

Avian Influenza A (H7N9) Virus

Jarunee Prasertsopon*

*Center for Research and Innovation, Faculty of Medical Technology,
Mahidol University, Bangkok, Thailand*

Abstract

The first report of H7N9 avian influenza virus infection in humans occurred in March 2013 in the People Republic of China. Since its first identification, the virus widely spread and resulted in a higher number of patients in many regions. Currently, the disease is still limited to China and the patients who had a history of traveling to the epidemic areas in China. The H7N9 virus is more efficient than the H5N1 avian influenza virus for human infections. The clinical symptoms of H7N9 avian influenza may vary from influenza-like illness, severe pneumonia and acute respiratory distress syndrome, and death with the fatality rate of about 39%. Oseltamivir and zanamivir are effective anti-viral drugs if prescribed early. During the fifth epidemic wave of H7N9 avian influenza, the original virus has changed from being the low pathogenic avian influenza (LPAI) strain to be the highly pathogenic avian influenza (HPAI) strain according to insertion of multiple basic amino acids into the hemagglutinin cleavage site. Since then, both H7N9 LPAI and HPAI viruses co-circulate, and China have entered the seventh epidemic wave at present. The H7N9 virus has not been detected in Thailand yet. Nevertheless, some factors made Thailand at risk for the H7N9 viral spread. The health personnel should know and understand about the H7N9 virus and disease in order to strengthen and prepare Thailand to promptly respond and control the H7N9 outbreak situation, if occur in the future.

Keywords: Avian influenza A (H7N9) virus, Low pathogenic avian influenza, Highly pathogenic avian influenza, Laboratory diagnosis, Epidemiology

*Corresponding author E-mail address: jarunee.pra@mahidol.ac.th

Received: 21 January 2019

Revised: 26 February 2019

Accepted: 13 June 2019

ไวรัสไข้หวัดนก H7N9

จารุณี ประเสริฐโสภณ*

ศูนย์วิจัยพัฒนานวัตกรรม คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

บทคัดย่อ

ไวรัสไข้หวัดนก subtype H7N9 มีรายงานการก่อโรคในคนเป็นครั้งแรกเมื่อเดือนมีนาคม พ.ศ. 2556 ที่ประเทศจีน จากนั้นพบผู้ป่วยเพิ่มขึ้นในหลายพื้นที่ แต่ปัจจุบันโรคก็ยังจำกัดอยู่ในจีนหรือในผู้ป่วยที่มีประวัติการเดินทางไปยังแถบระบาดในจีนเท่านั้น ไวรัสไข้หวัดนก H7N9 สามารถติดเชื้อในคนได้ดีกว่าไวรัสไข้หวัดนก H5N1 ผู้ป่วยไข้หวัดนก H7N9 อาจมีอาการเหมือนไข้หวัดใหญ่ หรือ มีปอดบวมรุนแรง มีภาวะการหายใจลำบากเฉียบพลัน และเสียชีวิตในที่สุด อัตราตายประมาณร้อยละ 39 ยังสามารถใช้ยา oseltamivir และ zanamivir ในการรักษาได้แต่ต้องให้ยาโดยเร็ว ในการระบาดระลอกที่ 5 พบว่าไวรัสมีการกลายพันธุ์เกิดขึ้นจากการที่มีกรดอะมิโนชนิด basic amino acids หลายเรสิดิวส์แทรกเข้าไปอยู่ตรงตำแหน่งตัด (cleavage site) ของโปรตีนฮีแมกกลูตินิน ทำให้เชื้อไวรัสที่แต่เดิมเป็นสายพันธุ์ก่อโรคไม่รุนแรงในสัตว์ปีก คือ ไม่ทำให้สัตว์ปีกป่วย และตาย กลายเป็นเชื้อที่ก่อโรครุนแรง สัตว์ปีกที่ติดเชื้อจะป่วย และตายอย่างรวดเร็ว ขณะนี้ประเทศจีนเข้าสู่การระบาดเป็นระลอกที่ 7 แล้ว โดยเชื้อที่แพร่ระบาดมีทั้งชนิดก่อโรครุนแรงและไม่รุนแรงในสัตว์ปีกผสมกัน ขณะนี้ยังไม่พบว่ามีไวรัสไข้หวัดนก H7N9 ในประเทศไทย แต่มีหลายปัจจัยที่ทำให้ไทยมีความเสี่ยงที่อาจได้รับเชื้อแพร่ระบาดเข้ามาได้ในอนาคต ดังนั้นถ้าบุคลากรสาธารณสุขของไทยมีความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับเชื้อไวรัส H7N9 จะทำให้ประเทศมีศักยภาพ และความพร้อมที่จะปฏิบัติการตอบโต้และควบคุมการระบาดของโรคได้ทัน่วงที

คำสำคัญ: ไวรัสไข้หวัดนก H7N9 ไข้หวัดนกชนิดก่อโรคไม่รุนแรง ไข้หวัดนกชนิดก่อโรครุนแรง การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ ระบาดวิทยา

*ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address: jarunee.pra@mahidol.ac.th

รับบทความ: 21 มกราคม 2562

แก้ไขบทความ: 26 กุมภาพันธ์ 2562

รับตีพิมพ์บทความ: 13 มิถุนายน 2562

บทนำ

ไวรัสไข้หวัดนกชนิดสำคัญที่ทำให้เกิดการติดเชื้อและก่อโรคในคนในปัจจุบัน ได้แก่ ไวรัสใน subtype H5N1, H5N6 และ H7N9 โดยไวรัสใน H5 subtype เป็นไวรัสที่ก่อให้เกิดโรครุนแรงที่สุด จากรายงานขององค์การอนามัยโลกตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2546 จนถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2561 ซึ่งเป็นเวลายาวนานถึง 15 ปี มีจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสไข้หวัดนก H5N1 ทั้งสิ้น 860 ราย เสียชีวิต 454 ราย คิดเป็นอัตราตายร้อยละ 52.8⁽¹⁾ ในขณะที่ไวรัสไข้หวัดนก H5N6 มีรายงานผู้ป่วยครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2557 จนถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2561 พบจำนวนผู้ป่วย 23 ราย เสียชีวิต 7 ราย อัตราตายร้อยละ 30.4⁽²⁾ และไวรัสไข้หวัดนก H7N9 พบการติดเชื้อในคนเป็นครั้งแรกในเดือนมีนาคม พ.ศ. 2556 จนกระทั่งถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2561 มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 1,567 ราย เสียชีวิต 615 ราย คิดเป็นอัตราตายร้อยละ 39.2⁽³⁾ ในขณะที่ไวรัส H5N1 ก่อโรคในคนใน 16 ประเทศทั่วโลก แต่ไวรัส H5N6 และ H7N9 พบเฉพาะในประเทศจีนหรือในคนที่มีการเดินทางกลับจากประเทศจีนเท่านั้น แต่ไวรัส H7N9 ได้รับความสนใจมากที่สุดในปัจจุบันด้วยเหตุผลหลายประการ คือ เป็นไวรัสที่มีการกลายพันธุ์อย่างรวดเร็ว เมื่อเกิดขึ้นครั้งแรกไวรัส H7N9 เป็นสายพันธุ์ที่ก่อโรคไม่รุนแรงในสัตว์ปีก แต่ในเวลาเพียง 4 ปี คือในปี พ.ศ. 2560 ก็มีเชื้อไวรัส H7N9 ที่กลายพันธุ์เป็นเชื้อไวรัสที่ก่อโรครุนแรงในสัตว์ปีก⁽¹⁻³⁾ การที่มีผู้ป่วยเกิดขึ้นเป็นจำนวนมากในระยะเวลาไม่นานนัก แสดงว่าไวรัสสามารถติดเชื้อในคนได้ง่ายและเป็นสาเหตุที่ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดเมื่อเทียบกับไวรัสไข้หวัดนก subtype อื่นๆ นอกจากนี้องค์การอนามัยโลกยังได้ให้ข้อมูลว่าในการระบาดระลอกที่ 5 เชื้อไวรัส H7N9 น่าจะมีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นสูงถึงร้อยละ 7-9⁽⁴⁻⁶⁾ ในขณะที่เชื้อไข้หวัดใหญ่ที่ติดเชื้อในคน มีอัตราการเสียชีวิตโดยเฉลี่ย

