

## ความไม่แน่นอนเกี่ยวกับนัยระยะยาวของโควิด 19

### บทคัดย่อ

มีผู้ติดเชื้อโคโรนาไวรัสก่อโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง 2 (SARS-CoV-2) แล้วกว่า 231 ล้านคนทั่วโลก และมีผู้เสียชีวิตกว่า 4.7 ล้านคนตามบันทึกขององค์การอนามัยโลก ณ วันที่ 26 กันยายน 2021 เพื่อรับมือการระบาดใหญ่ดังกล่าว บางประเทศ (นิวซีแลนด์ เวียดนาม ใต้หวัน เกาหลีใต้ และอื่นๆ) ได้พยายามใช้กลยุทธ์ยับยั้งการระบาดที่เรียกว่านโยบายโควิดเป็นศูนย์ (Zero COVID) เพื่อควบคุมและรักษาอัตราการติดเชื้อให้เข้าใกล้ศูนย์เท่าที่จะสามารถทำได้และรับมือเคสใหม่อย่างแข็งแกร่ง เมื่อเปรียบเทียบกันแล้ว ประเทศในสหภาพยุโรปและอเมริกาเหนือได้ใช้กลยุทธ์การบรรเทาการระบาด (มีความเข้มงวดและประสิทธิผลที่แตกต่างกันไป) ที่มุ่งเน้นการป้องกันไม่ให้ระบบสุขภาพรับภาระเกินความสามารถเป็นหลัก ในช่วงไม่นานมานี้ซึ่งเรามีความเข้าใจเกี่ยวกับ SARS-CoV-2 และคุณสมบัติทางชีววิทยามากขึ้น และเป็นที่ยอมรับมากขึ้นว่าผลกระทบของโควิด 19 ไม่ได้มีเพียงการติดเชื้อที่มีอาการรุนแรงเท่านั้น เราจึงขอเสนอมุมมองเกี่ยวกับความเสี่ยงระยะยาวบางประการเนื่องจากการกลายพันธุ์ของเชื้อเพื่อหลบเลี่ยงการกำจัด การติดเชื้อไวรัสระยะยาว การติดเชื้อซ้ำ ความผิดปกติของการควบคุมภูมิ รวมถึงภาวะแทรกซ้อนทางประสาทวิทยาและภาวะหลายระบบ (ลองโควิด)

**คำสำคัญ:** SARS-CoV-2; โควิด 19; ลองโควิด; กลุ่มอาการโควิด 19 ระยะหลังเฉียบพลัน; การติดเชื้อซ้ำ; โคโรนาไวรัส; การบกพร่องในระบบประสาท

### 1. บทนำ

มีผู้ติดเชื้อโคโรนาไวรัสก่อโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง 2 (SARS-CoV-2) แล้วกว่า 231 ล้านคนทั่วโลก และมีผู้เสียชีวิตกว่า 4.7 ล้านคนตามบันทึกขององค์การอนามัยโลก ณ วันที่ 26 กันยายน 2021 [1]

เพื่อรับมือการระบาดใหญ่ดังกล่าว บางประเทศ (นิวซีแลนด์ เวียดนาม ใต้หวัน เกาหลีใต้ และอื่นๆ) ได้พยายามใช้กลยุทธ์ยับยั้งการระบาดที่เรียกว่านโยบายโควิดเป็นศูนย์ (Zero COVID) เพื่อควบคุมและรักษาอัตราการติดเชื้อให้เข้าใกล้ศูนย์เท่าที่จะสามารถทำได้และรับมือเคสใหม่อย่างแข็งแกร่ง [2] เมื่อเปรียบเทียบกันแล้ว ประเทศในสหภาพยุโรปและอเมริกาเหนือได้ใช้กลยุทธ์การบรรเทาการระบาด (มีความเข้มงวดและประสิทธิผลที่แตกต่างกันไป) ที่มุ่งเน้นการป้องกันไม่ให้ระบบสุขภาพรับภาระเกินความสามารถเป็นหลัก การจัดการกลยุทธ์บรรเทาการระบาดเหล่านี้ดำเนินการผ่านมาตรการทางสังคมและระบบเฝ้าระวังทางสาธารณสุข นอกจากนี้พวกเขาได้มุ่งเน้นการพัฒนาการบำบัดเพื่อจัดการการติดเชื้อเฉียบพลันและการพัฒนาวัคซีน เพื่อเป็นกลยุทธ์ระยะยาวในการควบคุมการระบาดใหญ่ ในขณะนี้หลายประเทศทั่วโลกมีการแพร่ในชุมชนในระดับสูง ซึ่งมีผู้ป่วยหลายหมื่นรายต่อวัน [1] นักวิทยาศาสตร์ที่มีความกังวลเกี่ยวกับกลยุทธ์ดังกล่าวได้เรียกร้องให้สหภาพยุโรปใช้กลยุทธ์ที่มุ่งเน้นการยับยั้งโรค [3]

