

## ฉบับแปลไทย (Thai Translations)

Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study

<https://bmjopen.bmj.com/content/11/3/e048391>

### บทคัดย่อ

#### วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินความเสียหายของอวัยวะระยะกลาง ในกลุ่มคนที่ยังแสดงอาการ หลังผ่านการรักษาจากการติดเชื้อ SARS-CoV-2  
เฉียบพลัน

#### การออกแบบงานวิจัย

การค้นหาค้นพื้นฐานจากการศึกษาเชิงสังเกต ตามรุ่นตามแผน

### Setting

คนจากศูนย์ในสหราชอาณาจักร 2 ศูนย์ ระหว่างวันที่ 1 เมษายน ถึง 14 กันยายน 2020

#### ผู้เข้าร่วมวิจัย

บุคคลอายุเท่ากับหรือมากกว่า 18 ปี ที่ยังคงแสดงอาการป่วย หลังจากได้รับการรักษาจากการติดเชื้อ SARS-CoV-2  
แบบเฉียบพลัน และมีการเปรียบเทียบกับกลุ่มตัวอย่างอายุเท่ากัน ที่มีสุขภาพดี แล้ว

### Intervention

ประเมินอาการ ด้วยแบบสอบถามมาตรฐาน (EQ-5D-5L, Dyspnoea-12) และเมตริก สำหรับอวัยวะเฉพาะ  
โดยการประเมินทางชีวเคมี และ MRI เชิงปริมาณ

#### การประเมินผลลัพธ์หลัก

อาการร้ายแรง หลังการติดเชื้อ COVID-19 คืออาการที่เกี่ยวข้องกับทางเดินหายใจ ที่ส่งผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วย  
ความเสียหายของอวัยวะ ทั้งอวัยวะเดียว และหลายอวัยวะ (หัวใจ ปอด ไต ตับ ตับอ่อน และม้าม)  
ซึ่งมีการใช้คำนิยามที่เห็นพ้องต้องกัน ในการศึกษาพื้นฐาน

#### ผลลัพธ์

กลุ่มตัวอย่าง 201 ราย (ค่าเฉลี่ยอายุ 45 ปี พิสัยอายุ 21-71 ปี เป็นผู้หญิง 71% คนผิวขาว 88% และเจ้าหน้าที่ทางการแพทย์ 32%)  
ได้ทำการประเมินพื้นฐาน (ค่ามัธยฐาน คือ 141 วัน หลังการหายจากการติดเชื้อ SARS-CoV-2 โดยมีค่า IQR เป็น 110-162)

กลุ่มตัวอย่างอยู่ในกลุ่มที่เสี่ยงน้อย ต่อการเสียชีวิตจาก COVID-19 (จากโรคอื่น 20% จากโรคความดันโลหิต 7%  
จากโรคเบาหวาน ประเภทที่ 2 2% และโรคหัวใจ 5%) โดยมีเพียง 19% เท่านั้นที่ผ่านการรักษาโรค COVID-19 จากโรงพยาบาล

42% ของกลุ่มตัวอย่าง มีอาการ 10 แบบขึ้นไป และ 60% ของกลุ่มตัวอย่างมีอาการป่วยร้ายแรง หลังการหายจากการติดเชื้อ  
COVID-19

ความเหนื่อยล้า (98%) ปวดกล้ามเนื้อ (87%) หายใจไม่ออก (88%) และปวดศีรษะ (83%) เป็นอาการที่ถูกรายงานบ่อยที่สุด  
ความเสียหายเล็กน้อยของอวัยวะพบได้ใน หัวใจ (26%) ปอด (11%) ไต (4%) ตับ (28%) ตับอ่อน (40%) และม้าม (4%)  
โดยมีความบกพร่องของอวัยวะเดียว และหลายอวัยวะ 70% และ 29% ตามลำดับ

การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนั้นมีความเกี่ยวข้องกับอายุที่มากกว่า ( $p=0.001$ ) เชื้อชาติผิวสี ( $p=0.016$ ) ปริมาตรตับที่สูงขึ้น ( $p=0.0001$ ) การอักเสบของตับอ่อน ( $p<0.01$ ) และการเพิ่มขึ้นของไขมันในตับ ( $p<0.05$ ) และตับอ่อน ( $p=0.01$ )

อาการร้ายแรงหลังการหายจากการติดเชื้อ COVID-19 มีความเกี่ยวข้องกับหลักฐานทางรังสี ของความเสียหายบริเวณหัวใจ (กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด)( $p<0.05$ ).

## บทสรุป

ในกลุ่มตัวอย่างที่มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจาก COVID-19 ต่ำ ที่ยังคงมีอาการ กว่า 70% ยังคงมีความเสียหายในอวัยวะ อย่างน้อยหนึ่งอวัยวะ 4 เดือน หลังจากมีอาการ COVID-19 ครั้งแรก โดยมีนัยต่อการบริการสุขภาพ และสาธารณสุข ที่ประเมินความเสี่ยงต่ำ ในกลุ่มคนอายุน้อย ที่ไม่มีโรคประจำตัว

เลขทะเบียนการทดลอง NCT04369807; ผลลัพธ์เบื้องต้น

## จุดแข็ง และข้อจำกัดของงานวิจัยนี้

- งานวิจัยนี้ เป็นการศึกษาการหายจากการติดเชื้อ COVID-19 แบบ ค่อนเนื่องระยะยาว แบบไปข้างหน้า โดยมีการใช้ชีวเคมี และการถ่ายภาพ เพื่อระบุลักษณะการทำงานของอวัยวะ ซึ่งเริ่มตั้งแต่เดือนเมษายน 2020 ก่อนที่จะมีการแพร่หลายของคำว่า “long-Covid” กระบวนการวิจัยที่เป็นกิจลักษณะ และงานวิจัย COVID-19 ที่เกี่ยวข้อง
- ในการหากลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยนอก ที่มีเกณฑ์การเลือกที่กว้าง ทางผู้วิจัยให้ความสำคัญกับกลุ่มคนที่มีความเสี่ยง ที่จะมีอาการร้ายแรง และเสียชีวิต จาก COVID-19 ต่ำ
- งานวิจัยนี้ ได้มีการใช้กลุ่มตัวอย่างควบคุมที่มีสุขภาพดี ไม่ใช่กลุ่มควบคุมที่มีอาการหลังเกิดไข้หวัดใหญ่ กลุ่มควบคุม COVID-19 ที่ไม่แสดงอาการ หรือทั่วไปเชิงคลินิก ที่งานวิจัยในอนาคต อาจทำการศึกษา
- กลุ่มตัวอย่างที่นำมาวิจัย ไม่มีความหลากหลายในเชิงเชื้อชาติ มากนัก แม้ว่า COVID-19 จะมีการแพร่กระจายสู่กลุ่มคนที่ไม่ใช่คนผิวขาวด้วย
- เรามีการจำกัดปฏิสัมพันธ์ และการพบกัน ระหว่างทีมผู้วิจัย และผู้ป่วย ทำให้การตรวจวัดออกซิเจนในเลือด การตรวจสมรรถนะปอด และการตรวจ MRI การทำงานของสมอง และกล้ามเนื้อ ไม่ได้ถูกนำมาเป็นส่วนหนึ่งของการวิจัย

## บทนำ

ในช่วงเริ่มต้นของการระบาด COVID-19 งานวิจัย และการปฏิบัติการวิจัย มุ่งประเด็นไปที่ อาการบริเวณปอด<sup>1</sup> หากแต่ ได้มีหลักฐานจำนวนเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ที่สนับสนุนผลกระทบที่เกิดขึ้นกับหลายอวัยวะ โดยตรง<sup>2-7</sup> นอกจากนี้ ยังมีผลกระทบโดยตรงต่อระบบอวัยวะอื่นๆ และกระบวนการของโรคต่างๆ เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ และมะเร็ง อันเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของการให้บริการสุขภาพ และพฤติกรรมของผู้ป่วยเอง<sup>8-10</sup>

ผลกระทบในระยะยาวของกลุ่มคน และระบบการให้บริการสุขภาพ ผลักดันให้เล็งเห็นถึงความต้องการที่เร่งด่วน ต่อวิธีการทั้งร่างกาย (whole body) ที่มีการประเมินระบบอวัยวะหลัก หลังจากหาจากการติดเชื้อ SARS-CoV-2

เร็วๆ นี้ ได้มีการนำการประเมิน MRI เชิงปริมาณ มาใช้ในการแสดงความเสียหายของหลายอวัยวะ ในกลุ่มคนที่ผ่านการรักษา COVID-19 จากโรงพยาบาล ทว่า ยังไม่ได้มีการนำวิธีการเดียวกันนี้มาใช้กับกลุ่มคนที่ไม่ได้มีการรักษาจากโรงพยาบาล

COVID-19 เป็นการบรรจบกันของโรคติดต่อ โรคไม่ติดต่อที่ไม่ได้รับการรักษาอย่างเพียงพอ และปัจจัยทางสังคมด้านสุขภาพ ที่เรียกว่า ‘syndemic’<sup>12</sup>

การมีอยู่ของโรคไม่ติดต่อ และปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ทำให้คาดการณ์ถึงผลการรักษา COVID-19 ที่ประสิทธิภาพต่ำ ไม่ว่าจะเป็นการในด้านเข้ารับการรักษาขั้นวิกฤติ หรือการเสียชีวิต<sup>10</sup>