เพียงร้อยละ 1 เท่านั้น ดังนั้นทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทยจึงให้ความสำคัญ และเฝ้าระวังการระบาดของไวรัส H7N9 มาตั้งแต่แรกเริ่ม

คุณสมบัติโดยทั่วไปและการจัดจำแนกไวรัสไข้หวัดใหญ่

ไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza virus) จัดอยู่ใน family *Orthomyxoviridae* เป็นไวรัสที่มีเยื่อหุ้มอนุภาคไวรัส (envelope) และมีจีโนมเป็น RNA สายลบหลายท่อน และโดยอาศัยความแตกต่างของแอนติเจนในส่วนของ nucleoprotein (NP) และ matrix (M) โปรตีน สามารถแบ่งไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้เป็น 4 ไทป์ คือ ไทป์ A, B, C และ D โดยไวรัสไข้หวัดใหญ่ไทป์ A และไทป์ B มี RNA 8 ท่อน เพื่อถอดรหัสเป็น viral protein ชนิดต่างๆ โปรตีนสำคัญซึ่งเป็นที่รู้จักกันดีคือ polymerase basic 2 (PB2), polymerase basic 1 (PB1), polymerase acidic (PA), hemagglutinin (HA), nucleoprotein (NP), neuraminidase (NA), matrix proteins (M1 และ M2) และ non structural proteins (NS1 และ NS2) รวมทั้ง PB1-F2 (เกิดจาก frameshift ใน *PB1* gene ซึ่งจะมีอยู่ในไวรัสไข้หวัดใหญ่บางสายพันธุ์เท่านั้น) สำหรับไวรัสไข้หวัดใหญ่ไทป์ C และไทป์ D มี RNA จีโนม 7 ท่อน โดยขาดชิ้นที่เป็น NA segment^(7, 8)

ไข้หวัดใหญ่ไทป์ A มีการติดเชื้อได้ทั้งในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและสัตว์ปีก ในขณะที่ไวรัสไข้หวัดใหญ่ไทป์ B และไทป์ C โดยทั่วไปการติดเชื้อจะจำกัดอยู่เฉพาะในมนุษย์⁽⁷⁾ แต่อาจมีรายงานการติดเชื้อในสัตว์อื่นบ้างนานๆ ครั้ง สำหรับไวรัสไข้หวัดใหญ่ไทป์ D ซึ่งเป็นไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดใหม่ล่าสุดที่พบในปี พ.ศ. 2547 สามารถติดเชื้อในโคและกระบือได้ แต่ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าสามารถติดเชื้อในคนได้หรือไม่^(8, 9) มีเพียงไวรัสไข้หวัดใหญ่ไทป์ A ที่แบ่งย่อยออกได้เป็น

subtype โดยอาศัยความแตกต่างของไกลโคโปรตีน (glycoprotein spike) 2 ชนิดที่อยู่บนผิวของอนุภาคไวรัส คือ HA และ NA ซึ่งปัจจุบันมีอยู่ทั้งหมด 18 HA (H1-H18) และ 11 NA (N1-N11) subtypes โดย subtype ที่พบในคน ได้แก่ H1N1, H2N2 (สูญพันธุ์ไปแล้ว) และ H3N2 ในขณะที่ทั้ง 16 HA และ 9 NA สามารถพบได้ในนกน้ำ และ subtypes H17N10 และ H18N11 พบในค้างคาว⁽¹⁰⁾ ไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ติดเชื้อมนุษย์ในคน จะเรียกว่า human influenza virus หรือ seasonal influenza virus ก็ได้ ส่วนเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่ติดเชื้อและก่อโรคในสัตว์ปีก เรียกว่าไวรัสไข้หวัดนกหรือ avian influenza virus

แอนติเจนที่สำคัญของไวรัสไข้หวัดใหญ่

ไวรัสไข้หวัดใหญ่มีแอนติเจนที่สำคัญ 2 ชนิด คือ

ฮีแมกกลูตินิน (hemagglutinin, HA) เป็น type I integral membrane glycoprotein ที่ยื่นออกจากเยื่อหุ้มอนุภาคไวรัส โดย HA gene มีความยาวประมาณ 1,700 นิวคลีโอไทด์ และถอดรหัสเป็นสายโพลีเปปไทด์ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโน ความยาว 570 เรสิดิวส์ เซลล์ติดเชื้อมีสังเคราะห์โปรตีนฮีแมกกลูตินินออกมาเป็น polypeptide precursor (HA0) และหลังจากเกิด glycosylation แล้วจะถูกตัด (cleave) เป็นโปรตีนหน่วยย่อย (subunits) HA1 และ HA2 ซึ่งเชื่อมต่อกันด้วยพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide bond) การตัดย่อย HA0 มีความจำเป็นในการทำให้ไวรัสสร้างลูกที่เกิดขึ้นใหม่ มีความสามารถในการติดเชื้อได้ และชนิดของกรดอะมิโนตรงตำแหน่งตัด (cleavage site) ของ HA0 มีส่วนสำคัญที่ทำให้ไวรัสไข้หวัดนกเกิดความรุนแรง โดย HA1 domain คือ globular head มีตำแหน่งซึ่งเรียกว่า receptor binding site สำหรับให้ไวรัสใช้

จับกับ sialic acid residue บนเยื่อหุ้มเซลล์ และ HA2 domain มีบทบาทสำคัญในการหลอมเชื่อม (fusion) ระหว่างเยื่อหุ้มอนุภาคไวรัส และเยื่อหุ้ม endosomal membrane ของเซลล์ เพื่อปลดปล่อย nucleocapsid ของไวรัสเข้าสู่ไซโทพลาซึมเพื่อเพิ่มจำนวนต่อไป แอนติบอดีต่อ HA จัดเป็น neutralizing antibody ที่มีผลในการคุ้มกันโรค คือ เป็น protective antibody นั้นเอง^(7, 11, 12)