ในช่วงไม่นานมานี้ซึ่งเรามีความเข้าใจเกี่ยวกับ SARS-CoV-2 และคุณสมบัติทางชีววิทยามากขึ้น และเป็นที่ทราบมากขึ้นว่าผลกระทบของโควิด 19 ไม่ได้มีเพียงการติดเชื้อที่มีอาการรุนแรงเท่านั้น [4] จึงเป็นที่แน่ชัดว่ามีความเสี่ยงที่แฝงอยู่หลายประการในกลยุทธ์ที่ไม่สามารถป้องกันการแพร่ในชุมชนเป็นจำนวนมากอย่างรวดเร็วได้ ในที่นี้เราจะเสนอมุมมองเกี่ยวกับเรื่องดังกล่าว และสรุปสิ่งสำคัญที่ค้นพบใน[ตารางที่ 1](#)

## 2. วิวัฒนาการของไวรัส

วัคซีนต้องอาศัยการทำงานของสารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อต่อไวรัส การแพร่ระดับสูงในชุมชนทำให้มีความเสี่ยงมากขึ้นที่จะเกิดการกลายพันธุ์ที่สามารถหลบเลี่ยงสารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อและทำให้วัคซีนได้ผลน้อยลง [5,6,7] สายพันธุ์ B.1.351 (ขณะนี้รู้จักกันในชื่อสายพันธุ์เบต้า) ซึ่งพบครั้งแรกในแอฟริกาใต้ เป็นหลักฐานบ่งบอกถึงการหลบเลี่ยงซีรัมระยะพักฟื้นและอาจทำให้วัคซีนมีประสิทธิภาพน้อยลง และมีการระบาดในพื้นที่แล้วอย่างน้อย 32 ประเทศ [8] สายพันธุ์ P1 (ขณะนี้รู้จักกันในชื่อสายพันธุ์แกมมา) ได้ระบาดอย่างรวดเร็วในเมืองมานาัส จนกระทั่งคาดว่าประชากรประมาณ 76% เคยได้รับเชื้อ SARS-CoV-2 ในระหว่างการระบาดระลอกแรก [9] สายพันธุ์เดลต้า (B.1.617.2) สามารถแพร่ได้มากขึ้น และได้แสดงให้เห็นว่าการกำจัดเชื้อของซีรัมวัคซีนได้ลดลง 8 เท่า [10] และยังคงลดประสิทธิภาพของวัคซีนสำหรับผู้ป่วยที่แสดงอาการอีกด้วย [11]

‘ความสามารถในการเปลี่ยนแปลง’ ของเซตอิมมูโนโดมิแนนท์ของโปรตีนหนามของไวรัสช่วยให้เกิดการกลายพันธุ์ขึ้นโดยไม่ยับยั้งการจับของตัวรับ ACE-2 ซึ่งจำเป็นสำหรับการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ซึ่งมีนัยที่สำคัญต่อการกลายพันธุ์ของเชื้อเพื่อหลบเลี่ยงการกำจัด และได้มีการเสนอถึงเรื่องนี้สำหรับโคโรนาไวรัสในมนุษย์ HCoV-229E [12] การพบสายพันธุ์กลายพันธุ์ของไวรัสในประชากรมิงค์ในประเทศเดนมาร์กซึ่งมีการรายงานว่าอาจมีความไวต่อสารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อต่ำ ทำให้มีความเป็นไปได้มากขึ้นที่จะเกิดสายพันธุ์ที่กลายพันธุ์ในประชากรสัตว์ขึ้นอีก และอาจทำให้เกิดความเสี่ยง [13] วัคซีนคือปัจจัยหลักในการควบคุมการระบาดใหญ่ ซึ่งต้องใช้เวลาและเงินลงทุนมากมายในการพัฒนา เมื่อมีวัคซีนจำนวนมากขึ้นที่ได้ออนุมัติและมีการใช้งานทั่วโลก ควรดำเนินการทุกวิถีทางเพื่อเอื้ออำนวยให้การให้วัคซีนมีโอกาสประสบความสำเร็จมากที่สุด แม้ว่าเราอาจปรับปรุงวัคซีนได้ แต่ก็ต้องใช้เวลาและยังต้องทำการทดลองในประชากร ซึ่งในช่วงเวลาดังกล่าวอาจทำให้มีผู้เสียชีวิตต่อไปเป็นจำนวนมาก แม้โคโรนาไวรัสอย่าง SARS-CoV-2 มีกลไกตรวจสอบสำเนา RNA [14] แต่เป็นที่พิสูจน์แล้วว่าไวรัสสามารถปรับตัวได้ หากเราปล่อยให้มีการแพร่ในระดับที่ทำให้มีโอกาสมากขึ้นที่จะเกิดการกลายพันธุ์ของเชื้อเพื่อหลบเลี่ยงการกำจัด ก็จะทำให้มีความเสี่ยงที่จะมีการแพร่ระหว่างมนุษย์ที่มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ซึ่งจะลดทอนประสิทธิภาพของกลยุทธ์อย่างมาก

