทั้งแบบไม่แสดงอาการและแบบแสดงอาการ อาการที่รุนแรงหลายรายถึงแก่ชีวิต การวินิจฉัยโรค มาตรการการป้องกันและควบคุมผู้ติดเชื้อจึงเป็นเรื่องสำคัญมาก โดยเฉพาะประชากรกลุ่มเสี่ยง

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports [cited 2020 July 15]. Available from: http://www.who.int/Home/Emergencies/Diseases/Coronavirus_disease_2019/Situation_reports
2. ศูนย์บริหารสถานการณ์การระบาดโควิด-19 (ศบค.) [cited 2020 July 15]. Available from: <http://www.moicovid.com/09/07/2020/uncategorized/1519/>
3. พระราชบัญญัติโรคติดต่อ พ.ศ. 2558
4. Ren YR, Golding A, Sorbello A, *et al.* A comprehensive updated review on SARS-CoV-2 and COVID-19. *J Clin Pharmacol* 2020; 60(8): 954–975. Image of SARS-CoV-2 [cited 2020 July 9]. Available from: <http://www.nmdc.cn/nCoV>
6. Wikipedia. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [cited 2020 July 9]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Severe_acute_respiratory_syndrome_coronavirus_2
7. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, *et al.* The origin, transmission, and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* 2020; 7(1): 11. (<https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>)
8. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015; 1282: 1–23. (https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1).
9. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, *et al.* Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Viro* 2020; DOI: 10.1128/JVI.00127-20
10. Li X, Giorgi EE, Marichannelowda MH, Foley B, Xiao C, Kong X, *et al.* Emergence of SARS-CoV-2 through recombination and strong purifying selection. *Sci Adv* 2020; 6(27). doi:10.1126/sciadv.abb9153. ISSN 2375-2548. PMC 7458444. PMID 32937441.
11. Rothana HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmunity* 2020; 109: 102433.
12. Coperchina F, Chiovato L, Croce L, *et al.* The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020 (article in press) (<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>)
13. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology, *Semin Immunopathol* 2017; 39(5): 529–539.
14. Yang F, Shi S, Zhu J, Shi J, Dai K, Chen X. Analysis of 92 deceased patients with COVID-19 [published online ahead of print 2020]. *J Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25891>.
15. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, *et al.* Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* [published online ahead of print 2020]. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>.
16. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* 2016; 8(8): 959-970.
17. Xu B, Fan CY, Wang AL, *et al.* Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect*. 2020; 81(1): E51-60.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [cited 2020 July 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/social-distancing.html>.
19. Rutala WA, Weber DJ, and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities 2008. Center for disease control and prevention (update May 2019).