

ฉบับแปลไทย (Thai Translations)

Hypercoagulability, endotheliopathy, and inflammation approximating 1 year after recovery: Assessing the long-term outcomes in COVID-19 patients.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.26575>

ภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) พยาธิสภาพของเซลล์เยื่อ บุผนังหลอดเลือด (endotheliopathy) และการอักเสบ (inflammation) ประมาณ 1 ปีหลังจากการฟื้นตัว: การประเมินผลลัพธ์ระยะยาว (long-term outcomes) ในผู้ป่วยโรคโควิด 19

บทคัดย่อ (Abstract)

ภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) และพยาธิสภาพของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endotheliopathy) ที่ยังคงเป็นไป มีอยู่ในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่อยู่ระหว่างการพักฟื้นได้นานถึง 4 เดือนหลังจากการฟื้นตัว โพรไฟล์ของการแข็งตัวของเลือด โพรไฟล์ของเยื่อบุผนังหลอดเลือด และโพรไฟล์การอักเสบของผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่ฟื้นตัวแล้วจำนวน 39 ราย ได้รับการประเมินนานถึง 16 เดือน หลังจากการฟื้นตัวจากโรคโควิด 19 ค่าเหล่านี้ได้รับการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (control group) ซึ่งเป็นอาสาสมัครผู้ที่มีสุขภาพดี ($n = 124$) ผู้ป่วยจำนวน 39 ราย (71.8% เป็นเพศชาย อายุเฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) อยู่ที่ 43 ปี) ได้รับการประเมิน (reviewed) ที่ช่วงเวลาเฉลี่ย (mean) เท่ากับ 12.7 ± 3.6 เดือน หลังจากการฟื้นตัว ผู้ป่วยหนึ่งรายที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ มีภาวะแขนขาขาดเลือดเฉียบพลันหลังโควิด 19 (post COVID-19 acute ischaemic limb) ระดับของ D-dimer และ Factor VIII ที่เพิ่มสูงขึ้นเกินช่วงค่าปกติ (normal ranges) ถูกสังเกตพบใน 17.9% (7 ราย จาก 39 ราย) และ 48.7% (19 ราย จาก 39 ราย) ของผู้ป่วยตามลำดับ และมีความเฉลี่ย (มัธยฐาน) ที่สูงขึ้นสำหรับ D-dimer คือเท่ากับ $0.34 \text{ FEU } \mu\text{g/mL}$ (IQR 0.28, 0.46) ($p < .001$) และสำหรับ Factor VIII คือเท่ากับ 150% (IQR 171, 203) ($p = .004$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม การสร้าง thrombin (Thromboscreen) แสดงให้เห็นถึง endogenous thrombin potential (ETP) เฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) ที่สูงขึ้น คือเท่ากับ $1352 \text{ nM} \cdot \text{min}$ (IQR 1152, 1490) ($p = .002$) และความสูงของพีค (peak height) โดยเฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) ที่สูงขึ้น คือเท่ากับ 221.4 nM (IQR 170.2, 280.4) ($p = 0.01$) และช่วงเวลาระหว่าง 2 เหตุการณ์ที่ล่าช้าออกไป (delayed lag time) เท่ากับ 2.4 นาที ($1.42 - 2.97$) ($p = 0.0002$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ระดับที่เพิ่มสูงขึ้นของ vWF:Ag และ ICAM-1 ถูกสังเกตพบใน 17.9% (7 ราย จาก 39 ราย) และ 7.7% (3 ราย จาก 39 ราย) ของผู้ป่วยตามลำดับ และมีค่าเฉลี่ย (มัธยฐาน) ที่สูงกว่ากลุ่มควบคุมสำหรับ VWF:Ag คือเท่ากับ 117% (IQR 86, 154) ($p = 0.02$) และสำหรับ ICAM-1 คือเท่ากับ 54.1 ng/mL (IQR 43.8, 64.1) ($p = .004$) IL-6 ถูกสังเกตพบว่ามีค่าสูงขึ้นใน 35.9% (14 ราย จาก 39 ราย) ของผู้ป่วยและมีค่าเฉลี่ย (มัธยฐาน) ที่สูงขึ้นสำหรับ IL-6 คือเท่ากับ 1.5 pg/mL (IQR 0.6, 3.0) ($p = 0.004$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ซึ่งแบ่งชั้น (stratify) ผู้ป่วยตามความรุนแรงของโรคโควิด 19 และการได้รับวัคซีนโควิด 19 ก่อนหน้าการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ไม่ได้แสดงความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) การทำหน้าที่ผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelial dysfunction) และการอักเสบ (inflammation) ยังคงสามารถตรวจพบเจอได้ในผู้ป่วยบางราย ประมาณ 1 ปีหลังจากการฟื้นตัวจากโรคโควิด 19

1 บทนำ (INTRODUCTION)

ภาวะของโรคหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular disease) และเหตุการณ์ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombotic events) หลังป่วยเป็นโรคโควิด 19 ที่เพิ่มสูงขึ้นนับเป็นความกังวลด้านสุขภาพที่กำลังอุบัติขึ้นทั่วโลก ^{1,2} ในกรณีที่เกิดเหตุการณ์ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ที่รอดชีวิตที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจที่รู้จักกันเป็นสิ่งสำคัญ ^{3,4}

ความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดที่เกี่ยวข้องสัมพันธ์กับโรคโควิด 19 (COVID-19 associated coagulopathy หรือ CAC)^{5,7} มีลักษณะเด่น ๆ คือ มีการกระตุ้นเกร็ดเลือด (platelet activation) การทำหน้าที่ที่ผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelial dysfunction) โครงสร้างเครือข่ายของนิวโทรฟิลเพื่อดักจับและทำลายเชื้อจุลินทรีย์ภายนอกเซลล์ (neutrophil extracellular traps) และการกระตุ้นของกระบวนการสร้างลิ่มเลือด (coagulation cascade) ซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) และการละลายลิ่มเลือดที่ลดน้อยลงผิดปกติ (hypofibrinolysis) ตลอดจนความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน (immune dysregulation) ของผลที่ได้เหล่านั้นในปฏิกิริยาการตอบสนองที่สนับสนุนให้เกิดการอักเสบที่มีการควบคุมที่ไม่ดี (poorly controlled pro-inflammatory response) ในระหว่างการเจ็บป่วยชนิดเฉียบพลันสิ่งนี้มาถึงจุดสูงสุด (culminates) ในการแสดงออกทางคลินิก (clinical manifestation) ที่เพิ่มสูงขึ้นของเหตุการณ์ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดขนาดใหญ่และขนาดเล็ก (macro- and microvascular thromboembolic events) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีอาการรุนแรง (severe) และที่มีอาการขั้นวิกฤต (critical).^{8,9} ระดับของ Factor VIII และ von Willebrand factor antigen (vWF:Ag) ที่สูงขึ้นเล็กน้อยถูกตรวจพบในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีอาการเล็กน้อย (mild) และไม่มีอาการพร่องออกซิเจน (non-hypoxic) ในการศึกษาไปข้างหน้าเชิงสังเกตที่มีการจับคู่ตามอายุและเพศ (age- and gender-matched prospective observational study) ที่เราได้ดำเนินการ ถึงแม้ว่าไม่มีลักษณะเฉพาะ (features) ของภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) ที่มีการประเมินโดยการทดสอบการแข็งตัวของเลือดทั่วไป (global hemostatic tests) เช่น การทดสอบประสิทธิภาพการแข็งตัวของเลือด (Thromboelastography - TEG) และการตรวจวิเคราะห์คลื่น clot waveform analysis (CWA)¹⁰

อย่างไรก็ตามเรามีข้อมูลอยู่น้อยมาก ๆ เกี่ยวกับการอักเสบของระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกาย (systemic inflammation) ภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) และ พยาธิสภาพของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endotheliopathy) ที่ยังคงอยู่เป็นระยะ 6 เดือน จากการที่เรามีการค้นพบในเบื้องต้น (initial findings) จากการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้ ซึ่งดำเนินการในประเทศสิงคโปร์ในผู้รอดชีวิตภายหลังจากป่วยเป็นโรคโควิด 19 ¹¹ ซึ่งมีการแสดงระดับที่เพิ่มสูงขึ้นของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelial cells) และของไซโตไคน์ที่มีแนวโน้มทำให้เกิดการอักเสบ (pro-inflammatory cytokines) ในกระแสเลือด ซึ่งบ่งบอกถึงการทำหน้าที่ที่ผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดที่ได้รับการขับเคลื่อนจากไซโตไคน์ (cytokine driven endothelial dysfunction) เราจึงได้ตั้งสมมติฐานว่า ภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายผิดปกติ (hypercoagulable state) การทำหน้าที่ที่ผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด

เลือด (endothelial dysfunction) และการอักเสบ (inflammation) ที่ยังคงมีอยู่ต่อเนื่อง อาจจะมีอยู่ในผู้ป่วยที่ฟื้นตัวจากโรคโควิด 19 ซึ่งส่งผลให้มีการแสดงออก (manifestations) ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันชนิดเฉียบพลัน (acute thrombosis) ที่พบได้ยาก (rare) แต่ทว่าสามารถสร้างความเสียหายใหญ่หลวง (catastrophic) แม้แต่ในระหว่างระยะหลังการพักฟื้น (post-convalescent phase) จากโรคแล้วก็ตาม ประการที่ 2 เราได้ตั้งสมมติฐานว่าการเสียระเบียบหรือความผิดปกติของดัชนีชี้วัด (marker derangements) ที่เกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด เซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด และการอักเสบน่าจะสังเกตเห็นได้ชัด (marked) ในผู้ป่วยที่มีอาการซับซ้อนมากกว่า

2 วิธีดำเนินการวิจัย (METHODS)

เราได้ทำการศึกษาไปข้างหน้าเชิงสังเกต (prospective observational study) ที่ศูนย์โรคติดเชื้อแห่งชาติ (NCID) แห่งประเทศสิงคโปร์ การศึกษาวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจาก National Healthcare Group Domain Specific Research Board (DSRB) และได้รับความยินยอมที่มีการบอกกล่าว (informed consent) เป็นลายลักษณ์อักษร เราได้ปฏิบัติตามถ้อยแถลง “การเสริมสร้างความเข้มแข็งของการรายงานการศึกษาวิจัยเชิงสังเกตในระบาดวิทยา” (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology - STROBE) สำหรับการศึกษาวิจัยชนิด cohort studies ในการจัดเตรียมทำเอกสารผลงานการศึกษาวิจัย (manuscript) นี้ ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 21 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาศูนย์โรคติดเชื้อแห่งชาติ (NCID) ในช่วงระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2563 จนถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2564 ที่ได้รับการยืนยันจากทางห้องปฏิบัติการโดยการตรวจวิธี polymerase chain reaction (PCR) ว่าติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ได้รับการตรวจคัดกรอง (screened) ผู้ป่วยได้รับการรับสมัครเข้าร่วมในโครงการศึกษาวิจัยนี้ ถ้าหากว่าอยู่ในช่วงหลังจากการฟื้นตัวจากการติดเชื้อโรคโควิด 19 มากกว่า 6 เดือนแต่น้อยกว่า 15 เดือน ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดจางแต่กำเนิด (congenital bleeding diathesis) มีภาวะที่เกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ง่ายกว่าปกติ (thrombophilia) ตับวายเรื้อรัง (established chronic liver failure) ภาวะโลหิตจางชนิดรุนแรง (severe anemia) และมีค่าฮีโมโกลบินต่ำกว่า 7.5 g/dL ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulation) ชนิด full dose ผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่องทางสมอง (cognitive impairment) หรือผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ได้รับการคัดออกไป (excluded) สำหรับกลุ่มควบคุม (control cohort) อาสาสมัครซึ่งเป็นผู้ที่มีสุขภาพดี และไม่มีอาการของโรคจำนวน 124 คน (ช่วงอายุระหว่าง 21 – 65 ปี อายุเฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) อยู่ที่ 43 ปี 61 คน เป็นเพศชาย และ 63 คนเป็นเพศหญิง) ให้ความยินยอมที่มีการบอกกล่าว (informed consent) เป็นลายลักษณ์อักษร และได้รับการเปิดหลอดเลือดดำได้ผิวหนังเพื่อสอดสายคา (venesection) ระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2562 – ตุลาคม พ.ศ. 2562 (ก่อนหน้ามีการระบาดของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2) เพื่อการเก็บรักษาพลาสมาที่ปั่น (ในเครื่อง centrifuge) 2 รอบ (double spun) ซึ่งจัดเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -70°C ถึง -80°C สำหรับการกำหนดช่วงค่าอ้างอิงสำหรับห้องปฏิบัติการ (laboratory reference ranges) และการศึกษาอื่น ๆ เกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด อุณหภูมิของตู้แช่แข็ง (freezer) ได้รับการจดบันทึกและเฝ้าติดตามสังเกตการณ์ (monitored) เป็นรายวัน Aliquots ทั้งหมดที่แช่แข็ง (frozen) ได้รับการ thawed ที่อุณหภูมิ 37°C และนำไปใช้ทันที โดยพลาสมาที่เหลือได้รับการกำจัดทิ้งไป (discarded) การทดสอบต่อไปนี้ (คือ prothrombin time [PT], activated partial thromboplastin

time [aPTT], D-dimer และ fibrinogen) ทำการทดสอบกับตัวอย่างสด (primary tubes) ในวันเดียวกันกับที่เก็บตัวอย่างเลือด ในขณะที่การทดสอบอื่น ๆ ทั้งหมดทำการทดสอบกับพลาสมาที่จัดเก็บรักษาภายใต้สภาวะที่ได้อ้างมาแล้วข้างต้น

ข้อมูลพื้นฐานต่าง ๆ ของผู้ป่วยได้แก่ อายุ เพศ ชาติพันธุ์ โรคร่วม และเดือนที่มีการติดเชื้อโรคโควิด 19 จากการเก็บตัวอย่างเลือดที่จุดลงทะเบียน ความรุนแรงของโรคในขณะทำการรับสมัคร ถูกจำแนกโดยใช้สเปกตรัมทางคลินิกของการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 (Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection) ของสถาบันสุขภาพแห่งชาติ ประเทศสหรัฐอเมริกา (National Institutes of Health)¹² ข้อมูลทางคลินิกได้รับการจัดเก็บไปข้างหน้า (prospectively collected) ซึ่งรวมทั้งความต้องการออกซิเจน (oxygen requirement) การพักรักษาตัวในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต (ICU) สถานะของการได้รับวัคซีนโรคโควิด 19 และเหตุการณ์เกี่ยวกับภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombotic events) ในระหว่างการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เฉียบพลัน ตลอดจนในระหว่างการฟื้นตัว ข้อมูลเหล่านี้มีอยู่ในแฟ้มบันทึกทางคลินิก (clinical records) มีการเก็บตัวอย่างเลือด (whole blood) ปริมาณ 50 ml เพียงครั้งเดียว (one-off collection) จากอาสาสมัครแต่ละคน โดยการเจาะจากเส้นเลือดดำ (venipuncture) สำหรับการประเมินความชุก ณ จุดเจาะเลือด (a point prevalence assessment) ของพารามิเตอร์โพรไฟล์ของการอักเสบของการแข็งตัวของเลือด และของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด นอกจากนี้ก็มีการตรวจ full blood count, fasting glucose, HbA1c, และ lipid panel ด้วย ICAM-1 และ IP-10 (R&D Systems, Abington, England) และ high sensitivity IL-6 (Interleukin-6) (ThermoFisher, Waltham, MA) ได้รับการตรวจวิเคราะห์โดยใช้วิธี enzyme-linked immunosorbent assay และ C-reactive protein (CRP) ได้รับการวัดหาปริมาณโดยใช้ CRP Latex reagent (Beckman Coulter AU System) การทดสอบการแข็งตัวของเลือด (coagulation tests) ทำกับ platelet-poor plasma โดยใช้ STA R Max Series coagulation analyzer (Diagnostica Stago, France) และ Sysmex CN-6000 automated coagulation analyzer (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) ค่า prothrombin time (PT) ได้รับการตรวจวัดด้วย Innovin (Siemens Healthcare, Marburg, Germany) ค่า activated partial thromboplastin time (aPTT) ได้รับการตรวจวัดด้วย Dade Actin FSL (Siemens Healthcare) ค่า fibrinogen (modified Clauss) ได้รับการตรวจวัดด้วย STA Liquid FIB ค่า D-dimer ได้รับการตรวจวัดด้วย STA Liatest D-Dimer (Fibrinogen equivalent units [FEU]) ระดับของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (Factor V และ VIII) ได้รับการตรวจวัดด้วย STA Deficient V และ VIII ตามลำดับ vWF antigen ได้รับการตรวจวิเคราะห์ด้วยวิธี immunoturbidimetric method โดยใช้ชุดตรวจชนิด STA Liatest vWF: Ag kit การสร้าง thrombin ทำโดยใช้ ST-Genesia (STG) (Stago, Asnières-sur-Seine, France) การวิเคราะห์ clot waveform analysis (CWA) ทำโดยใช้ Sysmex CN-6000 กับพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่ได้จากค่า activated partial thromboplastin time (aPTT) และสำหรับค่า prothrombin time (PT) ตามคำแนะนำของ International Society of Hemostasis and Thrombosis Scientific and Standardization Committee¹³

การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive analyses) ถูกใช้ในการสรุปตัวแปรต่าง ๆ การแจกแจงแบบปกติ (normality) ของข้อมูลได้รับการประเมินก่อนทำการกำหนดค่าสถิติสรุป (summary statistic) ที่เหมาะสมเพื่อใช้สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) จำนวนและความถี่ถูกใช้ในการอธิบายตัวแปรจัดกลุ่ม (categorical variables) เนื่องจากการแจกแจงข้อมูลที่ไม่ปกติ (skewed data distribution) สำหรับการทดสอบส่วนใหญ่ ดังนั้นเราจึงใช้ค่ากลางมัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ [IQR]) และการทดสอบความสัมพันธ์ (tests of association) ระหว่างการทดสอบต่าง ๆ กับผู้ป่วยอาสาสมัคร/กลุ่มควบคุมซึ่งเป็นผู้ที่มีสุขภาพดี ทำโดยใช้การทดสอบชนิด Wilcoxon Rank-sum test นัยสำคัญทางสถิติ (statistical significance) ได้รับการแถลง (declared) ถ้าหากว่าค่า p ต่ำกว่า .05 การวิเคราะห์ทำโดยใช้ STATA 17 (StataCorp 2021 Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC.)