การหลบเลี่ยงภูมิคุ้มกันไม่ใช่ความเสี่ยงระยะยาวเพียงอย่างเดียวจากวิวัฒนาการที่ต่อเนื่อง วิวัฒนาการอาจทำให้ความสามารถในการแพร่และความรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้นได้เช่นกัน และมีการศึกษาหนึ่งเกี่ยวกับผลกระทบของสายพันธุ์ที่น่ากังวลต่อความรุนแรงของโรคซึ่งได้สรุปว่ามีสัญญาณบ่งชี้ถึงความรุนแรงของโรคที่เพิ่มขึ้นที่เกี่ยวข้องกับสายพันธุ์เดลต้า รวมถึงค่า Ct ที่น้อยลงและการขับเชื้อไวรัสที่ยาวนานขึ้น ซึ่งอาจทำให้เกิดกลไกที่ทำให้มีความสามารถในการแพร่สูงขึ้น [15] นักวิจัยบางรายคาดว่าวิวัฒนาการอย่างต่อเนื่องจะทำให้ไวรัสอันตรายน้อยลงในระยะยาว แต่แม้หากเป็นเช่นนั้นก็อาจทำนายได้ยากว่าจะต้องใช้เวลานานเท่าใด และจนถึงขณะนี้ก็มีสายพันธุ์ที่น่ากังวลสายพันธุ์ใหม่ๆ ที่สอดคล้องกับความรุนแรงของโรคที่เพิ่มขึ้น ภูมิคุ้มกันในประชากรอาจทำให้ได้รับผลกระทบน้อยลงจากความรุนแรงหรือความสามารถในการแพร่ที่เพิ่มขึ้น แต่เมื่อผนวกกับ

ระดับของการหลบเลี่ยงภูมิคุ้มกันหรือความเสื่อมถอยของภูมิคุ้มกัน วิวัฒนาการดังกล่าวก็อาจเป็นปัญหาได้

### 3. การคงอยู่ของไวรัสหรือแอนติเจน

มีหลักฐานที่บ่งบอกว่าโคโรนาไวรัสในมนุษย์อาจสามารถคงอยู่ในโฮสต์ในอัตราการทำสำเนาต่ำได้ยาวนาน เช่นเดียวกับโคโรนาไวรัสในสัตว์ [16] มีการรายงานถึงการขับ RNA ไวรัสในระยะยาวของผู้ป่วยที่รับการรักษาในสถานพยาบาล ซึ่งพบในตัวอย่างจากการตรวจสอบหลังโพรงจมูก และตัวอย่างอุจจาระได้เป็นเวลานานถึง 6 สัปดาห์ [17] รายงานเมื่อไม่นานมานี้ฉบับหนึ่งเสนอว่าอนุภาค SARS-CoV-2 และแอนติเจนอาจคงอยู่ในระบบทางเดินอาหารของมนุษย์ [18] ได้นานถึง 4 เดือนหลังจากการติดเชื้อ โดยที่ปรากฏสารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อ แม้ในผู้ที่ไม่แสดงอาการขณะที่ทำการติดตามผล ไม่เป็นที่ชัดเจนว่าผลดังกล่าวบ่งบอกถึงอนุภาคไวรัสที่มีสภาพสมบูรณ์หรือไม่ เป็นที่คาดว่าบีเซลล์ในบุคคลเหล่านี้ยังคงมีการพัฒนาในลักษณะที่บ่งบอกถึงการได้รับแอนติเจนอย่างต่อเนื่อง [19] การตรวจขั้นสุดได้เผยให้เห็นถึงการคงอยู่ของ RNA ของไวรัสในเซลล์นิวโมไซต์ของปอด เนื้อเยื่อผนังหลอดเลือด และเซลล์นิวโรอิพิที่เสี่ยงการรับกลืน [20] เป็นเวลาหลายสัปดาห์หลังจากเริ่มปรากฏอาการ ซึ่งเน้นให้เห็นถึงแนวโน้มของนัยที่ร้ายแรงของการคงอยู่ของไวรัส [21] รายงานการขับไวรัสที่แพร่เชื้อได้ในระยะยาวเป็นเวลา >70 วันในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ซึ่งมีหลักฐานของวิวัฒนาการการกลายพันธุ์อย่างต่อเนื่องของไวรัสในร่างกาย บ่งบอกถึงการคงอยู่ของไวรัสที่มีสภาพสมบูรณ์และทำสำเนาได้เป็นระยะเวลานานในบางกรณี [22] สุดท้าย รายงานอีกฉบับหนึ่งอ้างถึงการทำสำเนาของ SARS-CoV-2 ในระยะยาวเป็นระยะเวลามัธยฐาน 85–105 วันหลังจากฟื้นตัว สำหรับผู้ป่วย 5.3% ในกลุ่มร่วมรุ่นกลุ่มหนึ่ง แม้การตอบสนองของสารภูมิต้านทานจะใกล้เคียงกับกลุ่มที่ไม่มีการขับ RNA ระยะยาว แต่บุคคลเหล่านี้มีการตอบสนองของทีเซลล์ CD8 มากกว่าอย่างเห็นได้ชัด ซึ่งอาจบ่งบอกถึงการขัดขวางทางภูมิคุ้มกัน [23] มีอีกหลายเรื่องที่เรายังไม่ทราบเกี่ยวกับ SARS-CoV-2 ทั้งความชุก กลไก นัยทางคลินิก และผลกระทบระยะยาวของการคงอยู่ของแอนติเจนหรือไวรัส