ได้มีงานวิจัยที่มุ่งศึกษาการติดเชื้อ COVID-19 แบบเฉียบพลันกลุ่มคนที่ได้รับการรักษาในสถานพยาบาล และการเสียชีวิตจาก COVID-19<sup>13-15</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาที่ทำให้ยังไม่เห็นอันตรายที่แท้จริงจากโรคที่เกี่ยวข้องกับ COVID-19

10% ของกลุ่มคนที่รอดชีวิตจากการติดเชื้อ acute รายงานว่ายังคงมีอาการ 12 สัปดาห์ หรือมากกว่า หลังจากการติดเชื้อครั้งแรก (‘long-COVID’ หรือ ‘อาการ post-COVID-19’ หรือ PCS)<sup>16</sup>

ทว่า ขณะนี้ยังไม่ได้มีการให้คำนิยาม PCS ที่ชัดเจน<sup>17-20</sup> ไม่ว่าจะเป็นด้าน ความร้ายแรงของโรคทางพยาธิสรีรวิทยา ทั้งในระยะกลาง และระยะยาว ในอวัยวะต่างๆ หรือด้านความเข้าใจว่าควรใช้กลุ่มตัวอย่างควบคุมใด

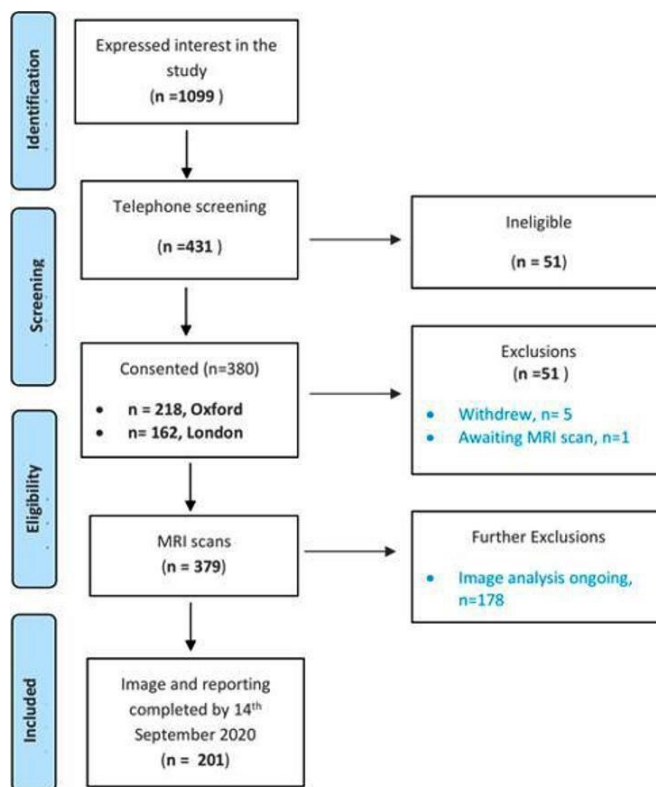
นโยบายจากรัฐบาลสหราชอาณาจักร ได้เน้นย้ำถึงอัตราความเสี่ยงในการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง และสูง รวมถึง ‘shielding’<sup>10</sup> และได้มีการจัดให้ระบบคำนวณความเสี่ยง เพื่อทำการหาผู้ที่มีความเสี่ยงสูง ต่ออาการเจ็บป่วยร้ายแรง และการเสียชีวิต จาก COVID-19<sup>21</sup>

นโยบายเหล่านี้สันนิษฐานว่า กลุ่มคนที่มีอายุน้อย ที่ไม่แสดงอาการพื้นฐาน เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ ทว่า ความแตกต่างระหว่างสถานการณ์นี้ กับสถานการณ์ของผู้ป่วยที่มีอาการหลังจากเป็นโรคร้ายแรง<sup>22</sup> หรือระยะเฉียบพลันของการติดเชื้อ Coronavirus ประเภทอื่น<sup>23</sup> คือ อาการในกลุ่ม PCS ได้รับการรายงานจากกลุ่มบุคคลที่มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจาก COVID-19 ต่ำ เช่น ผู้หญิงอายุน้อย ที่ไม่มีโรคประจำตัวเรื้อรัง<sup>4</sup>

ระดับ PCS ที่เป็นไปได้ ในกลุ่มบุคคลที่มีความเสี่ยงต่ำ นั้นสูงถึง 80% ของประชากร<sup>3</sup> ซึ่งนั่นทำให้เกิดความจำเป็น ในการออกนโยบายเร่งด่วนในประเทศ ให้มีการตรวจจับ<sup>24</sup> รักษา<sup>19</sup> และจ่ายเงิน<sup>25</sup> สำหรับผลกระทบในระยะยาวของ COVID-19 รวมถึงการ บรรเทาผลกระทบในการให้บริการสุขภาพ และเศรษฐกิจ

ดังนั้น ในการศึกษาเชิงปฏิบัติ แบบตามรุ่นตามแผน ของกลุ่มคนที่มีการตลอด อย่างน้อย 4 สัปดาห์ หลังจากการรักษา  
จากการติดเชื้อ SARS-CoV-2 แบบเฉียบพลัน และมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตจาก COVID-19 ต่ำ เราได้ทำการสอบสวน

- (1) ความเสียหายที่เกิดขึ้นต่ออวัยวะหลายส่วน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มตัวอย่างควบคุม ที่มีสุขภาพดี
- (2) ความเกี่ยวข้องระหว่างอาการ COVID-19 ทั่วไป และความเสียหายต่ออวัยวะหลายส่วน
- (3) ความเกี่ยวข้องระหว่างการรักษาตัวในโรงพยาบาล ความร้ายแรงของอาการ และความเสียหายต่ออวัยวะหลายส่วน



**ภาพประกอบ 1** Flow from recruitment to enrolment of 201 patients with post-COVID-19 syndrome. หลังจากการหาผู้เข้าร่วมการทดลอง ไปจนถึงการรับผู้ที่ผ่านการคัดเลือก ในกลุ่มผู้ป่วย 201 ที่มีอาการหลังจากที่หายจาก COVID-19

## วิธีการวิจัย

### ผู้เข้าร่วม และการออกแบบงานวิจัย

ในการวิจัยแบบไปข้างหน้า แบบต่อเนื่อง ผู้เข้าร่วมถูกคัดเลือกเข้ามาในงานวิจัย ผ่านการแสดงความสนใจ  
จากการสมัครผ่านเว็บไซต์ ผู้เข้าร่วมรู้จักงานวิจัยจากโฆษณาบนโซเชียลมีเดีย หรือผ่านการแนะนำจากแพทย์  
ในศูนย์ที่ใช้ในการรับผู้วิจัย ทั้ง 4 ศูนย์ โดยแบบหลัง มักจะได้ผู้เข้าร่วมที่ได้ผ่านการรักษาจากโรงพยาบาลมาแล้ว

การประเมินเกิดขึ้นในศูนย์ถ่ายภาพ 2 ศูนย์ ในสหราชอาณาจักร (Perspectum เมืองอ็อกฟอร์ด และ Mayo Clinic Healthcare  
กรุงลอนดอน) ระหว่างวันที่ 1 เมษายน 2020 ถึง 14 กันยายน 2020 โดยประเมินพื้นฐานเสร็จในวันที่ 14 กันยายน 2020  
(ภาพประกอบ 1)

ผู้เข้าร่วมที่มีการขึ้นชั้นจากห้องแลป ว่ามีการติดเชื้อ SARS-CoV-2 (ผลการตรวจสอบเชื้อ SARS-CoV-2 เป็นบวก ผ่านวิธีการ oropharyngeal/nasopharyngeal swab โดย reverse-transcriptase PCR (n=62) ผลบวกจากการตรวจแอนติบอดี (n=63) หรือที่มีความเป็นไปได้ทางการแพทย์ ในการติดเชื้อ ด้วยอาการบ่งชี้ทั่วไป โดยได้รับการประเมินความเป็นไปได้จากแพทย์ 2 ท่าน ที่เป็นอิสระต่อกัน (n=73) นั้นผ่านการประเมิน ให้เข้าร่วมงานวิจัยได้

เกณฑ์ที่ใช้ในการคัดผู้สมัครออก คืออาการติดเชื้อไวรัสทางเดินหายใจที่ active (อุณหภูมิมากกว่า 37.8 องศาเซลเซียส หรือมีการไอจาม 3 รอบหรือมากกว่า ในระยะเวลา 24 ชั่วโมง) หรือผู้ที่เพิ่งออกจากโรงพยาบาลเมื่อ 7 วันที่ผ่านมา หรือเป็นกลุ่มที่ไม่สามารถประเมินด้วย MRI ได้ รวมถึง เครื่องกระตุ้นหัวใจแบบฝัง เครื่องกระตุ้นหัวใจ หรืออุปกรณ์โลหะแบบฝังอื่นๆ และ โรคกลัวที่แคบ