3 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล (RESULTS)

ผู้ป่วยโรคโควิด 19 จำนวน 39 คน ซึ่งมีค่าเฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) ของอายุอยู่ที่ 43 ปี (IQR 32, 56) ได้รับการรับสมัครที่ศูนย์โรคติดเชื้อแห่งชาติ (NCID) ที่ค่าเฉลี่ย (mean) เท่ากับ 12.7 ± 3.6 เดือน หลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าป่วยเป็นโรคโควิด 19 ซึ่งยืนยันโดยการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ด้วยการตรวจวิธี PCR ผู้ป่วยจำนวน 28 คน (71.8%) เป็นเพศชาย ซึ่งมีค่าดัชนีมวลกาย (BMI) โดยเฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) อยู่ในระดับที่สูง คืออยู่ที่ 26.3 kg/m^2 (IQR 22.3, 30.2) และขนาดเส้นรอบเอวโดยเฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) อยู่ที่ 91.5 cm (IQR 82, 99) อัตราส่วนของชาติพันธุ์ (ethnicity ratios) ของผู้ป่วยเป็นตัวแทนของประชากรประเทศสิงคโปร์ ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเหล่านี้ไม่มีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีนัยสำคัญ (11 คน (28.2%) มีภาวะโรคเบาหวาน (diabetes mellitus) 7 คน (17.9%) มีภาวะโรคความดันโลหิตสูง (hypertension) 10 คน (25.6%) มีภาวะไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia) และมีเพียง 3 คนเท่านั้นที่เคยมีประวัติของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) มาก่อน และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เคยมีภาวะโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE) มาก่อน ในระหว่างการรับสมัครผู้ป่วยอาสาสมัครเข้าร่วมในโครงการศึกษาวิจัยนี้ การประเมินโพรไฟล์การเผาผลาญอาหาร (metabolic profile) มีการแสดงออกของระดับการควบคุมดัชนีน้ำตาลและระดับคอเลสเตอรอลที่ดี โดยมีค่า HBA1c เฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) เท่ากับ 5.5% (IQR 5.3, 6.2) ค่าน้ำตาลกลูโคสระหว่างอดอาหาร (fasting glucose) เฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) เท่ากับ 5.5 mmol/L (IQR 5.0, 6.0) ระดับไขมันโดยรวม (total cholesterol) เฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) เท่ากับ 4.9 mmol/L (IQR 4.1, 5.5) และระดับคอเลสเตอรอลชนิดไม่ดี (low-density lipoprotein) เฉลี่ย (mean) เท่ากับ $3.0 \pm 1.0 \text{ mmol/L}$ การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (full blood count) แสดงจำนวนเม็ดเลือดขาว ค่าฮีโมโกลบิน และปริมาณเกร็ดเลือดโดยเฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) อยู่ในระดับปกติ

ผู้ป่วยทั้ง 39 คนได้รับการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ตามนโยบายสาธารณสุขก่อนหน้านี้ในประเทศสิงคโปร์ที่กำหนดให้ผู้ป่วยโรคโควิด 19 ทุกรายที่ได้รับการยืนยัน (รวมทั้งผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ หรือมีอาการของโรคโควิด 19 เล็กน้อย) จะต้องถูกกักตัว (quarantined) ในโรงพยาบาล หรือแยกกักตัวในสถานที่สำหรับดูแลผู้ป่วยในชุมชน ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอยู่จำนวน 11

รายที่ไม่มีอาการของโรคโควิด 19 จำนวน 19 รายมีอาการของโรคโควิด 19 เล็กน้อยถึงปานกลาง จำนวน 2 รายมีอาการของโรคโควิด 19 ชนิดรุนแรง และจำนวน 7 รายมีอาการของโรคโควิด 19 ขั้นวิกฤตซึ่งจำเป็นต้องได้รับการดูแลรักษาอย่างเข้มข้น ตามแนวทางของ ศูนย์โรคติดเชื้อแห่งชาติ (NCID) แห่งประเทศสิงคโปร์ในการบำบัดรักษาผู้ป่วยโรคโควิด 19¹⁴ การป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำโดยทางเภสัชวิทยา (pharmacological VTE prophylaxis) ได้รับการแนะนำสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการของโรคโควิด 19 ขั้นวิกฤตหรือรุนแรง และผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีอาการของโรคโควิด 19 เล็กน้อย/ปานกลางถูกแยกชั้นตามระดับความเสี่ยง (risk-stratified) สำหรับความจำเป็นในการที่จะต้องได้รับการป้องกันการแข็งตัวของเลือด (thromboprophylaxis) โดยใช้การประเมินปัจจัยเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (PADUA prediction score) ผู้ป่วยจำนวน 5 รายที่จำเป็นจะต้องได้รับออกซิเจนเสริม (oxygen supplementation) ได้รับการเริ่มต้นให้ได้รับการป้องกันการแข็งตัวของเลือดทางเภสัชวิทยา (pharmacological thromboprophylaxis) โดยใช้ยากลุ่มเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ๆ (อิน็อกซาพาริน) ในขณะที่ผู้ป่วย 4 รายที่เหลือซึ่งต้องพึ่งออกซิเจน (oxygen-dependent) ไม่ได้รับการเริ่มต้น ตามดุลยพินิจของแพทย์ที่บริหารจัดการหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต (ICU) ผู้ป่วยรายอื่น ๆ จำนวน 29 รายที่ไม่มีอาการของโรคโควิด 19 หรือมีอาการเล็กน้อยมี PADUA scores ต่ำกว่า 4 และไม่ได้รับการเริ่มต้นให้ได้รับการป้องกันการแข็งตัวของเลือดทางเภสัชวิทยา (pharmacological thromboprophylaxis) ผู้ป่วยจำนวน 9 รายได้รับการเริ่มต้นให้ยาเรมเดซิเวียร์ทางหลอดเลือดดำ (IV remdesivir) ผู้ป่วยจำนวน 3 รายได้รับยาเดกซามะทาโซนขนาดยาต่ำ ๆ ทางหลอดเลือดดำ (low dose IV dexamethasone) ผู้ป่วยจำนวน 3 รายได้รับยาโทซิลิซูแมบ และอีก 3 รายได้รับยาโลปีนาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ตามเกณฑ์ในการรับสมัครสำหรับโครงการการศึกษาวิจัยนี้ ผู้ป่วยจะต้องไม่อยู่ในระหว่างการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulation) หรือการป้องกันการแข็งตัวของเลือดที่ยืดระยะเวลา (extended thromboprophylaxis) ในเวลาที่รับสมัคร ซึ่งอาจจะมีผลต่อผลที่ได้จากการทดสอบการแข็งตัวของเลือด (coagulation test results) ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เป็นโรคมะเร็ง (malignancy) ในระยะที่ active หรือโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องของตนเอง (autoimmune disease) ผู้ป่วยเพศชายจำนวน 2 รายที่มีอาการของโรคโควิด 19 ขั้นวิกฤต ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการระบายถ่ายเทอากาศเชิงกล (mechanical ventilation) มีโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดเป็นส่วน ๆ (segmental pulmonary embolism) ในระหว่างที่เข้ารับการรักษาอยู่ในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต (ICU) ในขณะที่ผู้ป่วยเพศชาย 1 รายอายุ 37 ปี ซึ่งป่วยเป็นโรคโควิด 19 ชนิดไม่มีอาการมาก่อนหน้าในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2563 (การตรวจหาเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 โดยวิธี PCR มีผลเป็นลบ ค่า Immunoglobulin G สำหรับเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เพิ่มสูงขึ้น [Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2]) และไม่มีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีนัยสำคัญ เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแขนขาด้านขวาขาดเลือดเฉียบพลันหลังการป่วยเป็นโรคโควิด 19 (post-COVID-19 right acute ischaemic limb embolism) ในเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2564 ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดเอา emboli ที่ขัดขวางการไหลเวียนของเลือดออก (embolectomy) และมีการตรวจหลอดเลือดด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT angiography) ซึ่งแสดง mural aortic thrombus และ thrombi ที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดแดง right popliteal artery และ right external iliac artery ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีหลักฐานทางรังสีวิทยาของโรคหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) การอักเสบของผนังหลอดเลือดแดง (aortitis) การฉีกขาดของหลอดเลือด (dissection) หรือการ