### 4. การติดเชื้อซ้ำ

จนถึงปัจจุบัน มีการบันทึกการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ซ้ำและมีการถอดลำดับพันธุกรรมแล้วอย่างน้อย 362 เคส [24] มีความเป็นไปได้สูงที่ตัวเลขนี้จะต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากการยืนยันการติดเชื้อซ้ำจะต้องมีหลักฐานที่แน่ชัด ในเมืองควิเบกมีการติดเชื้อซ้ำที่มีความเป็นไปได้อย่างน้อย 1588 เคส [25] และในประเทศอังกฤษมีการติดเชื้อซ้ำที่มีความเป็นไปได้อย่างน้อย 23,105 เคส [26] แม้การติดเชื้อซ้ำของโคโรนาไวรัสในมนุษย์ที่เป็นโรคประจำถิ่นมีความเป็นไปได้และเกิดได้บ่อยครั้ง [27] โดยมีช่วงเวลามัธยฐานเก้าเดือน [28] แต่ยังคงมีความเข้าใจน้อยมากเกี่ยวกับกลไกการติดเชื้อซ้ำของโคโรนาไวรัสในมนุษย์ ซึ่งสาเหตุยังไม่เป็นที่แน่ชัด อาจเป็นเพราะวิวัฒนาการของไวรัสและการกลายพันธุ์ของเชื้อเพื่อหลบเลี่ยงการกำจัด การเสื่อมถอยของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน หรือด้วยหลายเหตุผลรวมกัน การติดเชื้อ SARS-CoV-2 ซ้ำสามารถเกิดขึ้นระหว่าง 10–282 วันหลังจากการติดเชื้อครั้งแรกในเคสที่มีการบันทึก [24] โดยที่บางรายมีอาการของการติดเชื้อครั้งที่สองที่รุนแรงน้อยกว่าหรือใกล้เคียงกัน [29] และบางรายมีอาการที่รุนแรงกว่า [30]

รัฐบาลบางประเทศคาดหวังว่าวัคซีนจะทำให้การติดเชื้อหรือการติดเชื้อซ้ำในอนาคตเปรียบเสมือนการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน [31] แต่มีหลักฐานว่าแม้หลังจากการติดเชื้อหลายครั้งและได้รับวัคซีนครบแล้ว การติดเชื้ออาจทำให้ป่วยด้วยอาการที่รุนแรงกว่าเดิม [32] ศึกษาครั้งหนึ่งในพนักงานสุขภาพในสหรัฐอเมริกาพบว่าการติดเชื้อซ้ำมีโอกาสมากขึ้นที่จะต้องเข้ารับรักษาใน

สถานพยาบาล [33] การศึกษา SIREN ในสหราชอาณาจักรบ่งบอกว่าแม้การติดเชื้อครั้งแรกจะช่วยป้องกันการติดเชื้อซ้ำได้ ~80% ในช่วง 5 เดือนเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่ยังคงพบการติดเชื้อแบบแสดงอาการโดยที่มีปริมาณไวรัสสูงและมีความสามารถในการแพร่สูง แนวโน้มของการติดเชื้อในระยะเวลาสั้นๆ โดยเฉพาะการติดเชื้อที่มีความรุนแรงมากกว่าครั้งแรก คือความเสี่ยงที่สำคัญของการแพร่ในชุมชนในระดับสูง แม้ยังไม่ทราบถึงอัตราการติดเชื้อซ้ำก็ตาม [34] ประเด็นดังกล่าวมีความสำคัญมากขึ้นในขณะนี้ เนื่องจากมีโอกาสดังกล่าวที่ไวรัสสายพันธุ์ใหม่ๆ ในหลายภูมิภาคของโลกจะสามารถหลบเลี่ยงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ไม่มากนักน้อย เนื่องจากภูมิคุ้มกันมีความเจาะจงเพียงไวรัสที่พบในธรรมชาติหรือสายพันธุ์เดิมเท่านั้น [8]

## 5. ความผิดปกติของการควบคุมภูมิคุ้มกัน

SARS-CoV-2 เป็นสาเหตุของความผิดปกติของการควบคุมภูมิคุ้มกันในระดับที่ลึกซึ้ง ในระหว่างการติดเชื้อระยะเฉียบพลัน [35] มีการรายงานถึงการเสื่อมประสิทธิภาพของลิมโฟไซต์ด้านไวรัส [36] ร่วมกับการผลิตไซโตไคน์ซึ่งมีลักษณะเดียวกับ “การกระตุ้นที่เซลล์จากซูเปอร์แอนติเจนโพลีโคลนอล” [37] บริเวณคล้ายซูเปอร์แอนติเจนบนโปรตีนหนามอาจทำให้เกิดการตอบสนองที่ปรากฏเป็นกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก (MIS-C) [38]

SARS-CoV-2 มีกลไกที่สำคัญหลายอย่างในการหลบเลี่ยงภูมิคุ้มกันซึ่งอาจส่งผลต่อความรุนแรงของโรคและเชื้อต่อการคงอยู่ของแอนติเจน/ไวรัส โปรตีนของไวรัสชนิด ORF8 และ NSP1 สามารถลดการทำงานของ MHC I และปิดการแปลงโปรตีนโฮสต์ ซึ่งยับยั้งองค์ประกอบที่สำคัญในการตอบสนองทั้งภูมิคุ้มกันแบบปรับเปลี่ยนได้และภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด [39,40,41] ช่วยให้แอนติเจนสามารถสะสมตัวและแพร่กระจายได้ [42] มีหลักฐานว่า SARS-CoV-2 สามารถทำให้เม็ดเลือดขาวติดเชื้อ [43] ซึ่งรวมถึงลิมโฟไซต์ T ซึ่งไวรัสอาจใช้โมเลกุล CD4 เพื่อเอื้ออำนวยให้สามารถหลบเลี่ยงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ดียิ่งขึ้น [44] การศึกษาสายพันธุ์ใหม่ในช่วงเริ่มแรกชี้ว่าการกลายพันธุ์ของ N501Y อาจเอื้ออำนวยให้มีการหลบเลี่ยงภูมิคุ้มกันด้วยการลดทอนการทำงานร่วมกันของทีเซลล์และบีเซลล์ [45]

