

ฉบับแปลไทย (Thai Translations)

Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients

<https://www.nature.com/articles/s41591-021-01433-3>

บทคัดย่อ

ภาวะแทรกซ้อนระยะยาวหลังจากเป็นโรคโคโรนาไวรัส 2019 (โควิด 19) พบได้ทั่วไปในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล แต่จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับอาการต่างๆ ในเคสที่อาการไม่รุนแรง เราได้ทำการติดตามผลระยะยาวในการศึกษาตามรูปแบบติดตามจากปัจจุบันในผู้ป่วย 312 ราย ซึ่งกักตัวที่บ้าน 247 ราย และรับการรักษาในโรงพยาบาล 65 ราย ซึ่งคิดเป็น 82% ของเคสทั้งหมดในเมืองเบอร์เกน ในระหว่างการระบาดใหญ่ระลอกแรกในประเทศนอร์เวย์ เมื่อผ่านไป 6 เดือน ผู้ป่วย 61% (189/312) จากทั้งหมดยังคงมีอาการอย่างเป็นอิสระต่อกันโดยเชื่อมโยงกับความรุนแรงของการป่วยเริ่มแรก ค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานระหว่างการฟื้นตัวที่เพิ่มขึ้น และโรคปอดเรื้อรังที่มีอยู่เดิม เราพบว่าผู้ใหญ่กลุ่มอายุน้อยที่กักตัวที่บ้านและมีอายุ 16-30 ปี 52% (32/61) ยังมีอาการเมื่อผ่านไป 6 เดือน ประกอบด้วยการสูญเสียการรับรสหรือกลิ่น (28%, 17/61) อ่อนล้า (21%, 13/61) หายใจลำบาก (13%, 8/61) ขาดสมาธิ (13%, 8/61) และปัญหาเกี่ยวกับความจำ (11%, 7/61) การค้นพบของเราซึ่งบ่งบอกว่าผู้ใหญ่ที่มีอาการของโควิด 19 ไม่รุนแรงและกักตัวที่บ้านมีความเสี่ยงที่จะมีอาการหายใจลำบากและอาการเกี่ยวกับการรู้คิด เน้นให้เห็นถึงความสำคัญของการมาตรการควบคุมการติดเชื้อ เช่น การให้วัคซีน

ส่วนหลัก

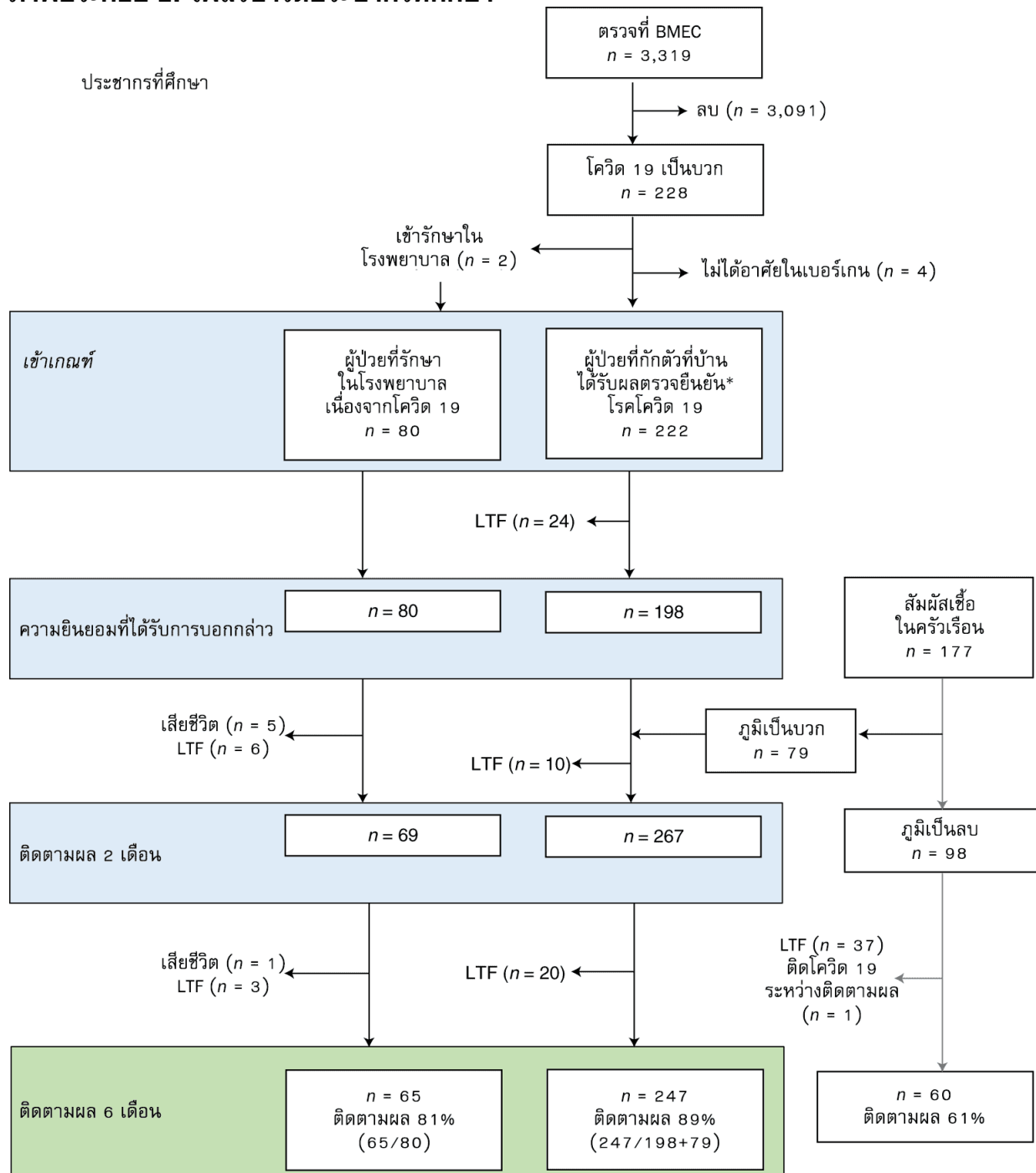
ทางเดินหายใจคือตำแหน่งการรับเชื้อและติดเชื้อโคโรนาไวรัสก่อโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง 2 (SARS-CoV-2) อย่างไรก็ตาม โควิด 19 เป็นโรคในอวัยวะหลายส่วนที่มีความซับซ้อนส่งผลต่อหัวใจและหลอดเลือด ไต ระบบเลือด ระบบทางเดินอาหาร และระบบประสาทส่วนกลาง¹ เมื่อปรากฏหลักฐานความบกพร่องของการทำงานของปอดที่เกี่ยวข้องกับพังผืดที่ยังคงอยู่เป็นจำนวนมาก จึงจำเป็นต้องทราบข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลกระทบในระยะยาวของโควิด 19 ต่ออวัยวะอื่นๆ² มีการเสนอให้พิจารณาถึงอาการจำนวนมากที่คงอยู่ในผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากโควิด 19 ระดับร้ายแรง (อ้างอิง ^{3,4}) และกลุ่มอาการลองโควิด^{5,6} อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อมูลน้อยมากเกี่ยวกับความรุนแรงและระยะเวลาของอาการต่างๆ มีการพบอาการอ่อนล้าเรื้อรังที่เกิดขึ้นหลังจากการติดเชื้อ SARS เมื่อปี 2003 (อ้างอิง ⁷) ซึ่งเป็นที่ทราบดีว่าเป็นอาการหลังจากป่วยด้วยโรคติดเชื้อหลายชนิด^{8,9,10,11,12,13} ก่อนการระบาดใหญ่ของ SARS-CoV-2 การจัดการผู้ป่วยในแผนกดูแลผู้ป่วยหนักมักเกี่ยวข้องกับความถดถอยทั้งทางจิตใจและทางกายภาพ ซึ่งอาจช่วยอธิบายถึงภาวะลองโควิดในผู้ป่วยที่มีอาการป่วยร้ายแรง¹⁴ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการระบุถึงผลกระทบของภาวะลองโควิดในผู้ป่วยที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางอย่างเพียงพอ เราได้ประเมินอาการที่คงอยู่ในระยะเวลา 6 เดือนหลังจากเริ่มติดเชื้อโควิด 19 ในกลุ่มร่วมนที่ทำการศึกษารูปแบบติดตามจากปัจจุบัน สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลและที่กักตัวที่บ้าน จากการระบาดระลอกแรกในเมืองเบอร์เกน ประเทศนอร์เวย์

ผลลัพธ์

ผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการวินิจฉัยร่วมที่ศูนย์ตรวจเพียงแห่งเดียวในเมืองเบอร์เกนได้รับเชิญให้เข้าร่วม เช่นเดียวกับผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสองแห่งของ