โป่งพอง (aneurysm) ในระบบหลอดเลือดแดง และ thrombophilia screen ก็แสดงผลเป็นลบ ข้อมูลประชากร และข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยสรุปไว้ในตารางที่ [1](#)

ตารางที่ 1. ลักษณะเฉพาะทางด้านประชากรพื้นฐาน (baseline) ของผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่พ่นตัว

		ผู้ป่วย (<i>n</i> = 39)
ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย	อายุขณะที่ได้รับสมัคร (ปี); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	43 (32, 56)
	เพศชาย จำนวน (%)	28 (71.8)
	ชาติพันธุ์ จำนวน (%)	
	จีน	12 (30.8)
	มาเลย์	2 (5.1)
	อินเดีย	17 (20.5)
	อื่น ๆ	8 (20.5)
	จำนวนเดือนนับจากการติดเชื้อถึงการเก็บตัวอย่างเลือดครั้งแรก; ค่าเฉลี่ยเลขคณิต (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	12.7 (3.6)
	ได้รับวัคซีนโรคโควิด 19 a	29 (74.4)
	ดัชนีมวลกาย (kg/m ²); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	26.3 (22.3, 30.2)
	เส้นรอบเอว (cm); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	91.5 (82, 99)
	ค่าความดันซิสโตลิกเฉลี่ย (mmHg); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	121 (114, 139)
	ค่าความดันไดแอสโตลิกเฉลี่ย (mmHg); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	72 (66, 82)

ผู้ป่วย ($n = 39$)		
โรคร่วมของผู้ป่วย	เบาหวาน; จำนวน (%)	11 (28.2)
	ความดันโลหิตสูง; จำนวน (%)	7 (18.0)
	ภาวะไขมันในเลือดสูง; จำนวน (%)	10 (25.6)
	กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันก่อนหน้านี้; จำนวน (%)	3 (7.7)
	โรคหลอดเลือดสมองก่อนหน้านี้; จำนวน (%)	0 (0.0)
	ภาวะลิ้นเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึกก่อนหน้านี้; จำนวน (%)	0 (0.0)
ความรุนแรงของโรคโควิด 19	ไม่มีอาการของโรคโควิด 19	11 (30.8)
	มีอาการของโรคโควิด 19 เล็กน้อยถึงปานกลาง	19 (48.7)
	มีอาการของโรคโควิด 19 ชั้รุนแรง ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$)	2 (5.1)
	มีอาการของโรคโควิด 19 ชั้วิกฤต (ต้องได้รับการดูแลรักษาใน ICU)	7 (17.9)
การรักษา	การป้องกันการแข็งตัวของเลือด	5 (12.8)
	ยาแอสไพริน	9 (23.1)
	ยาไทลิดูเมบ	3 (7.7)
	เดกซาเมทาโซน	3 (7.7)
	ยาโลปีนาเวียร์/ริโทนาเวียร์	3 (7.7)

		ผู้ป่วย ($n = 39$)
ภาวะแทรกซ้อนของการเกิดลิ่มเลือด อุดตัน	ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่สัมพันธ์กับโรคโควิด 19; จำนวน (%)	2 (5.1)
	ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลังจากป่วยเป็นโรคโควิด 19; จำนวน (%)	1 (2.6)
ค่าพารามิเตอร์จากห้องปฏิบัติการ	น้ำตาลกลูโคสระหว่างอดอาหาร; ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	5.5 (5.0, 6.0)
	HbA1c (%); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	5.5 (5.3, 6.2)
	คอเลสเตอรอลโดยรวม; ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	4.9 (4.1, 5.5)
	คอเลสเตอรอลชนิดดี; ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	1.3 (1.1, 1.4)
	คอเลสเตอรอลชนิดเลว; ค่ามัธยฐาน (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	3.0 (1.0)
	C-reactive protein (mg/L); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ^b	3.7 (0.9, 20.4)
	ฮีโมโกลบิน (g/dL); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	14.5 (12.8, 15.2)
	เซลล์เม็ดเลือดขาว ($10^9/L$); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	6.2 (5.2, 7.0)
	เกล็ดเลือด; ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	228 (194, 273)

^a ได้รับวัคซีนโควิด 19 ชนิด mRNA (เฉพาะเข็มที่ 2 เท่านั้น) สังเกตไม่พบอาการที่ไม่พึงประสงค์

^b ตัวอย่างพลาสมามีไม่เพียงพอในผู้ป่วยรายหนึ่ง ด้วยเหตุนี้จึงไม่ได้ทำการตรวจวัดระดับของ

C-reactive protein

ผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่พื้นตัวมีการแสดงระดับของดัชนีชี้วัดทางชีวภาพที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) พยาธิสภาพของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด (endotheliopathy) และการอักเสบ (inflammation) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (ตารางที่ [2](#), ภาพประกอบที่ [1](#)) ระดับของ D-dimer และ