นิวรามินิเดส (neuraminidase, NA) เป็น type II integral membrane glycoprotein ที่ยื่นออกจากเยื่อหุ้มอนุภาคไวรัส โดย NA gene มีความยาวประมาณ 1,400 นิวคลีโอไทด์ และถอดรหัสเป็นสายโพลีเปปไทด์ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโนความยาว 470 เรสิดิวส์ NA protein ประกอบด้วยหลายส่วน (region) ที่สำคัญ คือ ส่วนหัว (globular head) ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์นิวรามินิเดสซึ่งเป็น receptor destroying enzyme (RDE) ทำหน้าที่ตัด α -ketosidic bond ซึ่งเชื่อมระหว่าง sialic acid (N-acetylneuraminic acid) กับน้ำตาลกาแลคโตส ส่วนบริเวณเร่งของ เอนไซม์ (enzyme active site หรือ catalytic site) ประกอบด้วยกรดอะมิโน 8 เรสิดิวส์ คือ R118, D151, R152, R224, E276, R292, R371 และ Y406 (R= arginine, D = aspartic acid, E= glutamic acid, Y= tyrosine) ซึ่งเป็นส่วนที่ทำปฏิกิริยากับสารตั้งต้น (substrate) ในไวรัสไข้หวัดใหญ่ทุก NA subtypes กรดอะมิโนในตำแหน่งเหล่านี้จะเหมือนกัน คือ มีความคงตัวสูง มักไม่มีการเปลี่ยนแปลง (conserve) จึงทำให้ไวรัสไข้หวัดใหญ่และไข้หวัดนกทุก subtype ถูกยับยั้งได้ด้วยยา oseltamivir, zanamivir และ peramivir ซึ่งออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นิวรามินิเดส สำหรับโครงสร้างซึ่งสนับสนุนการทำงานของเอนไซม์ หรือ เรียกว่า framework ประกอบด้วยกรดอะมิโน 11 เรสิดิวส์ คือ E119, R156, W178,

S179, D/N198, I222, E227, H274, E277, N294 และ E425 (W= tryptophan, S= serine, N= asparagine, H= histidine, I= isoleucine) นอกจากนี้ NA ยังช่วยย่อยเมือกบนทางเดินหายใจ ให้ใส ทำให้ไวรัสสามารถบุกรุกลงไปถึงชั้นของเซลล์ ก่อการติดเชื้อทำลายเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจ และ ยังช่วยให้ไวรัสรุ่นลูก (progeny virions) หลุดออกจากเซลล์ติดเชื้อที่ไวรัสเข้าไปเพิ่มจำนวนอีกด้วย ทำให้เชื้อไวรัสเกิดการแพร่กระจาย โดยแอนติบอดีต่อ NA มีผลในการคุ้มกันโรคเพียงบางส่วน (partial immunity) เท่านั้น^(7, 11)

ไวรัสไข้หวัดนก (Avian influenza virus)

ไวรัสไข้หวัดนกก็คือไวรัสไข้หวัดใหญ่ไทป์ A ซึ่งก่อการติดเชื้อในสัตว์ปีก โดยมีนกน้ำ (wild water fowl) เช่น เป็ดและห่านเป็นโฮสต์ตามธรรมชาติ (natural host) ไวรัสไข้หวัดนกแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ ไวรัสที่มีความสามารถต่ำในการก่อโรคในสัตว์ปีก (low pathogenic avian influenza, LPAI virus) และ ไวรัสที่มีความสามารถในการก่อโรครุนแรงในสัตว์ปีก (highly pathogenic avian influenza, HPAI virus) โดยไวรัสที่เป็น HPAI มีลักษณะที่แตกต่างจาก LPAI หลายประการ ได้แก่ การมี basic amino acid ติดต่อกันหลายเรสิดีวส์ (multiple basic amino acids เช่น RRRKKR) (K= lysine) ตรงตำแหน่งตัด ใน HA0 และไก่อ่วยตายมากกว่าร้อยละ 75 ภายใน 10 วันหลังจากฉีดไวรัสเข้าไปในหลอดเลือดดำ หรือมีค่า intravenous pathogenicity index (IVPI) มากกว่า 1.2 และการที่สามารถเพิ่มจำนวนได้ในเซลล์เพาะเลี้ยงโดยไม่ต้องเติมเอนไซม์ trypsin ในอาหารเลี้ยงเซลล์⁽¹³⁾

ไวรัสไข้หวัดนกส่วนใหญ่เป็น LPAI viruses ซึ่งตามปกติสัตว์ปีกที่ติดเชื้อจะไม่เกิดอาการ หรือ มีอาการของโรคเพียงเล็กน้อย (mild disease)

ในขณะที่ HPAI viruses จะก่อให้เกิดอาการของโรคที่รุนแรงและมีอัตราการเสียชีวิตสูง ปัจจุบันมีเพียง H5 และ H7 subtypes เท่านั้น ที่เป็น HPAI viruses แต่ไม่ใช่ไวรัส H5 และ H7 ทุกสายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดอาการของโรคที่รุนแรง⁽¹³⁾

กำเนิดและการกลายพันธุ์ของไวรัสไข้หวัดนก subtype H7N9

ไวรัสไข้หวัดนกที่มีรายงานแพร่จากสัตว์ปีกมาสู่คนเป็นครั้งแรก คือ เชื้อ H5N1 HPAI virus ซึ่งเป็นไวรัสลูกผสมเกิดจากการรวมตัวกันของไวรัสหลาย subtypes เหตุการณ์นี้เกิดขึ้นที่เกาะฮ่องกง ในปี พ.ศ. 2540 มีการทำลายไก่นับล้านตัวเพื่อตัดวงจรการแพร่เชื้อสู่คน และการแพร่กระจายเชื้อในสัตว์ปีก แต่เชื้อ H5N1 HPAI virus ก็กลับมาอีกครั้งหนึ่งในปีพ.ศ. 2546 มีการติดเชื้อเกิดขึ้นในสัตว์ปีกในหลายทวีป รวมทั้งเกิดการติดเชื้อในคนจนถึงปี พ.ศ. 2560 ดังมีรายงานจาก 16 ประเทศทั่วโลก⁽¹⁾ และยังไม่สามารถหยุดการติดเชื้อในสัตว์ปีกได้จนกระทั่งปัจจุบัน⁽¹³⁾ เชื้อ H5N1 ที่เกิดขึ้นนี้ยังเป็นต้นตอของการเกิดไวรัสลูกผสม โดยได้ NA segment subtype อื่นจากไวรัสอีกหลายชนิด เกิดเป็นไวรัส H5N6 และ H5N8⁽²⁾ เป็นต้น

ในเดือนมีนาคม พ.ศ. 2556 มีรายงานการระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดนก subtype H7N9 ก่อโรคปอดบวมรุนแรงในมนุษย์เป็นครั้งแรกในแถบตะวันออกของประเทศจีน และสามารถแยกเชื้อไวรัส subtype H7N9 ได้เป็นครั้งแรก H7N9 เป็นไวรัสลูกผสม (reassortant) ที่เกิดจากการรวมตัวกัน (reassortment) ของไวรัสไข้หวัดนกหลายชนิดที่มีอยู่แต่เดิม โดยน่าจะได้ HA segment จาก A/duck/Zejiang/12/2011 (H7N3) และ NA segment จาก A/wild bird/Korea/A14/2011 (H7N9) ส่วน internal genes ทั้งหมดมีความใกล้เคียงกับ