เมื่องดังกล่าว ซึ่งได้แก่ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย Haukeland และโรงพยาบาล Haralds plass Deaconess ได้มีการสรรหาผู้เข้าร่วมจากผู้ป่วยที่กักตัวที่บ้านที่วินิจฉัยพบโรคเป็นครั้งแรกและกลุ่มที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วย 92% ในการระบาดใหญ่ ระลอกแรกตกลงเข้าร่วมการศึกษา วัตถุประสงค์คือเพื่อระบุปัจจัยและตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่เกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนระยะยาว เราได้ทำการสรรหาอย่างต่อเนื่องและได้ผู้ป่วยที่ได้ผลตรวจ SARS-CoV-2 เป็นบวก 357 ราย ตั้งแต่ 28 กุมภาพันธ์ถึง 4 เมษายน 2020 เราได้รวบรวมข้อมูลทางสถิติประชากรและทางคลินิก รวมถึงตัวอย่างเลือด สมาชิกในครัวเรือนของผู้ป่วยที่ได้รับผลตรวจเป็นบวกได้รวมไว้ในการศึกษาเพื่อข้อมูลที่ครบถ้วนของกลุ่มร่วมรุ่น และได้ทำการวินิจฉัยการติดเชื้อจากสารภูมิต้านทานที่เจาะจง SARS-CoV-2 เมื่อครบ 2 เดือน¹⁵ และในการติดตามผลเมื่อครบ 6 เดือน ประชากรที่ศึกษาที่สามารถเข้ารับการวิเคราะห์ได้ประกอบด้วยผู้ป่วย 312 ราย ซึ่งกักตัวที่บ้าน 247 ราย และได้รับการรักษาในโรงพยาบาล 65 ราย (ภาพประกอบ [1](#))

ภาพประกอบ 1: โฟลว์ชาร์ตประชากรที่ศึกษา



จำนวนผู้เข้าร่วมที่เข้าเกณฑ์สำหรับการสรุปในเกณฑ์พื้นฐาน ทำการเก็บตัวอย่างเลือดเมื่อครบ 2 เดือน และทำการประเมินผลและประเมินความอ่อนล้าเมื่อครบ 6 เดือน BMEC คลินิกฉุกเฉินเทศบาลเมืองเบอร์เกน; LTF ขาดการติดตาม

อายุมัธยฐานของประชากรที่ศึกษา คือ 46 ปี (ช่วงอินเตอร์ควอไทล์ (IQR) 30-58 ปี) เป็นหญิง 51% (160/312) สี่สิบสี่เปอร์เซ็นต์มีโรคที่พบร่วมกัน (137/312) ที่พบบ่อยที่สุดคือโรคหลอดเลือดหัวใจ (12%, 38/312) มี 34 รายเป็นหอบหืด) ความดันโลหิตสูง (11%, 35/312) โรคหัวใจเรื้อรัง (7%, 22/312) โรครูมาติก (6%, 20/312) เบาหวาน (4%, 13/312) และภาวะกดภูมิคุ้มกัน (4%, 11/312) จากผู้ป่วย 272 รายที่มีการบันทึกอาการในระหว่างโรคระยะเฉียบพลัน อาการที่พบบ่อยที่สุดคือ อ่อนล้า (90%, 244/272) ไอ (71%) ปวดศีรษะ (64%) ปวดกล้ามเนื้อ (58%) และหายใจลำบาก (55%) ในขณะที่มีไข้เพียง 21% เท่านั้น ผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลมีอายุมากกว่าผู้ป่วยที่กักตัวที่บ้าน มีดัชนีมวลกาย (BMI) สูงกว่า และมีโรคที่พบร่วมกันมากกว่า ซึ่งได้แก่โรคหลอดเลือดหัวใจเรื้อรัง โรคหัวใจเรื้อรัง ความดันโลหิตสูง และเบาหวาน (ตาราง [1](#))

ตาราง 1 ลักษณะของประชากรที่ศึกษาที่สามารถทำการติดตาม ผลได้เมื่อครบ 6 เดือน

	กลุ่มควบคุม สัมผัสเชื้อภูมิ เป็นลบ	ผู้ป่วยโควิด 19 ทั้งหมด	โควิด 19 รักษา ในโรงพยาบาล	โควิด 19 กักตัว ที่บ้าน
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
	N= 60	N= 312	N= 65	N= 247
เพศหญิง	63% (38)	51% (160)	46% (30)	53% (130)
อายุมัธยฐาน (IQR)	29 (14-48)	46 (30-58)	55 (45-68)	43 (27-55)
หมวดอายุ				
0-15 ปี	28% (17)	5% (16)	0% (0)	6% (16)
16-30 ปี	23% (14)	21% (65)	6% (4)	25% (61)
31-45 ปี	22% (13)	22% (69)	17% (11)	23% (58)
46-60 ปี	25% (15)	29% (90)	35% (23)	27% (67)
>60 ปี	2% (1)	23% (72)	42% (27)	18% (45)
BMI มัธยฐาน (IQR)	23.3 (20.9-25.6)	24.6 (22.8-27.3)	27.0 (24.1-29.9)	24.3 (22.5-26.5)
มีโรคร่วม ^a	15% (9)	44% (137)	69% (45)	37% (92)
หอบหืด COPD ^b	2% (1)	12% (38)	22% (14)	10% (24)
ความดันโลหิตสูง	0% (0)	11% (35)	25% (16)	8% (19)
โรคหัวใจเรื้อรัง	0% (0)	7% (22)	18% (12)	4% (10)
โรครูมาติก	2% (1)	6% (20)	12% (8)	5% (12)
เบาหวาน	3% (2)	4% (13)	9% (6)	3% (7)
ภูมิต้านทานต่ำ	0% (0)	4% (11)	8% (5)	2% (6)
สูบบุหรี่หรือเคยสูบ ^c	19% (11/57)	31% (96/310)	39% (25/64)	29% (71/246)
ความรุนแรงของโรค ^d				
ไม่แสดงอาการ (1)	53% (30/57) ^e	2% (5/312)	-	2% (5/247)
กักตัวที่บ้านโดยมี อาการ (2)	47% (27/57) ^e	78% (242/312)	-	98% (242/247)
รักษาในโรงพยาบาล ไม่ได้รับความช่วยเหลือ ทางการแพทย์ (3)		-	-	-
รักษาในโรงพยาบาล ได้รับความช่วยเหลือทาง การแพทย์ (4)		10% (31/312)	48% (31/65)	-

รักษาในโรงพยาบาล ต้องใช้ O ₂ (5)		8% (24/312)	37% (24/65)	-
รักษาในโรงพยาบาล ต้องใช้ NIV (6)		1% (4/312)	6% (4/65)	-
รักษาในโรงพยาบาล ต้องใช้เครื่องช่วย หายใจ (7)		2% (6/312)	9% (6/65)	-
เสียชีวิต (8)		-	-	-
ความรุนแรงของการ ป่วยมัธยฐาน (IQR)	-	2 (2-2)	5 (4-5)	2 (2-2)
จำนวนวันใน โรงพยาบาลมัธยฐาน (IQR)	-	0 (0-0)	6 (2-8)	0 (0-0)
ภูมิโปรตีนหนาม ^f	ลบ ^g	3.9 (3.8-4.0)	4.6 (4.4-4.8)	3.7 (3.6-3.8)
ภูมิต้านทานกำจัดเชื้อ ^f	-	2.0 (2.0-2.1)	2.9 (2.7-3.1)	1.8 (1.8-1.9)

COPD โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง; O₂ ออกซิเจนเสริม; NIV เครื่องช่วยหายใจแบบแบบไม่บุกรุก

^aโรคร่วมระบุตามลำดับความถี่จากมากไปหาน้อย มีการสอบถามผู้เข้าร่วมว่ามีโรคร่วมหรือไม่ หากมี จะมีการสอบถามพวกเขาเกี่ยวกับโรคร่วมต่อไปนี้อย่างเจาะจง: หอบหืด โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคหัวใจเรื้อรัง ความดันโลหิตสูง โรคตับเรื้อรัง โรคไต โรคระบบประสาทรวมกล้ามเนื้อ สมองเสื่อม โรคมะเร็งที่ยังไม่หายขาด โรคเรื้อรังและอาการกตภูมิคุ้มกันร้ายแรงอื่นๆ เช่น ภูมิคุ้มกันบกพร่องทางพันธุกรรม HIV การปลูกถ่ายอวัยวะและการรักษาด้วยการยับยั้งการเจริญของเซลล์ หรือการกตภูมิคุ้มกันรูปแบบอื่นๆ