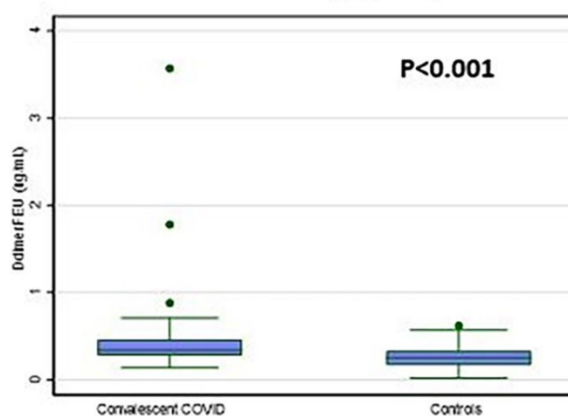
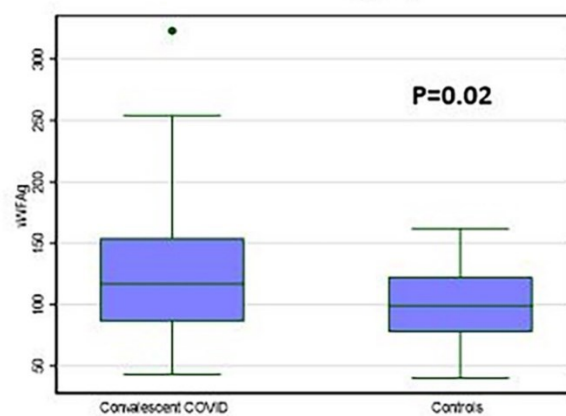
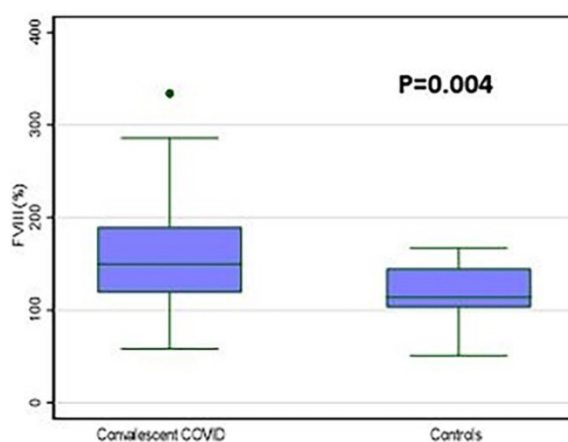
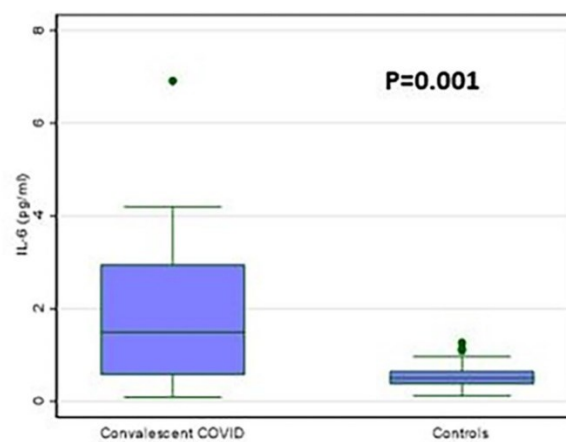
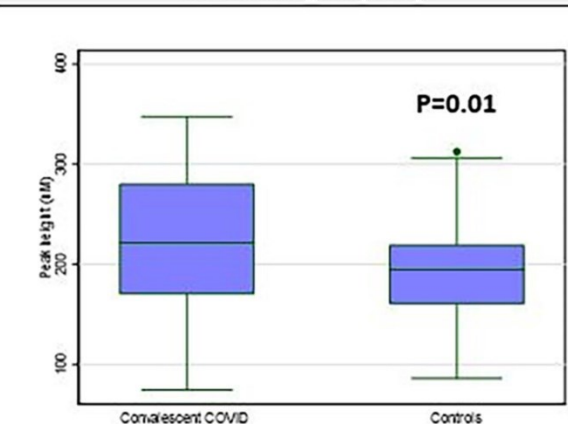
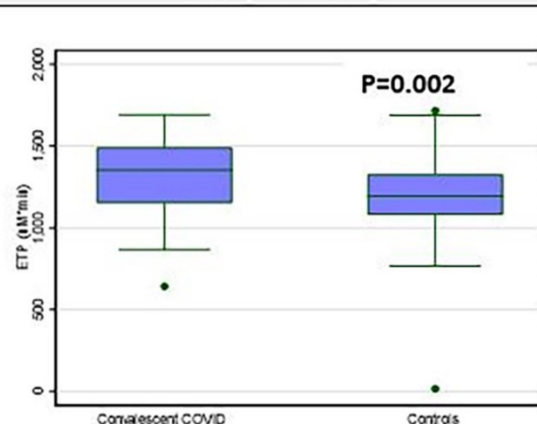
Factor VIII มีการเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ระดับที่เพิ่มสูงขึ้นของ D-dimer และ Factor VIII เกินค่าช่วงปกติ (normal range) ใน 17.9% (7 ราย จาก 39 ราย) และ 48.7% (19 ราย จาก 39 ราย) ของผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่พื้นตัวตามลำดับ ซึ่งระดับที่สูงขึ้นโดยเฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) ของ D-dimer (FEU) เท่ากับ 0.34 $\mu\text{g/mL}$ (IQR 0.28, 0.46) ($p < .001$) และของ Factor VIII เท่ากับ 150% (IQR 171, 203) ($p = .004$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ปรัชญาการณนี้มีสหสัมพันธ์กับการทดสอบการสร้าง thrombin ซึ่งการสร้าง thrombin (Thromboscreen) มีการแสดง endogenous thrombin potential (ETP) เฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) ที่เพิ่มสูงขึ้นคือเท่ากับ 1352 $\text{nM} \cdot \text{min}$ (IQR 1152, 1490) ($p = .002$) ความสูงของพีค (peak height) เท่ากับ 221.4 nM (IQR 170.2, 280.4) ($p = .01$) และช่วงเวลาระหว่าง 2 เหตุการณ์ที่ล่าช้าออกไป (delayed lag time) เท่ากับ 2.4 min (1.42–2.97) ($p = .0002$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ระดับของ anti-thrombin เฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) ต่ำลงในกลุ่มผู้ป่วย คือเท่ากับ 97% (IQR 94, 102) ($p < .001$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ค่าพารามิเตอร์อื่น ๆ ของการแข็งตัวของเลือด (hemostasis) ในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่พื้นตัว ซึ่งรวมทั้ง thrombin clotting time, fibrinogen, Factor V, Protein C, Protein S, และ clot waveform analysis ทั้งสำหรับ prothrombin time [PT] และสำหรับ activated partial thromboplastin time [aPTT] มีค่าเฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) ที่เป็นปกติ และไม่มีมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติกับกลุ่มควบคุม ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelial biomarkers) ที่เพิ่มสูงขึ้น เช่น vWF:Ag และ ICAM-1 ถูกสังเกตพบใน 17.9% (7 ราย จากจำนวน 39 ราย) และ 7.7% (3 ราย จากจำนวน 39 ราย) ของผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่พื้นตัวตามลำดับ โดยที่ vWF:Ag เฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) สูงกว่ากลุ่มควบคุม คืออยู่ที่ 117% (IQR 86, 154) ($p = .02$) และ ICAM-1 อยู่ที่ 54.1 ng/mL (IQR 43.8, 64.1) ($p = .004$) ดัชนีชี้วัดการอักเสบ (inflammatory marker) IL-6 ถูกสังเกตพบว่ามีเพิ่มสูงขึ้นใน 35.9% (14 รายจากจำนวน 39 ราย) ของผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่พื้นตัว โดยที่มี IL-6 เฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) เพิ่มสูงขึ้น คือเท่ากับ 1.5 pg/mL (IQR 0.6, 3.0) ($p = .001$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ระดับของ C-reactive protein เพิ่มสูงขึ้นใน 43.6% (17 ราย จากจำนวน 39 ราย) ของผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่พื้นตัว โดยที่มีระดับเฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) เพิ่มสูงขึ้น คืออยู่ที่ 20.4 mg/L อย่างไรก็ตามเราไม่สามารถวัดหาปริมาณของ C-reactive protein (CRP) กับพลาสมาที่เก็บรักษาไว้ของกลุ่มควบคุมในอดีต (historical controls) ระดับเฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) สำหรับ IP-10 อยู่ในระดับปกติ โดยที่มีผู้ป่วยเพียงรายเดียวเท่านั้นที่มีระดับ IP-10 เพิ่มสูงขึ้น และไม่มีมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ของผลที่ได้ในดัชนีชี้วัดที่ได้รับการคัดเลือกเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด (hemostatic) เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelial) และการอักเสบ (inflammatory) ไม่ได้แสดงว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติ ในผู้ป่วยที่เคยได้รับวัคซีนโควิด 19 ชนิด mRNA มาก่อนหน้าการติดเชื้อโรคโควิด 19 ของผู้ป่วยเหล่านี้ หรือผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคโควิด 19 แตกต่างกัน (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2. สรุปค่าพารามิเตอร์ของการแข็งตัวของเลือด (hemostatic) ค่าพารามิเตอร์ของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelial) และค่าพารามิเตอร์ของการอักเสบ (inflammatory) ในผู้ที่รอดชีวิตจากโรคโควิด 19 จำนวน 39 คน

		ช่วงอ้างอิง	ผู้รอดชีวิตจากโรคโควิด 19 (<i>n</i> = 39)	กลุ่มควบคุม (<i>n</i> = 124)	<i>p</i> value
การทดสอบการแข็งตัวของ เลือด (Hemostatic Tests)	PT (sec); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัย ระหว่างควอไทล์)	11.7–14.0	13.1 (12.7, 13.5)	12.7 (12.4, 13.1)	.002
	APTT (sec); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัย ระหว่างควอไทล์)	27.0–37.0	29.6 (28.0, 30.5)	31.2 (29.6, 32.7)	.001
	TCT (sec); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัย ระหว่างควอไทล์)	15.0–18.0	16.5 (16.2, 17.0)	16.6 (15.7, 17.2)	.90
	Fibrinogen (g/L); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	1.8–4.5	3.3 (2.7, 3.8)	3.2 (2.6, 3.6)	.37
	D-dimer (ug/mL); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	<0.50	0.34 (0.28, 0.46)	0.25 (0.17, 0.33)	<.001
	Factor VIII (%);ค่ามัธยฐาน (ค่า พิสัยระหว่างควอไทล์)	60–150	150 (119, 190)	114 (103, 145)	.004
	Factor V (%);ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัย ระหว่างควอไทล์)	70–120	95 (82, 108)	97 (89, 117)	.21
	AT (%);ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัย ระหว่างควอไทล์)	80–130	97 (94, 102)	109.5 (104, 116)	<.001
	PC (%);ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัย ระหว่างควอไทล์)	70–150	121 (100, 133)	114 (104, 128)	.41

		ช่วงอ้างอิง	ผู้รอดชีวิตจากโรคโควิด 19 (<i>n</i> = 39)	กลุ่มควบคุม (<i>n</i> = 124)	<i>p</i> value
	PS (%);ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	55–130	94 (80, 103)	89.8 (81.5, 98.5)	.15
ดัชนีชี้วัดของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (Endothelial markers)	ICAM-1 (ng/mL); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	<95	54.1 (43.8, 64.1)	62.3 (54.1, 68.8)	.004
	vWF:Ag (%);ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	56–160	117 (86, 154)	99 (77.5, 122.5)	.02
ดัชนีชี้วัดของการอักเสบ (Inflammatory markers)	Interleukin-6 (pg/ml); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	<2	1.5 (0.6, 3.0)	0.5 (0.4, 0.7)	.001
	IP-10 (pg/ml); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	<152.1 (IQR 9.1–40.2)	12.5 (7.0, 25.2)	22.1 (9.4, 38.1)	.07
Thrombo-screen – TM	Lag time (min); ค่ามัธยฐาน (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	1.42–2.97	2.4 (2.2, 2.8)	2.1 (1.9, 2.4)	.0002
	Peak height (nM); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	97–290	221.4 (170.2, 280.4)	194.8 (160.4, 219.4)	.01
	Endogenous thrombin potential (ETP) (nM*min); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	741–1654	1352 (1152, 1490)	1193 (1080.5, 1327)	.002
Thrombo-screen + TM	Lag time (min); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	1.45–3.38	2.5 (2.3, 2.8)	2.3 (2.1, 2.6)	.008
	Peak height (nM); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	11–193	102.8 (72.6, 150.3)	94.2 (68.4, 131.2)	.24

