

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

อาการแสดงและปัจจัยที่มีผลต่อความรุนแรงของโรคโควิด 19 ในเด็ก
Clinical Manifestation and Risk Factors for Severity in Children with
Coronavirus Disease 2019

ณัฐ อารยะพงษ์, พ.บ.*

Natt Arayapong, M.D.*

*กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

*Department of Pediatric, Surin Hospital, Surin Province, Thailand, 32000

*Corresponding author, Email address: natt_26884@hotmail.com

Received: 25 Nov 2021. Revised: 01 Dec 2021. Accepted: 21 Dec 2021

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : โรคโควิด 19 (Coronavirus disease 2019, COVID-19) มีการแพร่ระบาดไปยังประเทศต่างๆ ทั่วโลกตั้งแต่ปลายปี พ.ศ.2562 และยังมีการแพร่ระบาดอย่างต่อเนื่องมาจนถึงปัจจุบัน ผู้ป่วยที่อาการรุนแรง อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ปอดอักเสบทางเดินหายใจล้มเหลว และเสียชีวิต การติดเชื้อในเด็กพบน้อยกว่าผู้ใหญ่ และอาการแสดงในเด็ก รวมถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ความรุนแรงของโรคมีความแตกต่างจากผู้ใหญ่ จึงเป็นที่มาของการศึกษาในครั้งนี้
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาอาการแสดง และปัจจัยที่มีผลต่อความรุนแรงของโรคโควิด 19 ในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี ที่ได้รับการตรวจรักษาในจังหวัดสุรินทร์
- วิธีการศึกษา** : เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยติดเชื้อโควิดอายุน้อยกว่า 15 ปี ในจังหวัดสุรินทร์ ตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน พ.ศ.2564 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ.2564 ที่มีผลตรวจยืนยันการติดเชื้อจาก nasopharyngeal swab โดยวิธี reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) โดยศึกษาข้อมูลทั่วไป อาการแสดงของโรค และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค
- ผลการศึกษา** : ผู้ป่วยทั้งสิ้น 274 คน เป็นเพศชาย 159 คน (ร้อยละ 58) อายุมีค่ากลางที่ 7 ปี (IQR 3-10) ร้อยละ 90.5 ติดเชื้อจากสมาชิกในครอบครัว พบมีโรคประจำตัวหรือโรคร่วม 18 คน (ร้อยละ 6.6) โดยโรคร่วมที่พบมากที่สุดคือ ภาวะอ้วน ร้อยละ 55.6 อาการแสดงที่พบมากที่สุด ได้แก่ ไอ ไข้ น้ำมูกคัดจมูก เจ็บคอ มี CXR ผิดปกติ ร้อยละ 16.4 โดยเป็นลักษณะ ground glass opacity มากที่สุด ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหรืออาการรุนแรงน้อย 229 คน (ร้อยละ 83.6) และอาการรุนแรงปานกลางขึ้นไป 45 คน (ร้อยละ 16.4) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคที่มีความรุนแรงปานกลางขึ้นไป คือ มีโรคประจำตัวหรือโรคร่วมมีโอกาสเพิ่มขึ้น 18.3 เท่า (adjusted OR 18.31; 95% CI 3.90-81.13, p-value <0.001) และมีไข้โอกาสเพิ่มขึ้น 4.5 เท่า (adjusted OR 4.51; 95% CI 1.82-11.16, p-value 0.001)
- สรุป** : ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคโควิด 19 ในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปีจากการศึกษานี้ได้แก่ มีโรคประจำตัวหรือโรคที่พบร่วม และมีไข้ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวควรพิจารณาให้ยารักษาตั้งแต่ในระยะแรก และอาจต้องติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด
- คำสำคัญ** : โรคโควิด 19 ในเด็ก