ภาวะลิมโฟไซต์ต่ำ เม็ดเลือดขาวต่ำ และเกล็ดเลือดต่ำที่สวนปลาย คือลักษณะที่เด่นชัดของกลุ่มอาการทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับโควิด 19 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในสถานพยาบาล [46] ผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นของ SARS-CoV-2 ต่อสเต็มเซลล์สร้างเม็ดเลือดทำให้เกิดความกังวลเช่นกัน การได้รับแอนติเจนหนามของไวรัสเพียงอย่างเดียวได้แสดงให้เห็นแล้วว่าสามารถทำให้เกิดความบกพร่องของการทำงานและการขยายของสเต็มเซลล์และโปรเจเนเตอร์เซลล์สร้างเม็ดเลือดจากการทดลองในหลอดทดลอง [47] ผู้ป่วยที่ได้รับแอนติเจนอย่างต่อเนื่องอาจปรากฏผลที่คล้ายกันในรูปแบบความบกพร่องของไขกระดูก [48] นอกจากนี้ยังมีหลักฐานการตอบสนองของ CD4+ และ CD8+ ซึ่งเจริญผิดปกติและอาจคงอยู่เป็นระยะเวลานานหลังจากการติดเชื้อระยะเฉียบพลัน [49] แม้หลังจากการติดเชื้อโควิด 19 เป็นเวลาสิบสัปดาห์ ก็ยังคงพบไซโตทอกซิกทีเซลล์ CD3, CD4 และ CD8 ในผู้ป่วยระยะพักฟื้น [50] ผู้ป่วยที่ติดเชื้อด้วยอาการเล็กน้อยมีลายเส้นยีนเสื่อมสภาพมากขึ้นในทีเซลล์ CD8+ [51] ผู้ป่วยบางรายเกิดการตอบสนองทางออโตอิมมูนและระบบในทางคลินิกได้พบมีการตอบสนองตัวเอง ในการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ระดับรุนแรง [52] ซึ่งรวมถึงโรคที่คล้ายโรคควาซาคีในเด็ก กรณีหลอดเลือดมีลิ่มเลือดที่เกี่ยวข้องกับสารภูมิต้านทานคาร์ดิโอลิพิน ภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตกและเกล็ดเลือดต่ำของออโตอิมมูน [53] มีการระบุภาวะการตอบสนองตัวเองอย่างกว้างขวางในผู้ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการควบคุมทางไวรัสวิทยาบกพร่องจากการยับยั้งสัญญาณอิมมูโนรีเซปเตอร์ การตอบสนองตัวเองดังกล่าวได้แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์กับความร้ายแรงของผลลัพธ์ทางคลินิก [21] และยังมี

หลักฐานว่า SARS-CoV-2 สามารถทำลายการเฝ้าระวังของทีเซลล์ CD8+ ด้วยการกลายพันธุ์เพื่อหลบเลี่ยงการกำจัดในเอพิโทปไวรัสจำกัดการระบุ MHC I [54,55] ผลกระทบระยะยาวต่อระบบภูมิคุ้มกันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เราควรกังวลเกี่ยวกับความเสี่ยงของการทำหน้าที่ผิดปกติและความเสียหายของภูมิคุ้มกันที่คงอยู่ในระยะยาว โดยเฉพาะเมื่อพิจารณาความเป็นไปได้ของการคงอยู่ของไวรัส/แอนติเจนและแนวโน้มของการติดเชื้อซ้ำ มีข้อเสนอแนะว่าไม่ควรถือว่าโรคโควิด 19 ระยะเฉียบพลันเป็นโรคปอดบวมจากไวรัสรูปแบบหนึ่ง แต่ควรพิจารณาเป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเอง [56] SARS-CoV-2 ได้แสดงให้เห็นถึงบทบาทสำคัญในการโน้มนำภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกินจากภาวะภูมิคุ้มกันตนเองในโรคเกรฟส์ [57] เราสนับสนุนข้อเสนอของ British Society for Immunology เพื่อให้มีการวิจัยเกี่ยวกับเรื่องนี้อย่างเร่งด่วน [58]

## 6. ภาวะแทรกซ้อนทางประสาทวิทยาและหลายระบบ (ลองโควิด)

โควิด 19 เป็นโรคหลายระบบซึ่งมีแนวโน้มของภาวะแทรกซ้อนระยะยาว ภาวะลองโควิดเป็นคำเรียกโดยทั่วไปที่ใช้กันภายในกลุ่มงานสนับสนุนผู้ป่วย เพื่อให้ครอบคลุมถึงอาการต่างๆ [59] เรายังคงพยายามทำความเข้าใจถึงความหลากหลายและสาเหตุของการปรากฏของอาการ แต่สำหรับวัตถุประสงค์ของเรา เราจะใช้คำว่าลองโควิดเพื่อระบุอาการระยะหลังเฉียบพลัน

