

ฉบับแปลไทย (Thai Translations)

Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: The Hamburg City Health Study COVID programme

<https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehab914/6499078>

การประเมินสมรรถภาพการทำงานของหลายอวัยวะในผู้ป่วยหลังจากติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซึ่งส่วนมากไม่ได้เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล: กรณีของโรคโควิดในโครงการการศึกษาวิจัยสุขภาพของเมืองฮัมบูร์ก

บทคัดย่อ (Abstract)

จุดมุ่งหมาย (Aims)

ผลสืบเนื่องระยะยาวอาจเกิดขึ้นหลังจากมีการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เราได้ทำการประเมินอย่างครอบคลุมสำหรับสมรรถภาพการทำงานของเฉพาะของอวัยวะต่าง ๆ (organ-specific functions) ในผู้ป่วยหลังจากมีการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 จากที่ติดเชื้อเล็กน้อย จนถึงปานกลางเปรียบเทียบกับกลุ่ม controls จากประชากรปกติทั่วไป





วิธีการและผลที่ได้จากการศึกษาวิจัย (Methods and results)

ผู้ป่วยจำนวน 443 คนซึ่งส่วนใหญ่ไม่ได้รับการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลได้รับการตรวจในช่วงภายในระยะเวลาเฉลี่ย (ค่ากลางมัธยฐาน) 9.6 เดือนหลังจากที่มีผลการตรวจไวรัส SARS-CoV-2 เป็นบวกครั้งแรก ผู้ป่วยจำนวนนี้ได้รับการจับคู่ (matched) สำหรับอายุ เพศ และการศึกษาด้วยอาสาสมัครจำนวน 1328 คนในกลุ่ม controls จาก cohort ประชากรชาวเยอรมัน (population-based German cohort) เราได้ประเมินสภาพของปอด หัวใจ หลอดเลือด ไต และระบบประสาท ตลอดจนผลลัพธ์ที่สัมพันธ์กับผู้ป่วย (patient-related outcomes) การตรวจวัดความเปลี่ยนแปลงของปริมาณภายในร่างกาย (body plethysmography) ได้บันทึกว่าปริมาตรความจุปอดสุทธิ (total lung volume) ลดต่ำลงเล็กน้อย (สัมประสิทธิ์การถดถอย [regression coefficient] เท่ากับ -3.24 , ค่า P ที่ปรับแล้ว [adjusted P] = 0.014) และความต้านทานในทางเดินหายใจเฉพาะ (specific airway resistance) เพิ่มขึ้น (สัมประสิทธิ์การถดถอย [regression coefficient] เท่ากับ 8.11 , ค่า P ที่ปรับแล้ว [adjusted P] = 0.001) หลังจากมีการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 การประเมินหัวใจ (cardiac assessment) ได้เปิดเผยให้เห็นถึงระดับความสามารถที่ลดลงเล็กน้อยของการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular) และห้องล่างขวา (right ventricular) (regression coefficient สำหรับการวัดปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจในการบีบตัว 1 ครั้ง (ejection fraction) ของหัวใจห้องล่างซ้ายจากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงผ่านทางผนังหน้าอก (transthoracic echocardiography) เท่ากับ -0.93 , adjusted P = 0.015) และความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นของดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของหัวใจ (factor 1.14 สำหรับ high-sensitivity troponin, 1.41 สำหรับ N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, adjusted $P \leq 0.01$) ในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครในกลุ่ม controls ที่ได้รับการจับคู่ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในส่วนของการตรวจพบจากการตรวจหัวใจด้วยภาพคลื่นสะท้อนแม่เหล็กไฟฟ้า (cardiac magnetic resonance imaging) จากการตรวจอัลตราซาวด์หลอดเลือดดำโคนขาที่ไม่สามารถบีบกดได้ (non-compressible femoral veins) ซึ่งชี้ให้เห็นถึงภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (deep

vein thrombosis) เกิดขึ้นบ่อยมากขึ้นเป็นอย่างมากหลังจากมีการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 (odds ratio 2.68, adjusted $P < 0.001$) อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate) (regression coefficient -2.35 , adjusted $P = 0.019$) มีการลดต่ำลงในผู้ป่วยหลังจากติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ปริมาตรสมองสัมพัทธ์ (relative brain volume) ความชุก (prevalence) ของการเกิดรอยจุดเลือดขนาดเล็กในสมองส่วนหน้า (cerebral microbleeds) และเศษเนื้อเยื่อสมองตายที่ตกค้าง (infarct residuals) มีค่าใกล้เคียงกัน ในขณะที่ความหนาเฉลี่ยของเซรีบรัลคอร์เทกซ์ (mean cortical thickness) เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยหลังติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 สมรรถภาพการทำงานของสมองในการเรียนรู้ (cognitive function) ไม่ได้รับความเสียหายหรือบกพร่อง และในทำนองเดียวกันผลลัพธ์ที่สัมพันธ์กับผู้ป่วย (patient-related outcomes) ไม่มีความแตกต่างกัน

สรุปผล (Conclusion)

ผู้ป่วยที่มีการฟื้นตัวอย่างชัดเจนจากการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เล็กน้อยถึงปานกลางมีสัญญาณหรืออาการแสดงของความผิดปกติของหลายอวัยวะที่ไม่แสดงอาการ (subclinical sign) ที่เกี่ยวข้องกับสมรรถภาพการทำงานของปอด หัวใจ การเกิดลิ่มเลือด และไต แต่ไม่มีสัญญาณหรืออาการแสดงของความเสียหายของสมองส่วนโครงสร้าง (structural brain damage) ความบกพร่องด้านการรับรู้การเข้าใจ (neurocognitive) หรือด้านคุณภาพชีวิต การตรวจคัดกรองโดยเฉพาะอาจจะให้แนวทางในการบริหารจัดการผู้ป่วยต่อไป

	population	443 individuals after SARS-CoV-2 infection <i>(in median 9.6 months after infection, 93% non-hospitalised)</i>	versus	1,328 matched controls from the general population
	aim	Comprehensive multi-organ assessment		
	organ-specific findings	<p><u>After SARS-CoV-2 infection:</u></p> <p>I. Respiratory System: lung volume ↓ airway resistance ↑</p> <p>II. Cardiac System: left ventricular ejection fraction ↓ right ventricular function ↓ high-sensitivity troponin I ↑ NT-proBNP ↑</p> <p>III. Vascular System: signs of prior deep vein thrombosis ↑</p> <p>IV. Renal System: glomerular filtration rate ↓</p>		
	conclusion	Systematic organ screening 6 to 9 months after mild to moderate SARS-CoV-2 infection is recommended.		

คำถามที่สำคัญก็คือว่า การติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เล็กน้อยจนถึงปานกลางในผู้ป่วย ซึ่งส่วนมากไม่ได้รับการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล มีผลกระทบต่อสมรรถภาพการทำงานเฉพาะของอวัยวะต่าง ๆ (organ-specific functions) ในระยะปานกลาง (intermediate term) ได้อย่างไร เมื่อเปรียบเทียบกับในประชากรทั่วไป. ข้อมูลหลัก ๆ ที่เราค้นพบ (key findings) ได้แก่ (i) การติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เล็กน้อยจนถึงปานกลางมีความสัมพันธ์กับการแสดงที่ตามมา (subsequent signs) ของหลายอวัยวะโดยที่ไม่แสดงอาการ (ii) ความสัมพันธ์ที่ว่านั้น ส่วนมากส่งผลกระทบต่อระบบการทำงานของปอด หัวใจ การแข็งตัวของเลือด และไต และ (iii) เราสังเกตไม่พบว่ามีความสัมพันธ์เชิงระบบ (systematic associations) กับความเสียหายของสมองส่วนโครงสร้าง (structural brain damage) การรับรู้การเข้าใจ (neurocognition) หรือคุณภาพชีวิต. ข้อสรุปประเด็นสำคัญ (take-home message) ก็คือ ควรมีการตรวจคัดกรองอย่างเป็นระบบของสมรรถภาพการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ (multi-organ function) หลังจากมีการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 แม้แต่เล็กน้อยจนถึงปานกลาง เพื่อที่จะแยกแยะระบุตัวผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงและดำเนินการบำบัดรักษาเชิงป้องกันที่เหมาะสม.

บทนำ (Introduction)

จนถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2564 การแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 (โควิด 19) ส่งผลให้มีผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์กลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (SARS-CoV-2) ที่ได้รับการยืนยันทั่วโลกจำนวนมากกว่า 260 ล้านคน [1](#) ในยุโรป 3.6% ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อจำเป็นต้องเข้ารับการรักษานในแผนกดูแลผู้ป่วยหนัก (intensive care unit) และ 90% มีการฟื้นตัวในสถานพยาบาลเคลื่อนที่ (ambulatory setting) [2,3](#)

โควิด 19 ที่มีอาการรุนแรงอาจจะส่งผลกระทบต่อระบบอวัยวะต่าง ๆ ในระหว่างระยะเฉียบพลันของโรค มีการอธิบายลักษณะของความบกพร่องเสียหายของสมรรถภาพการทำงานของปอด หัวใจ และไต ตลอดจนภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) ในผู้ป่วยหนักรุนแรงและผู้ป่วยที่เสียชีวิต [4-6](#) นอกจากนี้ก็ยังมีรายงานภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่ร้ายแรงเกี่ยวกับระบบประสาท รวมทั้งเหตุการณ์ภาวะสมองขาดเลือดหรือมีเลือดออกในสมอง (cerebrovascular events) กลุ่มอาการความผิดปกติต่าง ๆ ทางสมอง (encephalopathy) และโรคใช้สมองอักเสบ (encephalitis) [7](#)

ในขณะที่รายงานเดี่ยว ๆ (single reports) อธิบายลักษณะของอาการเรื้อรัง (persisting symptoms) ของการทำงานที่ผิดปกติ (dysfunction) ของปอด ไต หัวใจ หรือหลอดเลือด รวมทั้งอาการเหนื่อยล้าอ่อนแรง หรือหุดหู่หึ่งหึ่ง ซึ่งส่วนใหญ่ได้มาจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล [8](#) แต่การศึกษาวิจัยอย่างเป็นระบบโดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวกับความเปลี่ยนแปลงที่ไม่มีอาการ (subclinical changes) ของโครงสร้างและสมรรถภาพการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ มีความน่าสนใจเป็นพิเศษในบริบทของการแพร่ระบาดในขณะนี้

ด้วยการศึกษาวิจัยนี้เรามีจุดมุ่งหมายในการค้นหาผลกระทบในระยะกลาง (intermediate-term impact) ของการติดเชื้อโควิด 19 เล็กน้อยจนถึงปานกลางต่อสมรรถภาพการทำงานเฉพาะของอวัยวะ (organ-specific function) อย่างครอบคลุมรอบด้าน การดำเนินของโรคโควิด 19 ได้รับการจัดแบ่งเป็นเล็กน้อยจนถึงปานกลางเมื่อไม่จำเป็นต้องบำบัดรักษาในแผนกดูแลผู้ป่วยหนัก (intensive care unit) เราประเมินสมรรถภาพการทำงานของหลายอวัยวะ (multi-organ function) โดยวิธี deep phenotyping ในผู้ป่วยประมาณ 9 เดือนหลังจากฟื้นตัวจากโควิด 19 ในการเปรียบเทียบ

โดยตรงกับอาสาสมัครจากกลุ่มอาสาสมัครในโครงการการศึกษาชนิดอิงประชากร (population-based cohort study) ซึ่งได้รับการจับคู่กันทั้งในด้านของอายุ เพศ และระดับการศึกษา

วิธีการ (Methods)

รูปแบบการศึกษาวิจัย (Study design)

เรารายงานการศึกษาวิจัยที่จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional study) เพื่อเปรียบเทียบสมรรถภาพการทำงานและโครงสร้างของอวัยวะ ซึ่งได้รับการประเมินในกลุ่มอาสาสมัครที่มีการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เล็กน้อยจนถึงปานกลางมาก่อนหน้า กับกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับการจับคู่จากโครงการการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าซึ่งอิงประชากร (prospective, population-based cohort study) ซึ่งดำเนินการต่อเนื่องอยู่

ประชากรในการศึกษาวิจัย (Study population)

กลุ่มอาสาสมัครหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ประกอบด้วยอาสาสมัครที่อาศัยใช้ชีวิตอยู่ในพื้นที่ที่ปริมาตรของเมืองฮัมบูร์กในสหพันธ์รัฐเยอรมนี ที่มีผลการตรวจหาเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เป็นบวก ซึ่งยืนยันด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) จากห้องปฏิบัติการในช่วงระหว่างวันที่ 1 มีนาคม ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 อย่างน้อย 4 เดือนก่อนหน้าการลงทะเบียนรับสมัครสำหรับการศึกษาวิจัย เพื่อให้สอดคล้องกับโครงสร้างอายุ (age structure) ของโครงการการศึกษาวิจัยสุขภาพเมืองฮัมบูร์ก (Hamburg City Health Study [HCHS]) ซึ่งอิงประชากร (population-based) ซึ่งทำหน้าที่เป็นกลุ่ม control อาสาสมัครผู้เข้าร่วมจะต้องมีอายุอยู่ในช่วง 45 – 74 ปี ในขณะที่รับสมัคร⁹

อาสาสมัครผู้เข้าร่วมที่เป็นผู้ป่วยหลังจากติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่มีสิทธิ์จะได้รับเลือกเข้าร่วมโครงการได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วม หลังจากที่ได้รับการระบุตัวอัตโนมัติ (automatically identified) ผ่านระบบข้อมูลทางคลินิก (clinical information system) ของศูนย์การแพทย์มหาวิทยาลัยฮัมบูร์ก – เอฟเพนดอร์ฟ (University Medical Center Hamburg-Eppendorf [UKE]) ซึ่งดำเนินการตรวจวินิจฉัยเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 สำหรับบริการด้านสาธารณสุข นอกจากนี้ผู้อาศัยในพื้นที่ปริมาตรที่มีสิทธิ์ก็ได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมโดยการประกาศจากทางการ ในระหว่างการลงทะเบียนรับสมัครอาสาสมัครผู้เข้าร่วมทุกคนได้ให้ความยินยอมโดยมีการบอกกล่าวล่วงหน้าเป็นลายลักษณ์อักษร คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยท้องถิ่น (State of Hamburg Chamber of Medical Practitioners, PV5131) ไม่ได้มีการคัดค้านต่อการรับสมัครผู้ป่วยหลังติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 และต่อโครงการวิจัยในฐานะที่เป็นส่วนขยายของโครงการการศึกษาวิจัยสุขภาพเมืองฮัมบูร์ก (Hamburg City Health Study [HCHS]) และโครงการการศึกษาวิจัยนี้ได้มีการดำเนินการตามปณิธานเฮลซิงกิ การจำแนกประเภทของความรุนแรงของโรคอ้างอิงตามความรุนแรงของอาการระหว่างการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่ผู้ป่วยรายงานด้วยตัวเองซึ่ง

ได้รับการบันทึกย้อนหลัง และจำแนกออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ไม่มีอาการ กลุ่มที่มีอาการเล็กน้อย กลุ่มที่มีอาการปานกลาง โดยที่ไม่ต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และกลุ่มที่มีอาการปานกลางโดยที่จำเป็นต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล

กลุ่ม **controls** ที่จับคู่กันได้รับการคัดเลือกจากโครงการการศึกษาวิจัยสุขภาพเมืองฮัมบูร์ก (Hamburg City Health Study [HCHS]) (ClinicalTrials.gov identifier NCT03934957) ซึ่งเป็นโครงการการศึกษาชนิดอิงประชากร (population-based cohort study) โครงการใหญ่ชนิดที่เก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective) ซึ่งดำเนินการต่อเนื่องอยู่ที่ศูนย์การแพทย์มหาวิทยาลัยฮัมบูร์ก – เอฟเพนดอร์ฟ (University Medical Center Hamburg-Eppendorf [UKE]) ประเทศสหพันธ์เยอรมนีมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 เพื่อให้ได้มาซึ่งองค์ความรู้เกี่ยวกับโรคเรื้อรังหลัก ๆ [9](#) จนถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2564 มีการเก็บข้อมูลมาแล้วจากอาสาสมัครจำนวนประมาณ 15000 คน

อาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการการศึกษาวิจัยสุขภาพเมืองฮัมบูร์ก (Hamburg City Health Study) มีสิทธิ์เหมาะสมในการเป็นกลุ่ม **controls** ในโครงการนี้ก็ต่อเมื่อได้รับการลงทะเบียนก่อนหน้าที่จะมีความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 และในระหว่างช่วงฤดูกาลเดียวกันกับผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ช่วงระยะเวลาในการรับเข้าโครงการ (inclusion periods) คือระหว่างเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2559 ถึงเมษายน พ.ศ. 2562

ผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษาวิจัยและการเก็บข้อมูล (Outcomes and data collection)

ทั้งผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 และกลุ่ม **controls** ที่จับคู่กันได้รับการประเมิน 7h มาตรฐานอย่างเดียวกันที่ศูนย์วิจัยทางระบาดวิทยาของแผนกวิจัยสุขภาพประชากรแห่งศูนย์การแพทย์มหาวิทยาลัยฮัมบูร์ก – เอฟเพนดอร์ฟ (Epidemiological Study Center of the Population Health Research Department of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf [UKE]) ซึ่งได้รับการอธิบายในที่อื่น [9](#)

การหาฟีโนไทป์ของปอด (Pulmonary phenotyping)

สมรรถภาพการทำงานของปอดได้รับการประเมินโดยเจ้าหน้าที่เทคนิคที่ได้รับการฝึกอบรม ซึ่งทำการวัดโดยวิธี **body plethysmography** รวมทั้งวิธี **forced spirometry** (MasterScreen with SentrySuite, Vyaire Medical GmbH, Hoechberg, Germany) ตามแนวทางปฏิบัติสากล [10,11](#) ขั้นตอนวิธีการทดสอบด้วยเทคนิค **forced spirometry** ได้รับการดำเนินการ เพื่อให้ได้ค่าปริมาตรของอากาศที่เป่าออกอย่างรวดเร็ว แรงใน 1 วินาที (FEV_1) และปริมาตรของอากาศที่เป่าออกอย่างรวดเร็ว แรง จนหมดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่ (FVC) ขั้นตอนวิธีการทดสอบความต้านทานในการหายใจ (**resistance manoeuvres**) มีการดำเนินการ 5 ครั้งเป็นอย่างน้อย ขั้นตอนวิธีการทดสอบอื่น ๆ ที่เหลือทั้งหมดได้รับการดำเนินการ 3 ครั้งเป็นอย่างน้อย เทคนิค **body plethysmography** ได้รับการดำเนินการเพื่อให้ได้ค่าความต้านทานในทางเดินหายใจจำเพาะ (sRaw) และปริมาตรความจุของปอด (static lung volumes)

ปริมาตรความจุปอด (lung volumes) ได้จากปริมาตรของอากาศที่ยังคงเหลืออยู่ในปอดหลังจากหายใจออกตามปกติหรือความจุปอดตกค้าง (FRC) ซึ่งวัดในระหว่างการหายใจเบา ๆ กับตัวปิด (against a shutter) รวมทั้งปริมาตรสำรองการหายใจออก (expiratory reserve volume) และปริมาตรของอากาศที่เป่าออกมาได้มากที่สุดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่ (VC) ปริมาตรของอากาศที่ยังคงเหลืออยู่แม้จะหายใจออกหมดเต็มที่แล้วหรือปริมาตรตกค้าง (residual volume) คำนวณโดยการลบด้วยปริมาตรสำรองการหายใจออก (expiratory reserve volume) ออกจากปริมาตรของอากาศที่ยังคงเหลืออยู่ในปอดหลังจากหายใจออกตามปกติหรือความจุปอดตกค้าง (FRC) และปริมาตรของอากาศทั้งหมดในปอดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่ (TLC) คำนวณโดยการบวกปริมาตรของอากาศที่ยังคงเหลืออยู่แม้จะหายใจออกหมดเต็มที่แล้วหรือปริมาตรตกค้าง (residual volume) เข้ากับปริมาตรของอากาศที่เป่าออกมาได้มากที่สุดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่ (VC) สำหรับการควบคุมคุณภาพ (quality control) มีการดำเนินการด้านการประกันคุณภาพ (quality assurance) ในหลายมิติ รวมทั้งการสอบเทียบ (calibration) เครื่องมือวัดต่าง ๆ เป็นปกติ มีการฝึกอบรมบุคลากร เจ้าหน้าที่เทคนิคและรับรองคุณภาพเป็นประจำปกติ และการผสมผสานระหว่างการประมวลผลข้อมูลซึ่งอิงอัลกอริทึม (algorithm-based data processing) กับการควบคุม (visual control) โดยผู้ตรวจสอบที่ได้รับการฝึกอบรม เราใช้ปริมาตรของอากาศที่เป่าออกอย่างรวดเร็ว แรงใน 1 วินาที (FEV₁) อัตราส่วนระหว่างปริมาตรของอากาศที่เป่าออกอย่างรวดเร็ว แรงใน 1 วินาที (FEV₁) กับปริมาตรของอากาศที่เป่าออกอย่างรวดเร็ว แรง จนหมดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่ (FVC) และความต้านทานในทางเดินหายใจจำเพาะ (sRaw) ในการประเมินสมรรถภาพการทำงานของทางเดินหายใจ (airway function) และใช้ปริมาตรของอากาศที่เป่าออกอย่างรวดเร็ว แรง จนหมดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่ (FVC) ปริมาตรของอากาศที่เป่าออกมาได้มากที่สุดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่ (VC) ปริมาตรของอากาศทั้งหมดในปอดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่ (TLC) และปริมาตรของอากาศที่ยังคงเหลืออยู่ในปอดหลังจากหายใจออกตามปกติหรือความจุปอดตกค้าง (FRC) สำหรับการประเมินปริมาตรความจุปอดชนิดต่าง ๆ

การหาฟีโนไทป์ของหัวใจ (Cardiac phenotyping)

การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงผ่านทางผนังหน้าอก (transthoracic echocardiography) ได้รับการดำเนินการและวิเคราะห์โดยแพทย์หัวใจและเจ้าหน้าที่เทคนิคการตรวจอัลตราซาวด์ (Siemens Acuson SC2000 Prime, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) รายละเอียดทางเทคนิคเกี่ยวกับการเก็บข้อมูลการตรวจหัวใจด้วยเครื่องสะท้อนเสียงความถี่สูงและการประกันคุณภาพได้อธิบายไว้ในที่อื่น [12](#) การวัดปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular) ในการบีบตัว 1 ครั้งได้รับการประเมินโดยใช้วิธี **dicks summation** ใน loops ชนิด 2 มิติ และ 3 มิติ **Mitral inflow pattern** ได้รับการประเมินด้วย **apical four-chamber view** โดยการวาง sample volume ของ pulsed-wave (PW) Doppler ระหว่าง mitral leaflet tips ความเร็ว pulsed-wave tissue Doppler imaging (TDI) *e'* velocity ได้รับการตรวจวัดใน apical four-chamber view นั้นโดยการวาง sample volume ที่บริเวณด้านข้างและฐานผนังกันของ mitral annulus เพื่อที่จะประเมินการคลายตัว (diastolic function) ของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular)

E/e' ได้รับการคำนวณเป็นอัตราส่วนเฉลี่ย (mean ratio) ของ E-wave velocity ซึ่งหารด้วย e' lateral และ septal velocity ส่วน longitudinal function ของหัวใจห้องล่างขวา (right ventricular) ได้รับการวัดหาปริมาณโดย systolic excursion ของ tricuspid annulus และการวัดการทำงานในการบีบตัวของหัวใจห้องล่างขวา (tricuspid annular plane systolic excursion หรือ TAPSE) ได้จากการทำ M-mode echocardiography ใน apical four-chamber view ซึ่งสะท้อนให้เห็นถึงปริมาณของเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจในการบีบตัว 1 ครั้ง (ejection fraction) ของหัวใจห้องล่างขวา (right ventricular) ความเร็วสูงสุดของการไหลเวียนของเลือดจากการรั่วของลิ้นหัวใจไตรคัสปิด (peak tricuspid regurgitation velocity) ซึ่งแสดงถึงการเพิ่มความดันของหัวใจห้องล่างขวา (right ventricular) ได้รับการวัดใน apical four-chamber view โดย continuous-wave Doppler

การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular magnetic resonance imaging) ได้รับการดำเนินการด้วยเครื่อง 3 T scanner (MAGNETOM™ Skyra, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) โปรโตคอลนี้รวมเอา steady-state free-precession cine series ที่ได้รับการกระตุ้นจากการตรวจ electrocardiogram (ECG) มาตรฐานใน short axis สำหรับ biventricular estimation ของปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจในการบีบตัว 1 ครั้ง (ejection fraction) ซึ่งใช้ซอฟต์แวร์ที่มีจำหน่ายทั่วไปคือ 'CVi42' (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Canada) เส้นแบ่งเขตแดน Endo- และ epicardial borders ระหว่างหัวใจห้องล่างซ้ายกับห้องล่างขวาได้รับการกำหนดด้วยตัวเอง (manually delineated) บน short-axis cine images ตามที่ได้รับการแนะนำ [13,14](#) การทำ pre-contrast (native) T1 mapping ได้รับการดำเนินการโดยใช้ Look-Locker inversion recovery (MOLLI) sequence ซึ่งมีจำหน่ายทั่วไปที่ได้รับการดัดแปลง ตามด้วยการทำ 5b(3b)3b scheme, T2 mapping โดยใช้ T2-prepared single-shot fast low-angle shot (FLASH) sequence กล้ามเนื้อหัวใจ (myocardium) ได้รับการแบ่งอัตราส่วนออกเป็น 16 ส่วนตาม American Heart Association (AHA) segment model และ mid-anteroseptal myocardial AHA segment VIII ซึ่งให้การวัดที่แข็งแกร่งมากที่สุดสำหรับ myocardial T1 และ T2 และถูกใช้เป็นส่วนใหญ่ในการประเมิน diffuse myocardial tissue alterations ในงานด้านคลินิกได้รับการคัดเลือกสำหรับการวิเคราะห์ [15](#) Late gadolinium enhancement (LGE) imaging ได้รับการดำเนินการ (phase-sensitive inversion recovery, PSIR) ใน short-axis orientation ซึ่งครอบคลุมหัวใจทั้งหมดและใน two-, three-, และ four-chamber views Late gadolinium enhancement ได้รับการประเมินเชิงคุณภาพ [14](#)

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram) ในระหว่างการพักอยู่เฉย ๆ (at rest) ได้รับการบันทึกด้วยเครื่อง standard digital 12-lead ECG (Schiller, Baar, Switzerland) และมี 2 min rhythm strip

การหาฟีโนไทป์ของหลอดเลือด (vascular phenotyping)

อาสาสมัครผู้เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยได้รับการตรวจด้วยวิธีการตรวจอัลตราซาวด์โดยการกดหัวตรวจบนหลอดเลือดดำตามขวาง (compression ultrasound) ของหลอดเลือดดำบริเวณข้อพับสะโพก (common femoral vein) ด้านซ้ายและขวา โดยใช้เครื่อง Siemens SC2000 ที่มี 7.5 MHz linear probe (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) เจ้าหน้าที่ช่างเทคนิคซึ่งได้รับการฝึกอบรมทำการตรวจอัลตราซาวด์โดยปฏิบัติตามโปรโตคอลมาตรฐาน และการประกันคุณภาพเป็นปกติสำหรับข้อมูลการศึกษาวิจัยได้รับการดำเนินการโดยผ่านทางระเบียบวิธีการทางสถิติ ตลอดจนการควบคุมแบบสุ่มและอิงความเสี่ยง (risk-based controls) โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางมีการจับภาพชนิด static grey-scale image (brightness mode) ของหลอดเลือดดำบริเวณข้อพับสะโพก (common femoral vein) ในระดับของ saphenofemoral junction ทั้งที่มีและไม่มีการบีบกดจากภายนอก (external mechanical compression)

แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านหลอดเลือดตรวจสอภาพ (image) จากอาสาสมัครผู้เข้าร่วมทุกคน ซึ่งเป็นผู้ป่วยหลังจากติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ($n = 443$) และจากกลุ่มตัวอย่างจากการสุ่มที่ได้รับการจับคู่เป็นกลุ่ม controls ($n = 400$) ถ้าหากว่าหลอดเลือดดำบริเวณข้อพับสะโพก (common femoral vein) ไม่สามารถบีบกดได้อย่างเต็มที่ ภาพที่ตรงกัน (corresponding image) นั้นก็ได้รับการตรวจสอบอย่างอิสระโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านหลอดเลือดคนที่ 2 เฉพาะในกรณีที่มีความเห็นพ้องต้องกันระหว่างผู้ตรวจสอบทั้ง 2 ท่านแล้วเท่านั้นที่เส้นเลือดดำเหล่านั้นจะได้รับการประกาศว่าไม่สามารถบีบกดได้ (non-compressible)

ภาวะหลอดเลือดแดงแคโรติดแข็ง (carotid atherosclerosis) และความเร็วของการไหล (flow velocities) ได้รับการประเมินโดยการตรวจอัลตราซาวด์โดยใช้เครื่อง Siemens SC2000[®] ซึ่งมีหัวตรวจชนิด 7.5 MHz linear array transducer การวัดค่าตัวแปรในการตรวจอัลตราซาวด์ได้รับการดำเนินการตามที่ได้รายงานไปแล้วก่อนหน้านี้ [16](#) กล่าวโดยย่อ ๆ คือ ความหนาตัวของผนังชั้นในและชั้นกลางของเส้นเลือดแดงแคโรติด (carotid intima-media thickness หรือ CIMT) ได้รับการตรวจวัด 3 ครั้งใน B-mode ใน longitudinal view ของหลอดเลือดแดงหลักที่ส่งเลือดไปเลี้ยงส่วนคอและศีรษะ (CCA) ด้านซ้ายและขวาที่อยู่ใกล้กับ carotid bulb มากกว่า 1 เซนติเมตร และค่าเฉลี่ยได้รับการคำนวณ การมีอยู่ของพลาaque ที่เกาะผนังหลอดเลือดแดง (atherosclerotic plaques) ได้รับการบันทึกไว้ ความเร็วสูงสุดของการไหลเวียนของเลือดในช่วงที่หัวใจบีบตัว (peak systolic flow velocity หรือ PSV) ของหลอดเลือดแดงหลักที่ส่งเลือดไปเลี้ยงส่วนคอและศีรษะ (CCA) และหลอดเลือดแดงหลักที่ลำเลียงเลือดไปเลี้ยงสมอง (ICA) ได้รับการวัดโดย PW Doppler

การหาฟีโนไทป์ของการสร้างภาพประสาทหรือถ่ายภาพสมอง (Neuroimaging phenotyping)

ภาพ (images) ได้จากการใช้เครื่อง 3 T scanner (MAGNETOM™Skyra, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) สำหรับภาพ 3D T1-weighted anatomical images เทคนิค rapid acquisition gradient-echo sequence (MPRAGE) ถูกใช้โดยที่มี sequence parameters ดังต่อไปนี้คือ: repetition time (TR) = 2500 ms, echo time (TE) = 2.12 ms, 256 axial slices, slice thickness (ST) = 0.94 mm, และ in-plane resolution (IPR) = $0.83 \times 0.83 \text{ mm}^2$ ภาพ T2-weighted fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 3 มิติได้จากการใช้ sequence parameters ดังต่อไปนี้คือ: TR = 4700 ms, TE = 392 ms, 192 axial slices, ST = 0.9 mm, and IPR = $0.75 \times 0.75 \text{ mm}$. เทคนิคการตรวจหลอดเลือดในสมองด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กแบบ time of flight (TOF) magnetic resonance angiography ทำโดยใช้ TR = 25 ms, TE = 3.6 ms, 64 axial slices, ST = 0.5 mm, IPR = $0.7 \times 0.7 \text{ mm}$, GRAPPA 2, flip angle (FA) = 25° , และ band ที่มี 133 Hz/Px positioned transversal อยู่เหนือ circle of Willis

ความหนาของเซรีบรัลคอร์เทกซ์ (cortical thickness) ปริมาตรสมอง (brain volume) และปริมาตรภายในกะโหลกศีรษะ (intracranial volumes) ได้รับการวัดหาปริมาณโดยอิงตามข้อมูลจากการทำ T1-weighted imaging โดยการใช้ FreeSurfer processing pipeline มาตรฐาน (version 6.0.1) [17](#) ความหนาของเซรีบรัลคอร์เทกซ์ (cortical thickness) ได้รับการเฉลี่ยเหนือสมองทั้งสองซีกโดยใช้ standard outputs ของ FreeSurfer pipeline ตามที่ได้อธิบายมาก่อนหน้านี้ [18](#) ปริมาตรสมองสัมพัทธ์ (relative brain volume) ได้รับการคำนวณโดยการ normalizing ปริมาตรของสมอง (brain volume) สำหรับปริมาตรภายในกะโหลกศีรษะที่ได้รับการประมาณ (estimated intracranial volume) เพื่อคิดเป็นสัดส่วนความแตกต่าง (variation) ของขนาดศีรษะ [19](#)

ตัวแปรทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory parameters)

ตัวแปรทางห้องปฏิบัติการตามปกติ เช่น leucocytes, creatinine, sodium, potassium, glucose, glycated haemoglobin, และ high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) ได้รับการตรวจวัดโดยทันทีในตัวอย่างสด (fresh samples) อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate หรือ GFR) ได้รับการคำนวณโดยใช้สูตร Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula สำหรับค่า creatinine [20](#)

ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (biomarkers) ต่อไปนี้ได้รับการทดสอบโดยมีการปกปิด (blinded) โดยใช้ตัวอย่างเซรัมที่ได้รับการเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ -80°C ในธนาคารทรัพยากรชีวภาพที่ได้รับการจัดสรรไว้เป็นการเฉพาะ : (i) cardiac troponin I วัดโดยใช้การทดสอบ cardiac troponin I ความไวสูง (ARCHITECT High Sensitive STAT Troponin I, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) ซึ่งมีขีดจำกัดในการตรวจหาอยู่ที่ 1.9 ng/L ; [21](#) (ii) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) วัดโดยใช้ immunoassay (Alere NT-proBNP for ARCHITECT, Abbott Diagnostics) ซึ่งมีช่วงการวัด (measurement ranges) ระหว่าง 8.2 ถึง $35\,000\text{ ng/L}$; และ (iii) cystatin C วัดโดยใช้ Abbott Cystatin C ARCHITECT c8000 assay ซึ่งมีช่วงการวัด (measurement ranges) ระหว่าง 0.05 ถึง 8.33 mg/L และขีดจำกัดในการตรวจหาอยู่ที่ 0.05 mg/L ตัวแปรต่างๆ ในการแข็งตัวของเลือด รวมทั้ง D-dimers, fibrinogen, prothrombin time ตามวิธีการของ Quick ตลอดจน activated partial thromboplastin time ได้รับการวัดในตัวอย่างพลาสมาที่ใส่ sodium citrate ซึ่งเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ -80°C ด้วยเครื่อง Atellica COAG 360 System analyzer (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) โดยมีการปกปิด (blinded)

Serology ของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2

สำหรับการตรวจหาการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่มีมาก่อน และการตรวจทาง serology เชิงคุณภาพซึ่งมุ่งเป้าไปที่ nucleocapsid protein ของไวรัส เราใช้การตรวจชนิด Elecsys[®] Anti-SARS-CoV2 (Roche, Mannheim, Germany; analyzer: cobas e411) ในการตรวจวิเคราะห์ปฏิกิริยาการตอบสนองของแอนติบอดีชนิดลบด่างฤทธิ์ (neutralizing antibody) เราใช้การตรวจเชิงปริมาณ Liason[®] SARS-CoV-2 S1/S2 IgG (Diasorin, Saluggia, Italy; analyzer: Liaison XL) หรือการตรวจเชิงปริมาณ Elecsys[®] Anti-SARS-CoV-2 S (Roche; analyzer: cobas e411) ค่าเชิงปริมาณ (quantitative values) ได้รับการ normalized กับมาตรฐานแรกของการรณรงค์การอนามัยโลกสำหรับแอนติบอดีที่ต่อต้านหนามของไวรัส (NIBSC code: 20/136; version 2.0, ณ. วันที่ 17 ธันวาคม พ.ศ. 2563) และแสดงเป็นหน่วย binding antibody unit (BAU)/mL [conversion factor 4.961 (Diasorin) และ 0.9750 (Roche)] การตรวจทาง serology ทั้งหมดดำเนินการตามคำแนะนำของบริษัทผู้ผลิตในห้องปฏิบัติการที่ได้รับการรับรอง (ศูนย์การแพทย์มหาวิทยาลัยฮัมบูร์ก – เอฟเพนดอร์ฟ (University Medical Center Hamburg-Eppendorf [UKE])

การประเมินสมรรถภาพการทำงานของสมองในการเรียนรู้ (Cognitive function assessment)

เราใช้แบบทดสอบสถานะสมองเบื้องต้น (Mini-Mental State Examination หรือ MMSE) เป็นเครื่องมือในการตรวจคัดกรองภาวะบกพร่องทางสมอง (cognitive impairment) และภาวะสมองเสื่อม (dementia)

ผลลัพธ์ที่สัมพันธ์กับผู้ป่วย (patient-related outcomes) และการประเมินคุณภาพชีวิต (quality-of-life assessment)

การประเมินภาวะซึมเศร้า (แบบสอบถามสุขภาพผู้ป่วย PHQ-9, แบบสอบถามสุขภาพผู้ป่วย PHQ-15) การประเมินภาวะวิตกกังวลทั่วไป (GAD-7) การประเมินคุณภาพชีวิตโดยครอบคลุมมิติ 5 ด้าน (EQ-5D) ตลอดจนเครื่องมือที่ใช้วัดคุณภาพชีวิตในแง่สรรพประโยชน์ทางตรงแบบให้คะแนน (EQ-5D VAS) ได้รับการประเมินเป็น central parameters ของผลลัพธ์ที่ได้ที่ผู้ป่วยรายงานเอง (PRO) [9](#)

ผลลัพธ์ที่ได้หลัก ๆ (Main outcomes)

ผลลัพธ์ที่ได้หลัก ๆ ต่อระบบของอวัยวะ 1 ระบบได้รับการอธิบายและกำหนดไว้ก่อน (pre-defined) ในระหว่างผู้เชี่ยวชาญในกระบวนการ focus group เพื่อตรวจสอบสมมติฐานที่ตั้งเอาไว้ก่อนหน้านี้ ([ตารางที่ 1](#))

ตารางที่ 1

ผลลัพธ์ที่ได้หลัก ๆ ต่อระบบของอวัยวะ 1 ระบบ

ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)
ระบบการหายใจ (respiratory system)	
ปริมาตรความจุปอด (lung volume)	ปริมาตรของอากาศทั้งหมดในปอดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่ (TLC) ในการตรวจวัดความเปลี่ยนแปลงของปริมาณภายในร่างกาย (body plethysmography), % ของค่าที่ได้รับการพยากรณ์ (predicted value)
สมรรถภาพการทำงานของทางเดินหายใจ (Airway function)	ค่าความต้านทานในทางเดินหายใจเฉพาะ (sRaw) ในการตรวจวัดความเปลี่ยนแปลงของปริมาณภายในร่างกาย (body plethysmography), % ของค่าที่ได้รับการพยากรณ์ (predicted value)
ระบบหัวใจ (cardiac system)	
สมรรถภาพการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (LV function)	สัดส่วนของเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจในการบีบตัวของหัวใจ 1 ครั้งโดยเทียบกับปริมาณเลือดที่มีอยู่ (LVEF) จากการตรวจหัวใจด้วยเครื่องสะท้อนเสียงความถี่สูงผ่านทางผนังหน้าอก (TTE), %
สมรรถภาพการทำงานของหัวใจห้องล่างขวา (RV function)	การวัดการทำงานในการบีบตัวของหัวใจห้องล่างขวา (TAPSE) จากการตรวจหัวใจด้วยเครื่องสะท้อนเสียงความถี่สูงผ่านทางผนังหน้าอก (TTE), mm
การเกิดผังผืดชนิด Focal myocardial fibrosis	มี late gadolinium enhancement จากการตรวจ MRI ของหัวใจและหลอดเลือด

ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)
ความเสียหายของกล้ามเนื้อหัวใจ (Myocardial damage)	High-sensitivity cardiac troponin I, ng/L
ภาวะความเครียดของระบบไหลเวียนโลหิต (Haemodynamic stress)	NT-proBNP, ng/L
ระบบหลอดเลือด (Vascular system)	
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำลึก (Deep vein thrombosis)	มีหลอดเลือดดำบริเวณข้อพับสะโพก (common femoral vein) ที่ไม่สามารถบีบกดได้อย่างน้อย 1 จุดในการตรวจอัลตราซาวด์เส้นเลือดดำ
ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerosis)	มีพลาแก (plaques) เกาะในหลอดเลือดแดงแคโรติดในการตรวจอัลตราซาวด์หลอดเลือดแดงแคโรติด
ระบบไต (Renal system)	
สมรรถภาพการทำงานของไต (renal function)	อัตราการกรองของไต (GFR), mL/min/1.73 m ²
	Potassium, mmol/L
ระบบเมตาบอลิซึมและการอักเสบ (Metabolic and inflammatory system)	
เมตาบอลิซึม (metabolics)	Glycated haemoglobin, %

ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)
การอักเสบ (inflammation)	High-sensitivity CRP, mg/L
ระบบประสาทหรือสมอง (Neurological system)	
ความเสียหายของหลอดเลือดสมอง (vascular brain damage)	มีรอยจุดเลือดขนาดเล็กในสมองส่วนหน้า (cerebral microbleeds) ในการตรวจ MRI สมอง
	มีเศษเนื้อเยื่อสมองตายที่ตกค้าง (infarct residuals) ในการตรวจ MRI สมอง
โรคสมองฝ่อ (Brain atrophy)	ปริมาตรสมองสัมพัทธ์ (relative brain volume), %
	ความหนาของเยื่อหุ้มสมอง (cortical thickness), mm
การรับรู้การเข้าใจ (neurocognition)	
การตรวจคัดกรองสำหรับภาวะบกพร่องทางสมอง (cognitive impairment)	การตรวจเบื้องต้นสำหรับภาวะสมองเสื่อม (Mini-Mental State Examination)
ผลลัพธ์ที่ได้ทางจิตสังคม (psychosocial outcomes)	
ความรุนแรงของอาการหดหู่ ซึมเศร้า (severity of depression)	PHQ-9
ภาวะวิตกกังวลทั่วไป (generalized anxiety)	GAD-7

ผลลัพธ์ที่ได้หลัก ๆ คัดเลือกโดยความเกี่ยวข้องทางคลินิก (clinical relevance).

CMR = cardiac magnetic resonance (การตรวจหัวใจด้วยภาพคลื่นสะท้อนแม่เหล็กไฟฟ้า); CRP = C-reactive protein; GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Assessment (การประเมินภาวะวิตกกังวลทั่วไป); GFR = glomerular filtration rate (อัตราการกรองของไต); LV = left ventricular (หัวใจห้องล่างซ้าย); LVEF = left ventricular ejection fraction (สัดส่วนของเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจในการบีบตัวของหัวใจ 1 ครั้งโดยเทียบกับปริมาณเลือดที่มีอยู่); MRI = magnetic resonance imaging (การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า); PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9 (แบบสอบถามสุขภาพผู้ป่วย PHQ-9); RV = right ventricular (หัวใจห้องล่างขวา); sRaw = specific airway resistance (ความต้านทานในทางเดินหายใจจำเพาะ); TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion (การวัดการทำงานในการบีบตัวของหัวใจห้องล่างขวา); TLC = total lung capacity (ปริมาตรของอากาศทั้งหมดในปอดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่); TTE = transthoracic echocardiogram (การตรวจหัวใจด้วยเครื่องสะท้อนเสียงความถี่สูงผ่านทางผนังหน้าอก)

การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analyses)

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยได้รับการดำเนินการเพื่อวิเคราะห์ความแตกต่างที่อาจจะมีความเป็นไปได้ระหว่าง (i) ความรุนแรงของโควิด 19 (ไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อยเปรียบเทียบกับมีอาการปานกลาง) และ (ii) เส้นทางการรับสมัคร (recruitment route) อาสาสมัครที่มีการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ที่ได้หลัก ๆ ซึ่งจำเพาะต่ออวัยวะ (organ-specific main outcomes) การวิเคราะห์เหล่านี้เป็นเชิงสำรวจ (explorative) จากการที่ขนาดของกลุ่มตัวอย่างมีน้อย

สถิติ (Statistics)

การจับคู่ (Matching)

กลุ่ม controls ที่เป็นไปได้ได้รับการจับคู่จากกลุ่มอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการการศึกษาวิจัยสุขภาพเมืองฮัมบูร์ก (Hamburg City Health Study [HCHS]) จำนวน 10000 คนแรกที่ไม่ปรากฏการณ์ทางฤดูกาล (seasonal effects) และตรวจไม่พบการติดเชื้อโควิด 19 การจับคู่ทำโดยใช้ k -nearest neighbours โดยที่ไม่มีการใช้ซ้ำสำหรับกลุ่ม controls และอัตราส่วนตัวแปร (variable ratio) ของผู้ป่วยกับกลุ่ม control กลุ่ม control ได้รับการจับคู่สำหรับอายุในขณะที่ยอมรับโดยใช้ caliper ± 2 ปี เพศที่แบ่งเป็นกลุ่มโดยเฉพาะซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างสิ้นเชิง (dichotomized sex) สถานภาพการศึกษาที่จำแนกออกเป็น 3 กลุ่มตามการจัดประเภทการศึกษาตามมาตรฐานสากล (International Standard Classification of Education) และการมีอยู่ให้ใช้งานได้ (availability) ของการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) หัวใจและสมอง [22](#) ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการ setup และคุณภาพของการจับคู่สามารถหาได้จากใน [Supplementary material online](#) การจับคู่ระหว่างกลุ่มจัดกลุ่มตามอายุ เพศ และสถานภาพการศึกษาของผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซึ่งนำไปสู่การจับคู่แบบ $n:m$ และความแปรปรวน (variability) ระหว่างกลุ่มมากขึ้น

การประเมินสำหรับข้อมูลที่ขาดหายไป (Imputation of missing data)

การประเมิน multivariate predictive mean โดย chained equations ที่มี 100 imputations และ 10 iterations ถูกใช้เพื่อประเมินข้อมูลที่ขาดหายไป [23](#) ตัวแปรต่าง ๆ ที่ใช้สำหรับการประเมินได้แก่ กลุ่มจับคู่ (matching cluster) อายุ เพศ สถานภาพการศึกษา ตลอดจนโรคประจำตัวที่เกี่ยวข้อง และตัวแปรทั้งหมดที่ใช้ในการวิเคราะห์สมมติฐานที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์เฉพาะทาง (medical speciality) การประเมินดำเนินการโดยแยกกันสำหรับผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 กับกลุ่ม controls ตลอดจนสำหรับการแพทย์เฉพาะทางแต่ละสาขา ข้อมูลเกี่ยวกับการจัดการเฉพาะ (specific handling) สำหรับผลลัพธ์ที่ได้ที่ผู้ป่วยรายงานเอง (PRO) สามารถหาได้ใน

[Supplementary material online](#)

การวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistical analysis)

ในการวิเคราะห์เชิงพรรณนา ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) แสดงเป็นค่ามัธยฐาน (median) และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (IQR) และข้อมูลจัดประเภท (categorical data) แสดงเป็นค่าสัมบูรณ์ (absolute numbers) และร้อยละ (percentage)

ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous outcomes) ได้รับการวิเคราะห์โดยใช้โมเดลเชิงเส้นผสม พหุคูณ (multiple linear mixed models) และตัวแปรแบบทวินาม (binary outcomes) วิเคราะห์โดยใช้การถดถอยโลจิสติกผสมพหุคูณ (multiple logistic mixed regression) โดยที่ทั้ง 2 อย่างมีกลุ่มจับคู่ (matching cluster) เป็น random intercept ผลลัพธ์จากการถดถอยแสดงเป็น forest plot ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการเปรียบเทียบผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 กับกลุ่ม controls ค่าประมาณการถดถอย (regression estimates) ได้รับการจัดหาให้ กล่าวคือ ค่าเบต้า (betas) สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) และอัตราส่วน odds (OR) สำหรับตัวแปรแบบทวินาม ตัวแปรที่มีการกระจายเบ้ (skewed distributions) ได้รับการ log-transformed ก่อนนำเข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอย และต่อจากนั้นก็ได้รับการ retransformed เพื่อให้สามารถแปลผลได้ ตัวแปรเหล่านี้ได้แก่ end-diastolic volume ของหัวใจห้องล่างซ้าย high-sensitivity cardiac troponin I, NT-proBNP, leucocytes, และแอนติบอดีที่ต่อต้านหนามไวรัส

ค่า *P*-values และช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95% สำหรับผลลัพธ์ที่ได้นั้น ๆ ที่กำหนดไว้ก่อน (pre-defined main outcomes) ได้รับการแก้ไขสำหรับการทดสอบพหุคูณ (multiple testing) ภายในระบบของอวัยวะแต่ละระบบโดยการใช้วิธีการ Bonferroni method การวิเคราะห์ทั้งหมดใช้ R version 4.0.3