A/brambling/Beijing/16/2012-like virus (H9N2)^(14, 15) ในระยะแรกที่พบผู้ป่วยไข้หวัดนกซึ่งติดเชื้อ H7N9 virus ยังไม่ทราบว่าผู้ป่วยติดเชื้อมาจากแหล่งใด เพราะไม่พบว่ามีสัตว์ปีกป่วยตายในบริเวณนั้น ซึ่งต่างจากผู้ป่วยติดเชื้อ H5N1 virus ที่พบสัตว์ปีกป่วยตายเกิดขึ้นก่อน ทำให้ง่ายต่อการสืบสวนแหล่งแพร่โรค แต่เชื้อ H7N9 เป็น LPAI virus ไม่ก่อโรครุนแรงในสัตว์ปีก เมื่อเชื้ออุบัติขึ้นน่าจะมีการแพร่กระจายอย่างเงียบๆ ในฝูงสัตว์ปีกและนกก่อนที่จะแพร่สู่คน จึงจัดว่า H7N9 virus เป็น LPAI virus ชนิดแรกที่ก่อโรครุนแรงในคนและทำให้เสียชีวิตได้⁽¹⁴⁾ ตั้งแต่เริ่มการระบาดครั้งแรกจนกระทั่งถึงเดือน กันยายน พ.ศ. 2561 ได้เกิดการระบาดซ้ำขึ้นถึง 6 ระลอกแล้ว และเข้าสู่สถานการณ์ของการระบาดในระลอกที่ 7 ตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2561⁽³⁾

พยาธิกำเนิดและการกลายพันธุ์ของไวรัสไข้หวัดนก subtype H7N9

การติดต่อของไวรัสไข้หวัดนกจากสัตว์ปีกสู่คนไม่มีประสิทธิภาพมากนักเพราะความชอบต่อตัวรับ (receptor) บนผิวเซลล์แตกต่างกัน โดยทั่วไปไวรัสไข้หวัดนกมีความชอบที่จะจับกับตัวรับ บนผิวเซลล์ที่มีโครงสร้างเป็น sialic acid $\alpha 2,3$ -galactose (SA $\alpha 2,3$ -gal) ส่วนไวรัสไข้หวัดใหญ่ของคนมีความชอบต่อตัวรับซึ่งเป็น SA $\alpha 2,6$ -gal แต่เคยมีรายงานการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดนกข้าม species จากสัตว์สู่คนคือ subtypes H5N1, H5N6, H6N1, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H9N2, H10N7 และ H10N8^(2, 14, 16-18)

ไวรัสไข้หวัดนก H7N9 ส่วนใหญ่ที่มีการติดเชื้อในคน มีการกลายพันธุ์จากการแทนที่ (substitution) ของกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง Q226L (Q = glutamine, L = leucine) และที่ตำแหน่ง G186V (G = glycine, V = valine) ทำให้มีความสามารถ

ที่จะจับกับ human-type receptor (SA $\alpha 2,6$ -gal) ได้ดีขึ้น ในขณะที่ยังสามารถจับกับ avian-type receptor (SA $\alpha 2,3$ -gal) ได้ดีด้วย^(19, 20) นอกจากนี้ N9 NA ของไวรัสนี้ยังมีส่วนช่วยให้ไวรัสจับกับ human type receptor (SA $\alpha 2,6$ -gal) ได้ดีขึ้นด้วย⁽²¹⁾ และในวันที่ 18 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2560 ซึ่งอยู่ในช่วงของการระบาดระลอกที่ 5 มีผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมากนับร้อยรายภายใน 1 เดือน The National Health and Family Planning Commission of China (NHFPC) ได้รายงานต่อองค์การอนามัยโลกว่า ไวรัสไข้หวัดนก H7N9 ที่แยกเชื้อได้จากผู้ป่วย สัตว์ปีก และตัวอย่างจากสิ่งแวดล้อมในมณฑลกว่างตุง มีการกลายพันธุ์เกิด multiple basic amino acids ตรงตำแหน่ง cleavage site ของ HA gene ซึ่งเป็นลักษณะของ HPAI virus อย่างไรก็ตามไวรัสส่วนใหญ่ที่แยกได้จากสัตว์ปีกในการระบาดครั้งที่ 5 นั้น ก็ยังคงเป็นไวรัสชนิด LPAI⁽²²⁾

ไวรัสไข้หวัดนก H7N9 ที่อุบัติขึ้นนี้คือต่อยาอะแมนตาดีน (amantadine) และ ริแมนตาดีน (rimantadine) เนื่องจากมีการกลายพันธุ์แบบ S31N (S = serine, N = asparagine) ในส่วนของโปรตีน M2 แต่ยังไวต่อยาในกลุ่ม neuraminidase inhibitors คือ oseltamivir และ zanamivir และพบการกลายพันธุ์แบบ R292K (R = arginine, K = lysine) ในโปรตีน NA ทำให้เชื้อคือต่อยา neuraminidase inhibitors ทั้ง oseltamivir, zanamivir และ peramivir ในการระบาดระลอกที่ 5 พบว่าไวรัสที่แยกได้จากผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสคือต่อยา oseltamivir ถึงร้อยละ 7^(5, 6)

มนุษย์ติดเชื้อไวรัสไข้หวัดนก H7N9 จากการสัมผัสโดยตรงกับสัตว์ปีกที่ติดเชื้อไวรัส หรือสัมผัสกับเชื้อที่ปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อม ไวรัสสามารถเพิ่มจำนวนใน epithelial cells ที่บุทางเดินหายใจทั้งส่วนบน ส่วนล่าง และใน type II pneumocytes ซึ่ง

อยู่ใน alveoli ไวรัสเพิ่มจำนวนได้ดีในปอดและหลอดลม (trachea)^(23, 24) ปริมาณ cytokines ที่ตรวจพบในผู้ป่วยสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคและการที่เนื้อเยื่อถูกทำลาย chemokines และ cytokines เช่น IP-10, MIG, MIP-1b, MCP-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- α , IFN- γ และ TNF- α พบได้ใน acute serum และ bronchoalveolar lavage ผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดนก H7N9 จะมีระดับ chemokines และ cytokines สูงกว่าที่ตรวจพบในผู้ป่วยที่รอดชีวิต^(15, 23, 25, 26) ระดับ IP-10 และ IL-6 ที่เพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยไข้หวัดนก H7N9 ที่มีอาการรุนแรงนี้ ได้เคยมีรายงานว่าพบในผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจที่มีอาการรุนแรงจากการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดนก H5N1 ไวรัสไข้หวัดใหญ่ pandemic influenza (H1N1) 2009 (pdm H1N1) และผู้ป่วยโรคซาร์ส เช่นกัน⁽²⁵⁾ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสไข้หวัดนก H7N9 จะมี cytokines ในระดับต่ำกว่าผู้ป่วยไข้หวัดนก H5N1 อย่างมีนัยสำคัญ⁽²⁷⁾ จึงเป็นคำอธิบายว่าเหตุใดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยไข้หวัดนก H7N9 จึงต่ำกว่าผู้ป่วยไข้หวัดนก H5N1 นั่นเอง

ลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยไข้หวัดนก H7N9

ผู้ป่วยไข้หวัดนก H7N9 จะมีอาการคล้ายผู้ป่วยไข้หวัดนก H5N1 และผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ pdm H1N1 ในรายซึ่งมีอาการรุนแรงผู้ป่วย H7N9 จะเริ่มจากอาการไข้ ไอ อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ไวรัสแพร่กระจายอย่างรวดเร็วลงสู่ระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง ทำให้เกิดอาการติดเชื้อในกระแสโลหิต (septic shock) หายใจลำบาก (acute respiratory distress syndrome, ARDS) ระบบการหายใจล้มเหลว (respiratory failure) ออกซิเจนในเลือดต่ำ (refractory hypoxemia) ไตไม่ทำงาน กล้ามเนื้อลาย

