

ภาวะโพลท์โควิด (ลองโควิด) Post-COVID Condition (Long COVID)

ภัทริรา ตันติภาสวสิน ท.บ.*, สิทธิชัย ตันติภาสวสิน ท.บ.**

Pattira Tantipasawasin D.D.S.*, Sittichai Tantipasawasin D.D.S.**

โรคโควิด-19 (COVID-19) เป็นโรคติดเชื้อจากไวรัสโคโรนา 2019 (SARS-CoV-2) ที่มีการระบาดทั่วโลก ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการหรือมีอาการแสดงไม่รุนแรง คล้ายคลึงกับโรคติดเชื้อไวรัสของระบบทางเดินหายใจอื่นเช่น มีไข้ ไอ มีน้ำมูก เจ็บคอ ปวดศีรษะ หอบเหนื่อย หายใจเร็ว แต่ผู้ติดเชื้อโควิด-19 อาจมีอาการจำเพาะเช่นการสูญเสียการดมกลิ่น หรือการรับรสเปลี่ยนแปลงไป ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง ผู้ป่วยร้อยละ 5-8 พบพยาธิสภาพที่เนื้อเยื่อปอด ทำให้การทำงานของปอดบกพร่อง¹ เกิดภาวะออกซิเจนในเนื้อเยื่อต่ำ (Hypoxia) ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับก๊าซออกซิเจนเสริม (Non-invasive oxygen therapy) ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือมีความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิตจะได้รับยาต้านไวรัส (Antiviral drugs) การรักษาด้วยแอนติบอดีสายเดี่ยว (Monoclonal antibodies) ยาต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory drugs) และหรือยาปรับภูมิคุ้มกัน (Immunomodulatory agents) ซึ่งเป็นไปตามข้อบ่งชี้ในการอนุมัติให้ใช้กรณีภาวะฉุกเฉิน (EUA) ขององค์การอนามัยโลก (WHO) ผู้ป่วยวิกฤติจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ (Mechanical Ventilator)² พบผู้หายจากโรคโควิด-19 ร้อยละ 15 ต้องกลับเข้ารับการรักษาตัวซ้ำในโรงพยาบาล ผู้ป่วยโรคโควิด-19 มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 6.3³

เมื่อเกิดการติดเชื้อไวรัส เชื้อไวรัสจะอยู่ในร่างกายของคนเรตาลอดชีวิต อาจอยู่ในรูปแบบเป็นพาหะก่อโรค (Dormant) หรือแบบพัก (Latent) ซึ่งไม่ทำอันตรายต่อเซลล์และไม่ก่อโรค ในร่างกายของมนุษย์สามารถตรวจพบสารพันธุกรรมของไวรัส 39 สายพันธุ์ (Species) อย่างน้อยในหนึ่งเนื้อเยื่อ เนื้อเยื่อที่ตรวจพบสารพันธุกรรมได้บ่อยคือ สมอง ปมประสาท ต่อมพิทูอิทารี

(Pituitary) หลอดอาหาร ต่อมไทรอยด์ หัวใจ ปอด ไต ต่อมหมวกไต ไขมัน หลอดเลือด ต่อมลูกหมาก รังไข่ และมดลูก ไวรัสส่วนใหญ่อยู่ในภาวะพักภายใต้การควบคุมของอินเตอร์เฟอรอน (Interferons) ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย⁴ ไวรัสที่อยู่ในภาวะพักสามารถถูกกระตุ้น (Reactivate) ให้กลับมาแสดงอาการได้ใหม่เมื่อภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายลดต่ำลง (Immunosuppression) ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายสูญเสียความสามารถในการควบคุม (Immune dysregulation) หรือเมื่อร่างกายอยู่ในภาวะเครียด (Stress)

Carfi และคณะ รายงานผลการติดตามการรักษา 2 เดือนภายหลังหายจากโรคโควิด-19 พบผู้ป่วยหลายรายมีอาการแสดงผดผกติดคงอยู่ต่อเนื่อง (Persistant symptoms) ในหลายระบบของร่างกาย⁵ และพบว่าผู้ป่วยบางส่วนมีอาการแสดงผดผกที่เกิดขึ้นใหม่ หลายการศึกษาในเวลาต่อมา มีรายงานการพบอาการแสดงผดผกติดคงอยู่ภายหลังหายจากโรคโควิด-19 ในลักษณะคล้ายคลึงกัน อาการแสดงผดผกติดที่ยังคงอยู่ภายหลังหายจากโรคโควิด-19 มีความเป็นไปได้ว่าอาจเกิดจากการติดเชื้อซ้ำของไวรัสโคโรนา 2019 กลายพันธุ์สายใหม่หรือเกิดจากเชื้อไวรัสที่เคยก่อโรคก่อนหน้านี้ซึ่งอยู่ในภาวะพักถูกกระตุ้น (Reactivate) ให้กลับมาแสดงอาการอีกครั้ง หรืออาจเกิดจากกลไกการก่อกำเนิดโรคใหม่

อาการหรือกลุ่มอาการแสดงผดผกติดที่คงอยู่ต่อเนื่องหรืออาการแสดงผดผกที่เกิดขึ้นใหม่ นานกว่า 4 สัปดาห์ ในผู้ที่หายจากโรคโควิด-19 และไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 กลายพันธุ์สายใหม่ซ้ำ และไม่ได้เกิดจากไวรัสที่ถูกกระตุ้นให้กลับมาแสดงอาการซ้ำ มีการเรียกแตกต่างกันเช่น

* ทันตแพทย์ชำนาญการพิเศษ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

** ทันตแพทย์เชี่ยวชาญ ศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล โรงพยาบาลชลบุรี

* Dentist, Senior Professional Level, Faculty of Medicine, Burapha University

** Dentist, Expert Level, Oral and Maxillofacial Surgery, Chonburi Hospital

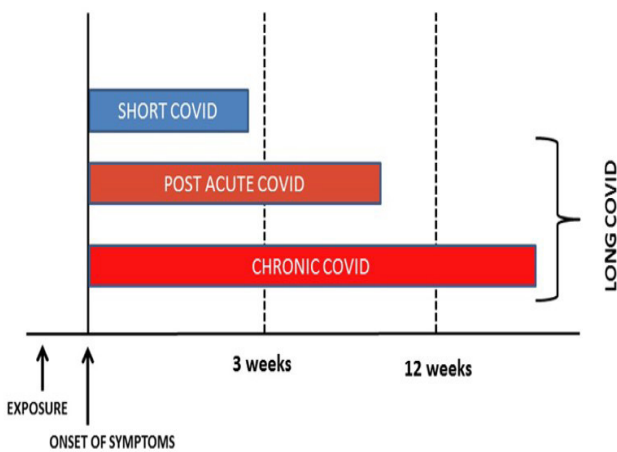
ลองโควิด (Long COVID) ภาวะโพลสทีโควิด-19 (Post-COVID 19 Condition) ภาวะโพลสทีโควิดเฉียบพลัน (Post-acute COVID syndrome) ผลตามภายหลังการติดเชื้อโควิด-19 เฉียบพลัน (Post-acute Sequelae of COVID-19; PASC) ลองซอลโควิด (Long-Haul COVID) และโควิด-19 เรื้อรัง (Chronic COVID-19) เป็นต้น โดยมีคำจำกัดความ (Definition) ดังนี้

ซ็อร์ตโควิด (Short COVID) คืออาการหรือกลุ่มอาการแสดงผิดปกติที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่เกิดการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และอาการแสดงผิดปกติดังกล่าวหายไปภายใน 4 สัปดาห์

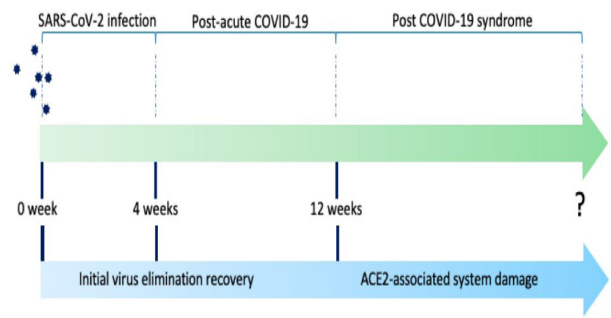
ลองโควิด (Long COVID) คืออาการหรือกลุ่มอาการแสดงผิดปกติที่ยังคงอยู่ต่อเนื่อง หรืออาการแสดงผิดปกติที่เกิดขึ้นใหม่ภายหลังจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 นานกว่า 4 สัปดาห์

โพลสทีโควิด-19 เฉียบพลัน (Post-acute COVID-19) คืออาการหรือกลุ่มอาการแสดงผิดปกติที่ยังคงอยู่ต่อเนื่อง หรือเกิดขึ้นใหม่ นานกว่า 4 สัปดาห์ ภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (SARS-CoV-2) แต่อาการแสดงดังกล่าวหายไปในระยะเวลายังไม่เกิน 12 สัปดาห์

โควิดเรื้อรัง (Chronic COVID) หรือภาวะโพลสทีโควิด-19 (Post-COVID-19 Syndrome) คืออาการหรือกลุ่มอาการแสดงผิดปกติที่ยังคงอยู่ต่อเนื่อง หรือเกิดขึ้นใหม่ที่อาการแสดงดังกล่าวคงอยู่นานกว่า 12 สัปดาห์ ภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (SARS-CoV-2) ดังรูปที่ 1 และ 2



รูปที่ 1 แสดงการจำแนกการวินิจฉัยอาการแสดงผิดปกติภายหลังการติดเชื้อโควิด 19 สัมพันธ์กับช่วงเวลาการติดเชื้อที่ 4 สัปดาห์ เป็นซ็อร์ตโควิด (Short COVID) และลองโควิด (Long COVID) ซึ่งสามารถจำแนกย่อยเป็น 2 กลุ่มคือโพลสทีโควิดเฉียบพลัน (Post-Acute COVID) และโควิดเรื้อรัง (Chronic COVID)⁶

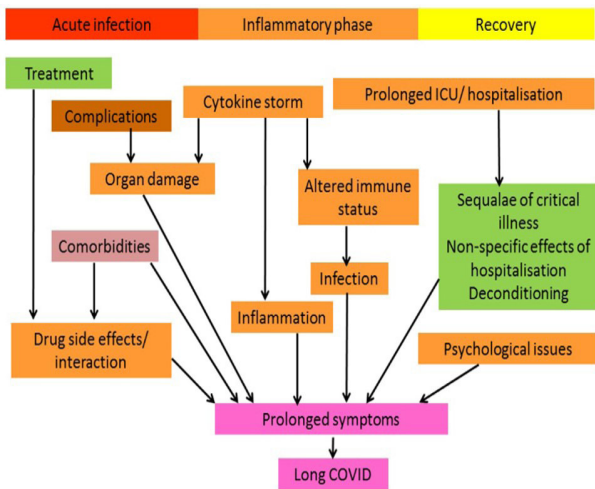


รูปที่ 2 แสดงการจำแนกการวินิจฉัยอาการแสดงผิดปกติภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (SARS-CoV-2) ตามลำดับเวลา (Timeline) เป็น 3 ชนิดคือช่วงติดเชื้อโควิด-19 (SARS-CoV-2 infection) โพลสทีโควิด-19 เฉียบพลัน (Post-Acute COVID-19) และภาวะโพลสทีโควิด-19 (Post COVID-19 Syndrome) และแสดงความสัมพันธ์ของกลไกการก่อกำเนิดโรค คือจากเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (SARS-CoV-2) และกำจัดเชื้อไวรัสของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในช่วงแรกของการติดเชื้อ และการบาดเจ็บเสียหายของอวัยวะที่สัมพันธ์กับการมี ACE2 ในช่วงหลังของการติดเชื้อ⁷