ABSTRACT

- Background** : The ongoing global pandemic of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is the major problem in the world. COVID-19 patients can have severe symptoms and complications, including pneumonia, acute respiratory failure, and death. Infections in children are less common than in adults. This study aimed to identify clinical manifestations and risk factors for severity in children with COVID-19.
- Methods** : This was a retrospective cohort study collected data from the consultation records of all patients aged less than 15 years. COVID-19 was confirmed by RT-PCR from nasopharyngeal specimens. All patients were treated in Surin Province between April 1st and July 31st, 2021. Demographic data, severity of illness and possible factors related to disease severity were collected.
- Results** : A total of 274 patients were included in the study. One hundred and fifty-nine cases (58%) were male. The median age was 7 (IQR 3-10) years. Ninety percent of transmission came from infected family members. Eighteen patients (6.6%) had comorbidity, especially obesity (55.6%). The common clinical manifestations include cough, fever, runny nose and sore throat. Sixteen percent of the patients had abnormal CXR which the majority were ground-glass opacities. Two hundred and twenty-nine patients (83.6%) had asymptomatic infection or mild disease and 45 patients (16.4%) had moderate or severe disease. Factors associated with moderate to severe disease were co-morbidity (adjusted OR 18.31; 95% CI 3.90-81.13, p-value <0.001) and fever (adjusted OR 4.51; 95% CI 1.82-11.16, p-value 0.001).
- Conclusions** : In this study of COVID-19 patients aged less than 15 years, the risk factors for severity of the disease were co-morbidity and fever. Patients who have these risk factors should have early treatment and close monitoring.
- Keywords** : COVID-19 in children

หลักการและเหตุผล

โรคโควิด 19 (Coronavirus disease 2019, COVID-19) เกิดจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ ซาร์ส-โควิ-2 (SARS-CoV-2) มีรายงานการระบาดครั้งแรกที่เมืองอู่ฮั่น ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน ตั้งแต่ปลายปี พ.ศ.2562 และได้มีการแพร่กระจายไปยังประเทศต่างๆ ทั่วโลก⁽¹⁾ โดยข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก ณ วันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ.2564 มีผู้ติดเชื้อทั่วโลกกว่า

198 ล้านคน และเสียชีวิต 4.2 ล้านคน⁽²⁾ สถานการณ์ในประเทศไทย จากข้อมูลของกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ตั้งแต่ 1 เมษายน ถึง เดือนกรกฎาคม พ.ศ.2564 พบผู้ติดเชื้อกว่า 425,000 คน โดยพบเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี ติดเชื้อกว่า 33,000 คน คิดเป็นร้อยละ 7.8 ของผู้ติดเชื้อทั้งหมด และมีผู้ป่วยเด็กเสียชีวิต 4 ราย ผู้ป่วยด้วยโรคโควิด 19 มักมีอาการของระบบทางเดินหายใจ

ได้แก่ มีไข้ ไอ มีน้ำมูก หายใจเร็ว หายใจลำบาก ในกรณีที่อาการรุนแรงมาก อาจพบภาวะแทรกซ้อน เช่น ปอดอักเสบ ระบบทางเดินหายใจล้มเหลวหรือเสียชีวิต⁽³⁾ โดยพบว่าในผู้ใหญ่ร้อยละ 80 อาการมักไม่รุนแรง (mild disease) มีเพียงประมาณร้อยละ 14 เท่านั้น ที่มีอาการป่วยรุนแรง (severe disease) ร้อยละ 5 อาการวิกฤต (critical disease) และเสียชีวิตร้อยละ 2-3⁽⁴⁾ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี ผู้ที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคปอดเรื้อรังอื่นๆ โรคไตเรื้อรัง โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง เบาหวานที่ควบคุมไม่ดี ภาวะอ้วน ดับแข็ง ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง และ จำนวน absolute lymphocyte น้อยกว่า 1,000 เซลล์/ลบ.มม.⁽⁵⁾ สำหรับเด็กพบการติดเชื้อในสัดส่วนที่ต่ำกว่าผู้ใหญ่ อาการแสดงที่พบมีความแตกต่างจากผู้ใหญ่ จากการ ศึกษาที่ผ่านมาพบว่าเด็กมีอาการรุนแรงน้อยกว่าผู้ใหญ่ โดยอาการแสดงในเด็กมักจะมาด้วย ไข้ ไอ เจ็บคอ และมีน้ำมูก⁽⁶⁻¹¹⁾ ในเด็กอาการแสดงอาจเป็นได้ตั้งแต่ไม่มีอาการผิดปกติ จนถึงอาการรุนแรงมีระบบทางเดินหายใจล้มเหลว หรือมีภาวะแทรกซ้อนจากกระบวนการอักเสบในร่างกาย (Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19, MIS-C)⁽¹²⁻¹⁴⁾ การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคในเด็ก ได้แก่ อายุต่ำกว่า 1 ปี มีโรคประจำตัว เช่น โรคเบาหวาน โรคหัวใจ หอบหืด ภาวะอ้วน⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ อย่างไรก็ตามการศึกษาถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคในเด็ก ยังมีจำกัดเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาอาการแสดง และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อความรุนแรงของโรคโควิด 19 ในเด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี ที่ได้รับการตรวจรักษาในจังหวัดสุรินทร์