ผลที่ได้จากการศึกษาวิจัย (Results)

ข้อมูลพื้นฐาน (Baseline characteristics)

ข้อมูลพื้นฐาน (baseline characteristics) ของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการจำนวนทั้งสิ้น 1771 คนแสดงไว้ใน [ตารางที่ 2](#) อายุเฉลี่ย (ค่ากลางมัธยฐาน) ที่ 55 ปี (IQR 51, 60) ในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 จำนวน 443 คน เปรียบเทียบกับ 57 ปี (IQR 52, 62) ในกลุ่ม controls จำนวน 1328 คนที่ได้รับการจับคู่ อาสาสมัครเพศหญิงคิดเป็น 52.6 % และ 54.1% ตามลำดับ ผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 และกลุ่ม controls ที่ได้รับการจับคู่สามารถเปรียบเทียบกันได้ในเรื่องลักษณะทางประชากรและสังคม สัญญาณชีพ มนุษยมิติ (anthropometry) ประวัติผู้ป่วย และปัจจัยความเสี่ยงต่าง ๆ เบ็ดเสร็จแล้ว 92.8% ของผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ได้รับการจัดการเป็นผู้ป่วยนอก ที่รายงานว่าไม่มีอาการ (3.2%) มีอาการเล็กน้อย (58.4%) หรือมีอาการปานกลาง (31.2%) ในระหว่างที่ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 อัตราการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลโดยที่ไม่จำเป็นต้องมีการดูแลในแผนกดูแลผู้ป่วยหนัก (ICU) อยู่ที่ 7.2% ของผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่มผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ได้รับการลงทะเบียนเข้าร่วมโครงการเมื่อเวลาผ่านไปเฉลี่ย 9.6 เดือน (ค่ากลางมัธยฐาน) หลังจากมีผลการตรวจวิธี PCR เป็นบวกครั้งแรก ใน 94.5% ของผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 แอนติบอดีที่จำเพาะต่อ nucleocapsid ของไวรัส SARS-CoV-2 สามารถตรวจพบได้ ผู้ป่วยเหล่านี้มีความเข้มข้นเฉลี่ย (ค่ากลางมัธยฐาน) ของแอนติบอดีชนิดลบสำฤทธิ์ที่จำเพาะต่อหนามของไวรัสอยู่ที่ 190 BAU/mL (IQR 52, 536) ความเข้มข้นของแอนติบอดีที่ต่อต้านหนามของไวรัสมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการที่รับรู้ ($P < 0.001$, [ตารางที่ 2](#)) ตลอดจนอายุ ($P < 0.001$) และดัชนีมวลกายด้วย ($P = 0.033$) แต่ไม่สัมพันธ์กับข้อมูลพื้นฐาน (baseline characteristics) อื่น ๆ (ดูใน [Supplementary material online, ตาราง S4](#)) ข้อมูลพื้นฐาน (baseline characteristics) ที่แยกชั้น (stratified) ตามความรุนแรงของโรคและเส้นทางในการรับสมัครเข้าร่วมโครงการ (recruitment route) สามารถดูได้จากใน [Supplementary material online ตาราง S5 และ S6](#)

ตารางที่ 2

ข้อมูลพื้นฐาน (Baseline characteristics)

	ผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 (n = 443)	Matched controls (n = 1328)
ข้อมูลประชากร (Demographics)		
อายุ (ปี)	55 (51, 60)	57 (52, 62)
เพศหญิง	233 (52.6)	719 (54.1)
การศึกษา ^a		
ต่ำ	90 (20.3)	329 (24.8)
ปานกลาง	88 (19.9)	289 (21.8)
สูง	265 (59.8)	710 (53.5)
การทำงาน		
เต็มเวลา	246 (56.4)	661 (51.8)
ครึ่งเวลา	129 (29.6)	303 (23.7)
ว่างงาน	61 (14.0)	312 (24.5)
ข้อมูลจำเพาะโควิด 19 (COVID-19-specific characteristics)		

	ผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 (n = 443)	Matched controls (n = 1328)
ความรุนแรงของโรคระหว่างการติดเชื้อที่ผู้ป่วยรายงานด้วยตนเอง :		
ไม่มีอาการ	14 (3.2)	
มีอาการเล็กน้อย	253 (58.4)	
มีอาการปานกลาง ไม่จำเป็นต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล	135 (31.2)	
มีอาการปานกลาง จำเป็นต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลแต่ไม่จำเป็นต้องมีการดูแลในแผนกดูแลผู้ป่วยหนัก (ICU)	31 (7.2)	
แอนติบอดีที่จำเพาะต่อ nucleocapsid ของไวรัส SARS-CoV-2 ที่สามารถตรวจพบได้	411 (94.5)	
ความเข้มข้นของแอนติบอดีชนิดลงฤทธิ์ที่จำเพาะต่อหนามของไวรัส, BAU/mL	189.83 (52.36, 536.21)	
ช่วงระยะเวลา นับตั้งแต่มีการตรวจไวรัส SARS-CoV2 ด้วยวิธี PCR เป็นบวกครั้งแรกจนถึงการลงทะเบียนเข้าร่วมโครงการ (เดือน)	9.58 (5.20, 10.60)	
ปัจจัยความเสี่ยง (Risk factors)		
โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension)	267 (61.5)	750 (58.6)
โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus)	27 (6.4)	78 (6.3)
โรคไขมันในเลือดสูง (Dyslipidaemia)	89 (20.9)	210 (16.8)

	ผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 (n = 443)	Matched controls (n = 1328)
สถานะของการสูบบุหรี่ (Smoking status)		
ปัจจุบันสูบบุหรี่	33 (7.5)	280 (21.2)
เคยสูบ	163 (37.1)	556 (42.1)
ไม่เคยสูบเลย	243 (55.4)	485 (36.7)
คะแนน ESC score ^b	1.20 (0.60, 2.40)	1.20 (0.60, 2.40)
สัญญาณชีพและมนุษย์มิติ (Vital signs and anthropometry)		
อัตราการเต้นของหัวใจ (Heart rate), b.p.m.	69 (61, 77)	68 (62, 76)
ความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว (Systolic blood pressure), mmHg	137 (126, 150)	136 (125, 149)
ความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว (Diastolic blood pressure), mmHg	87 (80, 94)	83 (76, 90)
ดัชนีมวลกาย (BMI), kg/m ²	25.9 (23, 29)	25.7 (23.3, 29.0)
ประวัติผู้ป่วย (Medical history) ^c		
โรคหลอดเลือดหัวใจ (Coronary artery disease)	15 (3.4)	49 (3.8)
กล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial infarction)	7 (1.6)	24 (1.8)

	ผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 (n = 443)	Matched controls (n = 1328)
โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน (Peripheral artery disease)	13 (3.0)	24 (1.9)
โรคไตเรื้อรัง (Chronic kidney disease)	49 (11.1)	126 (9.6)
โรคปอดเรื้อรัง (Chronic lung disease)	53 (12.0)	154 (11.8)
เนื้องอก (Neoplasia)	43 (9.7)	151 (11.5)

ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) แสดงเป็นค่ากลางมัธยฐาน (median) และพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range) และตัวแปรจัดประเภท (categorical variables) แสดงเป็นค่าสัมบูรณ์ (absolute numbers) และร้อยละ (percentage).

ผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยในชุมชน เพราะว่า 93% ไม่ได้เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล

BAU = binding antibody unit (หน่วยการวัดความเข้มข้นของแอนติบอดีที่จับยึด); BMI = body mass index (ดัชนีมวลกาย); ESC = European Society of Cardiology (สมาคมอายุรศาสตร์โรคหัวใจยุโรป); ICU = intensive care unit (แผนกดูแลผู้ป่วยหนัก); PCR = polymerase chain reaction.

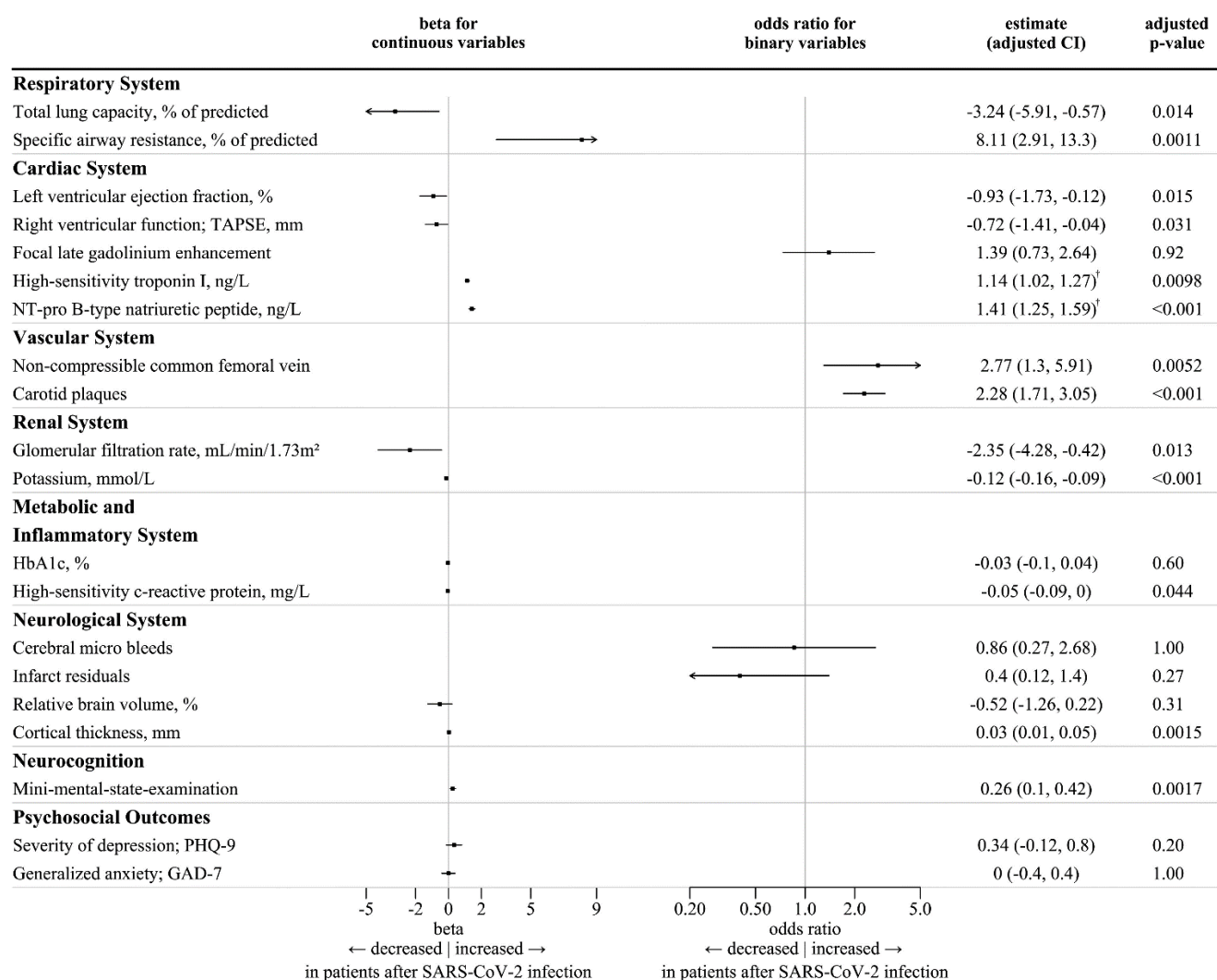
- a. สถานภาพการศึกษากำหนดตามการจัดประเภทการศึกษาตามมาตรฐานสากล (International Standard Classification of Education หรือ ISCED)
- b. คะแนน ESC score ได้รับการคำนวณสำหรับความเสี่ยง 6 ปีของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบรุนแรง (fatal cardiovascular disease)
- c. รายงานด้วยตนเอง

* ค่า P-value สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคกับความเข้มข้นของแอนติบอดีที่ต่อต้านหนามของไวรัสในการถดถอยเชิงเส้น <0.001

ค่าการวัดผลจำเพาะอวัยวะ (Organ-specific outcome measures)

ระบบการหายใจ (Respiratory system)

ปริมาตรของอากาศทั้งหมดในปอดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่ (total lung capacity) ในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 มีการลดต่ำลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม controls [99.1% ของค่าที่พยากรณ์ (predicted value) เปรียบเทียบกับ 102.4% ของค่าที่พยากรณ์ (predicted value) สัมประสิทธิ์การถดถอย (regression coefficient) เท่ากับ -3.24 (95% CI $-5.57, -0.91$), adjusted $P = 0.014$] ในขณะเดียวกันความต้านทานในทางเดินหายใจเฉพาะ (specific airway resistance) ตามที่ประเมินจากความต้านทานในทางเดินหายใจจำเพาะ (sRaw) ในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 มีระดับสูงกว่าในกลุ่ม controls ที่จับคู่อย่างมีนัยสำคัญ [77.3% ของค่าที่พยากรณ์ (predicted value) เปรียบเทียบกับ 69.8% ของค่าที่พยากรณ์ (predicted value) สัมประสิทธิ์การถดถอย (regression coefficient) เท่ากับ 8.11 (95% CI $3.56, 12.65$), adjusted $P = 0.001$, [ตารางที่ 3](#) และ [ภาพประกอบที่ 1](#)].



ภาพประกอบที่ 1. Forest plot ที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ก่อนหน้ากับผลลัพธ์ที่ได้หลัก ๆ ซึ่งจำเพาะต่ออวัยวะ (organ-specific main outcomes). ค่าประมาณการถดถอย (regression estimates) สำหรับผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เปรียบเทียบกับกลุ่ม controls ที่จับคู่. ค่าประมาณการถดถอยแสดงเป็นค่าเบต้า (beta) และช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval) 95% สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) และอัตราส่วน odd (odd ratios) และช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval) 95% สำหรับตัวแปรจัดประเภท (categorical variables). ค่า P-values ปรับโดยใช้ Bonferroni correction สำหรับผลลัพธ์ที่ได้หลัก ๆ (main outcomes) ภายในระบบอวัยวะแต่ละระบบ. †ค่าประมาณการถดถอยแสดงเป็นเบต้า (beta) สำหรับ retransformed logarithmic outcomes. เบต้า (betas) เป็นทวีคูณ (multiplicative) แทนที่จะเป็นการบวกเพิ่มเข้าไป (additive). GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Assessment (การประเมินภาวะวิตกกังวลทั่วไป); HbA1c = Glycated haemoglobin (การตรวจค่าน้ำตาลสะสมในเลือด); NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9 (แบบสอบถามสุขภาพผู้ป่วย PHQ-9); TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion (การวัดการทำงานในการบีบตัวของหัวใจห้องล่างขวา).