		ช่วงอ้างอิง	ผู้รอดชีวิตจากโรคโควิด 19 (<i>n</i> = 39)	กลุ่มควบคุม (<i>n</i> = 124)	<i>p</i> value
Clot Waveform Analysis	ETP (nM*min); ค่ามัธยฐาน (ค่า พิสัยระหว่างควอไทล์)	50-806	431.4 (307.2, 673.4)	404.2 (300.6, 542.7)	.13
	Min1 (%/s)(PT); ค่ามัธยฐาน (ค่า พิสัยระหว่างควอไทล์)	1.95-5.67	3.9 (3.3, 4.7)	3.6 (3.2, 4.1)	.14
	Min2 (%/s ²)(PT); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	0.97-2.93	2.0 (1.6, 2.6)	1.9 (1.6, 2.1)	.08
	Max2 (%/s ²)(PT); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	0.75-2.35	1.6 (1.3, 2.0)	1.5 (1.3, 1.7)	.06
	(dHbH)*100 (%)(PT); ค่ามัธย ฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	6.52-17.28	12.1 (10.2, 14.0)	11.4 (10.1, 12.8)	.33
	Min1 (%/s)(aPPT); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	2.86-6.78	5.1 (4.4, 5.9)	4.7 (4.1, 5.4)	.07
	Min2 (%/s ²)(aPPT); ค่ามัธย ฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	0.46-1.10	0.8 (0.7, 1.0)	0.8 (0.6, 0.9)	.12
	Max2 (%/s ²)(aPPT); ค่ามัธย ฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	0.37-0.93	0.7 (0.6, 0.8)	0.6 (0.5, 0.7)	.055
	(dHbH)*100 (%)(aPPT); ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	25.21-63.09	45.9 (39.2, 53.1)	43.0 (37.8, 49.5)	.10

D-dimer (ug/mL)**vWFAg (%)****Factor VIII (%)****IL-6 (pg/ml)****Thromboscreen without Thrombomodulin****Peak Height (nM)****ETP (nM*min)**

ภาพประกอบที่ 1

กราฟแบบ box และแบบ whisker plots ของพารามิเตอร์การแข็งตัวของเลือด พารามิเตอร์เซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด และพารามิเตอร์การอักเสบที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 3. ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของพารามิเตอร์การแข็งตัวของเลือด พารามิเตอร์เซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด และพารามิเตอร์การอักเสบ ซึ่งแบ่งชั้น (stratified) ตามความรุนแรงของโรคโควิด 19 และการได้รับวัคซีนโรคโควิด 19

พารามิเตอร์	ความรุนแรงของโรคโควิด 19 ^{ab}			การได้รับวัคซีนโรคโควิด 19 ^a		
	ไม่มีอาการ/มีอาการเล็กน้อย/ปานกลาง (ไม่ต้องพึ่งออกซิเจน)	รุนแรง/วิกฤต (ต้องพึ่งออกซิเจน)	<i>p</i> value	ไม่ใช่	ใช่	<i>p</i> value
Fibrinogen (g/L)	3.2 (2.8, 3.8)	3.3 (2.7, 3.8)	.14	3.4 (2.7, 3.8)	3.1 (2.7, 3.8)	.93
D-dimer (ug/mL)	0.30 (0.28, 0.43)	0.40 (0.36, 0.61)	.14	0.34 (0.31, 0.40)	0.33 (0.28, 0.50)	.93
FVIII (%)	152 (116, 182)	130 (122, 202)	.81	147.5 (101, 202)	150 (120, 184)	.97
FV (%)	94 (81, 107)	100.5 (91, 109)	.32	92 (75, 105)	95 (85, 109)	.37
vWFAg (%)	111 (84, 142)	120 (104, 197)	.31	118 (84, 218)	111 (90, 148)	.73
ICAM1 (ng/mL)	51.8 (43.8, 56.8)	63.0 (46.1, 75.9)	.16	51.2 (42.7, 63.6)	54.4 (43.9, 65.0)	.60

พารามิเตอร์	ความรุนแรงของโรคโควิด 19 ^{ab}			การได้รับวัคซีนโรคโควิด 19 ^a		
	ไม่มีอาการ/มีอาการเล็กน้อย/ปานกลาง (ไม่ต้องพึ่งออกซิเจน)	รุนแรง/วิกฤต (ต้องพึ่งออกซิเจน)	<i>p</i> value	ไม่ใช่	ใช่	<i>p</i> value
ETP (nM*min) (Thromboscreen ^{ไม่มี} TM)	1352 (1187, 1510)	1294.5 (1137, 1434)	.44	1287 (1137, 1352)	1394 (1170, 1510)	.19
Peak height (nM) (Thromboscreen ^{ไม่มี} TM)	230.8 (187.7, 280.4)	188.4 (116.4, 254.5)	.11	211.4 (177.1, 254.4)	230.8 (170.2, 280.4)	.38
Delayed lag time (min) (Thromboscreen ^{ไม่มี} TM)	2.43 (2.05, 2.63)	2.64 (2.20, 2.94)	.20	2.13 (1.99, 2.33)	2.45 (2.34, 2.75)	.054

^a ไม่มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติของพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการ ระหว่างปัจจัยเสี่ยงในการเปรียบเทียบ.

^b ความรุนแรงของโรคโควิด 19 กำหนดนิยามโดยแนวปฏิบัติในการรักษาของสถาบันสุขภาพแห่งชาติ ประเทศสหรัฐอเมริกา (NIH Treatment Guidelines), สเปกตรัมทางคลินิกของการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 (clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection) (ฉบับปรับปรุงแก้ไข วันที่ 19 ตุลาคม พ.ศ. 2564) (Reference [12](#)).

4 การอภิปรายผลการวิจัย (DISCUSSION)

พยาธิสรีรวิทยาที่มีลักษณะเฉพาะตัว (unique pathophysiology) ของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ซึ่งมีความสัมพันธ์กับ ACE-2 receptors บนเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด นำไปสู่การบาดเจ็บของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดทั้งโดยตรงและโดยอ้อม และได้รับการแสดงให้เห็นว่าเป็นสาเหตุของการทำหน้าที่ที่ผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelial dysfunction) และการอักเสบของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endotheliitis) ในเนื้อที่ของหลอดเลือด (vascular bed) ต่าง ๆ มากมาย ^{15,16} เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดที่ได้รับการกระตุ้น (activated) มีบทบาทสำคัญในการมีส่วนช่วยให้เกิดภาวะของการแข็งตัวของเลือดง่ายผิดปกติ และการอักเสบในผู้ป่วยโรคโควิด 19 และก็ยังมีความเกี่ยวข้องในพยาธิกำเนิด