วัสดุและวิธีการ

รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษารูปแบบ retrospective cohort study

ประชากรที่ศึกษา ผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโควิด 19 โดยวิธีการ nasopharyngeal swab ตรวจสารพันธุกรรมต่อเชื้อ SARS-CoV-2 โดยวิธี reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) ตั้งแต่ 1 เมษายน พ.ศ.2564 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ.2564 ที่มาตรวจรักษาในจังหวัดสุรินทร์ทั้งในโรงพยาบาลจังหวัดและโรงพยาบาลอำเภอ

เกณฑ์การคัดเข้า ผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 15 ปี ที่มาตรวจรักษาในจังหวัดสุรินทร์และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโควิด 19 โดยการตรวจ nasopharyngeal swab หาสารพันธุกรรมของเชื้อ SARS-CoV-2 โดยวิธี RT-PCR

เกณฑ์การคัดออก ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามข้อมูลได้

วิธีการศึกษา

รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าตามการเกณฑ์การคัดเข้า โดยเก็บข้อมูลเกี่ยวกับ อายุ เพศ โรคประจำตัว การสัมผัสโรค อาการแสดง ภาพถ่ายรังสีปอด (CXR) ซึ่งอ่านผลโดยกุมารแพทย์หรือรังสีแพทย์ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษาที่ได้รับ ภาวะแทรกซ้อนที่พบ และความรุนแรงของโรคโดยแบ่งออกเป็น⁽¹⁹⁾

1. ไม่มีอาการผิดปกติ (asymptomatic) หมายถึง ไม่มีอาการแสดงผิดปกติร่วมกับ CXR ปกติ
2. อาการน้อย (mild) หมายถึง มีอาการผิดปกติแต่ไม่มีอาการที่แสดงถึงการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง (lower respiratory tract infection) ได้แก่ หายใจเร็วผิดปกติ หายใจหอบ CXR ปกติ และค่าออกซิเจนในเลือด (room air oxygen saturation) ปกติ
3. อาการปานกลาง (moderate) หมายถึง มีอาการแสดงของการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง (lower respiratory tract infection) หรือ CXR ผิดปกติ แต่ค่าออกซิเจนในเลือด (room air oxygen saturation) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 96 และไม่ต้องใช้ oxygen support
4. อาการรุนแรง (severe) หมายถึง มีอาการแสดงของการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง (lower respiratory tract infection) หรือ CXR ผิดปกติ

ร่วมกับค่าออกซิเจนในเลือด (room air oxygen saturation) น้อยร้อยละ 96 หรือผู้ป่วยต้องใช้ oxygen support

5. อาการวิกฤต (critical) หมายถึง มีอาการระบบทางเดินหายใจล้มเหลว (acute respiratory failure) และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้แก่ acute respiratory distress syndrome (ARDS), shock, encephalopathy, myocardial injury or heart failure, coagulation dysfunction, acute kidney injury, multiple organ dysfunction

ตัวแปรในการวิจัย

ตัวแปรต้น ตัวแปรที่คาดว่าจะมีผลกับความรุนแรงในการเกิดโรค ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว อาการแสดงที่พบ จำนวนเม็ดเลือดขาว จำนวนเกล็ดเลือด