^b34 จาก 38 รายมีอาการหอบหืด

^cไม่ทราบข้อมูลของผู้ป่วยห้าราย

^dคะแนนความรุนแรงเป็นขั้นมีการปรับเปลี่ยนจากของ Beigel และคณะ (อ้างอิง [17](#))

^eไม่ทราบข้อมูลของผู้ป่วยสามราย

^fวัดค่าหลังจากการป่วยเริ่มแรก 2 เดือน ค่าไตเตอร์ log₁₀ ของสารภูมิต้านทาน IgG เฉลี่ย ช่วงเชื่อมั่น 95%

^gต่ำกว่าขีดจำกัดตรวจจับของการวิเคราะห์ เฉพาะตัวอย่างที่เป็นบวกเท่านั้นที่ทำการวิเคราะห์ภูมิต้านทานกำจัดเชื้อ

หกลีบเอ็ดเปอร์เซ็นต์ (189/312) ของประชากรผู้ป่วยรวมมีอาการที่คงอยู่เป็นเวลา 6 เดือนหลังจากการป่วยเริ่มแรกด้วยโรคโควิด 19 โดยอาการที่พบบ่อยที่สุดคือ อ่อนล้า (37%) ขาดสมาธิ (26%) การรับรู้กลิ่นหรือรสถูกรบกวน (25%) ปัญหาเกี่ยวกับความจำ (24%) และหายใจลำบาก (21%) แม้ความถี่ของอาการส่วนใหญ่จะเพิ่มขึ้นตามอายุในประชากรที่ศึกษา แต่พบการรับรู้กลิ่นหรือรสถูกรบกวนในผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 46 ปี บ่อยกว่า (ตาราง [2](#)) สามสิบเก้าเปอร์เซ็นต์ของประชากรที่ศึกษาซึ่งส่วนใหญ่เป็นเด็กและผู้ใหญ่ในกลุ่มอายุน้อยไม่มีอาการหลังจากผ่านไป 6 เดือน แม้ในกลุ่มผู้ป่วยที่กักตัวที่บ้าน 247 ราย มี 55% (136/247) ที่พบอาการที่ยังคงอยู่หลังจากผ่านไป 6 เดือน ซึ่งอาการที่พบบ่อยคือ อ่อนล้า (30%) การรับรู้กลิ่นหรือรสถูกรบกวน (27%) ขาดสมาธิ (19%) สูญเสียการจดจำ (18%) และหายใจลำบาก (15%) (ตาราง [2](#))

ตาราง 2 ภาวะแทรกซ้อนระยะยาวตามกลุ่มอายุในกลุ่มผู้ป่วยโควิด 19 ที่กักตัวที่บ้าน 247 ราย ในการติดตามผลเมื่อผ่านไป 6 เดือน

ลักษณะ	ทั้งหมด	0-15 ปี	16-30 ปี	31-45 ปี	46-60 ปี	เกิน 60 ปี
	% (<i>n</i> / <i>N</i>)	% (<i>n</i>)	% (<i>n</i>)	% (<i>n</i>)	% (<i>n</i>)	% (<i>n</i>)
	<i>N</i> = 247	<i>N</i> = 16	<i>N</i> = 61	<i>N</i> = 58	<i>N</i> = 67	<i>N</i> = 45
อายุมัธยฐาน (IQR)	43 (27-55)	8 (6-12)	24(22-27)	37 (34-41)	53 (49-55)	67 (63-73)
เพศหญิง	53% (131/247)	56% (9)	54% (33)	52% (30)	52% (35)	53% (24)
สถานะเมื่อถึง 6 เดือน						
มีอาการ	55% (136/247)	13% (2)*	52% (32)	59% (34)	61% (41)	60% (27)
ไข้	2% (4/247)	0% (0)	0% (0)	5% (3)	1% (1)	0% (0)
ไอ	6% (15/247)	0% (0)	0% (0)	9% (5)	4% (3)	16% (7)
หายใจลำบาก	15% (38/247)	0% (0)	13% (8)	17% (10)	18% (12)	18% (8)
ใจสั่น	6% (15/247)	0% (0)	3% (2)	7% (4)	9% (6)	7% (3)
อาหารไม่ย่อย	6% (15/247)	6% (1)	5% (3)	7% (4)	6% (4)	7% (3)
การรับกลิ่น/รสถูกรบกวน	27% (67/247)	13% (2)	28% (17)	34% (20)	28% (19)	20% (9)
อ่อนล้า	30% (69/231)	- ^a	21% (13)	31% (18)	33% (22)	36% (16)
ปัญหาด้านสมาธิ	19% (44/231)	- ^a	13% (8)	19% (11)	21% (14)	24% (11)
ปัญหาด้านความจำ	18% (42/231)	- ^a	11% (7)	16% (9)	22% (15)	24% (11)
ปัญหาการนอนหลับ	5% (13/247)	0% (0)	5% (3)	7% (4)	4% (3)	7% (3)
ปวดศีรษะ	11% (28/247)	0% (0)	11% (7)	14% (8)	9% (6)	16% (7)
มีนงง	10% (24/247)	0% (0)	7% (4)	10% (6)	10% (7)	16% (7)
นิ้วเจ็บคล้ายเข็มทิ่ม	4% (9/247)	0% (0)	0% (0)	2% (1)	4% (3)	11% (5)

*ความแตกต่างที่มีนัยสำคัญในเชิงสถิติที่ระดับ $P < 0.05$ ในการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวโดยใช้การถดถอยโลจิสติกทวินามและใช้กลุ่มอายุ 46-60 เป็นกลุ่มการอ้างอิง

^aเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 16 ปีไม่ได้รับการประเมินอาการเหล่านี้ ดังนั้น $N = 231$ สำหรับหมวดเหล่านี้

กลุ่มที่มีอายุน้อยที่สุด (0-15 ปี) มีน้อยมากที่ยังคงมีอาการ (13%, 2/16) ในขณะที่ผู้ใหญ่กลุ่มอายุน้อยยังคงมีอาการถึง 52% (32/61) กลุ่มดังกล่าวมีอายุ 16-30 ปี และกักตัวที่บ้านเนื่องจากการป่วยเริ่มแรกมีอาการระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ซึ่งอาการที่พบมากที่สุดคือ การรับรู้กลิ่นหรือรสถูกรบกวน (28%) อ่อนล้า (21%) หายใจลำบาก (13%) ขาดสมาธิ (13%) และปัญหาเกี่ยวกับความจำ (11%) (ตาราง [2](#)) ในผู้ใหญ่กลุ่มอายุน้อยเหล่านี้ โรคร่วมไม่มีความเกี่ยวข้องที่ชัดเจนกับอาการที่ยังคงอยู่ (33% เทียบกับ 31%, $P = 1$) หรืออาการอ่อนล้า (47% เทียบกับ 27%, $P = 0.2$) แม้อาสาสมัครมีจำนวนน้อยก็ตาม