(pathogenesis) ของภาวะอาการหลงเหลือหลังจากติดเชื้อโควิด 19 ในระยะยาว (long COVID-19)¹⁷ เท่าที่เรารวบรวมการศึกษาวินิจฉัยนี้เป็นครั้งแรกที่มีการประเมินโพรไฟล์การแข็งตัวของเลือด (hemostatic) โพรไฟล์ของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelial) และโพรไฟล์การอักเสบ (inflammatory) ในระยะยาวของผู้ป่วยที่ช่วงเวลาเฉลี่ย (mean) เท่ากับ 12.7 ± 3.6 เดือน ภายหลังจากที่มีการฟื้นตัวจากการติดเชื้อโรคโควิด 19 เราได้แสดงให้เห็นว่าในระยะเวลาประมาณ 1 ปี หลังจากการป่วยเป็นโรคโควิด 19 ยังคงมีภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) พยาธิสภาพของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endotheliopathy) และการอักเสบ (inflammation) อยู่อย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่ฟื้นตัวแล้วบางราย โดยที่ผู้ป่วยของเราส่วนใหญ่ไม่ได้มีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีนัยสำคัญ หรือมีเหตุการณ์ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic events) มาก่อนหน้า การวิเคราะห์หากลุ่มย่อยของความรุนแรงของโรคโควิด 19 ไม่ได้แสดงถึงความรุนแรงที่เพิ่มสูงขึ้นของดัชนีชี้วัดทางชีวภาพเหล่านี้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีอาการรุนแรงหรืออาการขั้นวิกฤต นอกจากผู้ป่วยที่มีอาการของโรคโควิด 19 ขั้นรุนแรงจนถึงขั้นวิกฤตแล้ว ก็มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีอาการของโรคโควิด 19 เล็กน้อยหรือไม่มีอาการ ที่มีการแสดงระดับของดัชนีชี้วัดทางชีวภาพที่เพิ่มสูงขึ้นของภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) การทำหน้าที่ที่ผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelial dysfunction) และการอักเสบ (inflammation) (ไฟล์เสริม, ภาพประกอบที่ **S1** แสดง heatmap ของพารามิเตอร์ของการแข็งตัวของเลือด พารามิเตอร์ของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด และพารามิเตอร์ของการอักเสบ) ในขณะที่ปฏิกิริยาการตอบสนองทางสรีรวิทยา (physiological response) เปรียบเทียบกับปฏิกิริยาการตอบสนองการก่อโรค (pathogenic response) เป็นความท้าทายในการที่จะทำให้เห็นได้อย่างชัดเจน แม้แต่ในวรรณกรรม แต่การค้นพบ (findings) ของเราก็เป็นไปตามการศึกษาวินิจฉัย ROADMAP-PostCOVID-19¹⁸ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการกระตุ้นของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelial cell activation) และภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) ที่ยังมีอยู่ต่อเนื่องในกลุ่มผู้ที่รอดชีวิตจากโรคโควิด 19 จำนวน 208 คน ที่มีวิถีของโรคโควิด 19 เล็กน้อย (ความรุนแรงไม่ได้อธิบายไว้) ผู้ซึ่งได้รับการประเมินที่ระยะเวลาเฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) เท่ากับ 62 วัน หลังจากการฟื้นตัว ผู้รอดชีวิตเหล่านี้ไม่ได้มีโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคภูมิคุ้มกันตนเอง หรือโรคประจำตัวมาก่อน รวมทั้งไม่ได้อยู่ในระหว่างการรักษาด้วยยาในระยะยาว (on long-term medication) นอกจากนี้แล้วก็ยังมีการศึกษาวินิจฉัยมากมายก่อนหน้านี้ที่ประเมินผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่การติดตามในระยะสั้น ๆ (short-term follow-up) คืออยู่ที่ 2.5 – 4 เดือน หลังจากการป่วยเป็นโรคโควิด 19^{19,21} ที่แสดงการค้นพบที่คล้ายคลึงกัน (similar findings) ในระยะต้น ๆ ของการฟื้นตัวจากโรคโควิด 19 Von Meijenfeldt และคณะ¹⁹ ได้แสดงให้เห็นถึงระดับของพลาสมาที่เพิ่มสูงขึ้นของ Factor VIII และ plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) ที่สนับสนุนส่งเสริมภาวะที่เสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือด (prothrombotic state) ที่ได้รับการขับเคลื่อนจากการสร้าง thrombin ที่เพิ่มขึ้น และการสลายลิ่มเลือดของพลาสมาที่ลดลง ในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่ฟื้นตัวจำนวน 52 คน ที่ได้รับการประเมินที่การติดตามในระยะ 4 เดือน และที่คล้ายคลึงกับการศึกษาวินิจฉัยของเรา ก็คือ การสร้าง thrombin แสดงถึงขีดความสามารถในการสร้าง thrombin ที่ได้รับการเพิ่มพูนให้สูงขึ้น ตามหลักฐานคือ ETP ที่เพิ่มสูงขึ้นและ peak height เฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) ที่สูงขึ้น นอกจากนี้แล้ว Von Meijenfeldt และคณะยังได้แสดงให้เห็นถึงการค้นพบที่คล้ายคลึงกัน (similar findings) ของความล่าช้า (delay) ของช่วงเวลาระหว่าง 2 เหตุการณ์ (lag time) อย่างที่พบในการศึกษาวินิจฉัยของเรา ซึ่งเราตั้งสมมติฐานว่า

อาจจะสัมพันธ์กับระดับที่เพิ่มสูงขึ้นของ **tissue factor pathway inhibitor (TFPI)** และ **thrombomodulin** ที่ถูกสังเคราะห์และปลดปล่อยโดยเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดที่ได้รับการกระตุ้น การปลดปล่อย **TFPI** และ **thrombomodulin (TM)** กีดกัน (deprives) สิ่งแวดล้อมจุลภาคของหลอดเลือด (vascular microenvironment) จาก **inhibitors** ที่สำคัญของการสร้าง **thrombin** และ **tissue factors** ซึ่งส่งผลให้เกิดช่วงเวลาระหว่าง 2 เหตุการณ์ที่ล่าช้าออกไป (**delayed lag time**) ในการสร้าง **thrombin** ในขณะที่การศึกษาวิจัยของเราไม่ได้ประเมินสำหรับดัชนีชี้วัดทางชีวภาพเหล่านี้ ระดับของ **TFPI** และ **TM** ที่เพิ่มสูงขึ้นถูกพบว่าสูงกว่าในการศึกษาวิจัย **ROADMAP-Post COVID-19** อย่างมีนัยสำคัญ¹⁸ **Fogarty** และคณะ²⁰ แสดงให้เห็นการค้นพบ (**findings**) ที่คล้ายคลึงกันของ **endogenous thrombin potential (ETP)** และ **peak thrombin** ที่เพิ่มสูงขึ้น ตลอดจนดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดที่เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งรวมทั้ง **von Willebrand factor antigen (vWF:Ag)**, **vWF propeptide** และ **factor VIII** ในผู้ป่วยโรคโควิด 19 จำนวน 50 คน ที่ได้รับการประเมินที่ช่วงเวลาเฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) 68 วัน การศึกษาวิจัยชนิด **cohort study** โดย **Willems** และคณะ²¹ ในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่ฟื้นตัวแล้วจำนวน 203 คน ที่ 3 เดือนแสดงให้เห็นการทำหน้าที่ที่ผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (**endothelial dysfunction**) ภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายกว่าปกติ (**hypercoagulability**) และการอักเสบ (**inflammation**) ที่ดำรงอยู่ ซึ่งได้รับการคำนวณสนับสนุนจาก **endothelin-1** ที่เพิ่มสูงขึ้น และจากการเพิ่มขึ้นของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (**coagulation factor**) ที่ได้รับการกระตุ้น ซึ่งได้แก่ **inhibitor complexes** และ **inflammatory cytokines (Interleukin[IL]-18, IL-6, IL-1ra)** การศึกษาวิจัยของเราได้แสดงให้เห็นว่าการผลิต **cytokine** ยังคงมีอยู่อย่างต่อเนื่องแม้แต่ภายหลังการฟื้นตัว โดยที่ระดับของ **IL-6** เพิ่มสูงขึ้นใน 36% ของผู้ป่วยของเรา ซึ่งก็พบในการศึกษาวิจัยกับผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่ฟื้นตัวแล้วจำนวน 121 คนในช่วงเวลาต้น ๆ (น้อยกว่า 90 วัน) และช่วงเวลาท้าย ๆ (มากกว่า 90 วัน) โดย **Peluso** และคณะ²² และในการศึกษาวิจัยชนิด **cross-sectional study** ที่ประเมินการค้นพบ (**findings**) ทางประสาทจิตวิทยา (**neuropsychiatric**) และทางการแพทย์ในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่ฟื้นตัวแล้วจำนวน 60 คน ที่ช่วงระยะเวลา 6 ถึง 8 เดือนของการฟื้นตัว ซึ่งผู้ป่วยจำนวน 27 คน (45%) มีระดับของ **IL-6** เพิ่มขึ้น²³

กลไกของเครือข่ายที่ซับซ้อนระหว่างระบบการแข็งตัวของเลือดกับระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (**immunothrombotic mechanisms**) อาจจะยังคงมีอยู่อย่างต่อเนื่องในระหว่างการฟื้นตัว ซึ่งสะท้อนจากการเสียระเบียบหรือความผิดปกติ (**derangements**) ที่พบเห็นในดัชนีชี้วัดการแข็งตัวของเลือด (**hemostatic biomarker**) และดัชนีชี้วัดการอักเสบ (**inflammatory biomarker**) ในการศึกษาวิจัยของเรา สิ่งนี้สะท้อนออกมาในการเกิดเหตุการณ์เกี่ยวกับภาวะลิ่มเลือดอุดตันและหลอดเลือดหัวใจที่มีน้อย พบได้ยาก (**rare**) ในผู้ป่วยหลังโควิด 19 ที่เราสังเกตพบก่อนหน้านี้^{4, 24} รวมทั้งในผู้ป่วยของเรา 1 รายที่มีอาการแขนขาขาดเลือดเฉียบพลัน (**acute ischaemic limb**) ต่อมาภายหลัง หลักฐานเพิ่มเติมในสถานการณ์จริง (**real-world evidence**) รวมถึงการศึกษาวิจัยชนิด **cohort study** แบบย้อนหลังของฐานข้อมูลการดูแลสุขภาพแห่งชาติ จากกระทรวงกิจการทหารผ่านศึกของสหรัฐอเมริกา (**US Department of Veterans Affairs**) ซึ่งประเมินผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่ฟื้นตัว ที่บ่งบอกถึงความเสี่ยงที่เพิ่มสูงขึ้นและภาวะ 1 ปีที่สำคัญของโรคหลอดเลือด

อุดตันและหลอดเลือดหัวใจ²⁵ ความเสี่ยงเหล่านี้มีความชัดเจนไม่ว่าอายุ เชื้อชาติ เพศ และปัจจัยเสี่ยงของหลอดเลือดหัวใจจะเป็นเช่นใด รวมทั้งผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อนหน้าการติดเชื้อโรคโควิด 19 ปัจจัยพื้นฐานต่าง ๆ ที่ขับเคลื่อนดัชนีชี้วัดที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องของการแข็งตัวของเลือดและการอักเสบจะต้องได้รับการระบุบ่งชี้ และปัจจัยเหล่านี้อาจจะรวมถึงการคงอยู่ของแอนติเจนเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในเนื้อเยื่อ²⁶ และในโมโนไซต์²⁷ ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดการกระตุ้นเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด (endothelial activation) การอักเสบ (inflammation) และภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) ที่ยังคงมีอยู่อย่างต่อเนื่อง กลไกอื่น ๆ ที่เป็นไปได้ได้แก่ ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (immune dysregulation)²⁸ ที่ล้มเหลวในการกลับคืนสู่การแข็งตัวของเลือดพื้นฐาน (baseline homeostasis) เซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดที่ผิดปกติ (dysfunctional endothelium)²⁹ หรือภาวะภูมิคุ้มกันตนเองที่ได้อาจ (acquired autoimmunity)³⁰