สลาย (rhabdomyolysis) ชิมจากพยาธิสภาพที่สมอง (encephalopathy) และการทำงานของอวัยวะหลายระบบล้มเหลว (multi-organ failure)^(14, 28, 29) ในบางรายสามารถตรวจพบจີโนมของไวรัสได้ในซีรัม (viremia) และปัสสาวะ (viruria) ของผู้ป่วย⁽³⁰⁾ แต่บางรายก็ไม่พบว่ามี viremia เกิดขึ้น ซึ่งอาจเป็นเพราะความรุนแรงในผู้ป่วยแตกต่างกัน⁽³¹⁾ ซึ่งแสดงว่าภาวะ viremia ในผู้ป่วย H7N9 อาจพบไม่บ่อยนักต่างจากผู้ป่วยไข้หวัดนก H5N1 ซึ่งจะพบการเกิด viremia บ่อยกว่ามาก บางรายงานพบถึงร้อยละ 82 ของผู้ป่วยไข้หวัดนก H5N1 ที่เสียชีวิต⁽³²⁾ ข้อมูลนี้อาจชี้ให้เห็นว่าเหตุใดผู้ป่วยไข้หวัดนก H5N1 จึงมีอาการรุนแรงมากกว่าและมีอัตราการตายสูงกว่าผู้ป่วยไข้หวัดนก H7N9 ในขณะที่จำนวนผู้ป่วยไข้หวัดนก H7N9 ที่พบ viral RNA ในอุจจาระมีมากกว่าที่พบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสไข้หวัดนก H5N1^(30, 33) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เชื้อไวรัสไข้หวัดนก H7N9 เกิดการปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อมได้เป็นบริเวณกว้างกว่า ผู้ป่วยไข้หวัดนก H7N9 บางรายมีการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย ที่พบบ่อยที่สุดคือ *Staphylococcus aureus* และเชื้ออื่นๆ เช่น *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas aeruginosa* การติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วยทำให้ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมากขึ้น^(28, 34) ผู้ป่วยไข้หวัดนก H7N9 จะต้องอยู่รับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นเวลานานกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยไข้หวัดนก H5N1 และ ไข้หวัดใหญ่ pdm H1N1⁽²⁹⁾

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

ไวรัสไข้หวัดนก H7N9 จัดเป็นเชื้อที่มีความเสี่ยงอยู่ในระดับ 3 การเพิ่มปริมาณของเชื้อไวรัสจะต้องปฏิบัติงานในห้องชีวনিরภัยระดับ 3 (biosafety level 3- BSL-3) เท่านั้น สำหรับการตรวจวินิจฉัยโรคจากสิ่งส่งตรวจ สามารถปฏิบัติงานในห้องชีวনিরภัย

ระดับ 2+ (BSL-2+) ได้โดยเสริมใส่อุปกรณ์ป้องกันอันตรายเฉพาะบุคคลอย่างเข้มงวดและเคร่งครัดในแนวทางการปฏิบัติงานมากขึ้นจากระดับ BSL-2^(4, 35)

WHO Collaborating Center for Reference and Research on Influenza, National Institute for Viral Disease Control and Prevention, China CDC ได้พัฒนาวิธีการตรวจหาเชื้อไวรัส H7N9 ดังนี้

1. การตรวจหา RNA genome ของเชื้อไวรัสจากตัวอย่างตรวจ เช่น nasopharyngeal swab, throat swab, nasopharyngeal aspirate/wash และ endotracheal suction ตัวอย่างตรวจเหล่านี้ต้องเก็บในน้ำยา viral transport media และตัวอย่างตรวจที่ดีต้องมีเซลล์ติดเชื้อไวรัสซึ่งหลุดลอกออกมาจากการป้ายในปริมาณมากเพียงพอ เพราะภายในเซลล์ติดเชื้อจะมีจีโนมของไวรัสอยู่เป็นจำนวนมาก ตรวจหาจีโนมด้วยวิธี real time reverse transcription-polymerase chain reaction (real time RT-PCR) โดยใช้ probes และ primers ที่จำเพาะกับ H7 HA และ N9 NA genes และควรตรวจหา M gene เพื่อยืนยันว่าเป็นเชื้อไข้หวัดใหญ่ใหญ่ A รวมทั้งตรวจหา ribonuclease P (RNP) gene ซึ่งเป็น house-keeping gene ที่บอกลักษณะของตัวอย่างตรวจโดยอ้อม^(36, 37)

2. การแยกเชื้อไวรัส ใช้ตัวอย่างตรวจชนิดเดียวกับที่ใช้ในการตรวจหาจีโนม และใช้ไข่ไก่ฟักอายุ 9-11 วัน หรือ เซลล์เพาะเลี้ยงไตสุนัข Madin Darby Canine Kidney (MDCK) cells เป็นโฮสต์ให้ไวรัสเพิ่มจำนวน จากนั้นพิสูจน์เชื้อด้วยวิธีภูมิคุ้มกันเรืองแสงร่วมกับการจำแนก subtype ด้วยวิธี RT-PCR^(36, 38)

3. การตรวจวินิจฉัยโดยวิธีรวดเร็ว (rapid diagnosis) เป็นการตรวจหาแอนติเจนของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ใหญ่ A หรือ B โดยใช้เวลาเพียง 10-15

นาทีเท่านั้น วิธีนี้ไม่สามารถระบุ subtype ได้ และมีความไวไม่สูงนัก⁽³⁹⁾

4. วิธีภูมิคุ้มกันเรืองแสง (immunofluorescence assay) ใช้ตรวจหาแอนติเจนของไวรัสไข้หวัดใหญ่ใหญ่ A หรือ B เช่นกัน แต่ต้องอ่านผลภายใต้กล้องจุลทรรศน์ฟลูออเรสเซนส์ (fluorescence microscope) วิธีนี้มีความไวสูงมากกว่าการตรวจวินิจฉัยโดยวิธีรวดเร็ว (rapid diagnosis) และผู้อ่านผลทดสอบต้องมีประสบการณ์ในการอ่านสไลด์โดยเฉพาะ⁽⁴⁰⁾

5. การทดสอบหาแอนติบอดีในซีรัม วิธีนี้ไม่นิยมใช้สำหรับการวินิจฉัยผู้ป่วยทั่วไป แต่มักใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของวัคซีนหรือการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในผู้รับวัคซีน หรือในกรณีที่ต้องการศึกษาผู้ป่วยบางรายเป็นพิเศษ การตรวจหาแอนติบอดีต่อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่นิยมใช้ทั่วไปมีสองวิธีคือ