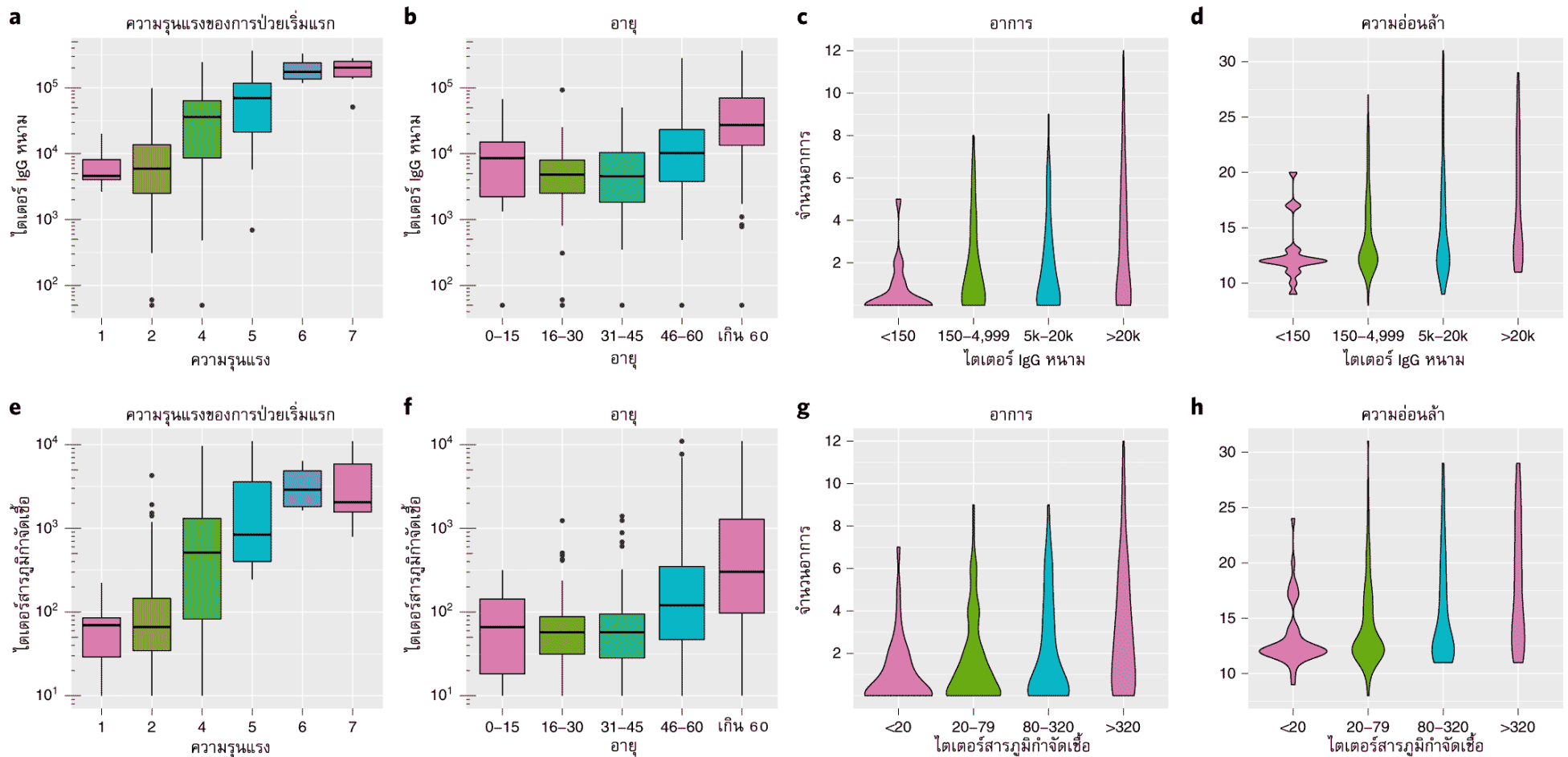
สารภูมิต้านทานขณะฟื้นตัวได้เพิ่มจนคงที่ในเวลาประมาณ 1-2 เดือนหลังจากการติดเชื้อ ซึ่งเป็นจุดบ่งชี้ทั่วไปสำหรับระดับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน¹⁶ ค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทาน IgG และภูมิต้านทานกำจัดเชื้อที่เจาะจงโปรตีนหนามของ SARS-CoV-2 ของผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลที่ตรวจพบหลังจาก 2 เดือน สูงกว่าผู้ป่วยที่กักตัวที่บ้านอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$ ข้อมูลเพิ่มเติมในภาพประกอบ [1](#)) ค่าสารภูมิต้านทานที่เพิ่มขึ้นเมื่อผ่านไป 2 เดือนมีความเกี่ยวข้องกับความรุนแรงของอาการป่วยเริ่มแรก อายุที่มากขึ้น และ BMI ที่สูงขึ้น ในการวิเคราะห์หลายตัวแปร (ตาราง [3](#) และภาพประกอบ [2](#) คะแนนความรุนแรงดัดแปลงจาก Beigel และคณะ¹⁷)

ตาราง 3 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานในการฟื้นตัวจากโควิด 19

		อัตราส่วนค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (CI) <i>P</i>	
	<i>n</i> (%)	ไม่ได้ปรับ	ปรับแล้ว
รวม	312 (100%)		
เพศหญิง	160 (51%)	0.63 (0.41-0.97) 0.036	0.81 (0.56-1.18) 0.276
อายุที่เพิ่มขึ้น (ระดับละ 10 ปี)		1.50 (1.35-1.67) <0.001	1.23 (1.09-1.38) <0.001
BMI		1.17 (1.12-1.23) <0.001	1.05 (1.00-1.11) 0.035
โรคร่วม			
หอบหืด/COPD	38 (12%)	1.70 (0.88-3.28) 0.111	
ความดันโลหิตสูง	35 (11%)	5.43 (2.82-10.46) <0.001	1.74 (0.89-3.43) 0.108
โรคหัวใจเรื้อรัง	22 (7%)	4.68 (2.06-10.64) <0.001	0.94 (0.41-2.16) 0.891
โรครูมาติก	20 (6%)	1.67 (0.70-4.01) 0.249	
เบาหวาน	13 (4%)	3.57 (1.23-10.37) 0.020	1.47 (0.59-3.71) 0.409
ภูมิต้านทานต่ำ	11 (4%)	1.51 (0.47-4.83) 0.488	
สูบบุหรี่หรือเคยสูบ	96 (31%)	1.57 (0.99-2.50) 0.055	
ความรุนแรงของการป่วยเริ่มแรก		2.12 (1.82-2.48) <0.001	1.67 (1.34-2.07) <0.001
จำนวนวันในโรงพยาบาล		1.10 (1.07-1.13) <0.001	1.01 (0.97-1.04) 0.679

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้รับการวิเคราะห์โดยการถดถอยแบบเชิงเส้น และใช้ค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานที่ปรับเป็นสเกลล็อกเป็นตัวแปรตอบสนอง และรายงานโดยใช้อัตราส่วนค่าเฉลี่ยเรขาคณิตซึ่งมีช่วงเชื่อมั่น (CI) 95% และค่า *P* ปัจจัยที่มีระดับความสำคัญ $P < 0.1$ ในการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวได้รวมไว้ในการวิเคราะห์หลายตัวแปรด้วย สำหรับปัจจัยที่มีระดับความสำคัญ $P < 0.05$ จะแสดงค่า *P* เป็นตัวหนา

ภาพประกอบ 2: การติดตามผลเมื่อครบหกเดือนสำหรับผู้ป่วยโควิด 19 ในเมืองเบอร์เกน ประเทศนอร์เวย์



ความสัมพันธ์ของความรุนแรงของอาการป่วยเริ่มแรกด้วยโรคโควิด 19 และของอายุ เทียบกับค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานโปรตีนหนาม SARS-CoV-2 (**a** และ **b**) และเทียบกับภูมิต้านทานก้ำจืดเชื้อ (**e** และ **f**) เมื่อผ่านไป 2 เดือน ความสัมพันธ์ของค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานเมื่อผ่านไป 2 เดือน เทียบกับจำนวนอาการที่คงอยู่ (**c** และ **g**) และคะแนนความอ่อนล้ารวมตามสเกลของ Chalder (**d** และ **h**) ในการติดตามผลเมื่อครบ 6 เดือน ตาราง 2 จะระบุอาการ 13 อย่าง ความรุนแรงของอาการป่วยมีดังนี้: 1—ไม่แสดงอาการ ($n=5$); 2—กักตัวที่บ้านโดยมีอาการ ($n=242$); 3—รักษาในโรงพยาบาลโดยไม่ได้รับความช่วยเหลือด้านการแพทย์ ($n=0$); 4—รักษาในโรงพยาบาลโดยได้รับความช่วยเหลือด้านการแพทย์ ($n=31$); 5—รักษาในโรงพยาบาลโดยให้ O_2 ($n=24$); 6—รักษาในโรงพยาบาลโดยใช้เครื่องช่วยหายใจแบบไม่บุกรุก ($n=4$); และ 7—รักษาในโรงพยาบาลโดยใช้เครื่องช่วยหายใจ ($n=6$) กลุ่มร่วมนั้นแบ่งออกเป็นช่วงอายุกลุ่มละ 15 ปี: 0-15 ($n=16$), 16-30 ($n=65$), 31-45 ($n=69$), 46-60 ($n=90$) และ >60 ($n=72$). **a**, **b**, **e** และ **f** แสดงค่าไตเตอร์มีฐานของสารภูมิต้านทาน IgG โปรตีนหนามและภูมิต้านทานก้ำจืดเชื้อ (เส้นแนวนอน) ควอนไทล์ 25% และ 75% (กรอบ) พร้อมด้วยช่วงเชื่อมั่น 95% (เส้น) และค่าผิดปกติ (จุด) **c** และ **d** คือการพล็อตแบบไวโอลินของจำนวนอาการ (สูงสุด 13) หรือคะแนนความอ่อนล้า (ค่า 0-33) แบ่งออกเป็นสี่หมวดของ IgG โปรตีนหนาม: <150 ($n=21$), 150-4999 ($n=96$), 5,000-20,000 ($n=103$) และ $>20,000$ ($n=92$) 5k, 5,000; 20k, 20,000 **g** และ **h** ค่าการพล็อตแบบไวโอลินของค่าไตเตอร์ภูมิต้านทานก้ำจืดเชื้อสี่หมวด: <20 (ลบ $n=42$), 20-79 ($n=107$), 80-320 ($n=92$) และ >320 ($n=71$) O_2 , ออกซิเจนเสริม