ข้อมูลจากสำนักงานสถิติแห่งชาติ (ONS) สหราชอาณาจักรบ่งบอกว่า 11.7% ของผู้ติดเชื้อทั้งหมดได้รายงานถึงอาการต่างๆ ที่คงอยู่ >12 สัปดาห์ [60] โดยมีนักเรียนในโรงเรียนมัธยม 12.3% ที่รายงานถึงอาการต่างๆ เป็นเวลานานกว่า 4 สัปดาห์ [61] การสำรวจของ REACT-2 ได้ประเมินว่าผู้คนกว่า 2 ล้านคนในสหราชอาณาจักรประสบกับอาการลองโควิดซึ่งคงอยู่เป็นเวลา 12 สัปดาห์ขึ้นไป [62] และ ONS ได้ประเมินว่ามี 1 ล้านคนในสหราชอาณาจักรที่กำลังมีอาการลองโควิดในขณะนี้ ซึ่งในกลุ่มดังกล่าวมี 2/3 ที่พบข้อจำกัดในการทำกิจกรรมประจำวัน และ ~384,000 คนเคยมีอาการต่างๆ เป็นเวลามากกว่า 1 ปี [63]

แม้จะมีการอธิบายไว้ว่าโควิด 19 เป็นกลุ่มอาการเกี่ยวกับการหายใจ แต่มีหลักฐานที่สนับสนุนถึงความเกี่ยวข้องในอวัยวะหลายระบบ เช่น พังผืดและการอักเสบในปอด หัวใจ ไต ระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) ตับ ต่อมอะดรีนัล ไชกระดูก ต่อมไทรอยด์ และระบบทางเดินอาหาร [64] การติดเชื้อ SARS-CoV-2 ยังเกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนจากหลอดเลือดมีลิ่มเลือดที่รุนแรง เช่น โรคหลอดเลือดสมอง การอุดตันในเส้นเลือดปอด และการบาดเจ็บเกี่ยวกับหัวใจ [65,66] การรายงานเคสพาร์กินสันเฉียบพลันหลังจากการติดเชื้อ SARS-CoV-2 [67] และหลักฐานที่พบมากขึ้นเกี่ยวกับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของโรคทางประสาทและจิตเวชในช่วงเวลาถึง 6 เดือนหลังจากการติดเชื้อระยะเฉียบพลัน [68,69,70] บ่งบอกถึงแนวโน้มของภาวะแทรกซ้อนระยะยาวที่ร้ายแรงจากโควิด 19 ไม่เป็นที่แน่ชัดว่าผลกระทบเหล่านี้มีส่วนมากน้อยเพียงใดที่สืบเนื่องจากการติดเชื้อโดยตรงหรือเป็นผลกระทบของการตอบสนองต่อการอักเสบจากไวรัส การชันสูตรช่วยให้พบหลักฐานการบุกรุกของ SARS-CoV-2 ในระบบประสาทโดยธรรมชาติ [21,71,72] และการศึกษาดูแลการประมวลผลภาพผู้ป่วยโควิด 19 หลายร้อยคนที่ได้สแกนไว้ก่อนและหลังจากติดเชื้อ ได้แสดงถึงหลักฐานของการสูญเสียเนื้อสมองส่วนสีเทาในบริเวณต่างๆ ของสมองที่เกี่ยวข้องกับการรับกลิ่น ความทรงจำ และการประมวลอารมณ์หลังจากการติดเชื้อ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่สอดคล้องกัน [73] การศึกษาครั้งหนึ่งในผู้ป่วยโควิด 19 ที่มีอาการรุนแรง โดยเปรียบเทียบอาการแสดงทางประสาทวิทยากับโรคอื่นๆ รวมถึงไข้หวัดใหญ่ระยะสุดท้าย พบความผิดปกติของการควบคุมของสมองและชายเซลล์คลอโรยด์ รวมถึงกลุ่มย่อยไมโครเกลียและแอสโตรไซต์ซึ่งเกี่ยวข้องกับโรคโควิด ซึ่งมีลักษณะเดียวกับสภาวะเซลล์ทางพยาธิวิทยาที่มีการรายงานในโรคระบบประสาทเสื่อม [71] โดยเฉพาะการแทรกซึมของทีเซลล์ในเซลล์พาเรงโคมาสมองของผู้ป่วย



โควิด 19 ขณะที่ไม่พบการแทรกซึ่มดังกล่าวในเคสไข้หวัดที่ถึงแก่ชีวิต [74] การศึกษาครั้งหนึ่งในผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์พบว่า แม้ในช่วงเริ่มแรกของระยะเฉียบพลันของการติดเชื้อจะมีความรุนแรงของโรคต่ำ แต่พบว่าหลังจากนั้น 5 เดือนโดยเฉลี่ย ผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์กลับมีรูปแบบไฮโปเมตาโบลิคของสมองที่คล้ายกับที่พบในผู้ป่วยลองโควิดที่เป็นผู้ใหญ่ ซึ่งเกี่ยวข้องกับสมองกลีบขมับส่วนในสองส่วน ก้านสมอง เซรีเบลลัม และลอนสมองส่วนรับกลิ่นผิงขวา [75] การเสื่อมถอยของการรู้คิดในผู้ติดเชื้อโควิด 19 ทั้งในระดับไม่รุนแรงและระดับรุนแรงคือหลักฐานที่พบในการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้ และเราเห็นด้วยกับข้อเรียกร้องของผู้จัดทำที่ต้องการให้มีการวิจัยเพิ่มเติมในระยะยาวในกลุ่มร่วมร่นด้วยการสร้างภาพประสาท เพื่อพล็อตวิถีการฟื้นตัวและระบุพื้นฐานทางชีววิทยาของภาวะบกพร่องของการรู้คิดในผู้รอดชีวิตจากโควิด 19 [76]