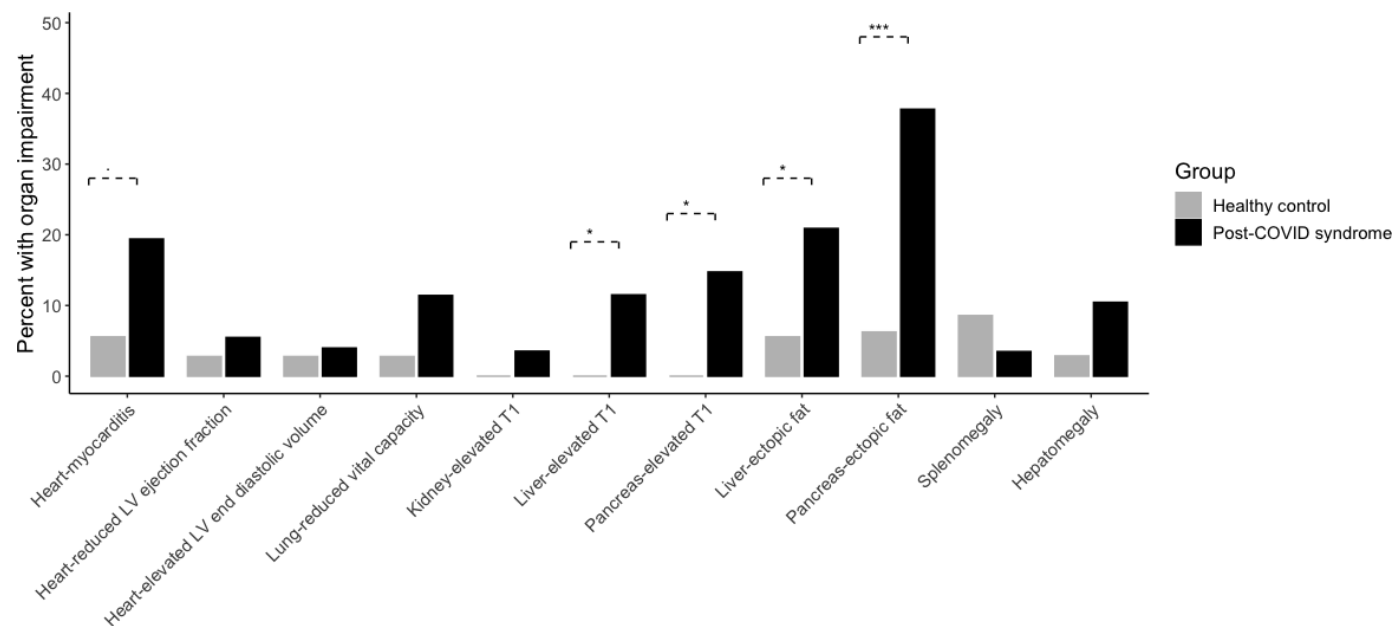
ผู้เข้าร่วมทุกท่านได้ทำการเขียนหนังสือยินยอม

### การประเมิน PCS

การประเมินนั้น รวมถึง แบบสอบถามที่ผ่านการตรวจสอบแล้ว โดยมีผู้ป่วยเป็นผู้ตอบคำถาม (คุณภาพชีวิต EQ-5D-5L<sup>26</sup> และ Dyspnoea-12<sup>27</sup>) และการตรวจสอบทางชีวเคมี ระหว่างการอดอาหาร (อยู่ในวิธีการเสริมออนไลน์)

PCS อยู่ในกลุ่ม “ร้ายแรง” (นิยามโดยการหายใจไม่ออก ที่เกิดขึ้นตลอดเวลา คะแนน Dyspnoea-12 มากกว่าหรือเท่ากับ 10 หรือมีการรายงานปัญหาในการใช้ชีวิต ในระดับปานกลาง หรือร้ายแรง ผ่าน EQ-5D-5L) หรือ “ปานกลาง”

เกณฑ์เหล่านี้ถูกคัดเลือกมา เนื่องจาก Dyspnoea-12 มีสหสัมพันธ์ กับเกรดของ dyspnoea จาก Medical Research Council (MRC) ที่ระดับ 3 มีสิทธิ์ในการส่งต่อไปรับการฟื้นฟู<sup>27</sup> โดยสำหรับ EQ-5D-5L นั้น น้อยกว่า 8% ของประชากรมีการรายงานปัญหาระดับปานกลาง หรือร้ายแรง ในการใช้ชีวิตประจำวัน<sup>28</sup>



**ภาพประกอบ 2** ร้อยละของผู้ป่วย (ดำสี) และกลุ่มควบคุม โดยได้มีการประเมินอวัยวะนอกเหนือจากปัสสาวะไปแล้ว เส้นได้แสดงถึงความแตกต่างที่สำคัญ ในสัดส่วนระหว่างสองกลุ่ม ที่มีค่า \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 LV คือ หัวใจห้องล่างซ้าย

ตาราง 1 ข้อมูลประชากรพื้นฐาน และอาการของ ผู้ที่มีความเสี่ยงต่ำ ที่เคยติดเชื้อ COVID-19 201 คน

	ผู้ป่วยทั้งหมด (N=201)	กลุ่มควบคุม สุขภาพดี (n=36)	ค่า P	ผู้ที่ไม่ได้รับการ เข้ารักษา (n=163)	ผู้ได้รับการเข้ารักษา (n=37)	P value	PCS ระดับปานกลาง (n=77)	PCS ระดับร้ายแรง (n=116)	ค่า P
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย (SD)	44 (11.0)	39 (12.4)	0.013	43 (10.9)	50 (10.0)	0.001	45 (12.2)	44 (10.0)	0.419
ผู้หญิง, n (%)	142 (70.6)	14 (38.9)	0.032	118 (72.4)	23 (62.2)	0.302	51 (66.2)	85 (73.3)	0.374
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), มัธยฐาน (IQR)	25.7 (22.7–28.1)	23.2 (21.4–23.1)	<0.001	25.3 (22.7–27.7)	27.2 (23.1–31.0)	0.063	25.8 (22.7–27.9)	25.4 (22.5–28.2)	0.639
เชื้อชาติ									
ผิวขาว	176 (87.6)	33 (91.7)		148 (90.8)	28 (75.7)		67 (87.0)	106 (91.4)	0.178
ผสม	3 (1.5)	0 (0)	0.904	3 (1.8)	0 (0)	0.016	1 (1.3)	2 (1.7)	
เอเชียใต้	7 (3.5)	3 (8.3)		4 (2.5)	3 (8.1)		5 (6.5)	0 (0)	
ผิวดำ	4 (2.0)	0 (0)		1 (0.6)	2 (5.4)		2 (2.6)	2 (1.7)	
โรคประจำตัว และความเสี่ยง									
สูบบุหรี่									0.244
ไม่เคย	133 (66.2)	20 (60.6)		108 (66.3)	24 (64.9)		55 (71.4)	72 (61.7)	
สูบบุหรี่ในปัจจุบัน	6 (3.0)	8 (24.2)	<0.001	6 (3.7)	0 (0)	0.641	3 (3.9)	3 (2.6)	
เคยสูบบุหรี่	62 (30.8)	5 (15.2)		49 (30.1)	13 (35.1)		19 (24.7)	41 (35.3)	
เจ้าหน้าที่ด้านสุขภาพ	64 (31.8)	4 (12.1)	0.009	50 (30.7)	13 (35.1)	0.695	33 (42.9)	28 (24.1)	0.007
โรคหอบหืด	37 (18.4)	0 (0)	0.002	34 (20.9)	3 (8.1)	0.099	13 (16.9)	22 (19.0)	0.849
BMI									
≥25 kg/m <sup>2</sup>	113 (56.5)	7 (20)		87 (53.7)	25 (67.6)	0.144	46 (60.5)	62 (53.4)	0.374
≥30 kg/m <sup>2</sup>	40 (20.0)	0 (0)		28 (17.3)	12 (32.4)	0.066	16 (21.1)	24 (20.7)	1.000
ความดันโลหิตสูง	13 (6.5)	0 (0)	0.001	11 (6.7)	2 (5.4)	1.000	6 (7.8)	7 (6.0)	0.771
โรคเบาหวาน	4 (2.0)	0 (0)	0.104	4 (2.5)	0 (0.0)	1.000	4 (5.2)	0 (0.0)	0.024
มีประวัติโรคหัวใจ	9 (4.5)	0 (0)	0.001	8 (4.9)	1 (2.7)	1.000	3 (3.9)	5 (4.3)	1.000
อาการ									
อ่อนเพลีย	196 (98.0)			159 (97.5)	37 (100.0)	1.000	73 (96.1)	115 (99.1)	0.302
หายใจลำบาก	176 (88.0)			141 (86.5)	35 (94.6)	0.262	58 (76.3)	112 (96.6)	<0.0001
ปวดกล้ามเนื้อ	173 (86.5)			142 (87.1)	31 (83.8)	0.597	66 (86.8)	101 (87.1)	1.000
ปวดหัว	165 (82.5)			138 (84.7)	27 (73.0)	0.098	56 (73.7)	102 (87.9)	0.019
ปวดข้อ	156 (78.0)			127 (77.9)	29 (78.4)	1.000	56 (73.7)	94 (81.0)	0.284
เจ็บหน้าอก	152 (76.0)			128 (78.5)	24 (64.9)	0.090	47 (61.8)	98 (84.5)	0.001
ไอจาม	146 (73.0)			117 (71.8)	29 (78.4)	0.539	55 (72.4)	84 (72.4)	1.000
ไข้	144 (72.0)			113 (69.3)	31 (83.8)	0.104	51 (67.1)	86 (74.1)	0.329
เจ็บคอ	143 (71.5)			120 (73.6)	23 (62.2)	0.165	50 (65.8)	86 (74.1)	0.256