ค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานที่เพิ่มขึ้นรวมถึงโรคปอดที่มีอยู่เดิมมีความเกี่ยวข้องอย่างเป็นอิสระต่อกันกับอาการอ่อนล้าที่ยังคงอยู่ และจำนวนรวมของอาการเมื่อผ่านไป 6 เดือน ในการวิเคราะห์หลายตัวแปร (ตาราง [4](#) และ ภาพประกอบ [2c,d,g,h](#)) ความรุนแรงของอาการป่วยเริ่มแรกมีความเกี่ยวข้องกับอาการอ่อนล้าที่ยังคงอยู่ และมีความเกี่ยวข้องเล็กน้อยกับจำนวนรวมของอาการ (ตาราง [4](#))

ตาราง 4 ปัจจัยของผู้ป่วยโควิด 19 ที่เกี่ยวข้องกับจำนวนอาการที่เพิ่มขึ้นและคะแนนความอ่อนล้าที่สูงขึ้นในการติดตามผลเมื่อผ่านไป 6 เดือนในการวิเคราะห์การถดถอยทวินามลบ

		จำนวนอาการ (0-13) ^a			คะแนนความอ่อนล้า (0-33) ^b	
	<i>n</i> (%)	RR (CI) <i>P</i> ^c	aRR (CI) <i>P</i> ^d	<i>n</i> (%) ^b	RR (CI) <i>P</i> ^c	aRR (CI) <i>P</i> ^d
	<i>N</i> = 312			<i>N</i> = 293		
เพศหญิง	160 (51%)	1.28 (0.95-1.73) 0.101	1.35 (1.01-1.81) 0.040	149 (51%)	1.09 (1.01-1.16) 0.018	1.09 (1.02-1.16) 0.014
อายุที่เพิ่มขึ้น (ระดับละ 10 ปี)		1.18 (1.06-1.28) <0.001	1.08 (0.98-1.19) 0.092		1.03 (1.01-1.05) 0.002	1.00 (0.98-1.02) 0.924
BMI		1.04 (1.01-1.08) 0.016	1.00 (0.97-1.04) 0.876		1.01 (1.00-1.02) 0.048	1.00 (0.99-1.01) 0.715
โรครวม						
หอบหืด/COPD	38 (12%)	2.00 (1.33-3.07) 0.001	1.57 (1.05-2.37) 0.031	37 (13%)	1.22 (1.11-1.34) <0.001	1.14 (1.03-1.25) 0.008
ความดันโลหิตสูง	35 (11%)	1.44 (0.93-2.30) 0.114		34 (12%)	1.13 (1.02-1.26) 0.017	1.01 (0.90-1.13) 0.902
โรคหัวใจเรื้อรัง	22 (7%)	1.70 (1.01-3.02) 0.057	1.23 (0.71-2.18) 0.460	21 (7%)	1.20 (1.06-1.35) 0.005	1.08 (0.94-1.23) 0.295
โรครุมตึก	20 (6%)	1.35 (0.77-2.50) 0.321		20 (7%)	1.15 (1.01-1.30) 0.038	1.05 (0.92-1.18) 0.460
เบาหวาน	13 (4%)	1.33 (0.67-2.87) 0.438		13 (4%)	1.14 (0.97-1.34) 0.098	1.06 (0.91-1.23) 0.445
ภูมิต้านทานต่ำ	11 (4%)	1.18 (0.56-2.76) 0.679		10 (3%)	1.12 (0.93-1.34) 0.232	
สูบบุหรี่หรือเคยสูบ	96 (31%)	1.18 (0.86-1.63) 0.305		95 (32%)	1.05 (0.97-1.12) 0.230	
ความรุนแรงของการป่วยเริ่มแรก		1.28 (1.14-1.44) <0.001	1.17 (1.00-1.37) 0.062		1.08 (1.05-1.10) <0.001	1.06 (1.02-1.10) 0.004
จำนวนวันในโรงพยาบาล		1.02 (1.00-1.05) 1.016	0.99 (0.97-1.02) 0.525		1.01 (1.00-1.01) 0.002	1.00 (0.99-1.00) 0.464
ไคเตอร์ IgG หนาม 2 เดือน ^e		1.51 (1.26-1.81) <0.001	1.25 (1.01-1.56) 0.037		1.11 (1.07-1.16) <0.001	1.07 (1.02-1.12) 0.009
ไคเตอร์ภูมิกำจัดเชื้อ 2 เดือน ^e		1.52 (1.25-1.86) <0.001	-f		1.13 (1.08-1.19) <0.001	-f

การวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องใช้วิธีถดถอยทวินามลบ
aRR สัดส่วนอัตราปรับแล้ว; RR สัดส่วนอัตรา
ความสำคัญทางสถิติที่ระดับ $P < 0.05$ แสดงด้วยตัวหนา
^aผู้ป่วยได้รับการประเมิน 13 อาการที่กล่าวถึงในตาราง 2
^bเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุ ≥ 16 ปีเท่านั้นที่ทำการประเมินคะแนนความอ่อนล้าของ Chalder ($n = 293$); คะแนนความอ่อนล้าที่เป็นไปได้คือ 0 (ไม่มีความอ่อนล้า) ถึง 33 (อ่อนล้ามากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้)
^cการป่วยทางประสาทวิทยา ($n = 8$) และเนื้อร้าย ($n = 5$) ไม่มีความเกี่ยวข้องอย่างชัดเจนกับผลลัพธ์ และไม่รวมอยู่ในตาราง
^dปัจจัยที่มีความสำคัญทางสถิติ < 0.1 ได้รวมไว้ในวิเคราะห์หลายตัวแปร
^eค่าไคเตอร์สารภูมิต้านทานโปรตีนหนามของ SARS-CoV-2 แปลงเป็น \log_{10}
^fค่าไคเตอร์ภูมิต้านทานกำจัดเชื้อถูกละเว้นเนื่องจากมีความสัมพันธ์เชิงเส้นกับค่าไคเตอร์สารภูมิต้านทาน IgG โปรตีนหนาม

มีการรายงานความอ่อนล้าหลังการป่วยจากไวรัส หลังจากการติดเชื้อ SARS⁷ และการติดเชื้อไวรัสอื่นๆ^{11,12,13} ในการประเมินความอ่อนล้า เราใช้คะแนนความอ่อนล้าของ Chalder ซึ่งทำการประเมินสำหรับผู้ใหญ่^{18,19} การระบุความอ่อนล้าจะใช้คะแนนทริฐานรวม 4 คะแนนขึ้นไป จากคำถาม 11 ข้อ สามสิบเปอร์เซ็นต์ (69/231) ของผู้ป่วยที่กักตัวที่บ้านและมีอายุ 16 ปีขึ้นไป มีความอ่อนล้าเมื่อผ่านไป 6 เดือน เทียบกับผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลซึ่งพบถึง 63% (39/62) ความอ่อนล้าระดับรุนแรงเมื่อผ่านไป 6 เดือน กำหนดด้วยคะแนนทริฐาน ≥ 4 + คะแนนเรียงอันดับรวม ≥ 23 ซึ่งพบใน 7% (17/231) ของผู้ป่วยที่กักตัวที่บ้าน และพบใน 24% (15/62) ของผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาล (ตารางเสริม 1) ในผู้ป่วยที่กักตัวที่บ้าน อาการที่พบบ่อยที่สุดสำหรับความอ่อนล้าทางกายภาพ (คำถามข้อที่ 1-7) คือ อ่อนเพลีย (35%, 81/231) ต้องการพักผ่อนมากขึ้น (30%) และขาดพลังงาน (29%) อาการที่พบบ่อยที่สุดสำหรับความอ่อนล้าทางจิตใจ (คำถามข้อที่ 8-11) คือ ปัญหาในการหาคำที่เหมาะสม (23%) ปัญหาเกี่ยวกับสมาธิ (19%) และปัญหาเกี่ยวกับความจำ (18%) (ตารางเสริม 1)

ในผู้ป่วยที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไป อาการไขในระหว่างการป่วยระยะเฉียบพลัน ความรุนแรงของการป่วยเริ่มแรก และจำนวนเพศหญิงมีความเกี่ยวข้องกับอาการอ่อนล้าเมื่อผ่านไป 6 เดือน ในการวิเคราะห์ด้วยวิธีถดถอยโลจิสติกทวินาม (ตารางเสริม 2) นอกเหนือจากจำนวนเพศหญิงแล้ว โรคปอดที่มีอยู่เดิม ความรุนแรงของการป่วยเฉียบพลัน และค่าไตเดออร์สารภูมิต้านทานระหว่างการฟื้นตัวมีความเกี่ยวข้องอย่างเป็นอิสระต่อกันกับคะแนนความอ่อนล้าที่มากขึ้นเมื่อผ่านไป 6 เดือนในการวิเคราะห์หลายตัวแปร (ตาราง 4 และ ภาพประกอบ 2d,h)