องค์กรป้องกันและควบคุมโรคติดต่อ (The Center for Disease Control; CDC) ของประเทศสหรัฐอเมริกาเรียกอาการหรือกลุ่มอาการแสดงผิดปกติที่ยังคงอยู่ต่อเนื่อง หรือเกิดขึ้นใหม่นานกว่า 4 สัปดาห์ ภายหลังหายจากโรคโควิด-19 ว่า **“ภาวะโพลสทีโควิด” (Post-Covid Condition)** สาเหตุและกลไกการก่อกำเนิดโรค (Pathogenesis) ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าจะเกิดจากหลายปัจจัย (Multifactorial factors) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1 สาเหตุและปัจจัยก่อโรคที่สำคัญ 3 ประการคือ

1. เชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (SARS-CoV-2) ทำให้อวัยวะหลายระบบในร่างกายทำงานบกพร่อง ส่งผลให้แสดงอาการผิดปกติเกิดขึ้น
2. ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย สร้างภูมิคุ้มกันและสารก่ออักเสบปริมาณมากเกินไปจนควบคุม (Overwhelming) นำไปสู่ภาวะที่เรียกว่า **“Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)”** ร่างกายมีการปรับและสร้างสมดุลใหม่ผ่านกระบวนการอักเสบที่เรียกว่า **“Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS)”**⁸ การปรับและรักษาสมดุลของภูมิคุ้มกันของร่างกายระหว่างการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Immune activation) และการกดภูมิคุ้มกัน (Immunosuppression) หรือระหว่าง **“SIRS”** และ **“CARS”** ส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บเสียหายต่อเนื้อเยื่อของอวัยวะในร่างกายโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายของตนเอง

3.จากผลกระทบของการเจ็บป่วยรุนแรง (Post-Critical Illness) พบว่าผู้ป่วยที่มีการเจ็บป่วยรุนแรงมักเกิดการบาดเจ็บเสียหายของระบบหลอดเลือดขนาดเล็ก (Microvascular Injury) เกิดการเสียสมดุลของสารน้ำและเกลือแร่ ทำให้การทำงานของอวัยวะหลายระบบในร่างกายเกิดความผิดปกติ



แผนภูมิที่ 1 แสดงสาเหตุและกลไกการก่อกำเนิดโรค (Pathophysiological mechanism) ของลองโควิด (Long COVID) หรือภาวะโพสท์โควิด (Post-COVID Condition)

องค์กรป้องกันและควบคุมโรคติดต่อของประเทศไทย (CDC) จำแนกภาวะโพสท์โควิด (Post-Covid Condition) ตามกลไกการก่อกำเนิดโรคเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

I. ลองโควิด (Long Covid) หรือ Persistent Post-Covid Syndrome (PPCS) คืออาการหรือกลุ่มอาการแสดงผิดปกติที่ยังคงแสดงอยู่ต่อเนื่อง หรืออาการแสดงผิดปกติที่เกิดขึ้นใหม่เป็นระยะเวลานานกว่า 4 สัปดาห์ในผู้หายจากโรคโควิด-19 อาการลองโควิดที่สำคัญได้แก่ มีไข้ต่ำ (Low-grade fevers) ปวดหัว (Headache) เวียนศีรษะ (Dizziness) หายใจหอบ (Dyspnea) ไอ (Cough) แน่นหน้าอก อ่อนเพลีย (Fatigue) เหนื่อยง่าย (Tiredness) ปวดท้อง ท้องเสีย เบื่ออาหาร ปวดหู มีเสียงในหู ใจสั่น (Palpitations) ชาตสมานธิ สมอกล้ำ (Brain fogginess) นอนไม่หลับ อารมณ์แปรปรวน มีอาการชา ปวดกล้ามเนื้อและข้อ (Muscle pain and joint pain) สูญเสียการได้กลิ่นหรือการรับรส (Persistent loss of smell or taste) เกิดผื่นขึ้นตามตัว ในเพศหญิงอาจพบรอบประจำเดือนมาผิดปกติ

II. ผลกระทบจากการทำงานของอวัยวะหลายอวัยวะภายหลังหายจากโรคโควิด-19 (Multiorgan effects of COVID-19) คืออาการแสดงผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการทำงานที่ผิดปกติของอวัยวะหรือหลายอวัยวะในร่างกายของ

ผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 โดยมีสาเหตุมาจากสารก่ออักเสบที่หลั่งจากเซลล์เม็ดเลือดขาว (Cytokine) ของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเพื่อกำจัดเชื้อไวรัส แต่มีการหลั่ง cytokines ออกมาเป็นปริมาณมากอย่างต่อเนื่องจนเกิดภาวะที่เรียกว่า **“Cytokine storm”** ส่งผลให้เนื้อเยื่อของอวัยวะหลายอวัยวะเกิดการบาดเจ็บเสียหายโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายตนเอง พบมากในเนื้อเยื่อหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular) ปอด (Pulmonary) ไต (Renal) สมอง (Neuropsychiatric) และผิวหนัง ในรายที่การติดเชื้อรุนแรงอาจนำไปสู่การเกิดภาวะ Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ภาวะการเกิดลิ่มเลือดง่าย (Hypercoagulable state) และภาวะ Maladaptation of the Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) pathway ทำให้อวัยวะส่วนปลายมีเลือดนำออกซิเจนไปเลี้ยงลดลง (Hypoperfusion to end organs) เกิดภาวะช็อก (Septic shock) อวัยวะหลายระบบเกิดการ ทำงานล้มเหลว (Multiorgan failure) ซึ่งอาจนำไปสู่การเสียชีวิตในที่สุด⁹

ในผู้ป่วยเด็กพบการเกิดโรค Multisystem Inflammatory Syndrome associated with COVID-19 หรือที่เรียกว่า “โรคมิสซี (MIS-C)” ซึ่งมีอาการของโรคคาวาซากิ (Kawasaki Disease) คือเกิดการอักเสบในหลายอวัยวะ (Multiorgan effects) มีไข้สูง เกิดผื่น ตาแดง ต่อมทอนซิลโต ในช่วงเวลาที่เกิดการติดเชื้อโควิด-19 หรือเกิดขึ้นทันทีภายหลังหายจากโรคโควิด-19 โดยระยะเวลาการดำเนินโรคจะนานเท่าไรยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

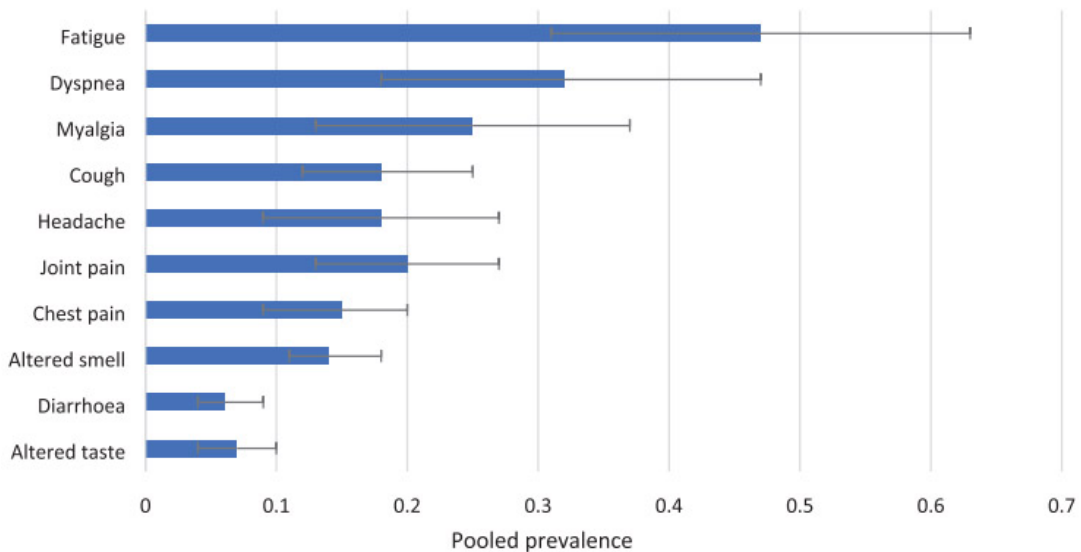
III. ผลกระทบจากการนอนรักษาโรคโควิด-19 ในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานาน (Effects of COVID-19 Treatment/Hospitalization) ผลกระทบที่เกิดจากการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานานในกลุ่มผู้ป่วยโรคโควิด-19 โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤติ (ICU) ประสบความเครียดรุนแรงเฉียบพลันจากการใส่ท่อช่วยหายใจ หรือการถูกบีบหัวใจในการกู้ชีพ เกิดความเครียดสะสมและนำไปสู่การเป็นโรคที่เรียกว่าโพสท์อินเทนซีฟแคร์ซินโดรม (**“Post-Intensive Care Syndrome; PICS”**) ความเครียดสะสมส่งผลกระทบต่อจิตใจอันนำไปสู่ความผิดปกติทางจิตอันเกิดตามมาจากความเครียด **“Post-Traumatic Stress Disorder; PTSD”** อาการแสดงผิดปกติไม่ได้เกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือกระบวนการอักเสบ Post-Intensive Care Syndrome มีอาการแสดงผิดปกติที่สำคัญได้แก่ อาการแขนขาไม่มีแรง รู้สึกเหนื่อยง่าย การคิดและการพูดช้าลง รวมถึงผลกระทบต่อทางด้านเศรษฐกิจ อาการและผลกระทบที่เกิดขึ้นจากความเครียดสะสมเหล่านี้จะดีขึ้นตามกาลเวลา นอกจากตัวผู้ป่วย

โรคโควิด-19 เองแล้ว คนใกล้ชิดของผู้ป่วยหลายรายก็ได้รับผลกระทบจิตใจร่วมด้วย จากการที่ต้องอยู่อย่างโดดเดี่ยวระหว่างการแยกกักตัวหรือเข้ารับรักษาตัวในสถานพยาบาลเป็นระยะเวลายาวนาน หรือเสียชีวิต

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของภาวะโพลสท์โควิด

อุบัติการณ์ของภาวะโพลสท์โควิด มีรายงานแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ในแต่ละประเทศ พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะโพลสท์โควิดมีความสัมพันธ์กับจำนวนผู้ติดโรคโควิด-19 ข้อมูลล่าสุดจากการทบทวนและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ (Meta-analysis) ดังกราฟที่ 1 พบผู้ป่วยที่ยังคงมีอาการแสดงผิดปกติต่อเนื่องแม้ว่าหายจากโรคโควิด-19 แล้ว โดยการตรวจไม่พบสารพันธุกรรมของไวรัสโคโรนา 2019 (SARS-CoV-2) ภายหลังจากการติดเชื้อ 60 วัน ร้อยละ 4.7-80 อาการแสดงผิดปกติส่วนใหญ่ได้แก่อาการเจ็บแน่นหน้าอกสูงถึงร้อยละ 89 (up to 89%) อาการอ่อนเพลียร้อยละ 65 (up to 65%) อาการหายใจหอบเหนื่อย (Dyspnea) ร้อยละ 61 (up to 61%)