ต่อ

ตาราง 1 ต่อ									
	ผู้ป่วยทั้งหมด (N=201)	กลุ่มควบคุม สุขภาพดี (n=36)	ค่า P	ผู้ที่ไม่ได้รับการ เข้ารักษา (n=163)	ผู้ได้รับการเข้ารักษา (n=37)	P value	PCS ระดับปานกลาง (n=77)	PCS ระดับร้ายแรง (n=116)	ค่า P
ท้องเสีย	118 (59.0)			91 (55.8)	27 (73.0)	0.065	40 (52.6)	76 (65.5)	0.097
ปวดท้อง	108 (54.0)			91 (55.8)	17 (45.9)	0.361	30 (39.5)	75 (64.7)	0.001
หายใจดัง	142 (70.6)			75 (46.0)	23 (62.2)	0.101	30 (39.5)	64 (55.2)	0.039
ไม่สามารถเดินได้				58 (35.6)	22 (59.5)	0.009	24 (31.6)	50 (43.1)	0.0130
มีน้ำมูก	142 (70.6)			55 (33.7)	13 (35.1)	0.85	24 (31.6)	41 (35.3)	0.642
ระยะเวลา									
จากอาการเริ่มต้น สู่การประเมิน (วัน) และมีฐาน (IQR)	141 (110-162)			141 (112-163)	138 (97-150)	0.106	121 (89-158)	145 (121-163)	0.001
การประเมิน COVID-19 เป็นบวก (วัน) และมีฐาน (IQR)	71 (41-114)			68 (35-112)	105 (59-126)	0.012	60 (43-98)	78 (34-119)	0.305

ข้อมูลถูกนำเสนอเป็นจำนวน (%)

การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่จัดการที่บ้าน และกลุ่มที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล และระหว่างกลุ่มปานกลาง กับ PCS ได้ถูกทำโดยใช้  
การทดสอบ Fisher's exact test PCS สำหรับอาการ หลังหายจากการติดเชื้อ COVID-19

ความเสียหายในหลายวัยจะ ใน PCS เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มตัวอย่างสุขภาพดี

ทางทีมวิจัยได้ทำการคัดเลือก MRI เป็นวิธีการในการถ่ายภาพ (เหมือนกับที่ UK Biobank) เนื่องจาก

(1) ความปลอดภัย (ไม่มีการกระทบกับรังสี ไม่จำเป็นต้องใช้การทึบรังสี และมีปฏิสัมพันธ์กับช่วงถ่ายภาพรังสีน้อยที่สุด

(2) ระดับความสำเร็จในการนำสำเนา (ถ่ายภาพได้สำเร็จ มากกว่า 95%)

(3) ระดับการแชร์ข้อมูลที่ได้รับได้ (คลังเก็บข้อมูลดิจิทัล สำหรับการวิเคราะห์ และวิจัย ที่เป็นอิสระต่อกัน)

และ (4) การขยายที่รวดเร็ว (การสแกนปอด หัวใจ ไต ตับ ตับอ่อน และม้าม ในระยะเวลา 35 นาที)

ข้อมูล MRI สำหรับหลายวัยจะ ได้ถูกเก็บในศูนย์การวิจัยทั้งสองศูนย์ (ออกฟอร์ด: MAGNETOM Vida 3T ทั้งคู่จาก Siemens Healthcare แอร์ลิงเงิน เซอร์มนี)

ตามปกติแล้ว การประเมิน MRI แบบ COVERSCAN แบบหลายพารามิเตอร์ จะใช้เวลา 35 นาที ต่อคนไข้หนึ่งราย  
รวมการประเมินปอด หัวใจ ตับ ตับอ่อน ไต และม้าม ด้วยวิธีการพื้นฐาน (ไฟล์เพิ่มเติมออนไลน์ ที่ 1)

โดยย่อ เราได้ทำการประเมินอาการอักเสบของหัวใจ ตับ ไต และตับอ่อน ด้วยการทำ T1 relaxation mappingเชิงปริมาณ  
โดยการทำงานของปอด ได้ถูกระบุลักษณะด้วยการสแกนปอดแบบ dynamic structural T2-weighted  
ที่ช่วยในการประเมินความจุปอด การเพิ่มขึ้นของไขมันนอกมดลูก ในตับ และตับอ่อน  
จากความหนาแน่นของเศษส่วนความหนาแน่นโปรตอน ต่อไขมัน รวมถึงปริมาณของตับ และม้าม เมื่อวัดจากการสแกนแบบ T1-weighted structural scan

เพื่อที่จะเข้าใจความเสียหายที่เกิดขึ้นต่อแต่ละอวัยวะ ทางทีมวิจัยได้ทำการเปรียบเทียบการวัดค่าจาก MRI ที่หัวใจ ปอด ตับ ไต  
ตับอ่อน และม้าม แบบมีพิสัยที่อ้างอิง (ตารางเสริมออนไลน์ที่ 1) ซึ่งได้ค่าเฉลี่ย  $\pm 2$  SD จากกลุ่มควบคุมสุขภาพดี  
ที่มีการเทียบเคียงอายุแล้ว (n=36) และขึ้นชั้นโดยการทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขต<sup>11</sup>  
เราได้ทำการนิยามความเสียหายของอวัยวะ ในกรณีต่อไปนี้

- T1 mapping เชิงปริมาณ อยู่นอกเหนือจากพิสัยอ้างอิง สำหรับหัวใจ ไต ตับ และตับอ่อน
- มีลดลงของการประมาณการความจุปอด จากการประเมินแบบ dynamic ในปอด
- มีหลักฐานการเพิ่มขึ้นของไขมัน ในตับโต ม้ามโต หรือภายนอกมดลูก

อาการป่วย และความเสียหายต่อหลายอวัยวะ

ความเกี่ยวข้องระหว่างความเสียหายของอวัยวะ และอาการป่วย เลขถูกประเมินด้วยภาพ ผ่าน heat map

โดยแยกบริเวณความเสียหายของอวัยวะเป็นแนว และใช้สีบริเวณแถวเพื่อระบุร้อยละของอาการป่วยที่ได้รับการรายงาน



การเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล ความร้ายแรง และความเสียหายของหลายอวัยวะ

เราได้ทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ย ในเมตริกอวัยวะเชิงปริมาณ ระหว่างกลุ่มคนที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และกลุ่มคนที่ไม่ได้เข้ารับการรักษา

รวมถึง กลุ่มที่มีระดับความร้ายแรงปานกลาง และกลุ่มที่มีระดับความร้ายแรงสูง เมื่อประเมิน PCS โดยใช้การทดสอบ Kruskal-Wallis test (ใช้การทดสอบแบบ Fisher's exact test เพื่อหาความแตกต่างของค่าไบนารีที่ออกมา)

เราได้ทำการนิยามความเสียหายของหลายอวัยวะเป็น  $\geq 2$  อวัยวะ ด้วยเมตริกนอกเหนือจากพิสัยอ้างอิง

เราได้ทำการตรวจสอบความเกี่ยวข้องระหว่างความเสียหายหลายอวัยวะ และ (1) การได้รับการรักษาในโรงพยาบาล และ (2) PCS ที่มีค่าความร้ายแรงสูง ด้วยโมเดลการวิเคราะห์การถดถอย แบบมีหลายตัวแปร โดยปรับอายุ เพศ และ BMI

### ผู้ป่วย และความร่วมมือของประชาชน

ผู้ป่วย และประชากร ได้มีส่วน ทั้งในทางตรง และทางอ้อม ในการวิจัยของทีม ตั้งแต่ในด้านการออกแบบ ไปจนถึงการเผยแพร่

ด้วยการอัปเดตที่มีอยู่ตลอด และการสัมภาษณ์ผ่านเว็บไซต์ รวมถึงการตอบคำถามกับผู้ป่วย

โดยมีผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์ที่ร่วมเขียนงานวิจัยของท่าน ได้รับการแจ้งทางอ้อมโดย ผู้ป่วยในการรักษา COVERSCAN

(RB,AB) หรือคลินิก PCS (DW, MH, MC) ที่เป็นสมาชิกองค์กร อย่าง Long Covid SOS (เช่น LH) และ UKDoctors#Longcovid (เช่น EA)

LH และ EA ได้มีส่วนร่วมในงานวิจัย การแปลความผลวิจัย และการทำความเข้าใจผลกระทบที่ผลการวิจัยสื่อ

รวมถึงการให้ข้อเสนอแนะที่สำคัญ ต่อรายงานวิจัย

### การวิเคราะห์เชิงสถิติ

เราได้ทำการวิเคราะห์ทุกอย่าง โดยใช้ R V.3.6.1 โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ในการสรุปลักษณะขั้นต้น และพิจารณาค่า p ที่น้อยกว่า 0.05 ให้มีนัยสำคัญทางสถิติ

ค่าเฉลี่ย และ SD ถูกนำมาใช้ในตัวแปรต่อเนื่องที่มีการแจกแจงปกติ ส่วนค่ามัธยฐานที่มี IQR

ถูกใช้สำหรับตัวแปรที่แจกแจงแบบไม่ปกติ ส่วนความถี่ และร้อยละ ถูกใช้ในตัวแปรจัดกลุ่ม

สำหรับการเปรียบเทียบเชิงกลุ่ม สำหรับค่าสัมบูรณ์ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วย และกลุ่มควบคุมสุขภาพดี ทางทีมผู้วิจัยใช้การทดสอบ

Kruskal-Wallis test

## ผลลัพธ์

สำหรับประชากรศึกษาทั้งหมด

ลักษณะพื้นฐาน

ในการศึกษานี้ มีผู้เข้าร่วม 201 คน (รายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล: n=199; ข้อมูลเต็มจากแบบสอบถาม เรื่องความร้ายแรงของ PCS: n=193)