แม้จะพบความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคที่ป่วยเริ่มแรกและค่าไตเดออร์สารภูมิต้านทานเมื่อผ่านไป 2 เดือน แต่ทั้งสองปัจจัยมีความเกี่ยวข้องอย่างเป็นอิสระต่อกันกับลักษณะของภาวะลองโควิดในการวิเคราะห์หลายตัวแปร (ตาราง 4 และ ตารางเสริม 2) ในการวิเคราะห์แบบแบ่งชั้นสำหรับผู้ป่วยที่กักตัวที่บ้านและมีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางจำนวน 242 ราย ค่าไตเดออร์สารภูมิต้านทานที่เพิ่มขึ้นยังคงเกี่ยวข้องกับจำนวนอาการ (อัตราส่วนของโอกาส (OR) = 1.56 ช่วงเชื่อมั่น (CI) 1.23-1.96) และคะแนนความอ่อนล้า (OR = 1.07, CI 1.02-1.12) แม้ความสัมพันธ์ดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญในเชิงสถิติสำหรับความอ่อนล้าซึ่งเป็นตัวแปรทวิภาค (OR = 1.48, CI 0.98-2.31)

การอภิปราย

เราได้ทำการศึกษาที่ไม่เคยมีมาก่อน คือการประเมินอาการของภาวะลองโควิด ไม่เพียงในผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลเท่านั้น แต่ยังรวมถึงผู้ป่วยที่มีอายุน้อยและผู้ป่วยที่กักตัวที่บ้านซึ่งมีอาการน้อยกว่าด้วย จุดเด่นคือการมีกลุ่มร่วมรุ่มร่วมกลุ่มทางภูมิศาสตร์ที่เกือบครบถ้วน ทั้งผู้ป่วยที่มีสารภูมิต้านทานและมีผลตรวจด้วยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอร์เรสตรกต์หัยย้อนกลับ (RT-PCR) เป็นบวกจากการระบาดใหญ่ระลอกแรก ซึ่งครอบคลุมความรุนแรงทุกระดับของโรค ในประชากรที่ภูมิคุ้มกันยังไม่เคยพบแอนติเจน ข้อจำกัดของการศึกษาคือการใช้กลุ่มย่อยขนาดเล็ก และสิ่งที่เราค้นพบควรได้รับการยืนยันในกลุ่มรุ่มรุ่มขนาดใหญ่

เราพบว่าผู้รอดชีวิตจากโควิด 19 จำนวนมากในกลุ่มรุ่มรุ่มของเรามีอาการที่ยังคงอยู่เมื่อผ่านไป 6 เดือนหลังจากการป่วยเริ่มแรก แม้ก่อนหน้านี้จะมีการรายงานว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากโควิด 19 ระดับร้ายแรงมักมีอาการต่างๆ ในระยะยาว^{20,21,22,23} เราพบว่ากว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโควิด 19 ที่กักตัวที่บ้านซึ่งมีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางยังคงพบอาการแม้ผ่านไป 6 เดือนหลังจากการติดเชื้อ สิ่งที่น่าสนใจคือผู้ป่วยที่มีอายุน้อย (16-30 ปี) ที่ไม่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลอาจมีอาการระดับร้ายแรง เช่น ปัญหาเกี่ยวกับสมาธิและความจำ หายใจลำบาก และอ่อนล้า แม้หลังจากการติดเชื้อเป็นเวลาครึ่งปีก็ตาม โดยเฉพาะในกลุ่มนักเรียนและนักศึกษา ซึ่งอาการเหล่านี้อาจส่งผลกระทบต่อการศึกษาของพวกเขา

อัตราความชุกสูงของอาการอ่อนล้าซึ่งคงอยู่เป็นเวลานานในผู้ป่วยโควิด 19 เป็นสิ่งที่น่าสนใจอย่างยิ่ง และดูเหมือนจะสูงกว่าจำนวนที่พบหลังจากการติดเชื้อทั่วไป เช่น ไข้หวัดใหญ่ ไวรัสเอ็บสไตน์บาร์ โมโนนิวคลีโอซิส และไข้เลือดออก^{11,12,13} ข้อมูลจากประเทศนอร์เวย์ได้แสดงให้เห็นถึงความชุกของอาการอ่อนล้าเรื้อรังที่ต่ำเล็กน้อย (11%) ในประชากรทั่วไป²⁴ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมในครัวเรือนในปัจจุบัน (14%) ซึ่งมีอายุน้อยกว่าและมีโรคเรื้อรังน้อยกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งเก็บข้อมูลพร้อมกัน อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างที่ชัดเจนดังกล่าวอาจเป็นความบังเอิญเนื่องจากพิจารณาจากจำนวนที่น้อย ข้อมูลที่เราค้นพบว่าผู้หญิงมีความชุกของอาการอ่อนล้าสูงกว่ามีความสอดคล้องกับผลลัพธ์จากการศึกษาก่อนหน้านี้ในประชากรทั่วไปของประเทศนอร์เวย์²⁴ ความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของอาการป่วยและอาการที่พบในระยะยาวสอดคล้องกับข้อมูลจากผู้ป่วยโควิด 19 ที่รับการรักษาในโรงพยาบาล (อ้างอิง 20) เนื่องจากทางเดินหายใจเป็นอวัยวะเป้าหมายหลักของโควิด 19 การค้นพบของเราเกี่ยวกับการเชื่อมโยงระหว่างโรคปอดเรื้อรังที่ซ่อนอยู่ (เกือบทั้งหมดคือหอบหืด) และอาการที่คงอยู่ เช่น อ่อนล้า จึงไม่ใช่สิ่งที่น่าประหลาดใจ

ความเชื่อมโยงระหว่างโรคเริ่มแรกที่ร้ายแรงและค่าไตเดออร์สารภูมิต้านทานที่เพิ่มขึ้นเมื่อผ่านไป 2 เดือนอาจมีสาเหตุเนื่องจากปริมาณไวรัสที่สูงกว่า จึงอาจส่งผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันมากกว่า²⁵ การค้นพบเกี่ยวกับค่าไตเดออร์สารภูมิต้านทานระหว่างการฟื้นตัวที่เพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น อาจอธิบายได้จากโรคที่ร้ายแรงกว่าในผู้สูงอายุ เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีว่าอายุเป็นปัจจัยเสี่ยงที่

สำคัญต่อการป่วยด้วยโรคโควิด 19 ระดับร้ายแรง อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์หลายตัวแปรได้บ่งบอกว่าอายุและความรุนแรงของการป่วยมีความสัมพันธ์อย่างเป็นอิสระต่อกันกับค่าไตเดอรัสสารภูมิต้านทานที่เพิ่มขึ้น ซึ่งต่างจากการเสื่อมถอยทางภูมิคุ้มกันที่พบหลังจากการติดเชื้อไขหวัดใหญ่ในผู้สูงอายุ การค้นพบเหล่านี้ทำให้เห็นถึงความจำเป็นในการปรับปรุงแผนการให้วัคซีนในประชากรจำนวนมากเพื่อการเฝ้าระวังโรคโควิด 19 ผู้ป่วยที่กักตัวที่บ้านที่มีอายุ 16-30 ปีและมีอาการของโควิด 19 ระดับเล็กน้อยมีความเสี่ยงที่จะพบอาการหายใจลำบากและปัญหาด้านการรู้คิดในระยะยาว เมื่อพิจารณาถึงคนหนุ่มสาวจำนวนมากหลายล้านคนที่ติดเชื้อในระหว่างการระบาดใหญ่ที่ดำเนินอย่างต่อเนื่อง สิ่งที่เราค้นพบเหล่านี้จะเป็นแรงกระตุ้นที่สำคัญต่อการควบคุมการติดเชื้ออย่างครอบคลุมและการให้วัคซีนกับประชากรในวงกว้าง

วิธีการ

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

ผู้เข้าร่วมทุกคน หรือผู้ดูแลในกรณีที่เด็กอายุต่ำกว่า 16 ปี ได้มอบความยินยอมอย่างเป็นลายลักษณ์อักษรโดยได้รับการบอกกล่าว การศึกษาได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมประจำภูมิภาคนอร์เวย์ตะวันตก (เลขที่ 118664) ไม่มีการมอบค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมนอกเหนือจากค่าใช้จ่ายเพื่อเดินทางมายังคลินิก