อาการไอ (Cough) ร้อยละ 59 (up to 59%) และการสูญเสียการดมกลิ่นหรือการรับรสเปลี่ยนแปลง^{3,10} อุตบัติการณ์ของอาการแสดงผิดปกติต่อเนื่องหรือเกิดขึ้นใหม่ภายหลังจากหายจากโรคโควิด 90 วัน ร้อยละ 32-96 พบอาการอ่อนเพลีย หายใจลำบากร้อยละ 39 มีปัญหาการนอนหลับร้อยละ 24 มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกร้อยละ 12 มีอาการไอเรื้อรังร้อยละ 11¹¹ อุตบัติการณ์อาการแสดงผิดปกติต่อเนื่องหรือเกิดขึ้นใหม่ภายหลังจากหายจากโรคโควิด-19 นาน 6 เดือน ร้อยละ 50 โดยมีอาการแสดงผิดปกติอย่างน้อยหนึ่งอาการของอาการเหล่านี้ ส่วนใหญ่พบอาการอ่อนเพลีย ปัญหาการเคลื่อนไหวจากความอ่อนล้าของกล้ามเนื้อหรือปวดตามข้อ (Fatigue or Joint pain) ร้อยละ 63 นอนไม่หลับ (Sleep difficulties) ร้อยละ 26 ใจสั่น (Palpitations) เจ็บแน่นหน้าอก (Chest pain) เกิดภาวะวิตกกังวลหรือซึมเศร้า (Anxiety/Depression) ร้อยละ 23 และผมร่วง (Hair loss) ร้อยละ 22 หลายการศึกษารายงานการฟื้นตัวอย่างสมบูรณ์ใช้ระยะเวลานานกว่า 1 ปี



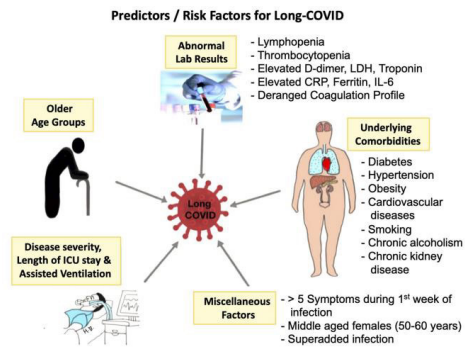
กราฟที่ 1 แสดงความชุกของอาการแสดงผิดปกติของลองโควิด (Long COVID) ที่พบได้บ่อย 10 อันดับแรกจากการวิเคราะห์ข้อมูลที่รวบรวมจากหลายแหล่ง (Pool Analysis)

Huang และคณะ รายงานพบความชุกสูงในผู้ใหญ่ มากกว่าเด็ก ช่วงอายุระหว่าง 35-69 ปี อายุมัธยฐาน 59 ปี เพศหญิงมากกว่าเพศชาย¹² Buonsenso และคณะ รายงานพบอุบัติการณ์ของลองโควิดในเด็กร้อยละ 42.6¹³ พบมากในช่วงอายุ 2-16 ปี พบในเด็กหญิงมากกว่าเด็กชาย ในเด็กพบว่ามีความรุนแรงน้อยกว่าในผู้ใหญ่¹⁴

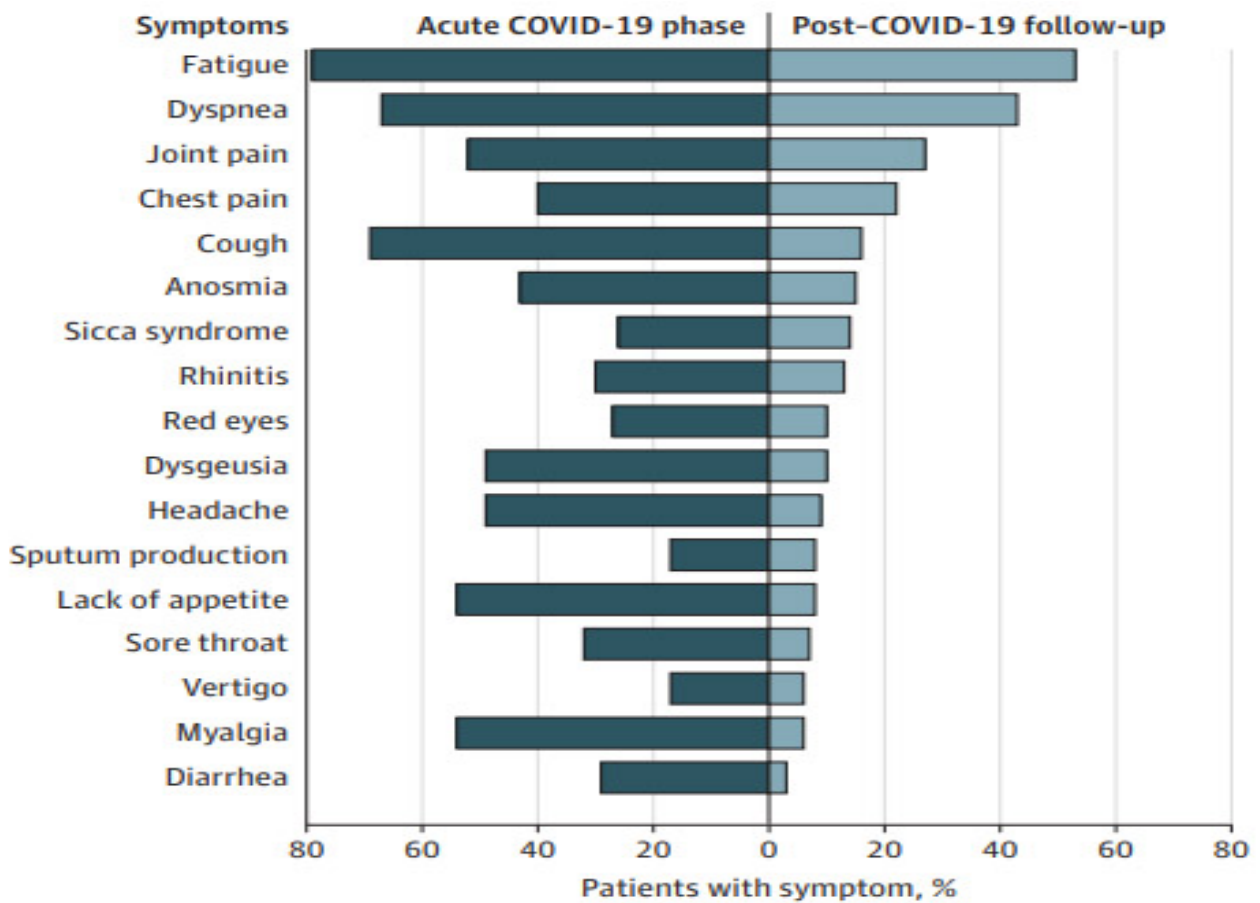
ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะโพลสท์โควิด (Post-COVID Condition) ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีข้อมูลที่ทำให้เชื่อได้ว่า

เกิดจากหลายปัจจัยดังรูปที่ 3 ผู้หายจากโรคโควิด-19 ที่เคยมีปัญหาโรคปอด (Pre-existing pulmonary conditions) ผู้สูงอายุ (Elder) และคนอ้วน (Obesity) มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น¹⁵ ชาวอเมริกันผิวสี ชาวเอเชียและชนกลุ่มน้อยในประเทศอเมริกา (Black, Asian and Minority Ethnic; BAME) พบอุบัติการณ์ร้อยละ 42.1 ในขณะที่คนอเมริกันผิวขาวพบอุบัติการณ์ร้อยละ 25¹⁶ ผู้ที่มีอาการรุนแรงหรือมีอาการหลายระบบในช่วงที่มีการติดโรคโควิด-19 มีความเสี่ยงต่อการเกิด

ภาวะโพสท์โควิดสูงชัน และมีอาการรุนแรงกว่า ดังกราฟที่ 2^{12,16} เนื่องจากเมื่อเกิดการติดเชื้อรุนแรง ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาหลายชนิดแบบผสมผสาน อาทิ ยาต้านไวรัส ยาสเตียรอยด์ อีกทั้งอาจต้องได้รับการสอดใส่อุปกรณ์ทางการแพทย์ที่มีความจำเป็นเช่นสายน้ำเกลือ สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ ท่อช่วยหายใจ สายสวนปัสสาวะ ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์และภาวะแทรกซ้อนตามมาเพิ่มมากขึ้น¹⁷ แต่อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของการติดเชื้อโควิด-19 กับความรุนแรงของภาวะโพสท์โควิด^{5,18,19}



รูปที่ 3 แสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดลองโควิด (ภาวะโพสท์โควิด)

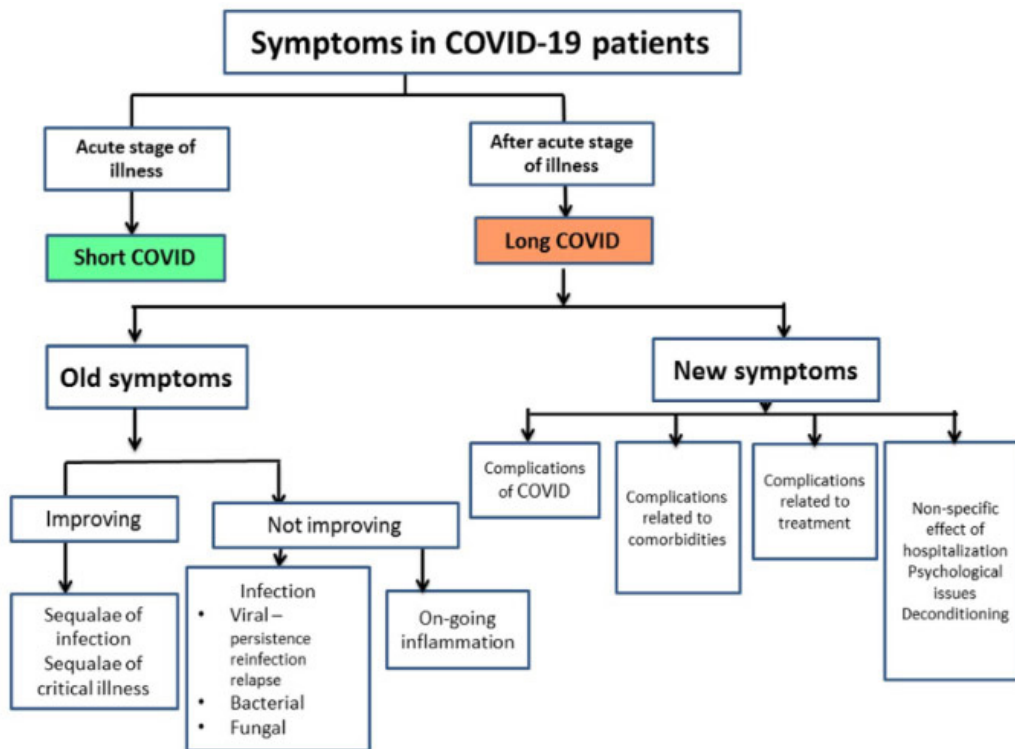


กราฟที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของอุบัติการณ์อาการแสดงผิดปกติระหว่างช่วงติดเชื้อโควิด-19 เฉียบพลัน (Acute COVID-19 phase) และภาวะโพสท์โควิด-19 (Post-COVID-19)⁵