ค่าเฉลี่ยอายุอยู่ที่ 44.0 (พิสัย 21-71) ปี และค่ามัธยฐาน BMI คือ 25.7 (IQR 23-28)

ในกลุ่มคนทั้งหมด 71% เป็นผู้หญิง 88% เป็นคนผิวขาว 32% เป็นเจ้าหน้าที่ทางการแพทย์ และ 19% ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล จาก COVID-19

การประเมิน (อาการ เลือด และ MRI) มีค่ามัธยฐานที่ 141 (IQR 110-162) วัน หลังจากเริ่มมีอาการครั้งแรก

ประวัติการรักษา รวมถึงการสูบบุหรี่ (3%) โรคหอบหืด (19%) โรคอ้วน (20%) และความดันโลหิตสูง (7%) โรคเบาหวาน (2%) และประวัติการมีโรคหัวใจ (5%)

กลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี มีค่าเฉลี่ยอายุ 39 ปี (พิสัย 20-70) โดย 40% เป็นผู้หญิง ที่มีค่าเฉลี่ย BMI เท่ากับ 23 (IQR: 21-25) (ตาราง 1)

ไม่ว่าจะมีการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือไม่ อาการที่ได้รับการรายงานบ่อยที่สุด คือ ความอ่อนล้า (98%) หายใจลำบาก (88%) ปวดกล้ามเนื้อ (98%) และปวดหัว (83%) (ตารางที่ 1)

99% ของกลุ่มคนทั้งหมด พบ 4 อาการหรือมากกว่า และ 42% มี 10 อาการหรือมากกว่า

70% ของกลุ่มคนทั้งหมด มีการรายงานการพักผ่อนแบบมีรายได้ เป็นเวลา 13 สัปดาห์หรือมากกว่า

ในการค้นพบเชิงโครงสร้าง แบบบังเอิญ จากการสังเกตการณ์ MRI (n=56) เป็นเรื่องหัวใจ 3 ราย (ผนังกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ) วาล์วเอออร์ตาไบคัสปิด และ มวลหัวใจห้องบนขวา) เป็นเรื่องไต 1 ราย (ไฮโดรเนโฟซิส) และที่เหลือเป็นชนิดอ่อน

การตรวจสอบโลหิตวิทยา รวมถึงค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง (24%) และ ไซโต ตับ และของเหลวทางชีวเคมี รวมถึงโพแทสเซียม (38%) อะลานีนทรานสเฟอเรส (14%) แลคเตทดีไฮโดรจีเนส (17%) ไตรกลีเซอไรด์ (11%) และ คอเลสเตอรอล (42%) นั้นมีค่าที่สูงผิดปกติ ในกลุ่มบุคคล  $\geq 10\%$

ไบคาร์บอเนต (10%) ฟอสเฟต (11%) กรดยูริก (11%) และ ทรานสเฟอรินที่อิ่มตัว (19%) มีปริมาณที่น้อยจนผิดปกติ ในกลุ่มคน  $\geq 10\%$  (ตารางเสริมออนไลน์ที่ 1)

**ตาราง 2** หลักฐานความเสียหายของอวัยวะในกลุ่มคนความเสี่ยงต่ำ ที่เคยติดเชื้อ COVID-19 201 คน

การประเมิน	ผู้ป่วยทั้งหมด (N=201)	กลุ่มควบคุม สุขภาพดี(n=36)	ค่า P	ผู้ที่ไม่ได้เข้า รับการรักษา (n=163)	ผู้ที่ได้เข้า รับการรักษา (n=37)	ค่า P	PCS ปานกลาง (n=77)	PCS ร้ายแรง (n=116)	ค่า P
<b>หัวใจ</b>									
ค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (%)									
ปกติ (>51%)	190 (95.0)	35 (97.2)	0.699	155 (95.7)	33 (89.1)	0.124	72 (93.5)	111 (95.7)	0.353
เสียหาย (≤51%)	11 (5.0)	1 (2.8)		7 (4.3)	4 (10.1)		5 (6.4)	5 (4.3)	
ปริมาตรหัวใจห้องล่างซ้ายขณะคลายตัวสุด (mL)									
>264 mL ในผู้ชาย; >206 mL ในผู้หญิง	8 (4.0)	1 (2.8)	1.00	4 (2.5)	4 (10.8)	0.040	4 (5.2)	4 (3.4)	0.715
หลักฐานกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด									
≥3 กลุ่มที่มีค่าT1 สูง (≥1229 ms ที่ 3T; ≥1015 ms ที่ 1.5T)	39 (19.4)	2 (5.6)	0.053	30 (18.4)	8 (21.6)	0.647	9 (11.7)	29 (25.0)	0.027
<b>ปอด</b>									
ค่า Fractional Area Change (FAC) ในการหายใจลึก	(n=17 หายไป)			(n=13 หายไป)	(n=3 หายไป)		(n=8 หายไป)	(n=7 หายไป)	
<31%	21 (11.4)	1 (2.8)	0.138	17 (11.3)	4 (11.8)	1	7 (10.1)	13 (11.9)	0.811
<b>ไต</b>									
ไตชั้นนอก T1	(n=3 หายไป)			(n=3 หายไป)			(n=2 หายไป)		
ปกติ (<1652 ms ที่ 3T; <1227 ms ที่ 1.5T)	191 (96.5)	36 (100.0)	0.599	155 (96.9)	35 (94.6)	0.618	74 (98.7)	112 (96.6)	0.65
เสียหาย (≥1652 ms ที่ 3T; ≥1227 ms ที่ 1.5T)	7 (3.5)	0 (0.0)		5 (3.1)	2 (5.4)		1 (1.3)	4 (3.4)	
<b>ตับอ่อน</b>									
ตับอ่อนอักเสบ (T1 ใน ms)	(n=11 หายไป)	(n=13 หายไป)		(n=7 หายไป)	(n=4 หายไป)		(n=4 หายไป)	(n=6 หายไป)	
ปกติ <803 ms	162 (85.3)	23 (100.0)	0.049	139 (89.1)	22 (66.7)	0.002	60 (82.2)	95 (86.4)	0.530
เสียหาย ≥803 ms	28 (14.7)	0 (0)		17 (10.9)	11 (33.3)		13 (17.8)	15 (13.6)	
<b>Pancreatic fat</b>									
		(n=4 หายไป)							
ปกติ <4.6%	122 (62.2)	30 (93.8)	<0.001	107 (66.9)	14 (40.0)	0.004	44 (57.9)	72 (63.7)	0.449
เสียหาย ≥4.6%	74 (37.8)	2 (6.2)		53 (33.1)	21 (60.0)		32 (42.1)	41 (36.3)	
<b>ตับ</b>									
ตับอักเสบ (cT1 ใน ms)	(n=1 หายไป)			(n=1 หายไป)			(n=1 หายไป)		
ปกติ <784 ms	177 (88.5)	36 (100)	0.030	148 (91.4)	28 (75.7)	0.018	69 (90.8)	101 (87.1)	0.494
เสียหาย ≥784 ms	23 (11.5)	0 (0)		14 (8.6)	9 (24.3)		7 (9.2)	15 (12.9)	
<b>ไขมันตับ</b>									
ปกติ <4.8%	159 (79.1)	34 (94.4)	0.034	134 (82.2)	24 (64.9)	0.026	61 (79.2)	91 (78.4)	1
เสียหาย ≥4.8%	42 (20.9)	2 (5.4)		29 (17.8)	13 (35.1)		16 (20.8)	25 (21.6)	
ความผิดปกติ		(n=1 หายไป)							

ตาราง 2 ต่อ

การประเมิน	ผู้ป่วยทั้งหมด (N=201)	กลุ่มควบคุม สุขภาพดี(n=36)	ค่า P	ผู้ที่ไม่ได้เข้า รับการรักษา (n=163)	ผู้ที่ได้เข้า รับการรักษา (n=37)	ค่า P	PCS ปานกลาง (n=77)	PCS ร้ายแรง (n=116)	ค่า P
ปกติ <1935 mL	180 (89.6)	34 (97.1)	0.214	154 (94.5)	25 (67.6)	<0.0001	68 (88.3)	104 (89.7)	0.816
เสียหาย ≥1935 mL	21 (10.4)	1 (2.9)		9 (5.5)	12 (32.4)		9 (11.7)	12 (10.3)	
ม้าม									
ปริมาณม้าม (mL)	(n=1 หายไป)								
ปกติ <350 mL	194 (96.5)	32 (91.4)	0.172	160 (98.2)	33 (89.2)	0.023	74 (96.1)	112 (96.6)	1
เสียหาย ≥350 mL	7 (3.5)	3 (8.6)		3 (1.8)	4 (10.8)		3 (3.9)	4 (3.4)	

ข้อมูลถูกนำเสนอเป็นจำนวน (%)

การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่จัดการที่บ้าน และกลุ่มที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล และระหว่างกลุ่มปานกลาง กับ PCS ได้ถูกทำโดยใช้การทดสอบ Fisher's exact test PCS สำหรับอาการ หลังจากหายจากการติดเชื้อ COVID-19

ความเสียหายใจอวัยวะเดียว หรือหลายอวัยวะ ใน PCS เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่สุขภาพดี

ความเสียหายต่ออวัยวะนั้น เป็นเรื่องทั่วไปในกลุ่ม PCS มากกว่ากลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี (ภาพประกอบ 2 และตัวเลขเสริมออนไลน์ที่ 1)