ประชากรที่ศึกษา

เราได้รับสมัครผู้ป่วยที่กักตัวที่บ้านซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโควิด 19 ระหว่างวันที่ 28 กุมภาพันธ์ ถึง 4 เมษายน 2020 อย่างต่อเนื่อง ในระหว่างการระบาดใหญ่ระลอกแรกในเมืองเบอร์เกน ประเทศนอร์เวย์ ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามรูปแบบติดตามจากปัจจุบันโดยมีการติดตามผลระยะยาว สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล เราเปิดรับเป็นเวลานานขึ้นจนถึงวันที่ 6 พฤษภาคม เนื่องจากความล่าช้าระหว่างที่รักษาในโรงพยาบาล ประชากรที่ศึกษาประกอบด้วยผู้ป่วยที่ได้ผลการตรวจ SARS-CoV-2 ด้วยวิธี RT-PCR เป็นบวกที่คลินิกฉุกเฉินเทศบาลเมืองเบอร์เกนและผู้ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของเมืองสองแห่งในละแวกใกล้เคียง ได้แก่ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย Haukeland และโรงพยาบาล Haraldsplass Deaconess ผู้ที่สัมผัสเชื้อในครัวเรือนจากผู้ป่วยที่ตรวจพบโรคได้รับเชิญให้เข้าร่วมในการศึกษาในฐานะเคสทุติยภูมิ (ผู้ที่เกิดภูมิ) หรือกลุ่มควบคุมภูมิเป็นลบ¹⁵ ผู้ป่วยที่ลงทะเบียนทั้งหมดที่มีเชื้อ SARS-CoV-2 ได้รับเชิญให้เข้าร่วม อัตราการเข้าร่วมเริ่มแรกคือ 92% (278/302) อัตราการเข้าร่วมเมื่อถึงเวลา 2 เดือนคือ 88% (336/381) ตัวเลขเศษและส่วนได้รวมถึงสมาชิกครัวเรือนที่ภูมิเป็นบวกในขณะนั้นด้วย) และอัตราการเข้าร่วมเมื่อถึงเวลา 6 เดือนคือ 82% (312/381) ได้มีการเก็บตัวอย่างซีรัมระหว่างการฟื้นตัวเมื่อถึงเวลา 2 เดือนนับจากการติดเชื้อ เพื่อตรวจค่าไตเดอรัสสารภูมิต้านทาน SARS-CoV-2

การตรวจทั้งหมดในเมืองเบอร์เกนทำที่คลินิกฉุกเฉินและโรงพยาบาลสองแห่งของเมืองเท่านั้น จึงสามารถสรรหาผู้ป่วยโควิด 19 ที่ให้ความยินยอมทั้งหมดได้ในเมืองเบอร์เกน โดยรวมแล้วมีผู้ป่วยทั้งสิ้น 3,319 รายที่ได้รับการตรวจ RT-PCR ในคลินิกฉุกเฉินของเทศบาลในช่วงเวลาดังกล่าว จากทั้งหมดนี้ มี 228 รายที่ได้ผลตรวจเป็นบวกด้วยวิธี RT-PCR และทุกรายถูกละเว้นเนื่องจากที่อยู่ของพวกเขายกเว้นนอกเมืองเบอร์เกนหรือเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและถูกจัดเป็นกลุ่มที่รักษาในโรงพยาบาล เคสที่น่าสงสัยทั้งหมดซึ่งพบที่คลินิกฉุกเฉินของเทศบาลได้รับการตรวจและวินิจฉัยทางคลินิกโดยเจ้าหน้าที่แพทย์ ผู้ป่วยที่เป็นโรคระดับปานกลางถูกส่งกลับบ้านเพื่อกักตัวที่บ้าน และรายที่ได้รับการพิจารณาว่าอาการร้ายแรงจะถูกส่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่รักษาในโรงพยาบาลส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยพบโรคเมื่อเข้ารับการรักษา มีการเก็บตัวอย่างด้วยวิธีป้ายตัวอย่างหลังโพรงจมูกเพื่อยืนยันผลในห้องทดลอง ผู้ป่วยได้รับการติดต่อทางโทรศัพท์เพื่อแจ้งผลตรวจ RT-PCR ซึ่งดำเนินการที่ห้องทดลองจุลชีววิทยาอ้างอิงภายในโรงพยาบาลตติยภูมิ ผู้ป่วยที่กักตัวที่บ้านและได้รับการยืนยันผลตรวจทั้งหมดได้รับการติดต่อทางโทรศัพท์เพื่อเชิญเข้าร่วมการศึกษา และพบผู้ป่วยเพิ่มเติม 79 รายจากการตรวจสอบการเกิดภูมิของสมาชิกในครัวเรือนของผู้ป่วยที่มีผลตรวจ RT-PCR เป็นบวก เจ้าหน้าที่แพทย์ได้ทำการสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์เพื่อรวบรวมข้อมูลทางคลินิกและทางสถิติประชากร เมื่อครบ 2 เดือน (6-8 สัปดาห์) และ 6 เดือน (± 1 เดือน) ผู้เข้าร่วมเดินทางมายังคลินิกของมหาวิทยาลัยเพื่อติดตามผลร่วมกับเจ้าหน้าที่แพทย์ ซึ่งมีการสัมภาษณ์เกี่ยวกับอาการระยะยาวต่างๆ

ข้อมูลทางคลินิก

ผู้ป่วยที่ให้ความยินยอมทั้งหมดเข้าร่วมการตรวจเพื่อติดตามผลและรับการสัมภาษณ์โดยเจ้าหน้าที่แพทย์ในการเก็บข้อมูลครั้งแรก รวมถึงเมื่อผ่านไป 2 เดือนและ 6 เดือน พวกเขาจะแจ้งข้อมูลทางสถิติประชากร ข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับอาการเมื่อเก็บข้อมูลครั้งแรก และในการติดตามผลเมื่อผ่านไป 6 เดือน และข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยความเสี่ยงที่อาจพบซึ่งรวมถึงโรคร่วมและการใช้ยา อาการที่เฉพาะเจาะจงซึ่งมีการบันทึกไว้ในระหว่างที่ป่วยระยะเฉียบพลันได้แก่ ไข้ ไอ หายใจลำบาก อ่อนล้า ปวดกล้ามเนื้อ และปวดศีรษะ ผู้เข้าร่วมได้รับการสอบถามว่าพวกเขามีโรคร่วมหรือไม่ และหากมี ให้ระบุว่าโรคร่วมใดบ้างจากรายการต่อไปนี้: หอบหืด โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคหัวใจเรื้อรัง โรคตับเรื้อรัง โรคไต โรคระบบประสาทส่วนกลางกล้ามเนื้อ สมองเสื่อม ภูมิคุ้มกันบกพร่องทางพันธุกรรม HIV การปลูกถ่ายอวัยวะและการรักษาด้วยการยับยั้งการเจริญของเซลล์ หรือการกดภูมิคุ้มกันรูปแบบอื่นๆ มีการรวบรวมข้อมูลความรุนแรง

ของอาการป่วยเริ่มแรก ซึ่งได้แก่ ความจำเป็นในการรักษาในโรงพยาบาล อาการในระหว่างการป่วยระยะเฉียบพลัน และความจำเป็นในการช่วยเหลือด้วยเครื่องช่วยหายใจแบบไม่บุกรุกหรือการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจ¹⁷ มีการสืบสวนโรคด้วยวิธีทางรังสีสำหรับผู้ป่วยที่รักษาในโรงพยาบาลเท่านั้น ซึ่งในการติดตามผลเมื่อผ่านไป 6 เดือน ผู้เข้าร่วมทุกคนที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไปจะได้รับเชิญให้ตอบแบบสอบถามเกี่ยวกับอาการอ่อนล้าที่มีการตรวจสอบความถูกต้อง โดยมีคำถามหลัก 11 ข้อตามสเกลความอ่อนล้าของ Chalder^{18,19} การระบุความอ่อนล้าจะใช้คะแนนทริภาครวม 4 คะแนนขึ้นไป การระบุความอ่อนล้าระดับร้ายแรงจะใช้เกณฑ์ความอ่อนล้าพร้อมด้วยคะแนน Chalder รวม 23 คะแนนขึ้นไป