การศึกษาติดตามผลในระยะยาวของการติดเชื้อโควิด 19 เหล่านี้ได้แสดงให้เห็นว่าอาการหายใจลำบากรวมถึงความเปลี่ยนแปลงของปอดที่พบในการประมวลผลภาพสามารถคงอยู่ในผู้ป่วยจำนวนมากเป็นเวลามากกว่า 12 สัปดาห์ ผลกระทบในระยะยาวเหล่านี้มีความสอดคล้องกับที่พบจาก SARS-CoV-1 ซึ่ง 4.6% ยังคงมีการบาดเจ็บที่สังเกตเห็นได้ในปอด และ 38% มีความสามารถในการแพร่แก่ลดลงหลังจากการติดเชื้อระยะเฉียบพลัน 15 ปี [4] ในการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้พบว่า >40% ของผู้ป่วยโควิด 19 รายงานถึงภาวะหายใจลำบาก และมี >50% ที่มีอาการลำไส้หลังจากเข้ารับรักษาในสถานพยาบาล 2 เดือน และมีผู้ใหญ่วัยหนุ่มสาวซึ่งกักตัวที่บ้าน 52% ที่ประสบอาการลองโควิดหลังจากการติดเชื้อโควิด 19 เป็นเวลา 6 เดือน [77]

## 7. การสรุปผล

สิ่งต่างๆ ที่พบข้างต้นเป็นการเน้นให้เห็นว่าโควิด 19 ไม่ได้เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อระยะเฉียบพลันและความเสี่ยงทางคลินิกในระยะสั้นเท่านั้น แต่ยังมีแนวโน้มของนัยทางสุขภาพในระยะยาวที่สำคัญ และแม้ยังมีสิ่งที่ยังไม่ทราบแน่ชัดอีกมาก แต่ควรใช้หลักระวังไว้ก่อนเพื่อกำหนดกระบวนการต่างๆ เพื่อลดความเสี่ยงที่อาจพบให้น้อยที่สุด และเพื่อวัตถุประสงค์ดังกล่าว นโยบายด้านสาธารณสุขควรมุ่งเน้นการลดการแพร่ในชุมชนไปพร้อมกับการให้วัคซีน การมุ่งเน้นว่าการเข้ารับรักษาในสถานพยาบาลและการเสียชีวิตคือผลลัพธ์เพียงอย่างเดียวที่เกิดขึ้นได้ เป็นการมองอย่างไม่รอบคอบ การหวังพึ่งว่าการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนจะเป็น 'ตัวกระตุ้น' ภูมิคุ้มกัน อาจมีความเสี่ยงที่ร้ายแรง เนื่องจากการติดเชื้อดังกล่าวสามารถส่งผลให้ความรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้น [32]

จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องลดความเสี่ยงในระยะยาวจากไวรัสชนิดใหม่นี้ จนกว่าเราจะมีความเข้าใจเกี่ยวกับมันมากขึ้น เช่นเดียวกับควรลดความเสี่ยงของการเกิดสายพันธุ์ใหม่ๆ ด้วยการยับยั้งการแพร่ระบาด ขณะนี้มีหลักฐานมากมายที่ชี้ว่าสามารถลดการแพร่ระบาดได้ด้วยการสวมหน้ากากอนามัยอย่างกว้างขวาง [78,79,80,81] การปรับปรุงการระบายอากาศ [82] และการกรองอากาศ [83] ได้มีการติดตามการติดต่อและการกักตัว ซึ่งเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการลดการแพร่ของโรค รัฐบาลประเทศต่างๆ ควรใช้มาตรการบรรเทาเหล่านี้ เพื่อปกป้องสุขภาพของประชาชนในระยะยาว รวมไปถึงประสิทธิผลของวัคซีน