พยาธิสภาพ (Histopathology) ของอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับภาวะโพสท์โควิด

ภาวะโพสท์โควิดเกิดจากการทำงานผิดปกติของอวัยวะหลายระบบในร่างกายได้แก่ ระบบการหายใจ (Pulmonary system) ระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular system) ระบบประสาทและจิตเวช (Neuropsychiatric system) ระบบ

ไต (Renal system) และระบบต่อมไร้ท่อ (Endocrine system) การจำแนกสาเหตุตลอดจนกลไกการก่อกำเนิดพยาธิสภาพ และการให้การวินิจฉัยภาวะโพสท์โควิด อาศัยอาการแสดงผิดปกติที่ตรวจพบในแต่ละอวัยวะมาใช้ในการพิจารณาแยกโรค โดยขบวนการตัดออก (Diagnosis by exclusion) ดังแผนภูมิที่ 2

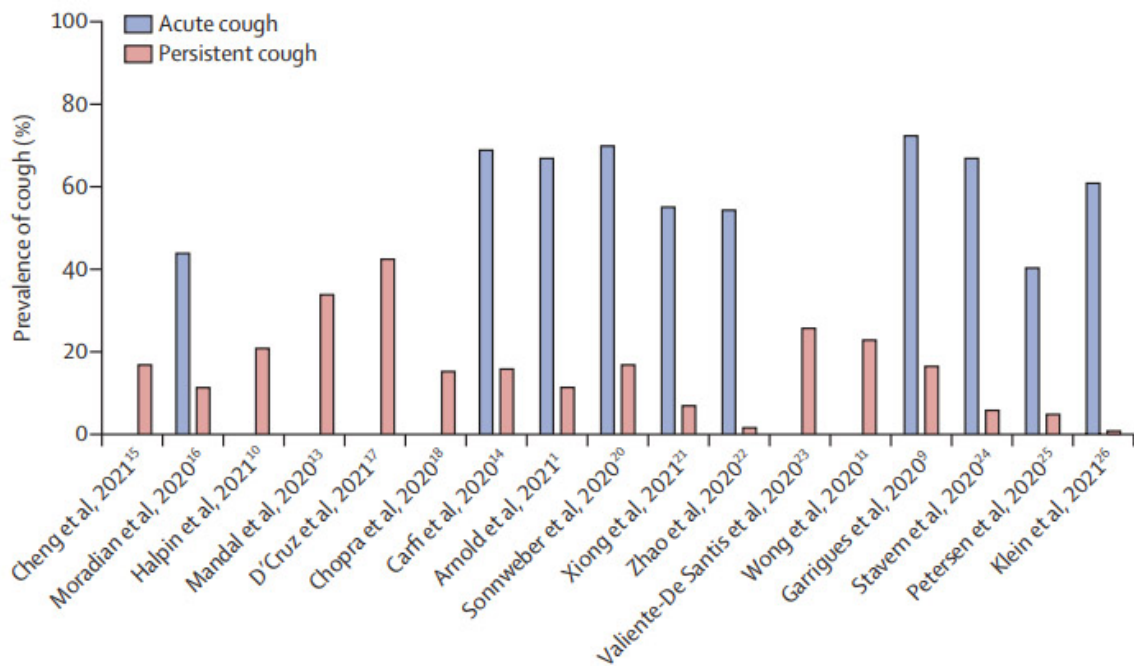


แผนภูมิที่ 2 แสดงการจำแนกกลไกการก่อกำเนิดพยาธิสภาพ และการให้การวินิจฉัยภาวะโพสท์โควิดตามอาการแสดงผิดปกติของผู้ป่วยโรคโควิด-19

ระบบการหายใจ (Pulmonary system)

ปอดเป็นอวัยวะที่ได้รับผลกระทบจากการติดเชื้อโควิด-19 มากที่สุด²⁰ พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นมีการทำลายเยื่อบุผิวถุงลมปอด (Alveolar epithelial cells) และเยื่อบุผิวหลอดเลือดชั้นใน (Endothelial cells) ของปอด กระจายทั่วไปในปอด หลอดเลือดฝอยเกิดความเสียหายพบจุดเลือดออก (Capillary damage and bleeding) ส่งผลให้เกิดการสร้างพังพืด (fibro-proliferation) และ hyaline membrane ตามมา ปอดเกิดพังพืด (Lung fibrosis) ทำให้ปอดขยายตัวได้ลดลง (Restriction) ความดันขณะหายใจเข้าเต็มที่และหายใจออกเต็มที่ (Maximum static inspiratory and expiratory pressures) ลดลงต่ำกว่าปกติอย่างมีนัยสำคัญในระยะแรกหลังออกจากโรงพยาบาล¹² พบภาวะถุงลมอุดตัน (Obstructive atelectasis) ร้อยละ 7 อากาศไม่สามารถผ่านเข้าไปในถุงลมได้ เกิดภาวะปอดอักเสบชนิด Pulmonary consolidation^{21,22} เกิดภาวะความดันในปอดสูง (Pulmonary hypertension)^{23,24} การหายใจและความสามารถในการแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจนและก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์บกพร่อง (Impairment of diffusion capacity)²² สัมพันธ์กับความรุนแรงของการเกิดปอดอักเสบ และความรุนแรงของการเกิดภาวะการหายใจล้มเหลว (Respiratory failure) ระหว่างการรักษาตัวในโรงพยาบาล¹².พบอุบัติการณ์ร้อยละ 22-66^{22,25}

อาการแสดงผิดปกติของปอดที่พบบ่อยได้แก่ อาการหายใจหอบ (Dyspnea) เหนื่อยง่าย (Reduced endurance) อาการไอ (cough) ดังกราฟที่ 3²⁶ เกิดภาวะพึ่งพาออกซิเจน (Oxygen dependence) การถอดเครื่องช่วยหายใจทำได้ยาก (Wean from mechanical ventilation) ผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะคอ (Tracheostomy) สามารถเอาท่อเจาะคอออกได้ร้อยละ 50 ภายใน 30 วันหลังจากออกจากโรงพยาบาล²⁷ ผู้ป่วยที่หายจากโรคโควิด-19 แล้ว 60 วัน ต้องการออกซิเจนเสริม (Oxygen supplement) ร้อยละ 6 ภายหลังจากการติดเชื้อโควิด-19 ที่ 100 วัน พบอาการหายใจลำบากร้อยละ 40-50 จากการติดตามอาการภายหลังการหายจากโรคโควิด 6 เดือน พบระยะทางเฉลี่ยของการเดิน 6 นาที (6-minute walking distance) ลดลง เนื่องจากหายใจไม่ทัน (shortness of breath) หอบเหนื่อย 3 ซึ่งสัมพันธ์กับการทำงานของปอดที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ 6 เดือนภายหลังการติดตามการรักษา พบการเปลี่ยนแปลงในภาพรังสีทรวงอกอย่างน้อยร้อยละ 50 ความผิดปกติในภาพรังสีทรวงอกชนิดรอยโรคฝ้าขาว (Persistence of ground-glass opacities) บ่งชี้ถึงพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในเนื้อปอดและหลอดลมเล็กในเนื้อปอด (Lung parenchymal and small airway disease)



กราฟที่ 3 แสดงความชุกของอาการไอ (Acute cough) และหรืออาการไอเรื้อรัง (Persistent cough) ของหลายการศึกษาที่ระยะเวลาติดตามการรักษาจาก 6 สัปดาห์ ถึง 6 เดือน⁵

จากการชันสูตรปอด (Lung autopsy) ในผู้ที่เสียชีวิตจากโรคโควิด-19 พบภาวะถุงลมแฟบ (Atelectasis) ถุงลมปอดได้รับความเสียหายกระจายทั่วไป พบเซลล์เม็ดเลือดขาวโมโนไซต์ (Monocyte) และนิวโทรฟิล (Neutrophil) ร่วมกับพบเนื้อปอดเกิดพังพืด (Fibrotic lung changes) จากการสะสมของโมเลกุลโปรตีนที่อยู่นอกเซลล์ (Extracellular matrix molecules) เช่น ไฟโบรเนกติน (Fibronectin), คอลลาเจน (Collagen) และ ลามินิน (Laminin) ทำให้ผนังของถุงลมหนาตัวขึ้น พังพืดอาจพบเป็นจุดและหรือรวมตัวกันเป็นวงกว้าง (Focal and organized fibroproliferative) คล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วยภาวะ Acute Respiratory Distress syndrome (ARDS)²⁸ ทำให้ประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจนและคาร์บอนไดออกไซด์ (Perfusion) ลดลง ปริมาณออกซิเจนในกระแสเลือดขณะพัก (Resting arterial blood gas) ส่วนใหญ่อยู่ในระดับปกติ^{22,29,30} เมื่อทำการออกกำลังกายเบาๆ ทำให้เกิดภาวะออกซิเจนในกระแสเลือดลดลงในผู้ป่วยที่มีประวัติการติดเชื้อรุนแรงทำให้เกิดอาการอ่อนล้า หอบเหนื่อยง่าย ทำกิจกรรมและออกกำลังกายได้ลดลง (Exercise intolerance) แปรผันตรงกับความรุนแรงของการติดเชื้อ เยื่อหลอดเลือดชั้นใน (Tunica intima) ของหลอดเลือดปอดพบความเสียหายรุนแรง เกิดลิ่มเลือดเล็กๆ (Microthrombi/ Pulmonary embolism) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับภาวะ ARDS ในผู้ป่วยติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ (Influenza)³¹

ระบบหัวใจ หลอดเลือด และการไหลเวียนเลือด (Cardiovascular and Hematologic system)

ภาวะโพสท์โควิด ของระบบหัวใจ หลอดเลือด และการไหลเวียนเลือดที่สำคัญได้แก่การเกิดโรคหัวใจขาดเลือด (Ischemic heart disease) การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบภายหลังการติดเชื้อไวรัส (Post-viral myocarditis) การเกิดพังพืดและแผลเป็นของกล้ามเนื้อหัวใจ (Myocardial fibrosis/scarring) การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด Congestive Heart Failure และการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Arrhythmias) กลไกสำคัญของการเกิดความบาดเจ็บเสียหายของระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular damage) กล้ามเนื้อหัวใจและเยื่อหุ้มหัวใจ อาจเกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (SARS-CoV-2) โดยตรง (Direct virus-mediated cytotoxicity)³² จาก ACE 2 receptor down-regulation และหรือระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายและกระบวนการอักเสบ (Immune-mediated inflammation)

อาการแสดงผิดปกติที่พบบ่อยได้แก่อาการหอบเหนื่อย (Dyspnea) กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (Myocarditis) ภาวะสำรองการทำงานของหัวใจ (Cardiac reserve) ลดลง การทำงานของระบบเรนิน แองจิโอเทนซิน เอลโดสเตอโรน (The renin-angiotensin-aldosterone system; RAAS) เกิดภาวะสูญเสียการควบคุม (Dysregulation) การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติ (Autonomic dysfunction) และหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Arrhythmias)³³