5.1 วิธี hemagglutination-inhibition (HAI) assay วิธีนี้ใช้ทดสอบหาแอนติบอดีต่อไวรัสที่มีสารฮีแมกกลูตินินเท่านั้น เช่น ไวรัสไข้หวัดใหญ่ ไข้เลือดออกเด็งกี หัดเยอรมันและไข้สมองอักเสบเจอี หลักการทดสอบคือ ฮีแมกกลูตินินที่อยู่บนเยื่อหุ้มอนุภาคของไวรัสเหล่านี้สามารถจับกับเม็ดเลือดแดงของสัตว์บาง species แล้วก่อให้เกิดปฏิกิริยาการเกาะกลุ่ม “hemagglutination” ในการทดสอบ HAI assay จะผสมซีรัมทดสอบกับฮีแมกกลูตินินไว้ระยะเวลาหนึ่งก่อน จากนั้นจึงเติมเม็ดเลือดแดงลงไป ถ้าในซีรัมทดสอบมีแอนติบอดีที่จำเพาะกับสารฮีแมกกลูตินิน แอนติบอดีก็จะจับกับฮีแมกกลูตินิน และเมื่อเติมเม็ดเลือดแดงลงไปภายหลังก็จะไม่เหลือฮีแมกกลูตินินไปจับกับเม็ดเลือดแดงอีก คือปฏิกิริยา hemagglutination ถูกยับยั้ง ดังนั้นวิธีการทดสอบนี้จึงเรียกชื่อว่า hemagglutination-inhibition assay ถ้าซีรัมทดสอบถูกเจือจางเป็น dilution ต่างๆ ก็

สามารถจะบอกระดับเป็นแอนติบอดีได้⁽⁴¹⁾

5.2 วิธี Microneutralization (Micro-NT) assay ซึ่งเป็นวิธีการตรวจหาแอนติบอดีที่มีฤทธิ์ยับยั้งการติดเชื้อไวรัส (neutralizing antibody) การทดสอบนี้จะต้องใช้โฮสต์และเชื้อไวรัสที่มีชีวิต (infectious virus) เท่านั้น โดยโฮสต์อาจเป็นเซลล์เพาะเลี้ยงหรือสัตว์ทดลองก็ได้ แต่นิยมทำในเซลล์เพาะเลี้ยงมากกว่า ผู้ทำการทดสอบจึงต้องปฏิบัติงานด้วยความระมัดระวังสูง หลักการของวิธีนี้คือถ้าใช้สัตว์ทดลองเป็นโฮสต์และทำให้ติดเชื้อไวรัส โฮสต์จะป่วยหรือตาย แต่ถ้าโฮสต์เป็นเซลล์เพาะเลี้ยงเมื่อติดเชื้อ เซลล์จะมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างเรียกว่า cytopathic effect (CPE) หรือเซลล์ติดเชื้อมีการสร้าง viral antigen ภายในเซลล์ ในการทดสอบจะผสมซีรัมทดสอบกับ infectious virus ไว้ชั่วระยะเวลาหนึ่งก่อน จากนั้นจึงจะใส่ serum-virus mixture ให้กับโฮสต์ ถ้าในซีรัมของผู้ป่วยมีแอนติบอดีก็จะจับกับเชื้อไวรัสไว้ ทำให้ไวรัสไม่สามารถก่อการติดเชื้อกับโฮสต์ได้ โฮสต์ก็จะไม่ตายและเซลล์เพาะเลี้ยงก็จะไม่เกิด CPE กล่าวคือความสามารถในการติดเชื้อของไวรัสถูกทำลาย จึงเรียกแอนติบอดีชนิดนี้ว่า neutralizing antibody และเรียกวิธีการทดสอบว่า neutralization assay ปัจจุบันการทดสอบทำในหลุมทดลองขนาดเล็ก (micro-well) ที่อยู่ในถาดเดียวกัน (microtiter plate) จึงเรียกปฏิริยานี้ว่า “micro-neutralization assay”⁽⁴²⁾

ระบาดวิทยาของไวรัสไข้หวัดนก H7N9 ที่ติดเชื้อในคน

ประเทศจีนได้รายงานผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสไข้หวัดนก H7N9 เป็นครั้งแรกในเดือนมีนาคม พ.ศ. 2556 และมีอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในขณะนั้นประมาณร้อยละ 38.7^(14, 43) การตรวจพบเชื้อครั้งแรกเนื่องจากสามารถแยกได้เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ไทป์ A

จากผู้ป่วย 3 ราย ซึ่ง 2 รายมาจากนครเซี่ยงไฮ้ อีก 1 รายมาจากมณฑลอานฮุย โดยไม่สามารถระบุ subtype ของไวรัสได้ เมื่อศึกษาลำดับนิวคลีโอไทด์จึงทราบว่าเป็นเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ subtype H7N9 แต่ไม่ทราบว่าผู้ป่วยติดเชื้อจากสัตว์ปีกหรือไม่ เนื่องจากไม่พบว่ามีเป็ด ไก่ ป่วยและตาย ทั้งนี้เนื่องจากเชื้อต้นเหตุเป็นเชื้อไข้หวัดนกชนิดก่อโรคไม่รุนแรง (LPAI) จากนั้นจำนวนผู้ป่วยเพิ่มสูงขึ้น ส่วนใหญ่ในแถบตะวันออกของประเทศจีนคือ เซี่ยงไฮ้ ซื่อเจียง และเจียงซู โดยพบผู้ป่วยรายสุดท้ายของการระบาดระลอกแรกในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2556 รวมจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 135 ราย การระบาดระลอกที่ 2 เริ่มขึ้นในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2556 และมีพื้นที่การระบาดขยายเป็นวงกว้างมากขึ้น โดยพบเชื้อไวรัสทางตอนใต้ของมณฑลกวางตุ้ง รวมทั้งมีจำนวนผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้น และยังพบผู้ป่วยนอกประเทศ 1 รายเป็นชาวมาเลเซียซึ่งมีประวัติเคยเดินทางไปยังประเทศจีน ระลอกนี้มีจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 320 ราย และการระบาดสิ้นสุดลงในเดือนกันยายน พ.ศ. 2557 การระบาดระลอกที่ 3 เริ่มขึ้นในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2557 มีผู้ป่วยจำนวนมากทางตอนใต้ของมณฑลกวางตุ้งเช่นกัน ในระลอกนี้มีรายงานพบผู้ป่วยนอกประเทศจีนเป็นรายที่ 2 และ 3 ที่ประเทศแคนาดา ซึ่งมีประวัติเคยเดินทางไปยังประเทศจีนเช่นเดียวกัน การระบาดในระลอกนี้มีผู้ป่วย 223 ราย ลดลงจากระลอกที่ 2 เล็กน้อย และในวันที่ 15 ตุลาคม พ.ศ. 2558 ก็เข้าสู่การระบาดระลอกที่ 4 แม้รูปแบบของการระบาดจะเหมือนกับครั้งที่ผ่านๆ มา แต่มีจำนวนผู้ป่วยลดลงเหลือ 120 ราย อย่างไรก็ตามพบมีผู้ป่วยจำนวนมากในการระบาดระลอกที่ 5 คือสูงถึง 766 ราย และในระลอกนี้เองที่พบว่าเชื้อไวรัสไข้หวัดนก H7N9 สายพันธุ์ที่ไม่ก่อโรครุนแรงในสัตว์ปีก (LPAI virus) มีการกลายพันธุ์ไปเป็นไวรัสไข้หวัดนก H7N9 ชนิดก่อโรครุนแรงในสัตว์ปีก (HPAI virus) การที่พบ

ผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นอาจเป็นเพราะเชื้อไวรัสมีการแพร่กระจายในพื้นที่เป็นบริเวณกว้างมากยิ่งขึ้น จากแถบตะวันออกไปยังแถบตะวันตกของประเทศจีน สันนิษฐานว่าเชื้อไวรัสไข้หวัดนก H7N9 ยังคงวนเวียนและปนเปื้อนอยู่ในสัตว์ปีกและสิ่งแวดล้อมในปริมาณ

มากจึงทำให้มีการระบาดระลอกที่ 6 และตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2561 จนถึงปัจจุบัน ได้เข้าสู่การระบาดระลอกที่ 7 แล้ว แต่ยังไม่มียารักษาพบผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสไข้หวัดนก H7N9 ในระลอกนี้^(3, 4, 44, 45) (Fig. 1)

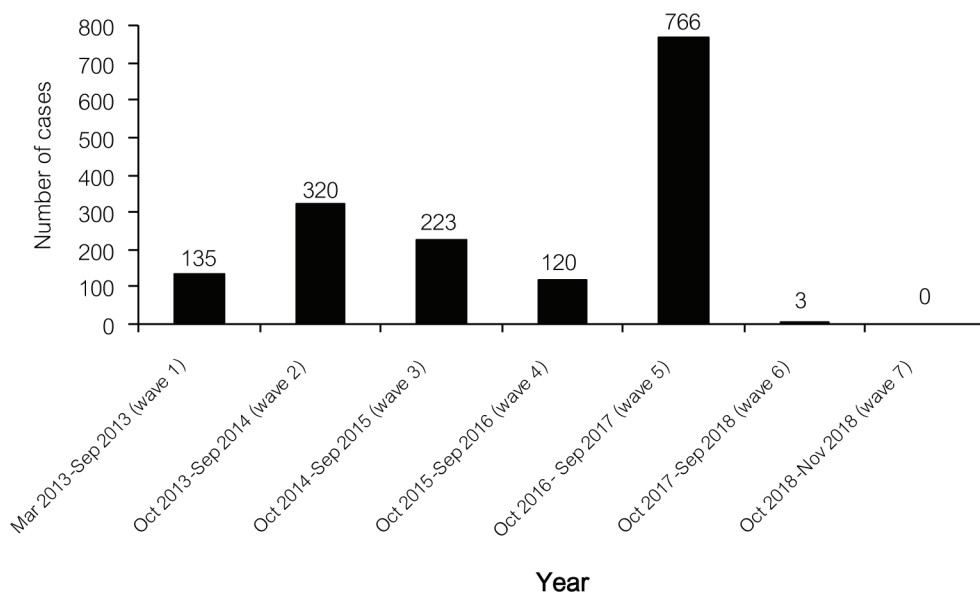


Fig. 1 European Centre for Disease Prevention and Control: accumulative data on number of H7N9 laboratory confirmed cases, as of November 2018.⁽⁴⁵⁾

บทสรุป

ไวรัสไข้หวัดนก H7N9 ชนิด LPAI เป็นไวรัสไข้หวัดนก subtype ใหม่ที่แพร่ระบาดตามตลาดการค้าสัตว์ปีกและสิ่งแวดล้อมในแถบประเทศจีน พบผู้ป่วยติดเชื้อครั้งแรกในปี พ.ศ. 2556 ปัจจุบันพบว่าไวรัสไข้หวัดนก H7N9 ที่ระบาดอยู่ในประเทศจีนมีทั้งชนิดที่เป็น LPAI และ HPAI virus ปะปนกัน ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสไข้หวัดนก H7N9 จะมีอาการของโรคระบบทางเดินหายใจที่สำคัญคือปอดบวมและอาจมีภาวะแทรกซ้อนทำให้อาการรุนแรงจนถึงแก่ชีวิตได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ การกลายพันธุ์ของ

ไวรัสไข้หวัดใหญ่จาก LPAI เป็น HPAI virus และการดื้อยาที่เกิดขึ้นในระหว่างการรักษาและจำนวนผู้ป่วยที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็วเมื่อเทียบกับไวรัสไข้หวัดนก subtype อื่นสร้างความตื่นตระหนกต่อนานาประเทศทั่วโลกเป็นอย่างยิ่ง และสำหรับประเทศไทยแม้จะยังไม่พบผู้ป่วยไข้หวัดนก H7N9 และยังไม่พบการติดเชื้อในสัตว์ปีกแต่ก็จำเป็นต้องเตรียมการเพื่อรองรับการระบาดโดยศึกษาหาความรู้และข้อมูลเกี่ยวกับเชื้อไวรัสชนิดนี้ และให้ความรู้และความเข้าใจแก่บุคลากรสาธารณสุขและประชาชนที่ประกอบอาชีพเกี่ยวข้องกับสัตว์ปีกรวมทั้งการเตรียมการเพื่อ

วินิจฉัยโรคทางห้องปฏิบัติการ สิ่งเหล่านี้จะทำให้ประเทศไทยมีความพร้อมและสามารถที่จะรับมือและควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อไวรัสได้อย่างรวดเร็ว หากเกิดการระบาดขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้แต่งขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์เกียรติคุณ ดร.พิไลพันธ์ พุฒวนะ ศูนย์วิจัยพัฒนานวัตกรรม คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล สำหรับการให้คำปรึกษา และแนะนำในการเขียนบทความฉบับนี้

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A (H5N1) reported to WHO, 2003-2018. [Internet]. Switzerland: WHO; 2018 [cited 2018 Nov 24]. Available from: https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2018_11_01_tableH5N1.pdf?ua=1
2. World Health Organization. Avian influenza weekly update number 664. [Internet]. Switzerland: WHO; 2018 [cited 2018 Dec 6]. Available from: <http://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/14179/AI-20181122.pdf>
3. Food and Agriculture Organization of the United Nations. H7N9 situation update. [Internet]. Italy: FAO; 2018 [cited 2018 Nov 24]. Available from: http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/H7N9/situation_update.html
4. Public Health Agency of Canada. Summary of assessment of public health risk to Canada associated with avian influenza A (H7N9) virus in China. [Internet]. Canada: Government of Canada; 2017 [cited 2018 Sep 3]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/emerging-respiratory-pathogens/h7n9/summary-assessment-public-health-risk-canada-associated-avian-influenza-a-h7n9-virus-china.html>
5. Luliano AD, Jang Y, Jones J, *et al.* Increase in human infections with avian influenza A (H7N9) virus during the fifth epidemic-China, October 2016–February 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 254-5.
6. Schnirring L. WHO: H7N9 antiviral resistance likely arose after treatment. [Internet]. USA: Centers for Infectious Disease Research and Policy; 2017 [cited 2018 Dec 6]. Available from: <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/C2017/03/who-h7n9-antiviral-resistance-likely-arose-after-treatment>
7. Wright PE, Webster RG. Orthomyxoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields' virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, p. 1533-79.
8. Ferguson L, Olivier AK, Genova S, *et al.* Pathogenesis of influenza D virus in cattle. *J Virol* 2016; 90: 5636-42. doi:10.1128/JVI.03122-15.