## ตารางที่ 1 สิ่งสำคัญที่ค้นพบ

สิ่งที่ค้นพบ	อ้างอิง
สายพันธุ์เบต้า/B.1.351 สามารถต้านทานวัคซีนและซีรัมระยะพักฟื้นได้มากกว่าสายพันธุ์เดิมในธรรมชาติอย่างชัดเจน	<a href="#">Wang และคณะ (2021) [8]</a>
การถือกำเนิดของสายพันธุ์ P1 ทำให้การแพร่เป็นไปอย่างต่อเนื่อง อัตราโคม่าเพิ่มขึ้นจาก 66% ในเดือนมิถุนายน 2020 เป็น 76% ในเดือนตุลาคม 2020	<a href="#">Buss และคณะ (2020) [9]</a>
สายพันธุ์เดลต้ามีความสามารถในการแพร่สูงขึ้น หลบเลี่ยงซีรัมบางส่วนได้ และทำให้ประสิทธิภาพของวัคซีนลดลง	<a href="#">Mlcochova และคณะ (2021) [10]</a> <a href="#">Lopez และคณะ (2021) [11]</a>
วิวัฒนาการของไวรัสอาจทำให้ความรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้น	<a href="#">Ong และคณะ (2021) [15]</a>
อนุภาคและแอนติเจน SARS-CoV-2 อาจคงอยู่ในระบบทางเดินอาหารของมนุษย์ได้ถึง 4 เดือน	<a href="#">Gaebler และคณะ (2021) [18]</a>
ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอาจเฝ้าระวังให้เกิดวิวัฒนาการอย่างรวดเร็วและมีการขับเคลื่อนเป็นเวลานานกว่า 70 วัน	<a href="#">Avanzato และคณะ (2020) [22]</a>
การติดเชื้อ SARS-CoV-2 ซ้ำพบทั้งที่อาการรุนแรงน้อยลงและที่อาการรุนแรงมากขึ้น	<a href="#">Parry (2020) [29]</a> <a href="#">Tillett และคณะ (2020) [30]</a>
การติดเชื้อซ้ำอาจรุนแรงมากขึ้นแม้หลังจากได้รับวัคซีนแล้วก็ตาม	<a href="#">Jayanthi และคณะ (2021) [32]</a> <a href="#">Slezak และคณะ (2021) [33]</a>
การติดเชื้อซ้ำแบบแสดงอาการมีแนวโน้มที่จะแพร่เชื้อต่อไปได้	<a href="#">Hall และคณะ (2020) [34]</a>
SARS-CoV-2 เป็นสาเหตุของความผิดปกติของการควบคุมภูมิคุ้มกันและการเสื่อมประสิทธิภาพของลิมโฟไซต์	<a href="#">Kalfaoglu และคณะ (2020) [35]</a> <a href="#">Zheng และคณะ (2020) [36]</a> <a href="#">Kratzer และคณะ (2020) [50]</a>
SARS-CoV-2 มีซูเปอร์แอนติเจนที่อาจทำให้เกิด MIS-C	<a href="#">De Biasi และคณะ (2020) [37]</a> <a href="#">Cheng และคณะ (2020) [38]</a>
SARS-CoV-2 สามารถยับยั้งภูมิคุ้มกันแบบปรับเปลี่ยนได้และภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด โดยใช้กลไกต่างๆ	<a href="#">Park (2020) [39]</a> <a href="#">Zhang และคณะ (2020) [40]</a> <a href="#">Thoms และคณะ (2020) [41]</a>
SARS-CoV-2 ทำให้เกิดภาวะลิมโฟไซต์ต่ำ เม็ดเลือดขาวต่ำ และเกล็ดเลือดต่ำ	<a href="#">Guan และคณะ (2020) [46]</a>
โปรตีนหนามทำให้เกิดความบกพร่องของการสร้างเม็ดเลือดจากการทดลองในหลอดทดลอง	<a href="#">Xu และคณะ (2020) [47]</a>
ไซโตทอกซิกทีเซลล์ยังคงทำงานในระยะพักฟื้น	<a href="#">Chen และคณะ (2020) [49]</a> <a href="#">Kratzer และคณะ (2020) [50]</a> <a href="#">Bussani และคณะ (2020) [19]</a> <a href="#">Woodruff และคณะ (2020) [52]</a>
SARS-CoV-2 ทำให้เกิดภาวะภูมิคุ้มกันตนเอง	<a href="#">Talotta และ Robertson (2020) [53]</a>

สิ่งที่ค้นพบ	อ้างอิง
	<a href="#">Zuniga และคณะ (2021) [56]</a> <a href="#">Murugan และ Alzahrani (2020) [57]</a>
SARS-CoV-2 ได้แสดงถึงแนวโน้มของการหลบเลี่ยง เอพิโทปที่เซลล์	<a href="#">Agerer และคณะ (2020) [54]</a> <a href="#">Pretti และคณะ (2020) [55]</a>
การติดเชื้อ SARS-CoV-2 ทำให้มีอาการที่คงอยู่ยาวนาน	<a href="#">Whitaker และคณะ (2021) [61]</a> <a href="#">Blomberg และคณะ (2021) [62]</a>
การติดเชื้อ SARS-CoV-2 เป็นสาเหตุของโรคหลอดเลือด สมอง การอุดตันในเส้นเลือดปอด และการบาดเจ็บ เกี่ยวกับหัวใจ	<a href="#">Merrill และคณะ (2020) [64]</a> <a href="#">Bose และ McCarthy (2020) [65]</a>
SARS-CoV-2 บุกรุกรบบประสาทโดยตรง	<a href="#">Matschke และคณะ (2020) [21]</a> <a href="#">Geidy และคณะ (2021) [70]</a> <a href="#">Song และคณะ (2021) [71]</a>

## ความมีส่วนร่วมของผู้จัดทำ

ผู้จัดทำทุกคนมีส่วนร่วมอย่างเท่าเทียมกัน ผู้จัดทำทุกคนได้อ่านและยอมรับต้นฉบับที่มีการเผยแพร่

## การจัดสรรทุน

การวิจัยนี้ไม่ได้รับทุนจากภายนอก

## ประกาศของคณะกรรมการพิจารณาประจำสถาบัน

ไม่เกี่ยวข้อง

## ประกาศเกี่ยวกับความยินยอมที่ได้รับการบอกกล่าว

ไม่เกี่ยวข้อง

## ประกาศการเข้าถึงข้อมูล

ไม่เกี่ยวข้อง

## ผลประโยชน์ทับซ้อน

ผู้จัดทำประกาศว่าไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อน