ตารางที่ 3

การแจกแจงเชิงพรรณนา (descriptive distribution) และผลลัพธ์การถดถอย (regression outcomes) จำแนกตามระบบอวัยวะ (organ systems)

ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)	ผู้ป่วยหลัง การติดเชื้อ ไวรัส SARS-CoV-2 (n = 443)	กลุ่ม controls ที่จับคู่ (n = 1328)	ค่าประมาณการ ถดถอย (Regression estimate) ^a	Nominal P-value สำหรับ ค่าประมาณการ ถดถอย	ค่า P ที่ปรับแล้ว (Adjusted P-values)
ระบบการหายใจ (Respiratory system)						
ปริมาตรความจุปอด (Lung volume)	ปริมาตรของอากาศทั้งหมดในปอดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่ (TLC), % ของค่าที่พยากรณ์	99.14 (90.37, 107.66)	102.48 (93.66, 112.03)	-3.24 (-5.57, -0.91)	0.0071	0.014
	ปริมาตรของอากาศที่เป่าออกมาได้มากที่สุดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่ (VC), % ของค่าที่พยากรณ์	100.54 (90.88, 110.86)	104.67 (95.08, 115.16)	-4.43 (-6.97, -1.9)	<0.001	
	ปริมาตรของอากาศที่เป่าออกอย่างรวดเร็ว จนหมดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่ (FVC), % ของค่าที่พยากรณ์	99.48 (91.53, 107.13)	101.16 (90.79, 110.71)	-1.21 (-3.42, 1.01)	0.29	
	ปริมาตรของอากาศที่ยังคงเหลืออยู่ในปอดหลังจากหายใจออกตามปกติหรือความจุปอดตกค้าง (FRC), % ของค่าที่พยากรณ์	105.39 (93.15, 119.83)	107.69 (94.87, 122.44)	-1.67 (-5.03, 1.69)	0.33	

		ผู้ป่วยหลัง การติดเชื้อ ไวรัส	กลุ่ม controls ที่จับคู่ (<i>n</i> = 1328)	ค่าประมาณการ ถดถอย (Regression estimate) ^a	Nominal <i>P</i> - value สำหรับ ค่าประมาณการ ถดถอย	ค่า <i>P</i> ที่ปรับแล้ว (Adjusted <i>P</i> - values)
ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)	SARS- CoV-2 (<i>n</i> = 443)				
สมรรถภาพการทำงานของ ทางเดินหายใจ (Airway function)	ความต้านทานในทางเดินหายใจจำเพาะ (sRaw), % ของค่าที่พยากรณ์	77.26 (58.89, 99.49)	69.76 (51.89, 91.85)	8.11 (3.56, 12.65)	<0.001	0.001
	ปริมาตรของอากาศที่เป่าออกอย่างรวดเร็ว แรงใน 1 วินาที (FEV1), % ของค่าที่พยากรณ์	98.35 (88.69, 107.17)	97.84 (87.55, 108.46)	0.05 (−2.26, 2.37)	0.97	
	อัตราส่วนของปริมาตรของอากาศที่เป่าออก อย่างรวดเร็ว แรงใน 1 วินาทีต่อปริมาตรของอากาศที่ เป่าออกอย่างรวดเร็ว แรง จนหมดหลังจากหายใจเข้า อย่างเต็มที่ (FEV ₁ /FVC ratio)	0.78 (0.74, 0.81)	0.77 (0.73, 0.80)	0.01 (0, 0.02)	0.083	
	ความต้านทานในทางเดินหายใจ (Raw), % ของค่าที่พยากรณ์	74.15 (58.39, 95.56)	69.26 (51.09, 93.67)	4.57 (−0.63, 9.76)	0.087	
ระบบหัวใจ (Cardiac system)						

	ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)	ผู้ป่วยหลัง การติดเชื้อ ไวรัส SARS- CoV-2 (<i>n</i> = 443)	กลุ่ม controls ที่จับคู่ (<i>n</i> = 1328)	ค่าประมาณการ ถดถอย (Regression estimate) ^a	Nominal <i>P</i> - value สำหรับ ค่าประมาณการ ถดถอย	ค่า <i>P</i> ที่ปรับแล้ว (Adjusted <i>P</i> - values)
การตรวจหัวใจด้วยเครื่อง สะท้อนแสงความถี่สูง ผ่านทางผนังหน้าอก (TTE)	สมรรถภาพการทำงานของหัวใจ ห้องล่างซ้าย (LV function)	สัดส่วนของเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจในการ บีบตัวของหัวใจ 1 ครั้งโดยเทียบกับปริมาณเลือด ที่มีอยู่ จากการตรวจหัวใจด้วยเครื่องสะท้อน แสงความถี่สูงผ่านทางผนังหน้าอก (LVEF TTE), %	57.88 (55.76, 60.27)	59.05 (55.46, 62.63)	−0.93 (−1.54, −0.32)	0.003	0.015
		ค่า <i>E/e'</i> เฉลี่ย (<i>E/e'</i> mean)	6.66 (5.75, 7.74)	7.05 (6.03, 8.26)	−0.37 (−0.56, −0.18)	<0.001	
	สมรรถภาพการทำงานของหัวใจ ห้องล่างขวา (RV function)	การวัดการทำงานในการบีบตัวของหัวใจห้องล่าง ขวา (TAPSE), mm	22.95 (20.37, 26.20)	23.88 (21.29, 26.79)	−0.72 (−1.24, −0.21)	0.006	0.031
		ความเร็วสูงสุดของการไหลเวียนของเลือดจาก การรั่วของลิ้นหัวใจไตรคัลปิด (TR Vmax), m/s	2.33 (2.12, 2.49)	2.29 (2.19, 2.49)	−0.04 (−0.1, 0.01)	0.14	
การตรวจหัวใจด้วยภาพคลื่น สะท้อนแม่เหล็กไฟฟ้า (CMR)	การเกิดพังผืดในกล้ามเนื้อหัวใจ ชนิด Focal myocardial fibrosis	Focal late gadolinium enhancement	40 (36.0)	67 (29.0)	1.39 (0.86, 2.27)	0.18	0.92

ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)	ผู้ป่วยหลัง การติดเชื้อ ไวรัส	กลุ่ม controls ที่จับคู่ ($n =$ 1328)	ค่าประมาณการ ถดถอย (Regression estimate) ^a	Nominal <i>P</i> - value สำหรับ ค่าประมาณการ ถดถอย	ค่า <i>P</i> ที่ปรับแล้ว (Adjusted <i>P</i> - values)
		SARS- CoV-2 ($n = 443$)				
การเกิดพังผืดในกล้ามเนื้อหัวใจ ชนิด Diffuse myocardial fibrosis	Native myocardial T1, ms	1172 (1145, 1196)	1182 (1158, 1202)	-10.83 (-20.65, -1.02)	0.032	
Myocardial oedema	Myocardial T2, ms	40 (38, 42)	40 (38, 42)	0.31 (-0.29, 0.92)	0.31	
สมรรถภาพการทำงานของหัวใจ ห้องล่างซ้าย (LV function)	สัดส่วนของเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจในการ บีบตัวของหัวใจ 1 ครั้งโดยเทียบกับปริมาณเลือดที่มีอยู่จากการ ตรวจหัวใจด้วยภาพคลื่นสะท้อนแม่เหล็กไฟฟ้า (LVEF CMR), %	68.11 (62.56, 72.97)	69.84 (64.93, 74.13)	-1.3 (-2.86, 0.26)	0.10	
ภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโต (LV hypertrophy)	ดัชนีมวลของหัวใจห้องล่างซ้าย (LV mass index), g m ²	64.92 (57.96, 71.59)	64.26 (55.18, 73.66)	0.91 (-1.65, 3.47)	0.49	
ปริมาตรความจุของหัวใจห้อง ล่างซ้าย (LV volume)	ปริมาตรของเลือดหลังการคลายตัวเต็มที่ของ หัวใจห้องล่างซ้าย (LVEDV), mL	125.27 (106.51, 142.75) N	124.38 (106.78, 148.64)	0.99 (0.95, 1.04) ^b	0.82	

	ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)	ผู้ป่วยหลัง การติดเชื้อ ไวรัส SARS- CoV-2 (<i>n</i> = 443)	กลุ่ม controls ที่จับคู่ (<i>n</i> = 1328)	ค่าประมาณการ ถดถอย (Regression estimate) ^a	Nominal <i>P</i> - value สำหรับ ค่าประมาณการ ถดถอย	ค่า <i>P</i> ที่ปรับแล้ว (Adjusted <i>P</i> - values)
	ขนาดหัวใจห้องบนซ้าย (Left atrium size)	ปริมาณความจุของหัวใจห้องบนซ้ายซึ่งเชื่อมโยง กับพื้นที่ผิวของร่างกาย (LAVI), mL/ml ²	20.20 (15.95, 25.45)	18.76 (15.07, 24.19)	0.76 (−0.33, 1.85)	0.17	
	สมรรถภาพการทำงานของหัวใจ ห้องล่างขวา (RV function)	สัดส่วนความสามารถในการบีบตัวของหัวใจห้อง ล่างขวา (RVEF), %	57.23 (51.27, 63.97)	57.79 (51.94, 63.94)	−0.72 (−2.44, 1.0)	0.41	
การตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ (Laboratory)	ความเสียหายของกล้ามเนื้อ หัวใจ (Myocardial damage)	High-sensitivity troponin I, ng/L	2.07 (1.30, 3.23)	1.90 (1.25, 2.88)	1.14 (1.05, 1.24) ^b	0.002	0.010
	ภาวะความเครียดของระบบไหลเวียน โลหิต (Haemodynamic stress)	NT-proBNP, ng/L	87.84 (55.65, 145.76)	62.76 (38.18, 106.39)	1.41 (1.29, 1.55) ^b	<0.001	<0.001
การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG)	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Arrhythmia)	ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระรัว (Atrial fibrillation)	13 (3.0)	45 (3.4)	0.94 (0.5, 1.77)	0.84	

		ผู้ป่วยหลัง การติดเชื้อ ไวรัส	กลุ่ม controls ที่จับคู่ ($n = 1328$)	ค่าประมาณการ ถดถอย (Regression estimate) ^a	Nominal <i>P</i> - value สำหรับ ค่าประมาณการ ถดถอย	ค่า <i>P</i> ที่ปรับแล้ว (Adjusted <i>P</i> - values)
ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)	SARS- CoV-2 ($n = 443$)				
การนำไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ Conduction disturbances)	PQ interval, ms	160.84 (146.00, 179.33)	158.91 (145.74, 176.39)	2.68 (−0.22, 5.57)	0.070	
	QRS interval, ms	93.00 (85.61, 101.00)	92.00 (86.00, 99.69)	0.31 (−1.12, 1.74)	0.67	
	QTc time, ms	433.90 (414.39, 454.88)	429.64 (413.16, 444.91)	6.47 (3.57, 9.37)	<0.001	
	หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ (AV blocks)	33 (7.5)	67 (5.1)	1.51 (0.98, 2.33)	0.064	
	ภาวะสัญญาณไฟฟ้าถูกปิดกั้น(Bundle branch blocks)	41 (9.3)	104 (7.8)	1.24 (0.84, 1.83)	0.28	
อาการ (Symptoms)	อาการหายใจลำบาก (Dyspnoea)	ระดับความรุนแรงของอาการผู้ป่วยโรคหัวใจ ข้างอิงตามสมาคมโรคหัวใจนิวยอร์ก (NYHA class)				

		ผู้ป่วยหลัง การติดเชื้อ ไวรัส SARS- CoV-2 (n = 443)	กลุ่ม controls ที่จับคู่ (n = 1328)	ค่าประมาณการ ถดถอย (Regression estimate) ^a	Nominal <i>P</i> - value สำหรับ ค่าประมาณการ ถดถอย	ค่า <i>P</i> ที่ปรับแล้ว (Adjusted <i>P</i> - values)	
ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)						
		I	392 (88.5)	1211 (91.2)	ค่าอ้างอิง (Reference) ^c		
		II	27 (6.1)	77 (5.8)	1.1 (0.68, 1.79)	0.69	
		III หรือ IV	24 (5.4)	41 (3.1)	1.87 (1.06, 3.23)	0.032	
ระบบหลอดเลือด (<i>Vascular system</i>)							
หลอดเลือดดำ (Veins)	ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (Deep vein thrombosis)	มีหลอดเลือดดำบริเวณข้อพับสะโพกที่บีบกดไม่ได้ (non-compressible common femoral vein) อย่างน้อย 1 จุด	99 (43.2)	49 (22.2)	2.68 (1.77, 4.05)	<0.001	<0.001
		หลอดเลือดดำบริเวณข้อพับสะโพกที่บีบกดไม่ได้ (non-compressible common femoral vein) ข้างขวา	70 (30.6)	28 (12.7)	3.06 (1.87, 4.99)	<0.001	
		หลอดเลือดดำบริเวณข้อพับสะโพกที่บีบกดไม่ได้ (Non-compressible deep femoral vein) ข้างซ้าย	69 (30.1)	29 (13.1)	2.86 (1.76, 4.62)	<0.001	

	ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)	ผู้ป่วยหลัง การติดเชื้อ ไวรัส SARS- CoV-2 (<i>n</i> = 443)	กลุ่ม controls ที่จับคู่ (<i>n</i> = 1328)	ค่าประมาณการ ถดถอย (Regression estimate) ^a	Nominal <i>P</i> - value สำหรับ ค่าประมาณการ ถดถอย	ค่า <i>P</i> ที่ปรับแล้ว (Adjusted <i>P</i> - values)
หลอดเลือดแดง (Arteries)	ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว (Atherosclerosis)	ความหนาตัวของผนังชั้นในและชั้นกลางของเส้นเลือด แดงคอโรติด (carotid intima-media thickness), mm	0.70 (0.62, 0.79)	0.71 (0.63, 0.81)	−0.01 (−0.02, 0.01)	0.35	
		พลาไกในหลอดเลือดแดงคอโรติด (Carotid plaques)	164 (36.9)	311 (23.4)	2.27 (1.76, 2.93)	<0.001	<0.001
		ความเร็วสูงสุดของการไหลเวียนของเลือด ในช่วงที่หัวใจบีบตัว (Peak systolic velocity) ของหลอดเลือดแดง หลักที่ส่งเลือดไปเลี้ยงส่วนคอและศีรษะ (CCA), m/s	0.80 (0.71, 0.90)	0.86 (0.75, 0.99)	−0.07 (−0.09, −0.06)	<0.001	
		ความเร็วสูงสุดของการไหลเวียนของเลือด ในช่วงที่หัวใจบีบตัว (Peak systolic velocity) ของหลอดเลือดแดง หลักที่ลำเลียงเลือดไปเลี้ยงสมอง (ICA), m/s	0.64 (0.56, 0.75)	0.72 (0.62, 0.83)	−0.07 (−0.09, −0.05)	<0.001	

			ผู้ป่วยหลัง การติดเชื้อ ไวรัส SARS- CoV-2 (<i>n</i> = 443)	กลุ่ม controls ที่จับคู่ (<i>n</i> = 1328)	ค่าประมาณการ ถดถอย (Regression estimate) ^a	Nominal <i>P</i> - value สำหรับ ค่าประมาณการ ถดถอย	ค่า <i>P</i> ที่ปรับแล้ว (Adjusted <i>P</i> - values)
ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)						
การตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ (Laboratory)	การแข็งตัวของเลือด (Coagulation)	D-dimer, µg/L	0.24 (0.19, 0.37)	0.29 (0.20, 0.42)	−0.08 (−0.3, 0.14)	0.460	
		Fibrinogen, g/L	2.47 (2.06, 2.87)	2.41 (1.99, 2.78)	0.06 (−0.23, 0.35)	0.700	
		Quick prothrombin time, %	85.59 (75.59, 94.20)	79.89 (71.45, 87.31)	3.75 (−5.11, 12.62)	0.410	
		Activated partial thromboplastin time, s	34.59 (31.51, 38.12)	35.70 (33.08, 38.62)	−0.49 (−4.04, 3.05)	0.790	
ระบบไต (Renal system)							

ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)	ผู้ป่วยหลัง การติดเชื้อ ไวรัส SARS-CoV-2 (n = 443)	กลุ่ม controls ที่จับคู่ (n = 1328)	ค่าประมาณการ ถดถอย (Regression estimate) ^a	Nominal P-value สำหรับ ค่าประมาณการ ถดถอย	ค่า P ที่ปรับแล้ว (Adjusted P-values)
สมรรถภาพการทำงานของไต (Renal function)	อัตราการกรองของไต (GFR), mL/min/1.73 m ²	108.89 (86.22, 120.70)	109.14 (89.21, 120.44)	-2.35 (-4.04, -0.67)	0.006	0.019
	Creatinine, mg/dL	0.80 (0.73, 0.88)	0.78 (0.72, 0.86)	0.02 (0.01, 0.04)	0.002	
	Cystatin C, mg/L	0.97 (0.87, 1.07)	0.96 (0.86, 1.05)	0.02 (0, 0.03)	0.033	
	Potassium, nmol/L	3.8 (3.6, 3.9)	3.9 (3.7, 4.0)	-0.12 (-0.15, -0.09)	<0.001	<0.001
	Sodium, mmol/L	139 (138, 140)	139 (138, 141)	-0.28 (-0.5, -0.05)	0.016	
ระบบเมตาบอลิซึมและการอักเสบ (Metabolic and inflammatory system)						

ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)	ผู้ป่วยหลัง การติดเชื้อ ไวรัส	กลุ่ม controls ที่จับคู่ ($n =$ 1328)	ค่าประมาณการ ถดถอย (Regression estimate) ^a	Nominal <i>P</i> - value สำหรับ ค่าประมาณการ ถดถอย	ค่า <i>P</i> ที่ปรับแล้ว (Adjusted <i>P</i> - values)
		SARS- CoV-2 ($n = 443$)				
เมตาบอลิซึม	การตรวจน้ำตาลสะสมในเลือด (HbA1c), %	5.49 (5.30, 5.61)	5.50 (5.30, 5.70)	−0.03 (−0.09, 0.03)	0.30	0.60
	Glucose, mg/dL	94.45 (88.02, 102.00)	90.98 (85.00, 98.00)	3.89 (1.9, 5.87)	<0.001	
การอักเสบ (Inflammation)	High-sensitivity CRP, mg/L	0.09 (0.05, 0.19)	0.11 (0.06, 0.26)	−0.05 (−0.09, −0.01)	0.022	0.044
	Leucocyte, count per μ L	5.57 (4.71, 6.41)	5.90 (4.89, 7.10)	0.94 (0.91, 0.97) ^b	<0.001	
ระบบประสาท (Neurological system)						