ความเสียหายเกิดขึ้น มีการแสดงผลที่หัวใจ 26% (กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด 19% การทำงานผิดปกติของซิสโตลิก 9%) ที่ปอด 11% (การลดลงของความจุที่จำเป็น) ที่ไต 4% (การอักเสบ) ที่ตับ 28% (อักเสบ 12% ไชมันนอกมดลูก 21% ตับโต 10%) ที่ตับอ่อน 40% (การอักเสบ 15% ไชมันนอกมดลูก 38%) และที่ม้าม 4% (ม้ามโต) (ภาพประกอบ 2 และตาราง 2)

70% ของกลุ่มคนมีความเสียหายต่ออวัยวะ อย่างน้อย 1 อวัยวะ และ 29% มีความเสียหายหลายอวัยวะ โดยมีการทับซ้อนระหว่างอวัยวะต่างๆ (ภาพประกอบ 3)

ความเสียหายในระดับ หัวใจ หรือปอด เกี่ยวข้องกับความเสียหายของอวัยวะในอนาคต ในกลุ่มคน 63% 62% และ 48% ตามลำดับ (ภาพประกอบ 3)

#### อาการป่วย และความเสียหายหลายอวัยวะ

ความเสียหายต่อดับ และปอด นั้นเกิดขึ้นร่วมกันบ่อยครั้ง โดยมีการรายงานอาการอ่อนเพลีย ปวดกล้ามเนื้อ ไข้ และไอจาม ประกอบกัน

ความเสียหายของกล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับอาการบางอย่าง จะมี

- ตับอ่อน จะมีอาการท้องเสีย ไข้ ปวดหัว และอาการหอบ
- หัวใจ จะมีอาการปวดหัว หายใจลำบาก และอ่อนเพลีย
- ไต จะมีอาการหายใจดัง มีน้ำมูก ท้องเสีย ไอจาม ไข้ ปวดหัว หายใจลำบาก และอ่อนเพลีย (ภาพประกอบ 4)

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2020-048391 on 30 March 2021. Downloaded from

#### การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

กลุ่มที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล มีอายุที่มากกว่า ( $p=0.001$ ) โดยมีค่า BMI ที่สูงกว่า ( $p=0.063$ ) และมีโอกาสมากกว่าที่จะเป็นคนที่เสียชีวิต ( $p=0.016$ ) และมีการรายงานว่า “ไม่สามารถเดินได้” ( $p=0.009$ ) มากกว่ากลุ่มคนที่ไม่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล

ณ ขณะนี้ ยังไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญ เชิงปัจจัยเสี่ยง และอาการอื่นๆ ระหว่างสองกลุ่มนี้

ความเสียหายของตับ ตับอ่อน (เช่น ไชมันนอกมดลูกที่อยู่ในตับอ่อน และตับ รวมถึง ตับโต) และ อวัยวะ  $\geq 2$  อวัยวะ มีค่าที่สูงกว่าในกลุ่มคนที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล (ทั้งหมด  $p<0.05$ ) (ภาพประกอบ 3 และตาราง 2)

ในการวิเคราะห์แบบมีตัวแปรหลายตัว ที่มีการปรับอายุ เพศ และ BMI

ปริมาณระดับยังคงมีความเกี่ยวข้องกับการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล แบบมีนัยสำคัญ ( $p=0.001$ )

กลุ่มคนที่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมีค่าโครลิสเซอไรด์สูง (30% vs 7.2%,  $p=0.002$ ) คอเลสเตอรอล (60% vs 38%,  $p=0.04$ ) และไลโปโปรตีน-คอเลสเตอรอล ความหนาแน่นต่ำ (57% vs 31%,  $p=0.01$ ) และ ค่าทรานสเฟอรินอิมมิตัว (38% vs 15%,  $p=0.01$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล

Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) (13%) ไบคาร์บอเนต (12%) กรดยูริก (16%) จำนวนเกล็ดเลือด (13%) และ C-reactive protein (CRP) แบบความไวสูง (15%) นั้นมีค่าสูงในคน  $\geq 10\%$  ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล

60% ของกลุ่มคนทั้งหมด (n=120) มี PCS ร้ายแรง โดย 52% รายงานปัญหาในการใช้ชีวิตประจำวัน ระดับปานกลาง ที่เกิดขึ้นตลอด (ระดับ 3 หรือมากกว่า ในคำถาม EQ-5D-5L ที่เกี่ยวข้อง; 34% รายงาน ค่า Dypnoea-12  $\geq 10$ )

ในกลุ่มคนที่มี PCS ร้ายแรง 84% ไม่ได้ได้รับการเข้ารักษาในโรงพยาบาล 73% เป็นผู้หญิง

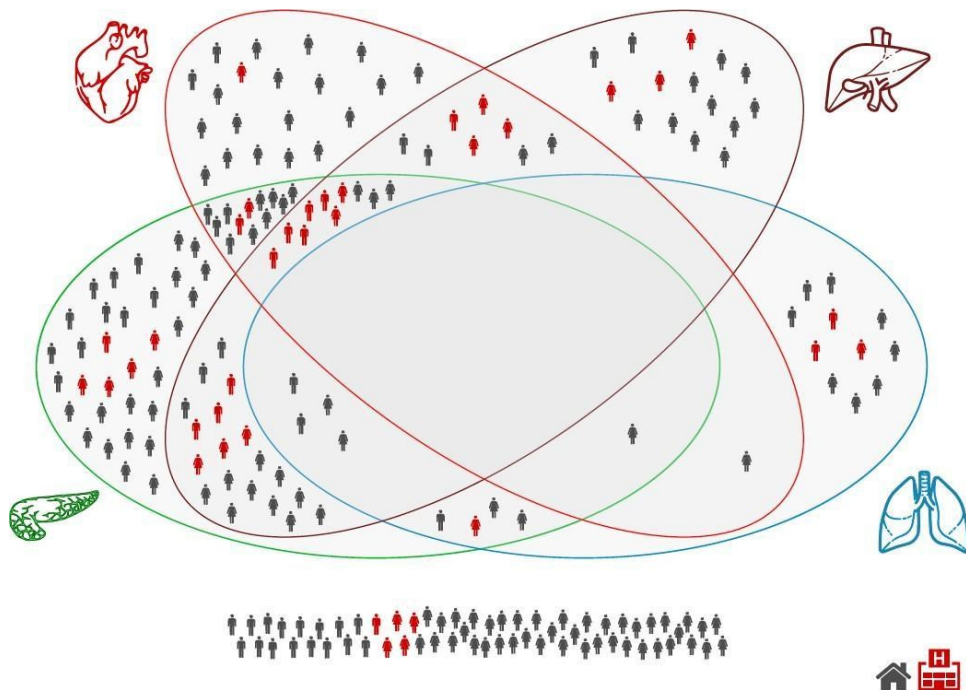
ขณะนี้ ไม่พบความแตกต่างระหว่างอายุ BMI หรือเชื้อชาติ ระหว่างกลุ่ม กลุ่มคนที่มี PCS ร้ายแรง

มีโอกาสนี้จะรายงานอาการหายใจไม่ทัน ( $p < 0.001$ ) ปวดหัว ( $p = 0.019$ ) เจ็บหน้าอก ( $p = 0.001$ ) ปวดท้องน้อย ( $p = 0.001$ ) และ หายใจเล็ดดัง ( $p = 0.039$ )

ในกลุ่มที่มี PCS ร้ายแรง 25% มีอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เมื่อเปรียบเทียบกับ 12% ในกลุ่ม PCS ปานกลาง (ตัวเลขที่ยังไม่มีการปรับ: 0.023 โดยจะมีการปรับค่าจากอายุ เพศ และ BMI;  $p = 0.04$ ; ภาพประกอบเสริมออนไลน์ที่ 2)

กลุ่ม PCS ร้ายแรง นั้นมีความเกี่ยวข้องกับค่าเฉลี่ยที่สูงกว่าในความเข้มข้นของเซลล์ฮีโมโกลบิน (28% vs 17%) คอเลสเตอรอล (46.2% vs 32.8%) CPR (10% vs 3.8%) และ ESR (10% vs 6%) มากกว่า PCS ปานกลาง ทว่า ความแตกต่างเหล่านี้ไม่ได้มีนัยสำคัญเชิงสถิติ (ตารางเสริมออนไลน์ที่ 3)

อาการปวดกล้ามเนื้อ ไช้ และไอจาม นั้นเป็นอาการทั่วไปในกลุ่ม PCS ร้ายแรง และการปวดหัวนั้นเป็นอาการทั่วไปในกลุ่มที่มีการอักเสบของคั่นอ่อน (ภาพประกอบ 4)



**ภาพประกอบ 3** ความเสียหายต่อหลายอวัยวะ ในกลุ่มคนที่มีความเสี่ยงต่ำ ที่เคยติดเชื้อ COVID-19 โดยเพศ และการได้รับการเข้ารักษา

## การอภิปราย

เราได้มีการรายงานผลการวิจัย 3 อย่าง จากการศึกษาการหายจากการติดเชื้อ COVID-19 เพื่อประเมินความเสียหายของอวัยวะในระยะกลาง

ประการแรก ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ มั่นใจว่าการเรื้อรัง และความเสียหายเล็กน้อย ในหัวใจ ปอด ตับ ไต และตับอ่อน 4 เดือน หลังจากหายจากการติดเชื้อ COVID-19 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มตัวอย่างสุขภาพดี