วิธีการในห้องทดลอง

การวิเคราะห์โควิด 19 จะใช้การตรวจตัวอย่างจากการใช้ไม้ป้ายหลังโพรงจมูกด้วยวิธี RT-PCR และหลักฐานผลบวกจากการตรวจสารภูมิต้านทาน SARS-CoV-2 ด้วยวิธีทางซีรัมวิทยา²⁶ ได้มีการเก็บตัวอย่างซีรัมระหว่างการฟื้นตัวเมื่อถึงเวลา 2 เดือนนับจากการติดเชื้อ เพื่อตรวจค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทาน SARS-CoV-2 และเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ -80°C จนกระทั่งได้รับการวิเคราะห์ ตัวอย่างได้รับการกระตุ้นด้วยความร้อนเป็นเวลา 1 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 56°C ก่อนทำการวิเคราะห์ด้วยวิธี ELISA สองขั้นตอนเพื่อตรวจหาสารภูมิต้านทาน IgG ชนิดเจาะจง SARS-CoV-2 (Southern Biotech หมายเลขแค็ตตาล็อก 2040-05) สำหรับส่วนยึดจับตัวรับ (RBD) (เพื่อคัดกรองด้วยการเจือจาง 1:100) และสำหรับโปรตีนหนาม (เพื่อยืนยันด้วยการเจือจางห้าเท่า 1:100) ค่าไตเตอร์สิ้นสุดจะถูกคำนวณโดยเป็นปฏิสัมพันธ์กับการเจือจางซีรัมที่ทำให้ได้ค่าความทึบแสง 3 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเหนือค่าเฉลี่ยของตัวอย่างซีรัมในอดีตจากช่วงก่อนการระบาดใหญ่ ($n = 128$)²⁶ ซีรัมที่มีสารภูมิต้านทานต่อ RBD ได้รับการทดสอบในชุดตรวจภูมิต้านทานกึ่งอัตโนมัติ โดยใช้เชื้อ hCoV-19/Norway/Bergen-01/2020 ซึ่งคัดแยกในท้องถิ่น (รหัสภาคยานุวัติของ GISAID EPI_ISL_541970) ในห้องทดลองที่มีความปลอดภัยทางชีวภาพระดับ 3 และได้รับการรับรองดังที่อธิบายไว้ก่อนหน้านี้²⁷ กล่าวโดยสรุปคือ ซีรัมได้รับการทดสอบซ้ำโดยใช้ค่าการเจือจางเป็นคู่ เริ่มจากการเจือจาง 1:20 และผสมด้วยไวรัส 100 TCID₅₀ ตามด้วยการฟักตัวใน IgG โมโนโคลนของกระต่ายสำหรับ NP ของ SARS-CoV2 (Sino Biological หมายเลขแค็ตตาล็อก 40143-R019-100) และ IgG ของกระต่ายจากแพะไบโอตินิลเลต (H+L) (Southern Biotech หมายเลขแค็ตตาล็อก 4050-08) และ ExtrAvidin-Peroxidase (Sigma-Aldrich หมายเลขแค็ตตาล็อก E2886) ค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานกึ่งอัตโนมัติคือปฏิสัมพันธ์ของค่าการเจือจางซีรัมที่ยับยั้งการติดเชื้อมีไวรัสได้ 50% ผู้ที่เป็นกลุ่มควบคุมทั้งหมดจะได้รับยืนยันผลทางซีรัมวิทยาเป็นลบเมื่อผ่านไป 6 เดือน

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การป้อนข้อมูลใช้แบบฟอร์มรายงานเคสอิเล็กทรอนิกส์ใน REDCap (Research Electronic Data Capture มหาวิทยาลัย Vanderbilt) การวิเคราะห์ทั้งหมดทำให้ R เวอร์ชัน 4.0.3 (www.r-project.org) และสร้างกราฟใน R โดยใช้แพ็คเกจ ggplot และ gridExtra ผู้ป่วยที่ตอบแบบสอบถามได้รับการรวมไว้ในการวิเคราะห์ และนำเสนอผลลัพธ์เป็นเปอร์เซ็นต์พร้อมค่าเฉลี่ยหรือมัธยฐานและค่า CI 95% ในการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว ตัวแปรจัดกลุ่มจะถูกนำไปเปรียบเทียบโดยใช้การทดสอบไคสแควร์และการถดถอยโลจิสติกทวิภาค และนำเสนอโดยใช้ OR ด้วยค่า CI 95% และค่า P

การวิเคราะห์หลายตัวแปรใช้การถดถอยโลจิสติกทวิภาคสำหรับตัวแปรผลลัพธ์ทวิภาค (ตารางเสริม [1](#) และ [2](#)) เราได้ใช้การถดถอยทวิภาคแบบโลจิสติกโดยใช้แพ็คเกจ MASS ใน R เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับตัวแปรผลลัพธ์เชิงเลข (ตาราง [4](#)) กล่าวคือ 'จำนวนอาการ' ซึ่งเข้ารหัสด้วยจำนวนเต็มจาก 0 ถึง 13 ตามอาการที่ระบุในตาราง [2](#) และคะแนนความอ่อนล้าตามสเกลของ Chalder ซึ่งครอบคลุมค่าตั้งแต่ 0 ถึง 33 ในการระบุค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานขณะฟื้นตัวเป็นตัวแปรผลลัพธ์ เราได้แปลงค่าไตเตอร์เป็นสเกลลอการิทึมเพื่อให้ได้การแจกแจงใกล้เคียงแบบปกติแล้วทำการถดถอยแบบเชิงเส้น และรายงานผลลัพธ์เป็นอัตราส่วนค่าเฉลี่ยเรขาคณิตแบบไม่ปรับและปรับแล้ว เพื่อการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวและหลายตัวแปรตามลำดับ (ตาราง [3](#)) ในตาราง [3](#) และ [4](#) เราได้รวมปัจจัยที่เป็นความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นซึ่งทราบโดยไม่ต้องพิสูจน์โดยละเว้นกรณีที่พบได้ยาก และในการวิเคราะห์หลายตัวแปรเราได้รวมปัจจัยเพศและตัวแปรต่างๆ ที่มีระดับความสำคัญ $P < 0.1$ ไว้ในการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว เนื่องจากความสัมพันธ์เชิงเส้นที่ชัดเจนระหว่างค่าไตเตอร์ IgG เจาะจงโปรตีนหนามและสารภูมิต้านทานกึ่งอัตโนมัติ และเนื่องจากสารภูมิต้านทานกึ่งอัตโนมัติเป็นส่วนหนึ่งของ IgG รวม เราจึงละเว้นสารภูมิต้านทานกึ่งอัตโนมัติจากการวิเคราะห์หลายตัวแปร

การวิเคราะห์นี้มุ่งเน้นที่ผลของค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานที่อาจเป็นตัวแปรการเปิดรับของอาการอ่อนล้าและคะแนนของอาการตามลำดับ ในฐานะตัวแปรผลลัพธ์ เราได้ทำการประเมินการรบกวนและการปรับเปลี่ยนของขนาดอิทธิพลเนื่องจากปัจจัยการเปิดรับอื่นทั้งหมดที่มีนัยสำคัญในการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว

ความรุนแรงของอาการป่วยได้รับการจำแนกโดยใช้สเกลเรียงอันดับแปดหมวด ดังที่ได้เผยแพร่ก่อนหน้านี้¹⁷ หมวดต่างๆ มีดังนี้: 1—ไม่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล โดยไม่มีข้อจำกัดในการทำกิจกรรม; 2—ไม่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล โดยมีข้อจำกัดในการทำกิจกรรม ต้องให้ออกซิเจนที่บ้าน หรือทั้งสองอย่าง; 3—รับการรักษาในโรงพยาบาล โดยไม่ต้องให้ออกซิเจนเสริม และไม่ต้องรับการรักษาทางการแพทย์อย่างต่อเนื่องอีก (ใช้ในกรณีที่รักษาในโรงพยาบาลต่อไป เพื่อควบคุมการติดเชื้อหรือด้วยเหตุผลทาง

การแพทย์อื่นๆ); 4—รับการรักษาในโรงพยาบาล โดยไม่ต้องให้ออกซิเจนเสริม แต่ต้องรับการดูแลทางการแพทย์อย่างต่อเนื่อง (เกี่ยวข้องกับโควิด 19 หรืออาการอื่นๆ); 5—รับการรักษาในโรงพยาบาล โดยให้ออกซิเจนเสริม; 6—รับการรักษาในโรงพยาบาล โดยใช้เครื่องช่วยหายใจแบบไม่บุกรุกหรือใช้อุปกรณ์ให้ออกซิเจนอัตราการใช้สูง; 7—รับการรักษาในโรงพยาบาล โดยใช้เครื่องช่วยหายใจแบบบุกรุกหรือเครื่องช่วยพยุงการทำงานของหัวใจและปอด; และ 8—เสียชีวิต

สรุปการรายงานผล

สามารถดูข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับรูปแบบการวิจัยได้ใน [สรุปการรายงานผลที่ Nature](#) ซึ่งลิงก์มายังบทความนี้

การเข้าถึงข้อมูล

การใช้ผู้ป่วยกลุ่มย่อยขนาดเล็กทำให้อาจมีความเสี่ยงจากการระบุข้อมูลที่ละเอียดอ่อนของผู้ป่วยรายบุคคล; จึงไม่มีการให้เข้าถึงข้อมูลอย่างเปิดเผย

การเข้าถึงโค้ด

โค้ด R ที่ใช้ในการสร้างผลลัพธ์ทั้งหมดในเอกสารนี้เปิดให้เข้าถึงได้อย่างเป็นสาธารณะที่ GitHub (<https://github.com/BC19RG/NatureMedicine2021>)