ภาวะโพสท์โควิดพบอุบัติการณ์การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (Myocarditis) ร้อยละ 10-20³⁴ Rajpal และคณะ³⁵ รายงานการติดโรคโควิด-19 ทำให้เกิดการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจ ร้อยละ 60 ความสามารถในการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง ภายหลังหายจากโรคโควิด-19 นิเยบพลัน ยังพบมีการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจคงอยู่ต่อเนื่อง (Ongoing myocardial inflammation) ร้อยละ 60³⁶ พบว่าการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของการติดเชื้อ การอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจสามารถเกิดขึ้นได้แม้ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไม่รุนแรง รวมถึงผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแสดง³⁵

จากการชันสูตรหัวใจ (Heart autopsy) ในผู้ที่เสียชีวิตจากโรคโควิด-19 พบมีการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจร้อยละ 15 เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (Myocarditis) ที่ระดับความรุนแรงต่างๆ ร้อยละ 62 ตาม Dallas criteria ในปี 1987 จากการทำการตรวจกล้ามเนื้อหัวใจ (Endomyocardial biopsy) ด้วยวิธี Immunohistochemical analysis ซึ่งเป็นการทดสอบที่สำคัญที่สุดในการวินิจฉัยการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ พบการบาดเจ็บของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (Myocyte injury) และกล้ามเนื้อหัวใจมีการอักเสบรุนแรง (Severe intramyocardial inflammation) ร่วมกับพบเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ (Lymphocyte infiltration) ชนิดที่ (CD45RO T memory cells) เซลล์แมคโครฟาจ (macrophages) พบเซลล์ให้ผลบวกต่อเพอร์ฟอริน (Perforin-positive cells) และ พบโมเลกุลที่ใช้ยึดเกาะเซลล์ (Cell adhesion molecules (CAM)) คล้ายคลึงกับ CD 54/ICAM-1 เพิ่มสูงขึ้นโดยที่ไม่พบการขาดเลือด (Ischemia) และตรวจพบสารพันธุกรรมของไวรัสโคโรนา 2019 ในเนื้อเยื่อหัวใจ^{34,37}

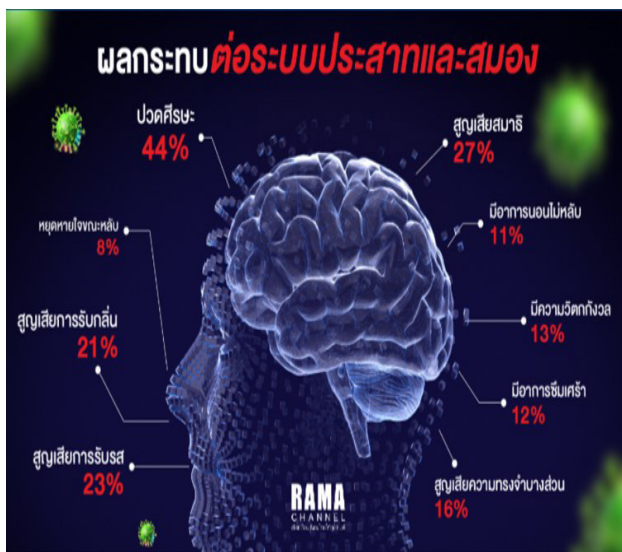
การเกิดลิ่มเลือดเฉียบพลันที่สัมพันธ์กับโรคโควิด-19 เป็นผลจากการมีการอักเสบเพิ่มสูงขึ้น (Hyper-inflammatory state) และ ภาวะการเกิดลิ่มเลือดง่าย (hypercoagulable state) คล้ายคลึงกับการเกิดภาวะ consumptive coagulopathy ใน DIC³⁸ ทำให้เกิดภาวะออกซิเจนในเนื้อเยื่อต่ำ (Hypoxia) เกิดการบาดเจ็บของเซลล์เยื่อหลอดเลือดชั้นใน (Endothelial) กระตุ้นการเกาะตัวของเกล็ดเลือด (Platelet activation) และการหลั่งสารก่อการอักเสบ (Proinflammatory cytokines) ทำให้เกิดลิ่มเลือดเล็กๆ ในหลอดเลือด (Thromboembolism)

เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล และความรุนแรงของการเกิดภาวะการอักเสบที่เพิ่มสูงขึ้น (Hyper-inflammatory state) ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันของหลอดเลือดภายหลังการติดโรคโควิด-19 พบการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด (Pulmonary embolism) ร้อยละ 3.2 พบการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำในชั้นลึก (Deep vein thrombosis) ร้อยละ 3.9 และพบการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน (Stroke) ร้อยละ 1.6³⁹

ระบบประสาทและจิตเวช (Neuropsychiatric system)

ภาวะโพสท์โควิดของระบบประสาทและจิตเวช เชื่อว่าเกิดจากการเกิดลิ่มเลือดขนาดเล็กในหลอดเลือด (Microvascular thrombi) อาจเกิดจากกระบวนการอักเสบทางระบบทั่วร่างกาย (Systemic inflammation) และหรืออาจเป็นผลโดยตรงจากเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (SARS-CoV-2) ทำให้เนื้อเยื่อระบบประสาทเสียหาย (Neurotoxicity) จากการชันสูตรสมอง (Brain autopsy) ในผู้ที่เสียชีวิตจากโรคโควิด-19 ในผู้ป่วย 18 ราย พบสมองส่วนซีรีบรัม (Cerebrum) และ สมองส่วนซีรีเบลลัม (Cerebellum) ได้รับความเสียหายจากภาวะออกซิเจนในเนื้อเยื่อต่ำ (Hypoxia) ไม่พบภาวะสมองอักเสบ (Encephalitis) จากการตรวจวิเคราะห์ทาง immunohistochemistry ไม่พบสารพันธุกรรมของไวรัสโคโรนา 2019 ในไซโตพลาสซึมของเซลล์เนื้อเยื่อสมอง⁴⁰

ความผิดปกติของระบบประสาทและจิตเวชทำให้ระยะเวลาการรักษาในหอผู้ป่วยหนัก (ICU) นานขึ้น ระยะเวลาการใส่ท่อช่วยหายใจ (Endotracheal intubation) นานขึ้น นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงความสามารถในการตระหนักรู้และความจำ (Cognitive impairment) ภายหลังการติดโรคโควิด-19⁴¹ อาการแสดงผิดปกติของระบบประสาทและจิตเวชภายหลังหายจากโรคโควิด-19 ที่พบบ่อยได้แก่ อาการปวดศีรษะ มีน้ตึรชะ นอนไม่หลับ (Insomnia) ภาวะสมองล้า (Brain Fog) ภาวะสับสน (Delirium) อาการชัก (Seizures) ความผิดปกติที่เกิดตามมาภายหลังการได้รับความเครียด (Post-Traumatic Stress Disorder: PTSD) เกิดความวิตกกังวลหรือภาวะซึมเศร้า (Anxiety and depression) สูญเสียความเป็นตัวตนของตัวเอง (Dysautonomia) และ เกิดความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ (Autonomic Dysfunction) รูปที่ 4



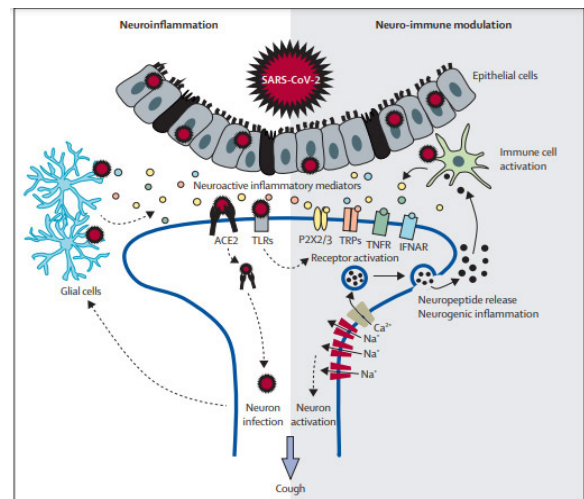
รูปที่ 4 แสดงอุบัติการณ์การเกิดผลกระทบของภาวะโพสทีโควิด-19 ต่อระบบประสาทและสมอง (คัดลอกจาก พญ.รพีพรพรรณรัตนวงค์นรา มอรัตน์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล)

ภาวะสมองล้า (Brain Fog) คือ ภาวะที่สมองมีการทำงานลดลง ส่งผลให้การคิดการตัดสินใจช้าลง การตระหนักรู้บกพร่อง (Cognitive impairment) อาการสับสน (Confusion) อาการหลงลืม (Memory loss) รวมถึงการขาดสมาธิจดจ่อ (Loss of attention) ทำให้การดำเนินชีวิตประจำวันและคุณภาพชีวิตลดลง^{16,42,43} ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ 2 ภาวะที่พบได้บ่อยคือ

กลุ่มอาการหัวใจเต้นเร็วระหว่างเปลี่ยนท่า (Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: POTS) เป็นภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจอย่างไม่เหมาะสม โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตเมื่อเปลี่ยนแปลงท่าจากท่านอนสู่ท่ายืน (From a recumbent to an upright position)⁴⁴ ทำให้เกิดอาการใจสั่น แนนหน้าอก หายใจลำบาก ปวดศีรษะ มึนศีรษะ ไปจนถึงหน้ามืด ในรายที่เป็นรุนแรงอาจเกิดการหมดสติได้

ภาวะเหนื่อยล้าเรื้อรัง (Myalgia Encephalitis/Chronic Fatigue Syndrome, ME/CFS) อาการแสดงผิดปกติที่พบบ่อยของภาวะนี้คือ อาการอ่อนเพลียอย่างรุนแรง อาการปวดตามข้อและกล้ามเนื้อ เจ็บคอ ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ สมองล้า คิดได้ช้าลง ขาดสมาธิ และมีปัญหาเรื่องการนอน

อาการไอเรื้อรัง (cough hypersensitivity state) ในภาวะโพสทีโควิด มีสมมุติฐานว่าอาจเกี่ยวเนื่องกับ Pathways of neurotropism, Neuroinflammation และ Neuroimmunomodulation ผ่านเส้นประสาทสมองวากัส (Vagal nerve) ดังรูป⁵



รูปที่ 5 แสดงการเกิดอาการไอภายหลังการติดเชื้อไวรัสโคโรนา-2019 (SARS-CoV-2) ผ่าน กลไก Neuroinflammation และ Neuro-Immune Modulation โดยไวรัสจะเข้าไปจับกับ Glial cell ของเส้นประสาทสมองวากัส (Vagal sensory neuron) ทำให้เกิดการอักเสบ (Neuroinflammatory state) และหลั่งสารก่ออักเสบ (Neuroactive Inflammatory Mediators) แล้วไปกระตุ้นที่ทางเดินหายใจและปอด

ข้อมูลปัจจุบันพบว่าการมีโรคประจำตัวทางสมองเช่น โรคหลอดเลือดสมอง โรคลมชัก โรคสมองเสื่อม หรือโรคพาร์กินสัน ไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพสทีโควิด แต่การติดโรคโควิด-19 มีความเสี่ยงที่จะกระตุ้นให้โรคประจำตัวดังกล่าวกำเริบและทำให้การดำเนินโรคแย่ลงเร็วขึ้นกว่าคนที่ไม่มีติดโรคโควิด-19 พบว่าผู้ที่เคยติดโรคโควิด-19 นั้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (Ischemic stroke) จากการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำสมองส่วนซีรีรัม (Cerebral vein thrombosis) โรคสมองเสื่อม และโรคทางจิตเวช (เช่น ซึมเศร้า วิตกกังวล) มากกว่าคนที่ติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่หรือเชื้อไวรัสทางเดินหายใจชนิดอื่นอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าความเสี่ยงจะเพิ่มมากขึ้นหากมีประวัติการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ (Intensive Care Unit, ICU) หรือมีภาวะสับสน (Delirium) ขณะรักษาในโรงพยาบาล