ประการที่สอง ความเสียหายของหัวใจ เป็นสิ่งที่พบได้บ่อยในกลุ่ม PCS ร้ายแรง

ประการที่สาม เราได้แสดงความเป็นไปได้ รวมถึงวิธีการนำไปใช้ต่างๆ ของการประเมินหลายอวัยวะตามชุมชน สำหรับ PCR

## การเปรียบเทียบกับงานวิจัยอื่นๆ

อาการทั่วไปที่เกิดขึ้น คือ ความอ่อนล้า หายใจลำบาก ปวดกล้ามเนื้อ ปวดหัว และ ปวดข้อ แม้ว่าจะมีความเสี่ยงในการเสียชีวิต หรือการเข้ารับการรักษา จาก COVID-19 ต่ำ

โมเดลผลกระทบจาก COVID-19 นั้น รวมอายุ อาการเบื้องต้น และการเสียชีวิต แต่ไม่มีเรื่องของ ความเจ็บป่วย ความเสียหายของหลายอวัยวะ และ โรคเรื้อรัง<sup>29,30</sup>

แม้ในกลุ่มคนที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล กว่า 10% มี PCS<sup>15,31</sup> ทว่า การศึกษา การแสดงอาการนอกปอด เน้นเรื่องของการเจ็บป่วยเฉียบพลัน<sup>32</sup>

ทางทีมผู้วิจัยได้อธิบายความเสียหายของอวัยวะ ในระดับเบา แทนที่จะเป็นระดับร้ายแรง ทว่า การแพร่กระจาย และอัตราการติดเชื้อของภาวะ COVID-19 ในกลุ่มคนที่มีความเสี่ยงต่ำ ส่งสัญญาณไปถึงผลกระทบที่จะเกิดขึ้น ทั้งในระยะกลาง และระยะยาว ซึ่งเป็นสิ่งที่อาจนึ่งนอนใจได้ในกลุ่มผู้เชี่ยวชาญด้านสุขภาพ หรือทางด้านนโยบาย

อาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน และ ภาวะช็อคจากโรคหัวใจ<sup>33</sup> ได้ถูกบันทึกไว้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ผ่านการรักษา COVID-19 ในโรงพยาบาล<sup>6</sup>

ในกลุ่มนักกีฬามืออาชีพ COVID-19 มีความเกี่ยวข้องกับอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด<sup>34</sup>

แม้ว่า เรายังไม่สามารถระบุความเป็นต้นเหตุได้แน่ชัด และอาการหลังหายจากการติดเชื้อไวรัสนั้น ได้มีการวิจัยใกล้เคียงกัน<sup>21</sup> ทางทีมผู้วิจัยได้แสดงให้เห็นว่า กว่า 1 ใน 4 ของกลุ่มคนที่มีความเสี่ยงต่ำ มี PCS โดยมีอาการผิดปกติของซิสโตลิก หรืออาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

ความสำคัญของผลการวิจัยเหล่านี้ รวมถึงความเกี่ยวข้องกันกับ การตรวจความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ แบบใหม่ รวมถึง พังผืดของกล้ามเนื้อหัวใจ และความเสียหาย นั้นเป็นสิ่งที่เรายังไม่ทราบ

ความเสียหายของหัวใจ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของอาการ COVID-19 ร้ายแรง อาจมีผลต่อ PCS

ผลการศึกษาอีก 2 ประการ ที่มีความสำคัญในการศึกษาเพิ่มเติม คือ ความผิดปกติในตับอ่อน

เนื่องจากการรายงานความเสี่ยงจากโรคเบาหวาน ผ่านการรายงาน PCS จำนวนมาก<sup>15</sup>

และความสำคัญของผู้ให้บริการด้านสุขภาพ ที่มีความเสี่ยง PCS สูงขึ้น (จากการสังเกตการเสียชีวิตจาก COVID-19) ซึ่งเป็นไปได้ว่าเกิดจากปริมาณเชื้อไวรัสที่สูงขึ้น

มีความเป็นไปได้ที่ PCS จะเป็นกลุ่มอาการ มากกว่าจะเป็นอาการใดอาการหนึ่ง แม้ว่าจะมีเรื่องของพื้นฐานภูมิคุ้มกันในแต่ละบุคคล ที่ทำให้การพัฒนา และความร้ายแรงของ COVID-19 แตกต่างกันไป<sup>35</sup> โมเดลคาดการณ์นั้นมีความเอนเอียงสูง และทำงานได้ไม่แม่นยำนัก<sup>36</sup> และยังมีการมุ่งไปที่ความผิดปกติของระบบหายใจ และการตัดสินใจช่วยหายใจ ในกลุ่มผู้ป่วยเฉียบพลันที่อาการไม่ดี แทนที่จะเป็นการดูการทำงานของหลายอวัยวะ

ในการศึกษาต่อเนื่อง ระยะยาว<sup>37</sup> นั้นไม่ได้มีการรวมกลุ่มบุคคลที่มีความเสี่ยงต่ำ และไม่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

ในช่วงภาวะการระบาด เราได้ทำการศึกษา ความเสียหายของอวัยวะที่ไม่แสดงอาการ แสดงให้เห็นถึง ระดับการค้นพบแบบบังเอิญที่ต่ำ

เมื่อมีการให้บริการ PCS เฉพาะ ออกมา<sup>38,39</sup> การประเมินหลายอวัยวะ การเฝ้าสังเกต และชุมชน เป็นสิ่งที่มีศักยภาพ ในระหว่างการเกิด COVID-19 และหลังจากนั้น ทว่า ยังคงต้องการประเมินอยู่

### นัยสำหรับการวิจัย การวิจัยทางคลินิก และสาธารณสุข

สิ่งที่ทางทีมวิจัยได้ค้นพบ มีน้อยอยู่ 3 ประการ ด้วยกัน

ประการแรก ขณะที่ประเทศต่างๆ กำลังเผชิญกับการระบาดระลอกที่สอง โมเดลผลกระทบ COVID-19 ควรที่จะรวม PCS ไม่ว่าจะเป็นในด้านคุณภาพชีวิต การให้บริการด้านสุขภาพ หรือด้านเศรษฐกิจ

ประการที่สอง ขณะนี้ มีความต้องการเร่งด่วนในการประเมินอวัยวะต่างๆ รวมถึงเลือด และการถ่ายภาพ และการเชื่อมโยงข้อมูลทั้งปฐมภูมิ และทุติยภูมิ เพื่อที่จะนิยาม PCS

ประการที่สาม การศึกษาระยะยาว เกี่ยวกับการรวมตัวกันของอาการ และความเสียหายของอวัยวะ จะเป็นข้อมูลให้กับผู้วิจัยด้านการบริการสุขภาพ ในการวางแผนแนวทางการดูแล แบบสหวิชาชีพ

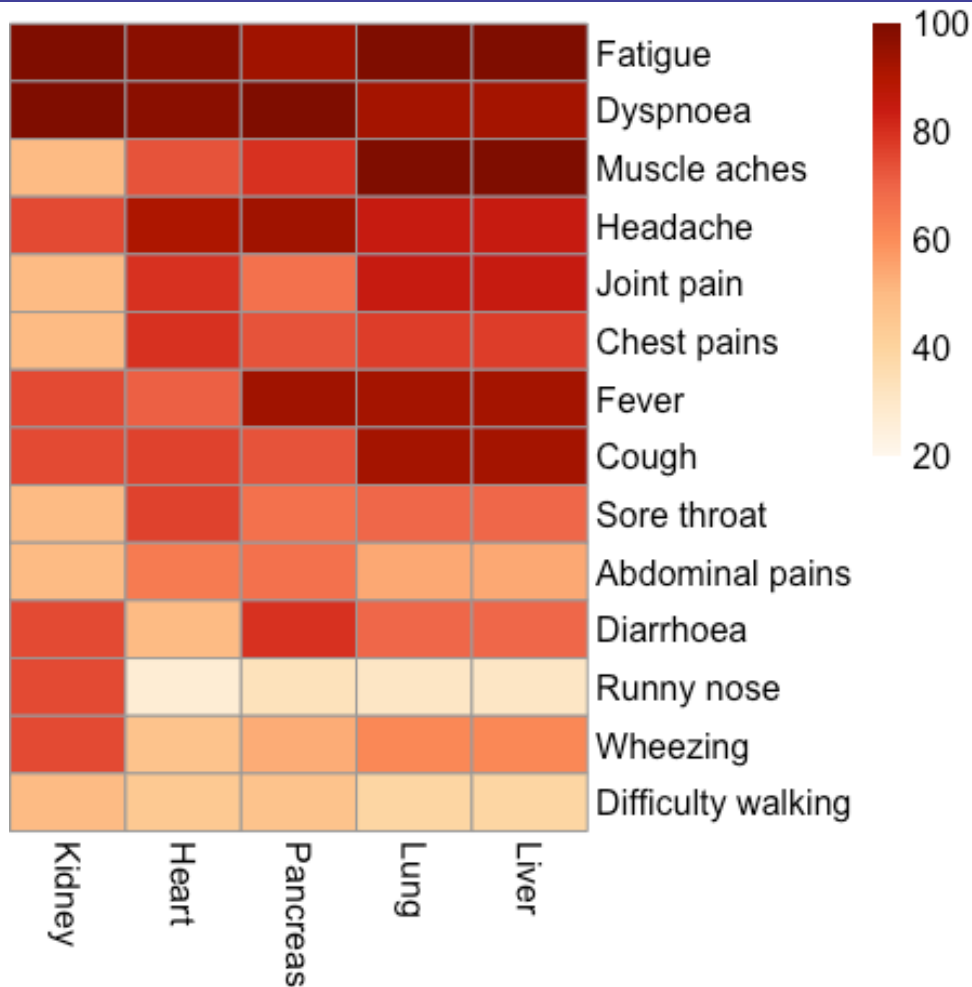
นอกจากนี้ ยังมีนัยด้านการบริหารจัดการอยู่ 3 ประการ