		ผู้ป่วยหลัง การติดเชื้อ ไวรัส SARS- CoV-2 (<i>n</i> = 443)	กลุ่ม controls ที่จับคู่ (<i>n</i> = 1328)	ค่าประมาณการ ถดถอย (Regression estimate) ^a	Nominal <i>P</i> - value สำหรับ ค่าประมาณการ ถดถอย	ค่า <i>P</i> ที่ปรับแล้ว (Adjusted <i>P</i> - values)
ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)					
ความเสียหายของหลอดเลือด สมอง (Vascular brain damage)	รอยจุดเลือดขนาดเล็กในสมอง (Cerebral microbleeds)	7 (3.72)	21 (4.45)	0.86 (0.35, 2.1)	0.74	1.00
	เศษเนื้อเยื่อสมองตายที่ตกค้าง (infarct residuals)	5 (2.66)	31 (6.49)	0.4 (0.15, 1.07)	0.068	0.27
	การตีบแคบในสมอง (Intracerebral stenosis)	2 (1.1)	3 (0.63)	2.72 (0.35, 21.14)	0.34	
โรคสมองฝ่อ (Brain atrophy)	ปริมาตรสมองสัมพัทธ์ (Relative brain volume), %	81.37 (78.88, 83.70)	81.69 (78.90, 83.85)	−0.52 (−1.1, 0.06)	0.077	0.31
	ความหนาของเซรีบรัลคอร์เทกซ์ (Cortical thickness), mm	2.65 (2.60, 2.72)	2.63 (2.57, 2.69)	0.03 (0.01, 0.05)	<0.001	0.002
การรับรู้การเข้าใจ (Neurocognition)						

ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)	ผู้ป่วยหลัง การติดเชื้อ ไวรัส SARS- CoV-2 (<i>n</i> = 443)	กลุ่ม controls ที่จับคู่ (<i>n</i> = 1328)	ค่าประมาณการ ถดถอย (Regression estimate) ^a	Nominal <i>P</i> - value สำหรับ ค่าประมาณการ ถดถอย	ค่า <i>P</i> ที่ปรับแล้ว (Adjusted <i>P</i> - values)
การตรวจคัดกรองสำหรับ ภาวะบกพร่องทางสมอง (Screening for cognitive impairment)	แบบทดสอบสภาพสมองเบื้องต้น (Mini-Mental State Examination)	29 (28, 29)	28 (27, 29)	0.26 (0.1, 0.42)	0.002	0.002
ผลลัพธ์ที่ได้ทางจิตสังคม (psychosocial outcomes)						
ความรุนแรงของอาการหดหู่ ซึมเศร้า (Severity of depression)	แบบสอบถามสุขภาพผู้ป่วย PHQ-9	3 (1, 6)	3 (1, 6)	0.34 (−0.06, 0.74)	0.10	0.20
ความรุนแรงของอาการทางจิต เวช (Severity of somatic symptoms)	แบบสอบถามสุขภาพผู้ป่วย PHQ-15	4 (2, 7)	4.00 (2, 7)	0.21 (−0.23, 0.64)	0.35	
ภาวะวิตกกังวลทั่วไป (Generalized anxiety)	การประเมินภาวะวิตกกังวลทั่วไป (GAD- 7)	2 (0, 5.00)	2 (1, 4)	0 (−0.35, 0.35)	0.99	1.00

		ตัวแปรชีวภาพ (Biological parameter)	ตัวแทนที่เกี่ยวข้อง (Corresponding surrogate)	ผู้ป่วยหลัง การติดเชื้อ ไวรัส SARS- CoV-2 (<i>n</i> = 443)	กลุ่ม controls ที่จับคู่ (<i>n</i> = 1328)	ค่าประมาณการ ถดถอย (Regression estimate) ^a	Nominal <i>P</i> - value สำหรับ ค่าประมาณการ ถดถอย	ค่า <i>P</i> ที่ปรับแล้ว (Adjusted <i>P</i> - values)
		คุณภาพชีวิต(Quality of life)	EQ-5D: index	0.91 (0.87, 1.00)	0.91 (0.89, 1.00)	0 (−0.01, 0.01)	0.75	
			เครื่องมือที่ใช้วัดคุณภาพชีวิตในแง่ อรรถประโยชน์ทางตรงแบบให้คะแนน EQ- 5D: VAS	81 (75, 90)	82 (75, 90)	−1.5 (−3.23, 0.23)	0.090	

ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) แสดงเป็นค่ากลางมัธยฐาน (median) และพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range) และตัวแปรจัดประเภท (categorical variables) แสดงเป็นค่าสัมบูรณ์ (absolute numbers) และร้อยละ (percentage).

AV = atrioventricular (เกี่ยวกับหัวใจห้องบนและล่าง); CCA = common carotid artery (หลอดเลือดแดงหลักที่ส่งเลือดไปเลี้ยงส่วนคอและศีรษะ); CMR = cardiac magnetic resonance (การตรวจหัวใจด้วยภาพคลื่นสะท้อนแม่เหล็กไฟฟ้า); CRP = C-reactive protein; ECG = electrocardiogram (การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ); EQ-5D = European Quality of Life 5 Dimensions (แบบประเมินคุณภาพชีวิตโดยรวมครอบคลุมมิติ 5 ด้าน); EQ-5D: VAS = European Quality of Life 5 Dimensions visual analogue scale (เครื่องมือที่ใช้วัดคุณภาพชีวิตในแง่ของประโยชน์ทางตรงแบบให้คะแนน); FEV₁ = forced expiratory volume in 1 s (ปริมาตรของอากาศที่เป่าออกอย่างรวดเร็ว แรงใน 1 วินาที); FRC = functional residual capacity (ปริมาตรของอากาศที่ยังคงเหลืออยู่ในปอดหลังจากหายใจออกตามปกติหรือความจุปอดตกค้าง); FVC = forced vital capacity (ปริมาตรของอากาศที่เป่าออกอย่างรวดเร็ว แรง จนหมดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่); GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Assessment (การประเมินภาวะวิตกกังวลทั่วไป); GFR = glomerular filtration rate (อัตราการกรองของไต); HbA1c = glycated haemoglobin (การตรวจค่าน้ำตาลสะสมในเลือด); ICA = internal carotid artery (หลอดเลือดแดงหลักของคอด้านในซึ่งทำหน้าที่ลำเลียงเลือดไปเลี้ยงสมองโดยตรง); LAVI = left atrial volume indexed to body surface area (ปริมาตรความจุของหัวใจห้องบนซ้ายซึ่งเชื่อมโยงกับพื้นที่ผิวของร่างกาย); LV = left ventricular (หัวใจห้องล่างซ้าย); LVEDV = left ventricular end-diastolic volume (ปริมาตรของเลือดหลังการคลายตัวเต็มที่ของหัวใจห้องล่างซ้าย); LVEF = left ventricular ejection fraction (สัดส่วนของเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจในการบีบตัวของหัวใจ 1 ครั้งโดยเทียบกับปริมาณเลือดที่มีอยู่); NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association (สมาคมโรคหัวใจนิวยอร์ก); PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9 (แบบสอบถามสุขภาพผู้ป่วย PHQ-9); PHQ-15 = Patient Health Questionnaire-15 (แบบสอบถามสุขภาพผู้ป่วย PHQ-15); Raw = airway resistance (ความต้านทานในทางเดินหายใจ); RV = right ventricular (หัวใจห้องล่างขวา); RVEF = right ventricular ejection fraction (สัดส่วนความสามารถในการบีบตัวของหัวใจห้องล่างขวา); sRaw = specific airway resistance (ความต้านทานในทางเดินหายใจเฉพาะ); TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion (การวัดการทำงานของหัวใจห้องล่างขวา); TLC = total lung capacity (ปริมาตรของอากาศทั้งหมดในปอดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่); TR Vmax = peak tricuspid regurgitation velocity (ความเร็วสูงสุดของการไหลเวียนของเลือดจากการรั่วของลิ้นหัวใจไตรคัสปิด); TTE = transthoracic echocardiogram (การตรวจหัวใจด้วยเครื่องสะท้อนเสียงความถี่สูงผ่านทางผนังหน้าอก); VC = vital capacity (ปริมาตรของอากาศที่เป่าออกมาได้มากที่สุดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่).

A. ค่าประมาณการถดถอย (regression estimates) สำหรับผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เปรียบเทียบกับกลุ่ม controls ที่จับคู่ค่าประมาณการถดถอย (regression estimates) แสดงเป็นค่าเบต้า (beta) และช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval) 95% สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) และอัตราส่วน odd (odd ratios) กับช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval) 95% สำหรับตัวแปรจัดประเภท (categorical variables).

B. ค่าประมาณการถดถอย (regression estimates) แสดงเป็นค่าเบต้า (beta) สำหรับ retransformed logarithmic outcomes. เบต้า (betas) เป็นทวีคูณ (multiplicative) แทนที่จะเป็นการบวกเพิ่มเข้าไป (additive).

C. ระดับความรุนแรงของอาการผู้ป่วยโรคหัวใจระดับ 2 ระดับ 3 และระดับ 4 ตามเกณฑ์ของสมาคมโรคหัวใจนิวยอร์ก (NYHA) เปรียบเทียบกับระดับ 1 ในการถดถอยโลจิสติกทวิ (binary logistic regression).

ระบบหัวใจ (Cardiac system)

สัดส่วนของเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจในการบีบตัวของหัวใจ 1 ครั้งโดยเทียบกับปริมาณเลือดที่มีอยู่ (left ventricular ejection fraction) ทั้งที่วัดจากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงผ่านทางผนังหน้าอก (transthoracic echocardiography) และจากการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าหัวใจ (cardiac MRI) มีการลดต่ำลงเป็นค่าตัวเลขเล็กน้อยในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เมื่อเปรียบเทียบกับในกลุ่ม controls ในขณะที่เฉพาะความแตกต่างของสัดส่วนของเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจในการบีบตัวของหัวใจ 1 ครั้งโดยเทียบกับปริมาณเลือดที่มีอยู่ (left ventricular ejection fraction) ที่ได้จากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงผ่านทางผนังหน้าอก (transthoracic echocardiography) เท่านั้นที่ยังคงมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากการปรับสำหรับการทดสอบพหุคูณ (multiple testing) [สัดส่วนของเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจในการบีบตัวของหัวใจ 1 ครั้งโดยเทียบกับปริมาณเลือดที่มีอยู่ (left ventricular ejection fraction) จากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงผ่านทางผนังหน้าอก (transthoracic echocardiography) เท่ากับ 57.9 % เปรียบเทียบกับ 59.1% สัมประสิทธิ์การถดถอย (regression coefficient) เท่ากับ -0.93 (95% CI $-1.54, -0.32$), adjusted $P = 0.015$] ค่าที่วัดได้ของการคลายตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular diastolic function) ซึ่งประเมินโดย E/e' และปริมาตรความจุของหัวใจห้องบนซ้าย (left atrial volume) ไม่มีการเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 การบีบตัวของหัวใจห้องล่างขวา (right ventricular systolic function) ซึ่งวัดหาปริมาณโดยการวัดการทำงานในการบีบตัวของหัวใจห้องล่างขวา (TAPSE) ซึ่งใช้การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงผ่านทางผนังหน้าอก (transthoracic echocardiography) มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 [TAPSE เท่ากับ 23.0 mm เปรียบเทียบกับ 23.9 mm, สัมประสิทธิ์การถดถอย (regression coefficient) เท่ากับ -0.72 (95% CI $-1.24, -0.21$), adjusted $P = 0.031$]. การวัดเพิ่มเติมสำหรับการบีบตัวของหัวใจห้องล่างขวา เช่น สัดส่วนความสามารถในการบีบตัวของหัวใจห้องล่างขวา (right ventricular ejection fraction) ซึ่งประเมินจากการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าหัวใจ (cardiac MRI) และการคลายตัว (diastolic function) เช่น ความเร็วสูงสุดของการไหลเวียนของเลือดจากการรั่วของลิ้นหัวใจไตรคัสปิด (peak tricuspid regurgitation velocity) ไม่มีการแสดงความเปลี่ยนแปลงระหว่างกลุ่มที่เกี่ยวข้อง (relevant intergroup changes)

มีแนวโน้มในการเกิดพังผืดในกล้ามเนื้อหัวใจชนิด focal myocardial fibrosis เพิ่มขึ้นจากการที่ประเมินด้วยการตรวจหัวใจด้วยภาพคลื่นสะท้อนแม่เหล็กไฟฟ้า (cardiac magnetic resonance LGE imaging) ในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 อย่างไรก็ตามจากการทำ LGE และ myocardial T2 mapping (ซึ่งบ่งชี้ถึงภาวะ myocardial oedema) ก็ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 กับกลุ่ม controls ที่จับคู่ นอกจากนี้พังผืดในกล้ามเนื้อหัวใจชนิด diffuse myocardial fibrosis ก็ได้รับการประเมินจากการทำ native myocardial T1 mapping และผลที่ได้ที่เปรียบเทียบกันได้ระหว่างทั้ง 2

กลุ่ม โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ไม่มีการแสดงหลักฐานใด ๆ ว่ามีการ remodelling ของ myocardium ที่เร็วขึ้น

ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของหัวใจ (cardiac biomarkers) ทั้ง 2 ตัวคือ NT-proBNP [87.84 เปรียบเทียบกับ 62.76 ng/L, สัมประสิทธิ์การถดถอยพหุคูณ (multiplicative regression coefficient) เท่ากับ 1.41 (95% CI 1.29, 1.55), adjusted $P < 0.001$] และ high-sensitivity cardiac troponin I [2.07 เปรียบเทียบกับ 1.90 ng/L, สัมประสิทธิ์การถดถอยพหุคูณ (multiplicative regression coefficient) เท่ากับ 1.14 (95% CI 1.05, 1.24), adjusted $P = 0.010$] ในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 มีการเพิ่มสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม controls ที่จับคู่ ในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ความเข้มข้นของ NT-proBNP ที่ ≥ 125 ng/L สังเกตพบได้บ่อยมากกว่าในกลุ่ม controls ที่จับคู่กัน [33.2 เปรียบเทียบกับ 18.2%, OR 2.39 (95% CI 1.82, 3.12), adjusted $P < 0.001$]

ในขณะที่ในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 มี corrected QTc interval ยาวกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม controls ที่จับคู่ แต่ก็สังเกตไม่พบว่ามีแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มในส่วนของความผิดปกติในการนำไฟฟ้า (conduction abnormalities) ที่เพิ่มเข้ามา เช่น PQ interval, QRS interval, atrioventricular blocks, หรือ bundle branch blocks.