9. Centers for Disease Control and Prevention. Types of influenza viruses. [Internet]. USA: CDC; 2017 [cited 2018 Sep 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
10. Tong S, Zhu X, Li Y, *et al.* New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003657.
11. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA. Orthomyxoviruses. In: Jawetz, Melnick, editor. *Adelberg's Medical Microbiology*. 24thed. New York: Lange McGraw-Hill; 2007, p. 818.
12. Garten W, Friebertshäuser E. Proteases of the respiratory tract activating influenza viruses: Identification, characterization and cellular compartmentalization. [Internet]. Germany: Philipps-Universität Marburg; 2014 [cited 2018 Sep 3]. Available from: https://www.uni-marburg.de/sfb593/projects/projectb2/index_html/view?language_sync=1
13. World Organisation for Animal Health. Avian influenza portal. [Internet]. France: OIE; 2016 [cited 2018 Sep 3]. Available from <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/web-portal-on-avian-influenza/>
14. Goa R, Cao B, Hu Y, *et al.* Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med* 2013; 368: 1888-97.
15. Chen Y, Liang W, Yang S, *et al.* Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterization of viral genome. *Lancet* 2013; 381: 1916-25.
16. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, *et al.* Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 1356-61.
17. World Health Organization. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. [Internet]. Switzerland: WHO; 2017 [cited 2018 Sep 3]. Available from: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/201709_zoonotic_vaccinevirusupdate.pdf
18. World Health Organization. Human infections with avian influenza A (H5N6) virus-China. [Internet]. Switzerland: WHO; 2016 [cited 2018 Sep 3]. Available from: <http://www.who.int/csr/don/07-december-2016-ah5n6-china/en/>
19. Xiong X, Martin SR, Haire LF, *et al.* Receptor binding by an H7N9 influenza virus from humans. *Nature* 2013; 499: 496-9.

20. Xu R, de Vries RP, Zhu X, *et al.* Preferential recognition of avian-like receptors in human influenza A H7N9 viruses. *Science* 2013; 342: 1230-5.
21. Benton DJ, Wharton SA, Martin SR, McCauley JW. Role of neuraminidase in influenza A (H7N9) virus receptor binding. *J Virol* 2017; 91: e02293-16.
22. Public Health England. Risk assessment of avian influenza A (H7N9)-6th update. [Internet]. United Kingdom: Public Health England; 2018 [cited 2018 Sep 3]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/avian-influenza-a-h7n9-public-health-england-risk-assessment/risk-assessment-of-avian-influenza-ah7n9-sixth-update>
23. Zhou J, Wang D, Gao R, *et al.* Biological features of novel avian influenza A (H7N9) virus. *Nature* 2013; 499: 500-3.
24. Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, *et al.* Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature* 2013; 501: 551-5.
25. Chi Y, Zhu Y, Wen T, *et al.* Cytokine and chemokine levels in patients infected with the novel avian influenza A (H7N9) virus in China. *J Infect Dis* 2013; 208: 1962-7.
26. Huang R, Zhang L, Gu Q, *et al.* Profiles of acute cytokine induction in pandemic H1N1 influenza virus infection accompanied by robust production of IL-10 and IL-6. *PLoS One* 2014; 9: e101788.
27. Arilahti V, Makela SM, Tynell J, Julkunen I, Osterlund P. Novel avian influenza A (H7N9) virus induces impaired interferon responses in human dendritic cells. *PLoS One* 2014; 9: e96350.
28. Goa HN, Lu HZ, Cao B, *et al.* Clinical finding in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 2277-85.
29. Wang C, Yu H, Horby PW, *et al.* Comparison of patients hospitalized with influenza A subtypes H7N9, H5N1, and 2009 pandemic H1N1. *Clin Infect Dis* 2104; 58: 1095-103.
30. Hu Y, Lu S, Song Z, *et al.* Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance. *Lancet* 2013; 381: 2273-9.
31. Yu L, Wang Z, Chen Y, *et al.* Clinical, virology, and histopathological manifestations of fatal human infections by avian influenza A (H7N9) virus. *CID* 2013; 57: 1449-57.
32. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, *et al.* Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006; 12: 1203-7.
33. Buchy P, Mardy S, Vong S, *et al.* Influenza A/H5N1 virus infection in humans in Cambodia. *J Clin Virol* 2001; 39: 164-8.

34. Yang M, Gao H, Chen J, *et al.* Bacterial coinfection is associated with severity of avian influenza A(H7N9), and procalcitonin is a useful marker for early diagnosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 84: 165-9.
35. Luisirojanakul S. Laboratory safety guideline. In: Puthavathana P, editor. *Virology*. 2nd ed. Bangkok: Aksornsamai Publishing; 2016. p. 10.1-23. (in Thai)
36. World Health Organization. WHO guidelines for the collection of human specimens for laboratory diagnosis of avian influenza infection. [Internet]. Switzerland: WHO; 2005 [cited 2018 Sep 3]. Available from: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/guidelines_collection_h5n1_humans/en/
37. World Health Organization. WHO recommended real-time RT-PCR protocol for the detection of avian influenza A(H7N9) virus. [Internet]. Switzerland: WHO; 2013 [cited 2018 Sep 3]. Available from: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/cnic_realtime_rt_pcr_protocol_a_h7n9.pdf?ua=1
38. Yanjun Z, Haiyan M, Juying Y, *et al.* Isolation and characterization of H7N9 avian influenza A virus from humans with respiratory diseases in Zhejiang, China. *Virus Research* 2014; 189: 158-64.
39. World Health Organization. Recommendation laboratory tests to identify avian influenza A virus in specimens from human WHO Geneva June 2005. [Internet]. Taiwan: Academia Sinica; 2005 [cited 2018 Sep 3]. Available from: <https://biosafety.sinica.edu.tw/Recommended-20laboratory%20tests%20to%20identify%20avian%20influenza%20A%20virus%20in%20specimens%20from%20humans.pdf>
40. Poorak P, Puthavathana P. Indirect immunofluorescence assay for diagnosis of respiratory viral infections. In: Puthavathana P, editor. *Immunofluorescence assay in virology*. 1st ed. Bangkok: V.J. printing Publishing; 2013. p. 21-40. (in Thai)
41. World Health Organization. Laboratory procedures. Serological detection of avian influenza A (H7N9) virus infections by modified horse red blood cells haemagglutination-inhibition assay. [Internet]. Switzerland: WHO; 2013 [cited 2018 Sep 3]. Available from: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/cnic_serological_diagnosis_hai_a_h7n9_20131220.pdf

42. World Health Organization. Serological detection of avian influenza A(H7N9) infections by microneutralization assay. [Internet]. Switzerland: WHO; 2013 [cited 2018 Sep 3]. Available from: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/cnic_serological_diagnosis_microneutralization_a_h7n9.pdf?ua=1
43. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats report. Week 1. [Internet]. Sweden: ECDC; 2015 [cited 2018 Sep 3]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/communicable-disease-threats-report-03-jan-2015.pdf>
44. World Health Organization. Emergencies preparedness, response human infection with avian influenza A (H7N9) virus-China. Diseases outbreak news. [Internet]. Switzerland: WHO; 2017 [cited 2018 Sep 3]. Available from: <http://www.who.int/ncsr/don/13-september-2017-ah7n9-china/en/>
45. European Centre for Disease Prevention and Control. Novel avian influenza A(H7N9) virus outbreak. [Internet]. Sweden: ECDC; 2018 [cited 2018 Sep 3]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/avian-influenza-humans/threats-and-outbreaks/AH7N9-outbreak>