ประการแรก ทางทีมวิจัยได้สังเกตเห็นถึงความต้องการในการเฝ้าสังเกตอวัยวะต่างๆ อย่างน้อย ระยะกลาง โดยเฉพาะ ผลสืบเนื่องนอกปอด แนวทางการรักษา เกี่ยวรวมถึง MRI (ที่มีการเข้าถึงได้จำกัด ในบริบททางคลินิกต่างๆ) จำเป็นต้องมีการประเมิน เปรียบเทียบกับ วิธีการอื่นๆ เพื่อที่จะตรวจจับความเสียหายของอวัยวะ (เช่น การตรวจสมรรถภาพปอด N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) ECG การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ การทำอัลตราซาวด์ และการตรวจเลือด)

ประการที่สอง จนกว่าวัคซีน และการรักษาที่มีประสิทธิภาพ จะสามารถเข้าถึงได้อย่างแพร่หลาย การยับยั้งการติดเชื้อ (เช่น การทำ social distancing การใส่หน้ากาก หรือการกักตัว) เป็นกลยุทธ์ที่ใช้ป้องกัน

ประการที่สาม ไม่ว่าจะเป็นความเข้าใจเรื่องความเสี่ยงพื้นฐาน หรือภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะต่างๆ PCS มีความจำเป็นต้องมีการบริหารจัดการจากผู้เชี่ยวชาญหลายด้าน (เช่น ด้านหัวใจ ด้านระบบทางเดินอาหาร) และจากสหวิชาชีพ (เช่น ระบาดวิทยา การวินิจฉัย ห้องปฏิบัติการวิทยาศาสตร์) (ภาพประกอบ 5)





**ภาพประกอบ 4** ร้อยละของอาการป่วยที่ถูกรายงาน ในช่วงการป่วยเฉียบพลัน ในกลุ่มที่มีหลักฐานความเสียหาย ต่ออวัยวะแต่ละส่วน ส่วนที่เป็นสีแดงเข้มแสดงถึงร้อยละการรายงานอาการ ต่ออวัยวะที่เสียหาย สูงกว่า ขณะนี้ ยังไม่มีรูปแบบที่ชัดเจน ระหว่างอาการ และอวัยวะที่เสียหายแต่ละส่วน ทว่า อาการที่ร้ายแรงในกลุ่มคนได้ถูกเน้นให้เด่นไว้แล้ว

## ข้อจำกัด

งานวิจัยนี้มีข้อจำกัดบางประการ ประการแรก กระบวนการตรวจหัวใจด้วย MRI ได้มีการนำ contrast จากแกลโดลิเนียม ออกจากงานวิจัย เนื่องจากมีความกังวลในเรื่องภาวะแทรกซ้อนของไต อันอาจเกิดจาก COVID-19 ซึ่งทำให้การวิจัยนี้ เน้นการดู native T1 mapping เพื่อบ่งชี้คุณลักษณะการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจ แบบไม่รุกราน (ก่อนหน้านี้ ได้รับการยืนยันอาการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจเฉียบพลัน)<sup>40</sup>

ประการที่สอง สำหรับความเสียหายของอวัยวะ เราแสดงสหสัมพันธ์ มิใช่การเป็นสาเหตุ และการค้นพบโดยบังเอิญ นั้นมีความเป็นไปได้ในกลุ่มคนที่ไม่มีอาการ<sup>41</sup> ทว่า สิ่งที่น่าทึ่งที่ผู้วิจัยค้นพบนั้น ถูกทำให้มีน้ำหนักขึ้นผ่านการเปรียบเทียบกับกลุ่มตัวอย่างที่มีสุขภาพดี แม้ว่าไม่ได้มีการเทียบเคียงเพศ หรือโรคประจำตัวขึ้นพื้นฐาน

ประการที่สาม กลุ่มตัวอย่างควบคุมของเราได้ถูกสแกน โดยใช้ 1.5T ทว่า เราใช้พัลส์ 3T อย่างที่ได้อธิบายในงานวิจัยที่คล้ายคลึงกัน ที่ได้มีการใช้วิธีการที่ใกล้เคียง ดังนั้น เราอาจจะไม่ได้แสดงผลสำหรับประชากรบางกลุ่ม ที่การสแกน PCS แสดงความเสียหาย ใน 3T

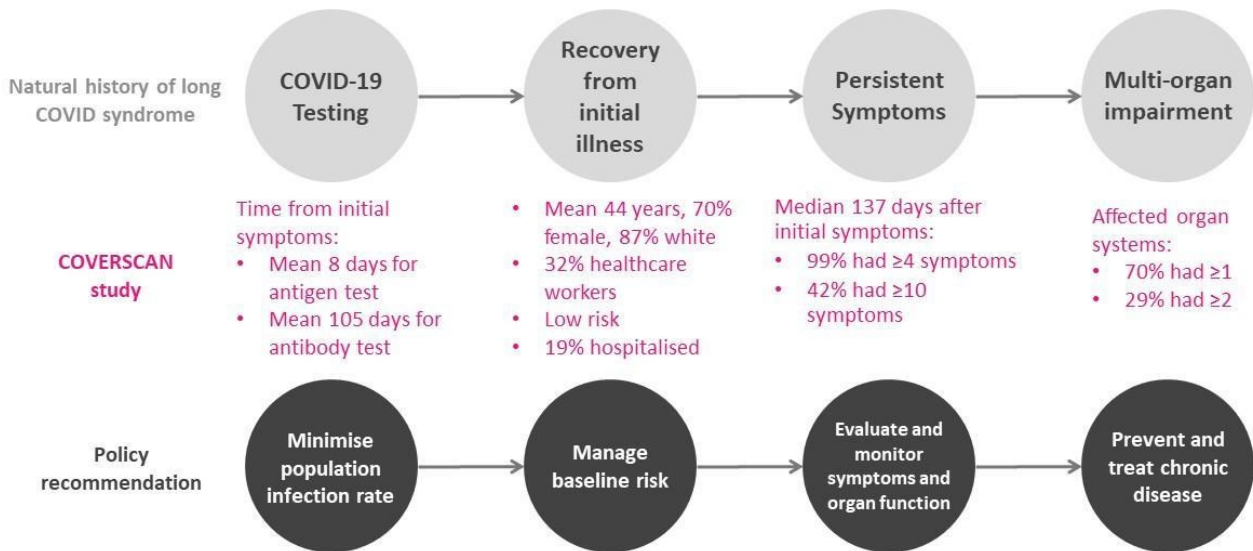
ประการที่สี่ งานวิจัยในอนาคตอาจศึกษากลุ่มตัวอย่างควบคุมที่แตกต่างกันไป เช่น กลุ่มที่แสดงอาการหลังเป็นไข้หวัดใหญ่

กลุ่มผู้ป่วย COVID-19 ที่ไม่แสดงอาการ หรืออาการทางการแพทย์ทั่วไป

เราจะทำการสอบระยะเวลา การเปลี่ยนแปลง ความซับซ้อน และการรักษา อาการเฉพาะ และความเสียหายของอวัยวะ  
ในขั้นต่อไปของงานวิจัย

ประการที่ห้า กลุ่มตัวอย่างที่เราทำการวิจัย ไม่ได้มีความหลากหลายที่มากพอ แม้ว่า COVID-19  
จะแพร่กระจายไปในกลุ่มคนที่ไม่ใช่คนผิวขาวด้วย

ประการที่หก เรามีการจำกัดปฏิสัมพันธ์ และการพบกัน ระหว่างทีมผู้วิจัย และผู้ป่วย ทำให้การตรวจวัดออกซิเจนในเลือด  
การตรวจสมรรถนะปอด และการตรวจ MRI การทำงานของสมอง และกล้ามเนื้อ ไม่ได้ถูกนำมาเป็นส่วนหนึ่งของการวิจัย



**ภาพประกอบ 5** ประวัติธรรมชาติอาการที่เกิดขึ้นหลังการหายจากการติดเชื้อ COVID-19 การศึกษา COVERSCAN ในกลุ่มคนที่มีความเสี่ยงต่ำ (N=201) และการแนะนำเชิงนโยบาย

## บทสรุป

งานวิจัยนี้ ได้นำเสนอว่า PCS มีพื้นฐานทางสรีรวิทยา ด้วยผลลัพธ์ที่รายงานโดยผู้ป่วย และความเสียหายของอวัยวะที่สามารถวัดค่าได้

งานวิจัยในอนาคตควรทำการวิจัยติดตามผลระยะยาว ของการทำงานของอวัยวะ ที่นอกเหนือไปจากการตรวจสอบอาการ และเลือก  
แม้ในกลุ่มคนที่มีความเสี่ยงต่ำ เน้นการถ่ายภาพวินิจฉัย สอบสวน และการอ้างอิง รวมถึงวิธีการรักษาที่ดีที่สุด

การตอบรับทางการแพทย์ควรจะมีการเน้น การชะงักการติดเชื้อ และการจัดการปัจจัยเสี่ยง และโรคเรื้อรัง ทั้งก่อน  
และหลังการหายจากการติดเชื้อ COVID-19