ระบบหลอดเลือด (Vascular system)

จากการตรวจอัลตราซาวด์ หลอดเลือดดำบริเวณข้อพับสะโพก (common femoral veins) ที่กดบิບไม่ได้ (non-compressible) ถูกพบในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 จำนวนบ่อยครั้งกว่าในกลุ่ม controls ที่จับคู่ [43.2% เปรียบเทียบกับ 22.2%, OR 2.68 (95% CI 1.77, 4.05), adjusted $P < 0.001$] และเป็นอิสระในส่วนของข้างที่วัด ตัวแปรต่าง ๆ เกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม

ค่าความหนาตัวของผนังชั้นในและชั้นกลางของเส้นเลือดแดงแคโรติด (CIMT) เฉลี่ย (ค่ากลางเลขคณิต) ซึ่งได้รับการประเมินจากการตรวจอัลตราซาวด์เส้นเลือดแดงแคโรติด (carotid sonography) เปรียบเทียบกันได้ระหว่างผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 กับกลุ่ม controls ที่จับคู่ แต่ผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 มีการแสดงออกของพลาques ที่เกาะผนังหลอดเลือดแดง (atherosclerotic plaques) จำนวนบ่อยครั้งกว่า [36.9 เปรียบเทียบกับ 23.4%, OR 2.27 (95% CI 1.76, 2.93), adjusted $P < 0.001$] ในทางตรงกันข้ามผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 มีความเร็วสูงสุดของการไหลเวียนของเลือดในช่วงที่หัวใจบีบตัว (PSV) ต่ำกว่าทั้งในหลอดเลือดแดงหลักที่ลำเอียงเลือดไปเลี้ยงสมอง (ICA) และในหลอดเลือดแดงหลักที่ส่งเลือดไปเลี้ยงส่วนคอและศีรษะ (CCA)

ระบบไต (Renal system)

ระบบเมตาบอลิซึมและการอักเสบ (Metabolic and inflammatory system)

ในขณะที่ผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 มีความเข้มข้นของกลูโคสสูงกว่า แต่ระดับน้ำตาลสะสมในเลือด (glycated haemoglobin) มีค่าใกล้เคียงกันในทุก 2 กลุ่ม [5.49% เปรียบเทียบกับ 5.50%, สัมประสิทธิ์การถดถอย (regression coefficient) เท่ากับ -0.03 (95% CI $-0.09, 0.03$), adjusted $P = 0.60$] ทั้ง ๆ ที่มีความแตกต่างเป็นตัวเลขแค่เพียงเล็กน้อยแต่ความเข้มข้นของ hs-CRP [0.09 เปรียบเทียบกับ 0.11 mg/L, สัมประสิทธิ์การถดถอย (regression coefficient) เท่ากับ -0.05 (95% CI $-0.09, -0.01$), adjusted $P = 0.044$] ก็ต่ำกว่าเล็กน้อยในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2

ระบบประสาทสมอง (Neurological system)

มีการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง (brain MRI) สำหรับผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 จำนวน 188 ราย และกลุ่ม controls ที่จับคู่จำนวน 483 ราย จำนวนของลิ่มเลือดขนาดเล็กในสมอง (cerebral microbleeds) (3.7% เปรียบเทียบกับ 4.5%, adjusted $P = 1.00$), เศษเนื้อเยื่อสมองตายที่ตกค้าง (infarct residuals) (2.7 % เปรียบเทียบกับ 6.5%, adjusted $P = 0.27$) และการตีบตันของเส้นเลือดภายในสมอง (1.1% เปรียบเทียบกับ 0.6%, $P = 0.34$) สามารถเปรียบเทียบกันได้ในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 กับกลุ่ม controls ที่จับคู่ ในการวิเคราะห์เชิงปริมาณของโครงสร้างสมองปริมาตรสมองสัมพัทธ์ (relative brain volume) สามารถเปรียบเทียบกันได้ในระหว่างกลุ่ม [81.4% เปรียบเทียบกับ 81.7%, สัมประสิทธิ์การถดถอย (regression coefficient) เท่ากับ -0.52 (95% CI $-1.1, 0.06$), adjusted $P = 0.31$] ในขณะที่ผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 มีความหนาเฉลี่ยของเซรีบรัลคอร์เทกซ์ (mean cortical thickness) สูงกว่า [2.65 เปรียบเทียบกับ 2.63 mm, สัมประสิทธิ์การถดถอย (regression coefficient) เท่ากับ 0.03 (95% CI $0.01, 0.05$), adjusted $P = 0.002$] เปรียบเทียบกับกลุ่ม controls ที่จับคู่

การทดสอบภาวะสมองเสื่อม (Neurocognitive testing)

ค่ากลาง (มัธยฐาน) ของคะแนนในแบบทดสอบสภาพสมองเบื้องต้น (MMSE) ในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 สูงกว่าในกลุ่ม controls ที่จับคู่ [29 เปรียบเทียบกับ 28, สัมประสิทธิ์การถดถอย (regression coefficient) เท่ากับ 0.26 (95% CI $0.1, 0.42$), adjusted $P = 0.002$]

คุณภาพชีวิตและผลลัพธ์ที่ได้ทางจิตสังคม (Quality of life and psychosocial outcomes)

ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 กับกลุ่ม controls ที่จับคู่ในด้านคุณภาพชีวิต ความรุนแรงของอาการหุดหืดที่รุนแรง ความรุนแรงของอาการทางจิตเวช (somatic symptom) หรือภาวะวิตกกังวลทั่วไป (generalized anxiety)

ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของแอนติบอดีกับผลลัพธ์ที่ได้หลัก ๆ (main outcomes)

ความสัมพันธ์กันระหว่างความเข้มข้นของแอนติบอดีที่ต่อต้านหนามของไวรัสกับผลลัพธ์ที่ได้หลัก ๆ สำหรับระบบอวัยวะต่าง ๆ สามารถดูได้จาก [Supplementary material online, ตาราง S7](#) กล่าวโดยย่อคือสังเกตไม่พบความสัมพันธ์ที่เป็นระบบ ยกเว้นความสัมพันธ์โดยตรงระหว่างความเข้มข้นของแอนติบอดีกับเศษเนื้อเยื่อสมองตายที่ตกค้าง (infarct residuals) ในการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง (brain MRI)

การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analyses)

ในกลุ่มอาสาสมัครที่เคยมีการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 มาก่อน สังเกตไม่พบว่ามีผลแตกต่างที่เป็นระบบของผลลัพธ์ที่ได้ซึ่งจำเพาะต่ออวัยวะ (organ-specific outcomes) เมื่อเปรียบเทียบกันระหว่างผู้ที่ติดเชื้อโควิด 19 เล็กน้อยกับผู้ที่ติดเชื้อโควิด 19 ปานกลาง รวมทั้งเส้นทางในการรับสมัคร (recruitment route) ยกเว้นภาวะวิตกกังวลและอาการหุดหืดที่รุนแรงที่มีระดับสูงขึ้นในอาสาสมัครที่ติดเชื้อโควิด 19 ปานกลางเมื่อเปรียบเทียบกับในอาสาสมัครที่ติดเชื้อโควิด 19 เล็กน้อยกว่า (ดู [Supplementary material online, ตาราง S8 และ S9](#))

การอภิปราย (Discussion)

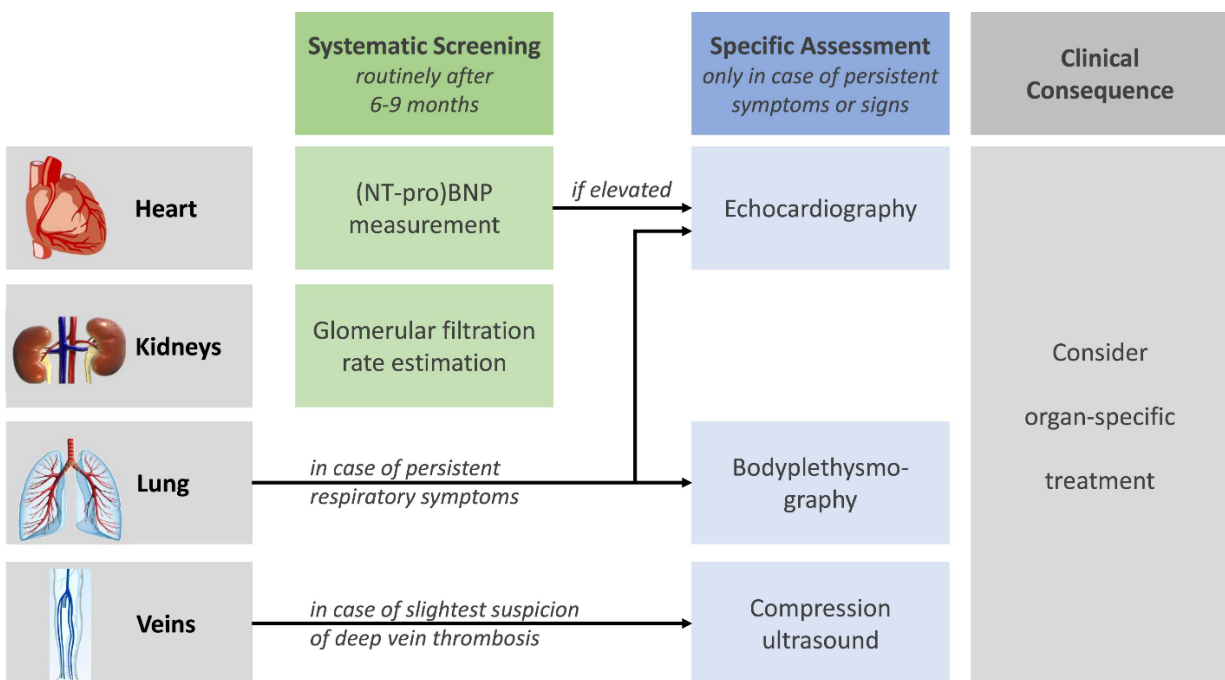
ในอาสาสมัครจำนวนมากกว่า 1700 คน เราได้ทำการหา phenotype ของโครงสร้างและสมรรถภาพการทำงานจำเพาะของอวัยวะต่าง ๆ อย่างกว้างขวาง และศึกษาผลลัพธ์ที่ได้ที่ผู้ป่วยรายงานเอง ในการประเมินผลกระทบระยะปานกลางจนถึงระยะยาว จากการป่วยเป็นโรคโควิด 19 ที่มีอาการเล็กน้อยและปานกลางอย่างละเอียดรอบด้าน เราได้สังเกตพบว่ามีความเกี่ยวข้องที่ไม่มีอาการจำเพาะอวัยวะ (organ-specific subclinical involvement) อย่างสม่ำเสมอ ([Graphical Abstract](#)).

การศึกษาจากการผ่าศพซึ่งชี้ว่าเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 มีผลกระทบต่อหลายอวัยวะนอกเหนือจากทางเดินหายใจ ซึ่งรวมทั้งหัวใจ สมอง และไต^{6,24} ผู้ป่วยบางรายยังคงประสบกับอาการต่าง ๆ กัน หลังจากระยะเฉียบพลันของการเจ็บป่วยวิกฤต ภาวะเหล่านี้ได้รับการอธิบายว่าเป็น ‘กลุ่มอาการหลังจากติดเชื้อโควิด 19 (post COVID-19)’ หรือ ‘ภาวะอาการหลงเหลือหลังจากติดเชื้อโควิด 19 ในระยะยาว (long COVID-19 syndrome)’ ถ้าหากว่าอาการยังคงยืดเยื้อยาวนานเกิน 6 เดือน ผลทางคลินิก ภาพ หรือผลทางห้องปฏิบัติการควรจะสอดคล้องกับการวินิจฉัยอาการหลังจากติดเชื้อ

โควิด 19 หรือภาวะอาการหลงเหลือหลังจากติดเชื้อโควิด 19 ในระยะยาว [25](#) จนถึงขณะนี้ผลกระทบระยะยาวหลังจากป่วยเป็นโรคโควิด 19 ที่มีอาการเล็กน้อยจนถึงปานกลางยังคงไม่เป็นที่รับรู้เสียเป็นส่วนใหญ่ การศึกษาอย่างเป็นระบบและละเอียดรอบด้านเกี่ยวกับความบกพร่องผิดปกติของหลายอวัยวะที่อาจจะเป็นไปได้เป็นสิ่งสำคัญในการวางแผนการเฝ้าระวังและการทดสอบวินิจฉัยที่เป็นไปได้หลังจากที่ฟื้นตัวแล้ว

ในขณะที่มีหลักฐานว่าผู้ป่วยหลังติดเชื้อโควิดที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางมีปริมาตรความจุปอดคงเดิม (**preserved lung volumes**) [26](#) เราพบว่าปริมาตรของอากาศทั้งหมดในปอดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่ (TLC) มีการลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อเล็กน้อยถึงปานกลางเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม **controls** สิ่งนี้สอดคล้องกันกับการค้นพบก่อนหน้านี้เกี่ยวกับการลดต่ำลงของปริมาตรของอากาศทั้งหมดในปอดหลังจากหายใจเข้าอย่างเต็มที่ (TLC) ซึ่งเพิ่มขึ้นหลังจากมีการติดเชื้อโควิด 19 เล็กน้อย [27](#) กระบวนการอักเสบที่เหลืออยู่หรือ **fibrotic remodelling** ที่ไม่แสดงอาการ (**subclinical**) ซึ่งเริ่มต้นอาจจะสามารถอธิบายการที่ปริมาตรความจุปอดลดต่ำลงเล็กน้อยที่พบในกลุ่มผู้ป่วยหลังติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 [28](#) สอดคล้องกับผลลัพธ์ที่ได้จากการตรวจทางจุลกายวิภาคศาสตร์เนื้อเยื่อ (**histological findings**) เราพบว่าความต้านทานในทางเดินหายใจเฉพาะ (**specific airway resistance**) มีการเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยหลังติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 [29](#) การประเมินสมรรถภาพการทำงานของปอดควรได้รับการพิจารณาหลังจากฟื้นตัวจากโควิด 19 โดยที่ดัชนีข้อสงสัยน้อยที่สุดแม้แต่ในผู้ที่เห็นได้ชัดว่ามีสุขภาพดีก็ตาม

(ภาพประกอบที่ 2)



การตรวจทางคลินิกที่เป็นมาตรฐานซึ่งได้รับการแนะนำหลังจากมีการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เล็กน้อยถึงปานกลาง. (NT-pro)BNP, (N-terminal pro-)B-type natriuretic peptide.

จากมุมมองทางด้านหัวใจและหลอดเลือด การลดลงเป็นตัวเลขน้อยของสัดส่วนของเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจในการบีบตัวของหัวใจ 1 ครั้งโดยเทียบกับปริมาณเลือดที่มีอยู่ (left ventricular ejection fraction) ที่มีความแตกต่างกัน 1–2% ถูกสังเกตพบในผู้ป่วยหลังติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซึ่งมาพร้อมกับความเข้มข้นที่เพิ่มสูงขึ้นของดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของหัวใจ (cardiac biomarkers) ที่สะท้อนถึงการเกี่ยวข้องสัมพันธ์กันกับกล้ามเนื้อหัวใจพองประมาณ ในมุมมองระยะยาวมากกว่านี้การลดลงแม้แต่เพียงเล็กน้อยของการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายและการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของความเข้มข้นของ NT-proBNP ก็ตีความได้ว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นของการเสียชีวิตในประชากรทั่วไป [30,31](#) ดังนั้นหลังจากฟื้นตัวจากโควิด 19 แล้วจึงอาจจะแนะนำให้มีการวัด NT-proBNP ตามด้วยการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (echocardiography control) ในกรณีที่มีความเข้มข้นเพิ่มสูงขึ้น เพื่อหลีกเลี่ยงการที่อาการผิดปกติ (dysfunction) ของหัวใจไม่ได้รับการรักษา

ที่สำคัญที่สุดก็คือว่าข้อมูลของเราทำให้น่าเชื่อได้ว่ามีความชุกเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (deep venous thrombosis) ในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ถึงแม้ว่าอาจจะมีผลกระทบจากอคติ (bias) ของผู้ตรวจก็ตาม แต่การตรวจอัลตราซาวด์โดยการกดหัวตรวจบนหลอดเลือดดำตามขวาง (compression ultrasound) ก็ได้รับการยอมรับกันโดยทั่วไปและใช้กันอย่างกว้างขวาง เป็นมาตรฐานอ้างอิงในการปฏิบัติทางคลินิกประจำเป็นปกติ [32](#) ข้อมูลในปัจจุบันเป็นการเพิ่มเติมหลักฐานที่มีการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วสำหรับ

ความสัมพันธ์ระหว่างโควิด 19 กับภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) [4.33](#) ในขณะที่มีการเพิ่มกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อโควิด 19 เล็กน้อยหรือปานกลางซึ่งลงทะเบียนเข้าร่วมโครงการชนิดไปข้างหน้า (prospectively enrolled) เป็นที่น่าสงสัยเกวาระดับของตัวแปรต่าง ๆ ในการแข็งตัวของเลือด (coagulation parameters) ที่ประเมินหลังจากที่การติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เล็กน้อยถึงปานกลางผ่านไป แล้วเป็นเวลาเฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) 9.6 เดือนไม่มีความแตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม controls ที่จับคู่ ดังนั้นเราจึงอาจจะสันนิษฐานได้ว่าการเกิดลิ่มเลือดอุดตันเฉียบพลัน ซึ่งเกี่ยวข้องสัมพันธ์กับการกระตุ้นของการแข็งตัวของเลือดและการสลายลิ่มเลือดเป็นลำดับ (fibrinolytic cascade) เกิดขึ้นก่อนหน้านั้นนานมากในระหว่างที่ป่วยเป็นโรคโควิด 19 ในบริบทนี้หลอดเลือดดำที่ไม่สามารถบีบกดได้ (non-compressible veins) ที่สังเกตพบในการศึกษาวิจัยของเราจะต้องได้รับการแปลผลว่าเป็นส่วนที่เหลือของกระบวนการการเกิดพังผืดซึ่งเข้ามาแทนที่ลิ่มเลือดก่อนหน้านี้ หลังจากที่ได้พิจารณาหลักฐานที่มีอยู่ ผลที่ได้จากการศึกษาวิจัยนี้เป็นการแนะนำว่าการเฝ้าระวังที่อิงแนวทางปฏิบัติ ซึ่งมีการตรวจคัดกรองเชิงรุกสำหรับภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (deep vein thrombosis) ในกรณีที่มีข้อสงสัยทางคลินิกน้อยที่สุดตั้งแต่แรกในระหว่างการติดเชื้อโควิด 19 ควรได้รับการพิจารณา [32](#)