ระบบไต (Renal)

การติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (SARS-CoV-2) อาจก่อให้เกิดไตอักเสบเฉียบพลัน (Acute kidney injury)⁴⁵ ผู้ป่วยโรคโควิด 19 รุนแรงที่รักษาตัวในโรงพยาบาลร้อยละ 20 ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ และทำการรักษาทดแทนการทำงานของไต (Renal Replacement Therapy (RRT)) ผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องได้รับการล้างไต Huang และคณะ¹²

ติดตามผู้หายจากโรคโควิด-19 แล้ว 6 เดือน พบอัตราการกรองของไต (Glomerular filtration rate; eGFR) ลดลงร้อยละ 35

จากการชันสูตรไต (Renal autopsy) ในผู้ที่เสียชีวิตจากโรคโควิด-19 ส่วนใหญ่พบพยาธิสภาพชนิด Acute tubular Necrosis รองลงมาพบพยาธิสภาพชนิด Focal segmental glomerulosclerosis และ COVID-19 associated Nephropathy (COVAN) และตรวจพบสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในเนื้อเยื่อไต⁴⁶

ระบบต่อมไร้ท่อ (Endocrine system)

ภาวะโพสทีโควิดของระบบต่อมไร้ท่อเกิดจากกระบวนการอักเสบและระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อที่มีรายงานได้แก่ ภาวะเลือดเป็นกรดคีโตในผู้ป่วยโรคเบาหวาน (DKA) และโรคต่อมไทรอยด์อักเสบชนิดฮาชิโมโต (Hashimoto thyroiditis)^{47,48} เกิดภาวะไวตามินดีพร่อง (vitamin D deficiency) ร่วมกับการได้รับยากลุ่มสเตียรอยด์ (Steroid) และหรือการที่ผู้ป่วยไม่ได้เคลื่อนไหว (Immobilization) ทำให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูก (Bone demineralization)

ภาวะโพสทีโควิดที่พบไม่บ่อยแต่มีอาการรุนแรงในกลุ่มเด็กที่อายุน้อยกว่า 21 ปี เรียกว่า “โรคมิสซี” (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) โรคมิสซี พบภายหลังการติดเชื้อโควิด-19 ในช่วงระยะเวลา 2-8 สัปดาห์ เป็นพยาธิสภาพใหม่เชื่อว่าเกิดจากกลไกการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเช่น การทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ (Complement activation) การเกิดการแพ้ภูมิตนเอง (Autoantibodies: viral host mimicry) และการหลั่งไซโตไคน์ (Cytokines) ของเซลล์เม็ดเลือดขาวเป็นจำนวนมาก⁴⁹ กระบวนการอักเสบทำให้หลายอวัยวะทำงานผิดปกติ มีไข้ และตรวจพบสารก่ออักเสบ (Inflammatory markers) เพิ่มขึ้น พบการเกิดไตอักเสบเฉียบพลัน (Acute kidney injury) อุบัติการณ์มากกว่าร้อยละ 10 ผู้ป่วยเด็กบางรายในช่วงที่เกิดการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เฉียบพลัน ไม่พบประสิทธิภาพการกรองของไต (eGFR) ลดลง แต่พบว่าประสิทธิภาพการกรองของไตลดลงภายหลังเมื่อหายจากโรคแล้ว แสดงให้เห็นว่าอาการแสดงผิดปกติเรื้อรังที่เกิดขึ้นเกิดจากชีวปัจจัย (biological factors) อื่น นอกเหนือจากการสูญเสียการทำหน้าที่ไตโดยตรงจากเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (SARS-CoV-2)

การรวบรวมข้อมูลจากวารสารทางการแพทย์ที่ตีพิมพ์เดือนกันยายน 2564 พบภาวะนี้ในผู้ใหญ่เช่นกัน และเรียกภาวะผิดปกตินี้ว่า “มิส-เอ” (Multisystem Inflammatory Syndrome in Adult; “MIS-A”) ผู้ป่วยจะมีอาการอักเสบในหลาย ๆ ระบบ ทั้งร่างกาย ทำให้เกิดอาการสำคัญคือ ท้องเสีย ปวดท้อง คลื่นไส้ ไม่อยากอาหาร ใจสั่น แน่นหน้าอก หอบเหนื่อย หัวใจ

เต้นผิดจังหวะ ปวดศีรษะ รวมถึงความผิดปกติที่พบจากการตรวจเลือด เช่น เกล็ดเลือดต่ำ ค่าการอักเสบสูงขึ้น ค่าการบาดเจ็บของหัวใจสูงขึ้น เป็นต้น



รูปที่ 6 แสดงอุบัติการณ์ของอาการแสดงผิดปกติต่อระบบต่างๆ ของร่างกายในภาวะโพสทีโควิด-19

การดูแลรักษาภาวะโพสทีโควิด (Treatment Options of Post-COVID Condition)

การรักษาภาวะโพสทีโควิด (Post-COVID Condition) หรือ ลอนโควิด (Long COVID) ส่วนใหญ่จะเป็นการรักษาตามอาการเป็นหลัก ยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะ ข้อควรพิจารณาทั่วไป (General Considerations) มีดังนี้

- เพิ่มความตระหนักถึงภาวะโพสทีโควิด ภาวะโพสทีโควิด เป็นความผิดปกติที่เกิดจากพยาธิสภาพในหลายระบบของร่างกาย ผู้หายจากการติดเชื้อโควิด-19 ควรได้รับการตรวจประเมินโดยแพทย์สหสาขา (Multidisciplinary assessment) ดังรูปที่ 7
- การรักษาต้องพิจารณาจากผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป ตามมิติของอาการแสดงทางคลินิกและจิตใจ (Clinical and psychological aspects) โดยแพทย์สหสาขา (Interprofessional approach) ร่วมกับการรักษาโรคประจำตัวเช่น โรคเบาหวาน โรคไตพิการเรื้อรัง หรือโรคความดันสูง ให้อยู่ในระดับภาวะที่ควบคุมโรคได้⁵⁰
- ผู้ป่วยควรได้รับการให้ความรู้ในการประเมินและดูแลตนเองที่บ้าน รวมถึงการใช้เครื่องมือที่ใช้ในการตรวจประเมินด้วยตนเองเช่น เครื่องวัดปริมาณออกซิเจนในเลือด (Pulse oximeter) เครื่องวัดความดัน เครื่องวัดระดับน้ำตาลในกระแสเลือด
- ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำและกระตุ้นให้บริโภคอาหารที่ดีต่อสุขภาพ และได้สัดส่วนของสารอาหารที่เหมาะสม (Healthy balanced diet) นอนหลับพักผ่อนให้เพียงพอ หลีกเลี่ยงการดื่มสุราและสูบบุหรี่⁵⁰

- เมื่อมีอาการปวดพิจารณาให้รับประทานยาแก้ปวดชนิดพาราเซตามอล (Acetaminophen)

- แนะนำให้ออกกำลังกาย ชนิดแอโรบิค (Aerobic) ด้วยโปรแกรมการเสริมโครงสร้าง (Structured exercise program) ในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามออกกำลังกาย⁵¹

- ประเมินผลกระทบภายหลังหายจากโรคโควิด-19 ตาม BTS Guidance และ The Joint ERS/ATS Task Force Statement

1. ประเมินคุณภาพชีวิต ควรใช้ The European Quality of Life Group-5 Dimensions-5 Levels Questionnaire (EQ-5D-5L) and the Short-Form 36 Questionnaire (SF-36)

2. ประเมินด้านอารมณ์ (Emotional function) โดนใช้แบบสอบถามมิติของจิต (Psychometric questionnaires) เช่น the Hospital Anxiety Depression Scale and Beck questionnaire และ การประเมินความเครียดภายหลังการบาดเจ็บ (Post-Traumatic Stress Assessment) โดยใช้ The Impact of Event Scale-Revised (IES-R) for DSMIV

3. ประเมินสติปัญญา (Mental capacity) โดยใช้ Montreal Cognitive Assessment (MoCA) questionnaire

4. ประเมินความรุนแรงของการหายใจผิดปกติ (Intensity of dyspnea) โดยใช้ The Modified Medical Research Council Scale, mMRC

5. ประเมินความรุนแรงของความอ่อนเพลีย (Fatigue Severity Assessment) โดยใช้ Fatigue Severity Scale, FACIT-fatigue Scale, Chalder fatigue scale

6. ประเมินระดับกิจกรรมของร่างกาย (Physical Activity Level) โดยใช้ The International Physical Activity Questionnaire, IPAQ

7. ตรวจสอบการรักษาสสมดุล (Balance check) โดยใช้ The Activities-Specific Balance Confidence (ABC) Scale

8. ตรวจสอบสถานะการถูกจ้างงาน (Employment status)

9. ประเมินประสิทธิภาพการทำงานและการออกกำลังกาย โดยใช้ The Short Physical Performance Battery, the 6MWT, the Incremental Shuttle Walking Tests, The One-Minute Test-60s Sit to Stand Test, Muscular Strength Tests of Lower and Upper Limbs, the CPET

10. ทดสอบการทำงานของปอด (Pulmonary function tests)

11. ตรวจสอบองค์ประกอบของร่างกาย (Body composition check) ดังนี้ ปริมาณไขมันของร่างกาย (Body fat measurement) ดัชนีมวลกาย (Body mass index)

มวลกล้ามเนื้อ (Muscle mass)

12. อื่นๆ

- การประเมิน Functional impairment สามารถทำได้ 4 สัปดาห์หลังออกจากโรงพยาบาล โดยใช้เครื่องมือ (tools) ที่มีอยู่ก่อนแล้ว ได้แก่ COPD assessment tool (CAT)⁵² and the post-COVID-19 functional status scale (PCFSS)⁵³ A CAT score of ≥ 10 , or even a PCFSS of ≥ 2 เพื่อช่วยจำแนกผู้ป่วยในการเข้ารับโปรแกรมการฟื้นฟู (rehabilitation program)⁵⁴

- ต้องประเมินผู้มีอาการภาวะโพสท์โควิด ก่อนเข้าโปรแกรมฟื้นฟูเพื่อลดและควบคุมภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้น