จากการค้นพบ (findings) ของเราการป้องกันการแข็งตัวของเลือด (thromboprophylaxis) อาจจะจำเป็นต้องได้รับการพิจารณาสำหรับผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่พื้นที่ที่มีความเสี่ยงสูง ผู้ซึ่งมีดัชนีชี้วัดที่เพิ่มสูงขึ้นของภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) ของการทำหน้าที่ที่ผิดปกติของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด (endothelial dysfunction) และของการอักเสบ (inflammation) อย่างไรก็ตามในขณะนี้บทบาทของช่วงระยะเวลาที่ยืดขยายออกไปของการป้องกันการแข็งตัวของเลือดภายหลังออกจากโรงพยาบาล ยังคงเป็นที่ถกเถียงกันโดยที่ไม่มีฉันทามติ

โครงการวิจัย ACTION³¹ ได้แสดงให้เห็นว่ายารักษาโรคหลอดเลือดดำในขนาดปริมาณที่ใช้รักษา (therapeutic-dose rivaroxaban) (ในระหว่างเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และภายหลังจากที่ออกจากโรงพยาบาลแล้ว) เป็นเวลา 30 วัน ไม่ได้เหนือกว่ายาเฮพารินในขนาดปริมาณที่ใช้ป้องกัน (prophylactic-dose heparin) ที่ให้แก่ผู้ป่วยใน และมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของภาวะเลือดออก (bleeding risk) ที่เพิ่มสูงขึ้น ในทางกลับกันข้อมูลจากทะเบียน (registry) ขนาดใหญ่ของผู้ป่วยจำนวน 4906 คน (CORE-19 registry)³² ได้แสดงให้เห็นว่าการต้านการแข็งตัวของเลือดภายหลังออกจากโรงพยาบาล (post-discharge anticoagulation) มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญกับการลดลงของความเสี่ยงโดยรวม (composite risk) ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง (arteriothrombotic embolism) และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุรวมกัน (all-cause mortality) ถึง 46% โครงการวิจัย MICHELLE³³ ได้แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำสูง (high VTE) และความเสี่ยงของภาวะเลือดออกต่ำ (low bleeding risk) ยารักษาโรคหลอดเลือดดำในขนาดต่ำ ๆ (low-dose rivaroxaban) ที่ได้รับหลังจากที่ออกจากโรงพยาบาลแล้วมีประสิทธิภาพในการลดการเกิดเหตุการณ์ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องสัมพันธ์กับภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่มีความเสี่ยงต่ำ ๆ ของภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) การศึกษาวิจัยของเราให้หลักฐานของดัชนีชี้วัดทางชีวภาพที่เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งอาจจะทำให้มีแนวโน้ม (predispose) ที่จะมีการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลังจากป่วยเป็นโรคโควิด 19 (post COVID-19 thrombosis) ตลอดจนความเป็นไปได้ในการเกิดภาวะของการแข็งตัวของหลอดเลือดที่ได้รับการเร่งความเร็ว (accelerated arteriosclerosis) ในประชากรผู้ป่วยของเรา เนื่องจากว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะรอดชีวิตและฟื้นตัวจากการติดเชื้อโรคโควิด 19 จึงควรจะต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป เพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงลึกของกลไกเกี่ยวกับพยาธิ

ชีววิทยาของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคโควิด 19 (COVID-19 vascular pathobiology) เพื่อให้สามารถจัดแบ่งผู้ป่วยออกเป็นชั้น ๆ (stratification) สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเร่งภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (pro-thrombotic risk) สูงสุด สำหรับการจัดแบ่งความเสี่ยงที่ได้รับการขับเคลื่อนจากข้อมูล (data-driven risk) ออกเป็นชั้น ๆ (stratification) สำหรับการป้องกันการแข็งตัวของเลือดภายหลังออกจากโรงพยาบาลที่มีการยืดขยายเวลาออกไป (extended post-discharge thromboprophylaxis) ในการบรรเทาโรคลิ่มเลือดอุดตันและโรคหลอดเลือดหัวใจ

ข้อจำกัดของการศึกษาวิจัยของเรา รวมถึงการใช้ตัวอย่างพลาสมาจากกลุ่มอาสาสมัครผู้ที่มีสุขภาพดีในอดีต (historical healthy cohort) (ในขณะที่มีข้อดีคือตัวอย่างทั้งหมดได้รับการจัดเก็บก่อนเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2562 ด้วยเหตุนี้อาสาสมัครจึงไม่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 มาก่อนหน้า) ซึ่งอาจจะไม่ได้เป็นตัวแทนได้อย่างเต็มที่ของกลุ่มที่ได้รับการจับคู่อายุและเพศ (prospective age and gender-matched cohort) ในระหว่างการแพร่ระบาดของโรคโควิด 19 ครั้งนี้ นอกจากนี้แล้วยังมีกลุ่มควบคุมที่แยกออกไปเป็นอิสระ (separate control group) ของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสที่ไม่ใช่โควิด 19 (non-COVID-19 viral infections) เช่น ไข้หวัดใหญ่หรือเชื้อไวรัสโคโรนาในมนุษย์ชนิดอื่น ๆ ที่จะช่วยให้วิธีการในการศึกษาวิจัย (study methodology) มีความแข็งแกร่งมากขึ้น นอกจากนี้เรายังยอมรับการที่ไม่มีการประเมิน ADAMTS13 และการตรวจวิเคราะห์การทำงานของ (functional assay) สำหรับ von Willebrand Factor (vWF) เป็นการเฉพาะ ซึ่งทั้งสองอย่างนี้น่าจะไปเสริมความแข็งแกร่งการค้นพบ (findings) เหล่านี้ vWF:Ag ได้รับการสังเกตพบว่ามีระดับเพิ่มสูงขึ้น แต่ก็ไม่ใช่ที่ชัดเจนว่า vWF:Ag ที่เพิ่มสูงขึ้นแสดงถึง vWF ที่ active มากกว่า (เช่น vWF ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง ๆ) โดยเฉพาะหรือไม่ ซึ่งน่าจะสามารถประเมินได้โดยใช้การตรวจวิเคราะห์การทำงานของ (functional assay) อย่างเช่น vWF:RCO, vWF:GPIbR, vWF:GPIbM และ/หรือ vWF:CB และรายงานต่อไปเป็นอัตราส่วน vWF activity ต่อ Ag ในทำนองเดียวกันเนื่องจากว่า vWF:Ag มีการเพิ่มสูงขึ้น เพราะฉะนั้นการมีส่วนร่วมของ ADAMTS13 (บางทีอาจจะเป็นการลดลงเชิงสัมพัทธ์) จึงน่าจะสามารถประเมินได้ และรายงานต่อไปเป็นอัตราส่วน vWF ต่อ ADAMTS13 ในขณะที่การศึกษาวินิจฉัยของเรา ยังคงกำลังรับสมัครผู้ป่วยอาสาสมัครอยู่ เรายกยอมรับว่าขนาดของกลุ่มตัวอย่าง (sample size) ในปัจจุบันของเรามีจำนวนน้อย และการคัดเลือกพารามิเตอร์และดัชนีชี้วัดทางชีวภาพที่มีจำนวนจำกัดของเราก็อ้างอิงจากหลักฐานที่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่ที่มีอยู่ในระหว่างการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ชนิดเฉียบพลัน ซึ่งการรับสมัครกลุ่มผู้ป่วยอาสาสมัครที่มีขนาดใหญ่ขึ้นและ panel ของการทดสอบดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker testing) ที่กว้างขึ้นอาจจะให้ข้อมูลเพิ่มเติม

5 สรุปผลการวิจัย (CONCLUSION)

ภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) พยาธิสภาพของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endotheliopathy) และการอักเสบ (inflammation) มีการยืดขยายเวลาเกินเลยระยะการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เจียบพลันออกไปอย่างมาก ซึ่งผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่ฟื้นตัวอาจจะมีการพัฒนาภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับภาวะลิ่มเลือดอุดตันและหลอดเลือดหัวใจในระยะยาว สิ่งนี้สนับสนุนถึงความจำเป็นที่จะต้องมีการมาตรการทางด้านสาธารณสุขที่แข็งแกร่ง และนโยบายในการป้องกันขั้นพื้นฐานที่ดี ในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ตลอดจนกลยุทธ์วิธีการที่เหมาะสมในการติดตามผู้ป่วยที่ฟื้นตัวแล้ว