การประเมินระบบหลอดเลือดแดงบ่งชี้ว่าผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 มีพลาไกในหลอดเลือดแดงแคโรติด (carotid plaques) บ่อยมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม controls ที่จับคู่ ในขณะที่ความหนาตัวของผนังชั้นในและชั้นกลางของเส้นเลือดแดงแคโรติด (CIMT) สามารถเปรียบเทียบกันได้ระหว่างกลุ่ม ไม่ว่าข้อมูลที่พบนี้อาจจะได้รับการอธิบายได้อย่างครบถ้วนจากแนวโน้มที่สูงขึ้น (higher susceptibility) ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดที่พบได้บ่อย ๆ สำหรับโควิด 19 [34,35](#) หรืออธิบายได้ในระดับหนึ่งจากวิถีระบบภูมิคุ้มกันปกติทั่วไปที่เกี่ยวข้องในการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 และภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ด้วยก็ตาม [36](#) ก็มีความจำเป็นจะต้องได้รับการคลี่คลายในการศึกษาวิจัยระยะยาวในอนาคต ความเร็วสูงสุดที่ลดลงของการไหลเวียนของเลือดในช่วงที่หัวใจบีบตัวในหลอดเลือดแดงแคโรติดของผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 สอดคล้องกันกับแนวโน้มที่จะมีปริมาณเลือดที่สูบน้ำออกจากหัวใจในการบีบตัว 1 ครั้ง (ejection fraction) ลดต่ำลงและมีพลาไกเกาะในหลอดเลือดแดงแคโรติด (carotid plaques) เนื่องจากมีการรายงานเมื่อเร็ว ๆ นี้ว่าตัวแปรเหล่านี้มีความเกี่ยวข้องสัมพันธ์กัน [16](#)

ผู้ป่วยหลังการฟื้นตัวจากโควิด 19 ยังถูกพบด้วยว่ามีการลดลงน้อยมาก ๆ จนยากที่จะแยกแยะ (subtle decrease) ของสมรรถภาพการทำงานของไตเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม controls ที่จับคู่ ซึ่งก็ไม่ได้แสดงว่ามีความเกี่ยวข้องในด้านคลินิกในระหว่างเวลาที่ศึกษา อย่างไรก็ตามการศึกษาจากการผ่าศพได้แสดงให้เห็นว่ามี tropism ของไตที่ชัดเจนที่สัมพันธ์กันกับไวรัส SARS-CoV-2 และความผิดปกติของปัสสาวะก่อนหน้านี้ซึ่งสัมพันธ์กับการเสียชีวิตรวมทั้งภาวะล้มเหลวของหลายอวัยวะในผู้ป่วยโควิด 19 ที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล [6](#) ดังนั้นความแตกต่างที่สังเกตพบในการศึกษาวิจัยของเราจึงอาจจะสะท้อนถึงการบาดเจ็บเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซึ่งมีวิถึเริ่มต้นไปสู่ภาวะโรคไตเรื้อรังช่วงเริ่มแรก อันเป็นปัจจัยความเสี่ยงที่สำคัญในการเสียชีวิตและการเกิดภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ [37](#) ด้วยเหตุนี้เราจึงยืนยันว่า

ควรมีการประเมินติดตามผลดัชนีชี้วัดสมรรถภาพการทำงานของไตในช่วงระหว่าง 6 ถึง 9 เดือนแม้แต่หลังจากการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เล็กน้อย

มีการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง (brain MRI) ในกลุ่มย่อยขนาดใหญ่ของอาสาสมัคร ซึ่งผลจากการตรวจไม่ได้แสดงให้เห็นถึงสัญญาณใด ๆ ของความเสียหายของหลอดเลือดสมองที่เพิ่มขึ้น การมีลิ่มเลือดขนาดเล็กในสมอง (cerebral microbleeds) และจำนวนของลิ่มเลือดขนาดเล็กในสมองตลอดจนความเข้มข้นที่มากผิดปกติ (hyperintensities) ของสมองเนื้อสีขาว (white matter) ในฐานะที่เป็นจุดเด่น (hallmark) ที่พบได้มากที่สุดของโรคเกี่ยวกับเส้นเลือดขนาดเล็กในสมองสามารถเปรียบเทียบกันได้ระหว่างอาสาสมัครที่ฟื้นตัวจากการป่วยโรคโควิด 19 ที่มีอาการเล็กน้อยจนถึงปานกลางกับกลุ่ม controls ข้อมูลนี้ขัดแย้งตรงกันข้ามกับสิ่งที่พบในกลุ่มผู้ป่วยโควิด 9 ที่มีอาการป่วยอย่างรุนแรง ซึ่งมีการรายงานว่ามีทั้ง lesions ของสมองเนื้อสีขาว (white matter) และ microhaemorrhages [38](#) ดังนั้นการที่มีความเสียหายของหลอดเลือดสมอง (vascular brain damage) จึงอาจจะเป็นปรากฏการณ์อย่างหนึ่งที่สังเกตพบได้ในผู้ป่วยโควิด 19 ที่มีอาการรุนแรงเท่านั้น การวิเคราะห์ในเชิงปริมาณของการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าโครงสร้างสมอง (structural brain MRI) ไม่ได้แสดงให้เห็นถึงสัญญาณของภาวะสมองฝ่อ (brain atrophy) โดยรวม เพราะว่าปริมาตรสมองสัมพัทธ์ (relative brain volume) สามารถเปรียบเทียบกันได้ระหว่างกลุ่ม และแม้แต่แสดงให้เห็นถึงความหนาเฉลี่ยของซีรีบรัลคอร์เท็กซ์ (cortical thickness) ที่เพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เช่นเดียวกันข้อมูลนี้ก็ขัดแย้งตรงกันข้ามกับการวิเคราะห์ผลการศึกษาวิจัยระยะยาวเมื่อไม่นานมานี้ของการสร้างภาพสมอง (brain imaging) จากอาสาสมัครของธนาคารทรัพยากรชีวภาพของประเทศอังกฤษ (UK Biobank) ที่ฟื้นตัวจากโควิด 19 ซึ่งแสดงให้เห็นภาวะสมองฝ่อ (brain atrophy) และความหนาของสมองเนื้อสีเทา (grey matter) ที่ลดลงเป็นส่วน ๆ (regional reduction) [39](#) นอกจากนี้เรายังไม่พบสัญญาณใด ๆ ของภาวะบกพร่องทางสมอง (cognitive impairment) ในผู้ป่วยหลังจากป่วยเป็นโควิด 19 เล็กน้อยจนถึงปานกลาง ข้อมูลนี้เป็นการเสริมสิ่งที่รายงานเมื่อเร็ว ๆ นี้เกี่ยวกับสมรรถภาพการทำงานของสมองในการเรียนรู้ที่บกพร่องเสียหายเรื้อรัง (persistent impaired cognitive function) ในผู้ป่วยเพียงไม่กี่คนที่ฟื้นตัวจากการป่วยด้วยโรคโควิด 19 ที่มีอาการรุนแรง [40](#)

Central parameters ของผลลัพธ์ที่ได้ที่ผู้ป่วยรายงานเอง (PRO) อย่างเช่น อาการหุดหืดหอบเหนื่อย อาการวิตกกังวล และคุณภาพชีวิตได้รับการทดสอบ ในทั้ง 5 scales เราสังเกตไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในการวิเคราะห์หลัก อย่างไรก็ตามในการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงสำรวจในกลุ่มย่อย (explorative subgroup analysis) เราสังเกตพบว่าอาการหุดหืดหอบเหนื่อยและอาการวิตกกังวลมีระดับเพิ่มสูงขึ้นในอาสาสมัครผู้ที่มีอาการของโควิด 19 ปานกลางเมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่ไม่มีอาการหรือมีอาการแค่เพียงเล็กน้อย ข้อมูลที่ได้เหล่านี้สนับสนุนและยืนยันผลการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้ ซึ่งอธิบายอาการหลงเหลือหลังจากติดเชื้อโควิด 19 ในระยะยาวที่ร้ายแรง หลังจากผู้ป่วยโควิด 19 ได้รับการรักษาในแผนกดูแลผู้ป่วยหนัก (ICU) ซึ่งก็มีผลกระทบทางด้านจิตสังคมต่อผู้ป่วยด้วยเช่นกัน [41](#) อาสาสมัครหลังการป่วยด้วยโรคโควิด 19 ซึ่งมีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางจะมีการปรับระดับของอาการวิตกกังวล และอาการหุดหืดหอบเหนื่อยที่เคยขึ้นสูงในช่วงก่อนหน้านั้นลงเป็นปกติ (normalize) มาก่อนแล้วขณะที่มีการสำรวจ

ข้อจำกัดต่อไปนี้สมควรได้รับการพิจารณา ในการศึกษาวิจัยนี้ผู้ป่วยได้รับการประเมินเฉพาะหลังจากที่มีการรับเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 แล้วเท่านั้น เนื่องจากการประเมินก่อนหน้าที่จะมีการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ดังนั้นสมรรถภาพการทำงานของหลายอวัยวะจึงได้รับการเปรียบเทียบกับในกลุ่ม **controls** ที่จับคู่ซึ่งมาจากประชากรทั่วไปที่ไม่มีการรับเชื้อ เนื่องจากการศึกษาวิจัยนี้เป็นการศึกษาวิจัยที่จุดเวลาใดจุดเวลาหนึ่ง (**cross-sectional study**) ดังนั้นเราจึงไม่สามารถอนุมานการพัฒนาและความสัมพันธ์เชื่อมโยงในอนาคตได้ เพียงแต่เสนอว่าข้อมูลที่ได้เหล่านี้แสดงถึงสัญญาณของผลกระทบระยะปานกลางถึงระยะยาวที่ไม่ชัดเจน (**subtle**) ต่อหลายอวัยวะซึ่งยังคงมีอยู่ต่อเนื่องหลังจากการฟื้นตัวจากการป่วยโรคโควิด 19 ที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล

นอกจากข้อคิดในการเลือก (**selection bias**) ก็อาจจะเกิดขึ้นได้ในกลุ่มผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ของการศึกษาวิจัยนี้ เนื่องจากการเชิญชวนในสาธารณะชนส่งผลให้มีการเข้าร่วมโครงการของผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่ได้รับการกระตุ้นอย่างสูง ซึ่งอาจจะนำไปสู่การที่มีผลการทดสอบภาวะสมองเสื่อม (**neurocognitive tests**) และการประเมินคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าเป็นการเฉพาะได้ อย่างไรก็ตามการประเมินรอบด้านของหลายอวัยวะ (**versatile multi-organ assessment**) ก็อธิบายได้อย่างมั่นคงสม่าเสมอถึงผลกระทบต่อหลายอวัยวะ แม้แต่ในกรณีที่มีข้อคิดในการเลือก (**selection bias**) ก่อนไปทางผู้ป่วยหลังการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่มีสุขภาพดีกว่าหรือได้รับแรงกระตุ้นมากกว่า เนื่องจากการบำบัดรักษาทางเภสัชวิทยาสำหรับผู้ป่วยโควิด 19 ไม่ได้ได้รับการประเมินในการศึกษาวิจัยนี้ เราจึงไม่สามารถวัดหาปริมาณของผลกระทบจากการรักษาด้วยยาที่มีต่อสมรรถภาพการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ได้ อย่างไรก็ตามจากการที่มีสัดส่วนที่สูงของผู้ป่วยที่มีอาการเพียงเล็กน้อยและการบริหารจัดการผู้ป่วยนอกในชุดข้อมูลนี้ เราจึงอนุมานว่าไม่มีผลกระทบที่เกี่ยวข้องต่อผลลัพธ์ที่ได้ที่ได้รับจากการรายงาน นอกจากนี้ระดับของ **hs-CRP** ก็ต่ำอย่างมากและสามารถเปรียบเทียบกันได้ในระหว่างสองกลุ่ม เนื่องจากระดับที่อยู่ต่ำกว่าขีดจำกัดของการตรวจพบ (**limit of detection**) ที่ **0.1 mg/dL** ในประมาณครึ่งหนึ่งของประชากร เราจึงอาจจะไม่ให้ความเห็นหรือตีความต่อความแตกต่างที่น้อยอย่างมากของปลายที่ต่ำอย่างยิ่งยวด (**extremely low end**) ประการสุดท้ายข้อมูลเกี่ยวกับตัวแปรผลลัพธ์ที่ได้ (**outcome variables**) ไม่ได้มีอยู่อย่างครบถ้วนในอาสาสมัครทั้งหมด เราใช้การประเมินพหุคูณ (**multiple imputation**) อย่างน้อยเพื่อแก้ไขส่วนหนึ่งสำหรับแง่มุมนี้

ข้อดี (**strengths**) ที่เฉพาะในการศึกษาวิจัยนี้ก็มีอยู่ ประชากรทั้งหมดในโครงการการศึกษาวิจัยได้รับการประเมินโดยหนึ่งในโปรโตคอลการศึกษาวิจัยที่มีความละเอียดรอบด้านมากที่สุดเท่าที่เคยมีมา เพื่อที่จะประเมินสมรรถภาพการทำงานของหลายอวัยวะ การรับรู้การเข้าใจ (**neurocognition**) และผลลัพธ์ที่ได้ที่ผู้ป่วยรายงานเอง (**PRO**) ในผู้ป่วยที่ฟื้นตัวจากการป่วยโรคโควิด 19 ที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางภายในกรอบของโครงการการศึกษาวิจัยสุขภาพเมืองฮัมบูร์ก (**Hamburg City Health Study [HCHS]**) อาสาสมัครหลังการป่วยด้วยโรคโควิด 19 ที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางมีสิทธิ์เข้าร่วมโครงการถ้าหากว่ามีผลการตรวจโดยวิธี **PCR** เป็นบวกอย่างน้อยหนึ่งครั้ง นอกจากนี้ก็ยังมีเก็บข้อมูลสถานะของแอนติบอดีด้วย ประการสุดท้ายกลุ่ม **controls** ที่จับคู่ได้รับการรับสมัครโดยการสุ่มจากภูมิภาคเดียวกันผ่านทางสำนักงาน

ลงทะเบียนภายในกรอบของโครงการการศึกษาวิจัยสุขภาพเมืองฮัมบูร์ก (Hamburg City Health Study [HCHS])

จากการที่การติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่มีอาการปานกลางอาจจะมีผลกระทบต่อสมรรถภาพการทำงานของหลายอวัยวะในระยะยาวออกไปมากขึ้น ดูเหมือนว่ากลยุทธ์วิธีการเชิงป้องกันที่ครอบคลุมรอบด้าน เช่น มาตรการด้านสุขอนามัย การเว้นระยะห่างทางสังคม และการฉีดวัคซีนเป็นสิ่งที่สำคัญอย่างมาก

โดยสรุป ในโครงการโควิดของโครงการการศึกษาวิจัยสุขภาพเมืองฮัมบูร์ก (Hamburg City Health Study [HCHS]) เราได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีการฟื้นตัวอย่างชัดเจนจากการป่วยด้วยโรคโควิด 19 ที่มีอาการเล็กน้อยจนถึงปานกลางประสบกับผลกระทบที่ไม่แสดงอาการ (subclinical) พอประมาณต่อหลายอวัยวะซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะกล้ามเนื้อดุดตัน สมรรถภาพการทำงานของปอด หัวใจ และไต โดยที่ไม่มีสัญญาณของความเสียหายของโครงสร้างสมอง (structural brain damage) ของความบกพร่องเสียหายที่ชัดเจนของสมรรถภาพการทำงานของสมองในการเรียนรู้ (cognitive function) หรือของคุณภาพชีวิต ในขณะที่ผลกระทบในระยะยาวออกไปมากกว่านั้นยังคงไม่มีความชัดเจน เราแนะนำให้มีการทดสอบทางคลินิกที่เป็นมาตรฐานเดียวกันสำหรับภาวะต่าง ๆ เหล่านี้หลังจากการฟื้นตัว