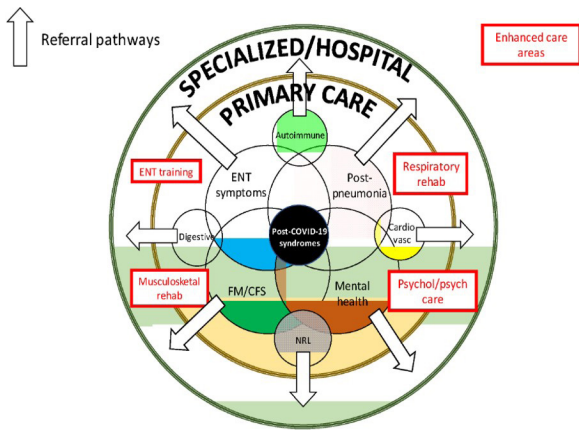
1. ทบทวนเวชระเบียนตรวจหาพยาธิสภาพที่เกี่ยวข้องกับการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด (Thromboembolic disease) เช่นอาการเจ็บแน่นหน้าอก (Chest pain) หายใจหอบ (Shortness of breath) ไอเป็นเลือด (Hemoptysis) ขาบวม (Swelling of lower extremities) โดยเฉพาะอาการขาบวมข้างเดียว หัวใจเต้นผิดจังหวะ (Arrhythmia) ใจสั่น (Palpitations) หน้ามืด เวียนศีรษะ (Dizziness) ถ้าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับการเกิดลิ่มเลือด (Thromboembolic disease) ผู้ป่วยควรได้รับยาละลายลิ่มเลือดอย่างน้อย 4 สัปดาห์ ก่อนเข้าโปรแกรมฟื้นฟู และผู้ป่วยควรได้รับการสอบถามเกี่ยวกับอาการเลือดออกผิดปกติ (Bleeding disorder)

2. ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินโดยอายุรแพทย์โรคหัวใจ ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiogram; ECG) ตรวจคลื่นเสียงหัวใจ (Echocardiogram) การตรวจด้วย Holter ในผู้ป่วยที่หัวใจเต้นผิดจังหวะในรายที่มีข้อบ่งชี้ ก่อนเข้าโปรแกรมฟื้นฟู ผู้ป่วยที่มีประวัติเกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (Myocarditis) ไม่ควรเข้าโปรแกรมฟื้นฟูอย่างน้อย 6 เดือนสำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ (Coronary heart disease) ควรได้รับอนุญาตจากอายุรแพทย์โรคหัวใจเจ้าของไข้ก่อนเข้าโปรแกรมฟื้นฟู

3. ผู้เข้าโปรแกรมฟื้นฟูทุกรายควรได้รับการตรวจประเมินภาวะปริมาณออกซิเจนในกระแสเลือดต่ำในระหว่างการทำกายภาพบำบัดฟื้นฟู

4. ผู้เข้าโปรแกรมฟื้นฟูควรได้รับการตรวจประเมินภาวะบกพร่องทางระบบประสาท และความเสี่ยงต่อการพลัดตกหกล้ม

5. อุปกรณ์ที่ใช้ในสถานที่ฟื้นฟูควรมีความปลอดภัย บุคลากรที่ปฏิบัติงานควรได้รับการฝึกการปฐมพยาบาล (First aid)



รูปที่ 7 แผนภูมิแสดงการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะโพสท์โควิด (Post-COVID Condition) / ลอนโควิด (Long COVID) โดยแพทย์สหสาขา (Multidisciplinary assessment) จาก Int. J. Environ. Res. Public Health 2021,18,4350. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084350>

การดูแลรักษาภาวะโพสท์โควิด ของปอดและระบบหายใจ (Pulmonary treatment)

- ผู้หายจากโรคโควิด-19 ที่ยังมีอาการแสดงผิดปกติของระบบหายใจ (Pulmonary symptoms) คงอยู่ต่อเนื่อง ควรได้รับการตรวจประเมินโดยอายุรแพทย์เชี่ยวชาญด้านโรคปอด โปรแกรมการฟื้นฟูการทำงานของปอด (Pulmonary rehabilitation program) เป็นกลยุทธ์สำคัญที่ทำให้อาการแสดงผิดปกติทางการหายใจเรื้อรังฟื้นตัวรวดเร็วขึ้น นอกจากนี้แนะนำให้ฉีดวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ (Influenza) และโรคปอดอักเสบจากเชื้อสเตรปโตคอคคัส (Streptococcus pneumoniae)
- ควรพิจารณาตรวจสอบสมรรถนะการทำงานของปอดโดยการตรวจ Pulmonary function tests (PFTs) และ ทดสอบโดยการเดินในระยะเวลา 6 นาที (6MWT) ในรายที่มีความบ่งชี้
- การรักษาด้วยยาในกลุ่มสเตียรอยด์ (Steroids) มีบทบาทและประสิทธิภาพในการรักษาภาวะโพสท์โควิด-19 เฉียบพลัน (Post-acute COVID-19) ผู้หายจากโรคโควิด-19 เกือบร้อยละ 40 ยังคงมีอาการแสดง และหรือพบความผิดปกติในภาพถ่ายรังสีทรวงอก 2 เดือนภายหลังการติดเชื้อ ส่วนใหญ่เป็นชนิดที่ไม่สร้างผังพืด มีลักษณะ ground glass and consolidative opacities มากกว่ากลุ่มที่สร้างผังพืด กลุ่มที่ไม่สร้างผังพืดนี้ให้ยาในกลุ่มสเตียรอยด์ (steroids) ในการรักษา⁵⁵ เนื่องจากยาสเตียรอยด์สามารถลดการอักเสบที่เป็นผลมาจากการเกิดปอดอักเสบ (Organizing pneumonia) ทำให้อาการปอดอักเสบดีขึ้น ภาวะออกซิเจนต่ำในกระแสเลือดดีขึ้น แต่จากข้อมูลจำกัดพบว่ายาในกลุ่มสเตียรอยด์ทำให้อาการปอดที่

ยังคงอยู่ต่อเนื่องดีขึ้น รวดเร็วขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ⁵⁶ ให้ยาสเตียรอยด์ ขนาด 40 มิลลิกรัม แล้วค่อย ๆ ลดขนาดยาลง หรือให้สเตียรอยด์ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ สามารถลดอาการหายใจหอบเหนื่อย (Dyspnea) เพิ่มประสิทธิภาพในการหายใจ (forced vital capacity; FVC) เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของร่างกาย เพิ่มระยะทางการเดิน 6 นาที (6-min walking distance ; 6MWD) อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นที่สำคัญได้แก่ ภาวะน้ำตาลในกระแสเลือดสูง (Hyperglycemia) ความสามารถในการกำจัดเชื้อไวรัสช้าลง ความเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อเพิ่มขึ้น (Susceptibility to infections) และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด (Thromboembolic disease)⁵⁷

- การรักษาด้วยยาในกลุ่มต้านการเกิดผังพืด (Anti-fibrotic agents) ยาต้านการเกิดผังพืดเช่น Pirfenidone และ Nintedanib ถูกนำมาใช้ในการรักษาโพสท์โควิด เนื่องจากยากกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบ และปกป้องเซลล์ (Cytoprotective) ไม่ให้เกิดผังพืด (Pleiotropic therapeutic effects) ซึ่งเป็นผลที่เกิดตามจากการที่ปอดอักเสบ (Lung injury) ภายหลังการติดเชื้อโควิด-19⁵⁸ แต่ข้อมูลของการรักษาโพสท์โควิด ด้วยยาในกลุ่มต้านการเกิดผังพืดยังมีอยู่จำกัด

การดูแลรักษาภาวะโพสท์โควิด ของหัวใจ หลอดเลือด และระบบไหลเวียนโลหิต (Cardiovascular and Hematological Treatment)

- ผู้หายจากโรคโควิด-19 แล้วแต่ยังคงมีอาการของระบบหัวใจและหลอดเลือด ควรได้รับการประเมินและติดตามอาการโดยอายุรแพทย์โรคหัวใจอย่างใกล้ชิด การตรวจการทำงานของหัวใจ (Cardiac function tests) เช่นการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (echocardiography) เพื่อวินิจฉัยแยกโรคจากโรคหัวใจต้นผิดปกติ (Arrhythmias) โรคหัวใจล้มเหลว(Heart failure) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (Ischemic heart disease) และกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) ในผู้ป่วยที่สงสัยมีการเกิดผังพืดของกล้ามเนื้อหัวใจ (Myocardial fibrosis) หรือแผลเป็นของกล้ามเนื้อหัวใจ (Myocardial scar) เป็นข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจด้วยภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI)
- การเกิดโรคโควิด-19 พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด ปัจจุบันยังไม่มียาป้องกัน (Consensus) ถึงประโยชน์ของการให้ยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด (Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis) ถึงอย่างไรก็ตามปัจจุบันแนะนำให้ใช้ยาต้านการเกิดลิ่มเลือด (Anticoagulation therapy) เป็นระยะเวลาอย่าง

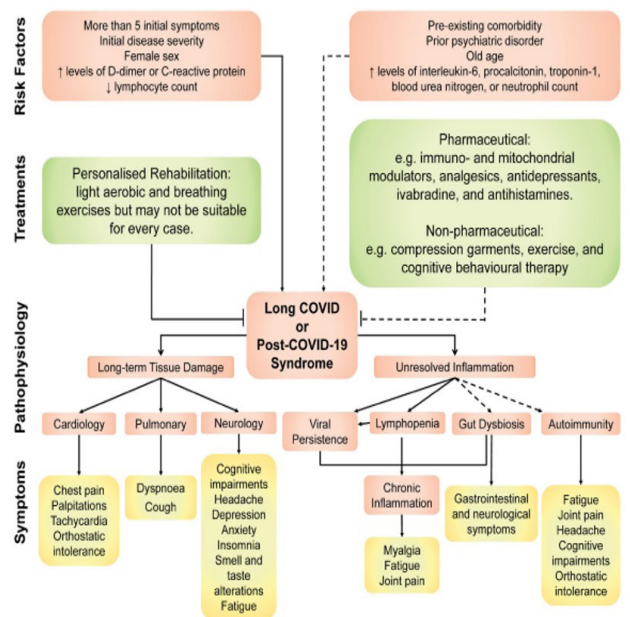
น้อย 3 เดือน สำหรับผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีภาวะการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำชั้นลึก (Proximal DVT) และภาวะการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดของปอด (Pulmonary emboli)⁵⁹

การดูแลรักษาภาวะโพสท์โควิด ของระบบประสาทและจิตเวช (Neuropsychiatric Treatment)

- ผู้ที่หายจากโรคโควิด-19 ควรได้รับการตรวจคัดกรองสุขภาพจิตเบื้องต้น (Common psychological issues) เช่น ภาวะวิตกกังวล ภาวะซึมเศร้า นอนไม่หลับ PTSD ในรายที่มีข้อบ่งชี้ควรได้รับการส่งต่อเพื่อตรวจประเมินทางระบบประสาทและพฤติกรรมสุขภาพ (Neurology evaluation และ behavioral health) โดยผู้เชี่ยวชาญ

- ในรายที่สงสัยมีพยาธิสภาพที่เกี่ยวข้องกับภาวะเมตาบอลิซึม (Metabolic conditions) ควรพิจารณาส่งตรวจ Hemoglobin A1C (HbA1c), TSH, Thiamine, Folate, Vitamin B12, and Vitamin B12 เพิ่มเติม⁶⁰

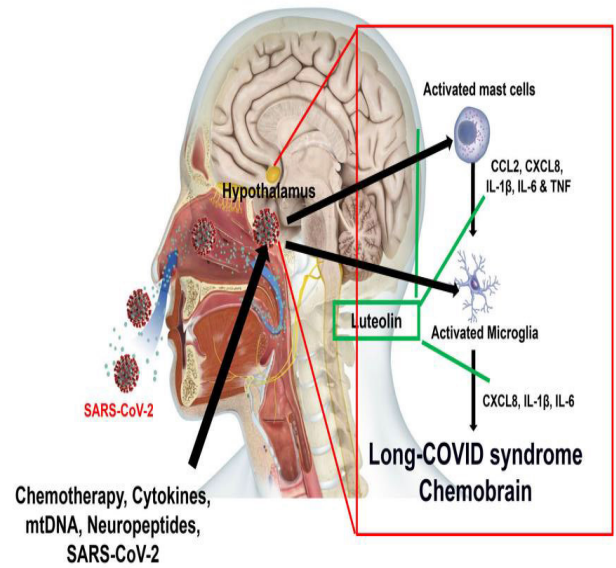
- การพิจารณาส่งตรวจ EEG เพิ่มเติมในผู้ป่วยที่กังวลเรื่องโรคลมชัก (Seizures) และ EMG ในผู้ป่วยที่ตรวจพบอาการชา (Paresthesias)



รูปที่ 8 แสดงภาพรวมของภาวะโพสท์โควิด หรือลองโควิด ประกอบด้วยอาการแสดง การรักษาและปัจจัยเสี่ยง⁶¹

การป้องกันภาวะโพสท์โควิด/ลองโควิด (Post-COVID Condition/Long COVID Prevention)

มีการศึกษาจำนวนมากค้นหาการรักษา รวมถึงแนวทางในการป้องกันภาวะโพสท์โควิด หรือลองโควิด เช่น การใช้ Luteolin ในการป้องกันภาวะโพสท์โควิด ต่อระบบประสาท ดังรูปที่ 9 ซึ่งคงต้องรอดูติดตามผลการศึกษาดังกล่าวต่อไป



รูปที่ 9 แผนภาพแสดงการกระตุ้น mast cell และ microglia ของไวรัสโคโรนา 2019 (SARS-CoV-2) ต่อไฮโปทาลามัส (Hypothalamus) ผ่านทาง Olfactory nerve tract ให้ปล่อยสารก่ออักเสบ (Pro-inflammatory molecule) และการออกฤทธิ์ยับยั้งของ Luteolin ในการป้องกันภาวะลองโควิดต่อระบบประสาท

การป้องกันภาวะโพสท์โควิดที่สามารถทำได้ที่ดีที่สุด ณ เวลานี้คือการป้องกันตัวเองไม่ให้ติดโรคโควิด-19 ด้วยการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 และวัคซีนเข็มกระตุ้นภูมิคุ้มกันตามคำแนะนำของกระทรวงสาธารณสุข สวมใส่หน้ากากอนามัย เว้นระยะห่างทางสังคมโดยอยู่ห่างจากผู้อื่น 1-2 เมตร เลี่ยงบริเวณแออัดและอากาศถ่ายเทไม่สะดวก ล้างมือบ่อยๆ ดูแลสุขภาพร่างกายและออกกำลังกายสม่ำเสมอ นอนหลับพักผ่อนให้เพียงพอ และหากมีอาการผิดปกติควรรีบพบแพทย์เพื่อทำการตรวจวินิจฉัยเพื่อนำไปสู่การรักษาที่ถูกต้องและทันเวลาที่

เอกสารอ้างอิง

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>.
2. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? Crit Care 2020;24(1):198. doi: 10.1186/s13054-020-02911-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32375845/>.

3. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med* 2021;174(4):576-8. doi:10.7326/M20-5661. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33175566/>
 4. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol* 2021;2:698169. doi:10.3389/fmicb.2021.698169. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8260991/>.
 5. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent symptoms in patients after Acute COVID-19. *JAMA* 2020;324(6):603–05. doi:10.1001/jama.2020.12603. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7349096/>.
 6. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2021;15(3):869-75. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33892403/>.
 7. Yan Z, Yang M, Lai C-L. Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans. *Biomedicines* 2021; 9(8):966. <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/8/966>
 8. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013;13(12):862-74. doi:10.1038/nri3552. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4077177/>.
 9. Hamers L, Kox M, Pickkers P. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. *Minerva Anestesiol* 2015;81(4):426-39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24878876/>.
 10. Martimbianco ALC, Pacheco RL, Bagattini AM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract* 2021;75(10):e14357. doi: 10.1111/ijcp.14357. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33977626/>.
 11. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 2021;76(4):399-401. <https://research-information.bris.ac.uk/en/publications/patient-outcomes-after-hospitalisation-with-covid-19-and-implicat-2>
 12. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397(10270):220-32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428867/>.
 13. Buonsenso D, Munblit D, de Rose C, et al. Preliminary evidence on long COVID in children [published online ahead of print April 9, 2021]. *Acta Paediatr* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.23.21250375>
 14. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020;109(6):1088-95. doi: 10.1111/apa.15270. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202343/>.
 15. Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes. *J Med Virol* 2021;93(3):1242-3. doi: 10.1002/jmv.26587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33034893/>.
 16. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021;93(2):1013-22. doi: 10.1002/jmv.26368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729939/>.
 17. Sterky E, Olsson-Åkefeldt S, Hertting O, Herlenius E, Alfven T, Ryd Rinder M, et al Persistent symptoms in Swedish children after hospitalisation due to COVID-19. *Acta Paediatr* 2021;110(9):2578–80. doi: 10.1111/apa.15999. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34157167/>.
 18. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020;370:m3026. doi.org/10.1136/bmj.m3026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32784198/>.
-

19. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Rose BE, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March–June 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(30):993-8. doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730238/>.
20. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppoa H, Vilaró J. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology* 2021;27(4):328-37. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33262076/>.
21. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:425-34. [https://www.thelancet.com/article/S1473-3099\(20\)30086-4/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1473-3099(20)30086-4/fulltext)
22. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 2020;55(6):2001217. doi:10.1183/13993003.01217-2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236826/>.
23. Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. *Antiviral Res* 2017;143:142-50. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.03.022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28390872/>.
24. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert F, Borie R, et al. Functional characteristics of patients with SARSCoV-2 pneumonia at 30 days post infection. *Eur Respir J* 2020;56(2):2001754. doi: 10.1183/13993003.01754-2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32554533/>.
25. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section ct and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. *Korean J Radiol* 2020;21(6):746-55. doi: 10.3348/kjr.2020.0215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410413/>.
26. Goërtz YM, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FV, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: The post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* 2020;6(4):00542–02020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7491255/>.
27. Martin-Villares C, Perez Molina-Ramirez C, Bartolome-Benito M, Bernal-Sprekelsen M, COVID ORL ESP Collaborative Group. Outcome of 1890 tracheostomies for critical COVID-19 patients: a national cohort study in Spain. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021;278(5):1605-12. doi: 10.1007/s00405-020-06220-3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32749607/>.
28. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J* 2014;43(1):276-85. doi: 10.1183/09031936.00196412. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23520315/>.
29. Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, Bridevaux P-O, Brutsche M, Clarenbach C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: First results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J* 2021;57(4):2003690. doi:10.1183/13993003.03690-2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8082329/>.
30. You J, Zhang L, Ni-Jia-Ti M.-Y.-D.-L, Zhang J, Hu F, Chen L, et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *J Infect* 2020;81(2):e150–2. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273134/>.
31. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(2):120-8. doi: 10.1056/NEJMoa2015432. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437596/>.

32. Unudurthi SD, Luthra P, Boss RJC, McCarthy JR, Kontaridis MI. Cardiac inflammation in COVID-19: Lessons from heart failure. *Life Sci* 2020;260:118482. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118482. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971105/>.
 33. Wu Q, Zhou L, Sun X, Wang Z, Hu C, Wu J, et al Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep* 2017;7(1):9110. doi: 10.1038/s41598-017-09536-z. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28831119/>.
 34. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, Bock T, Baumeier C, Elsaesser A, et al Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail* 2020;7(5):2440-7. doi: 10.1002/ehf2.12805. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7307078/>.
 35. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, et al Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol* 2021;6(1):116-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4916. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32915194/>.
 36. Puntmann VO, Carerj L, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019. *JAMA Cardiol* 2020;5(11):1265-73. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2768916>
 37. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol* 2020;5(11):1281-5. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730555/>.
 38. Chaudhary R, Kreutz RP, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. Personalizing Antithrombotic Therapy in COVID-19: Role of Thromboelastography and Thromboelastometry. *Thromb Haemost* 2020;120(11):1594-6. doi: 10.1055/s-0040-1714217. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32679595/>.
 39. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 2020;324(8):799-801. doi:10.1001/jama.2020.13372. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768715>.
 40. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, Keller K, Ali AS, et al Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(10):989-92. doi: 10.1056/NEJMc2019373. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32530583/>.
 41. Kaseda ET, Levine AJ. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol* 2020;34(7-8):1498-514. doi: 10.1080/13854046.2020.1811894. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32847484/>.
 42. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Bot AL, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* 2020;81(6):e4-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853602/>.
 43. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, Carlsten C, Ryerson CJ. Patient reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J* 2020;56(5):20032. doi: 10.1183/13993003.03276-2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33008936/>.
 44. Bryarly M, Phillips LT, Fu Q, Vernino S, Levine BD. Postural orthostatic tachycardia syndrome: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(10):1207-28. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.059. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.059>. Mar 19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30871704/>.
 45. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep* 2020;5(8):1149-60. doi: 10.1016/j.ekir.2020.06.013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314696/>.
-

46. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, Siddall E, Ahmad S, Nickolas T, et al Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep* 2020;5(6):940-5. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7186120/>.
47. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(7):dgaa276. doi:10.1210/clinem/dgaa276. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32436948/>.
48. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(8):789-90. <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-733481>.
49. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020;20(11):e276-88. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32818434/>.
50. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020;370:m3026. <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3026>. doi:10.1136/bmj.m3026
51. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)* 2021;21(1):e63-7. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33243837/>.
52. Daynes E, Gerlis C, Briggs-Price S, Jones P, Singh SJ. COPD assessment test for the evaluation of COVID-19 symptoms. *Thorax* 2021;76(2):185-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215916. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33148809/>.
53. Klok FA, Boon GJ, Barco S, Endres M, Geelhoed JM, Knauss S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: A tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J* 2020;56(1):2001494. doi: 10.1183/13993003.01494-2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236834/>.
54. Singh S, Bolton C, Nolan C, Harvey-Dunstan T, Connolly B, Man W, Walker P. Delivering Rehabilitation to Patients Surviving COVID-19 Using an Adapted Pulmonary Rehabilitation Approach—BTS Guidance 2020. Available from: [https:// www.brit-thoracic.org.uk/covid-19/covid-19-resumption-andcontinuation-of-respiratory-services](https://www.brit-thoracic.org.uk/covid-19/covid-19-resumption-andcontinuation-of-respiratory-services)
55. Boutou AK, Asimakos A, Kortianou E, Vogiatzis I, Tzouveleakis A. Long COVID-19 Pulmonary Sequelae and Management Considerations. *J Pers Med* 2021;11(9):838. doi: 10.3390/jpm11090838. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34575615/>.
56. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18(5):799-806. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433263/>.
57. Cano EJ, Fonseca Fuentes X, Corsini Campioli C, O'Horo JC, Abu Saleh O, Odeyemi Y, et al. Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1019-1040. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598533/>. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.054
58. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: The potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(8):807-815. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422178/>. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3.

59. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020;158(3):1143-63. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.559. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32502594/>.
60. Postolache TT, Benros ME, Brenner LA. Targetable Biological Mechanisms Implicated in Emergent Psychiatric Conditions Associated With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Psychiatry* 2021;78(4):353-4. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.2795. <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2769084>.
61. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments *Infect Dis (Lond)* 2021;53(10):737-54. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34024217/>.
-