ตัวแปรตาม เด็กติดเชื้อโควิด 19 ที่มีอาการปอดกลาง รุนแรง หรือวิกฤต และมีภาวะแทรกซ้อน

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม STATA 15.1 ใช้สถิติในการวิเคราะห์ดังนี้

ข้อมูลลักษณะทางคลินิก ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา โดยข้อมูลที่เป็นเชิงจำนวนจะหาค่าแนวโน้มเข้าสู่ส่วนกลางใช้ค่าเฉลี่ย (mean) การบอกความผันแปรใช้ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) ในข้อมูลที่เป็น normal distribution และใช้ค่ากลาง (median) และค่าระหว่างเปอเซ็นต์ไทด์ที่ 25 และ 75 (interquartile range, IQR) ในข้อมูลที่ไม่เป็น normal distribution ข้อมูลที่เป็นข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) แสดงผลเป็นร้อยละ

การคำนวณขนาดตัวอย่าง จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า เด็กติดเชื้อโควิด 19 ที่มีโรคประจำตัวร่วมด้วยมีอาการปอดกลางหรือรุนแรง ร้อยละ 75 และกลุ่มที่มีโรคประจำตัวร่วมด้วย แต่มีอาการไม่รุนแรง ร้อยละ 44⁽¹⁶⁾ กำหนดการทดสอบเป็น one-side กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 และกำหนด power ที่ 0.8 สัดส่วน N1/N2 = 8 จึงคำนวณขนาดตัวอย่างได้ดังนี้ ผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีอาการปอดกลางหรือรุนแรงจำนวน 20 ราย และอาการไม่รุนแรง 160 ราย

การหาปัจจัยเสี่ยง วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปัจจัยระหว่างกลุ่มที่มีอาการไม่รุนแรงกับกลุ่มที่มีอาการปอดกลางหรือรุนแรงโดยใช้การวิเคราะห์ผลการทดสอบ Exact probability test, T-test และการวิเคราะห์ทีละตัวแปร Univariate analysis แสดงผลด้วย odds ratio (OR) และ 95% Confidence interval (95% CI) และหาปัจจัยที่สามารถทำนายความรุนแรงของโรคโดยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเชิงพหุ (Multivariable logistic regression) แสดงผลด้วย Adjusted OR และ 95% CI โดยมีระดับนัยสำคัญที่ 0.05 (p-value<0.05)

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม การศึกษาครั้งนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในมนุษย์ของโรงพยาบาลสุรินทร์ เลขที่ 59/2564 ลงวันที่ 5 สิงหาคม 2564

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโควิด 19 และเข้ามารักษาในจังหวัดสุรินทร์ ตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2564 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2564 มีจำนวนทั้งหมด 274 คน

ข้อมูลพื้นฐานด้านประชากรและลักษณะที่พบ (baseline characteristics) เป็นผู้ป่วยเพศชาย 159 คน (ร้อยละ 58) อายุมีค่ากลางที่ 7 ปี (IQR 3-10) ผู้ป่วยอายุน้อยสุดคือ 9 วัน ร้อยละ 90.5 ติดเชื้อจากสมาชิกในครอบครัว มีผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวหรือโรคร่วม 18 คน (ร้อยละ 6.6) โดยโรคร่วมที่พบมากที่สุดคือภาวะอ้วน ร้อยละ 55.6 อาการแสดงที่พบมากที่สุด ได้แก่ ไอ ไข้ น้ำมูกคัดจมูก เจ็บคอ ร้อยละ 29.6 21.5 19.7 และ 7.7 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่มีไข้ส่วนใหญ่อ้อยละ 64.3 วัดอุณหภูมิร่างกายได้ 38- $<$ 39 องศาเซลเซียส เมื่อแบ่งตามความรุนแรงของโรคพบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอาการผิดปกติ ร้อยละ 45.6 อาการรุนแรงน้อยร้อยละ 40 อาการรุนแรงปานกลางและรุนแรงมาก ร้อยละ 15.7 และ 0.7 ตามลำดับ ผู้ป่วยมี CXR ที่ผิดปกติ ร้อยละ 16.4 โดยเป็นลักษณะ ground-glass opacity มากที่สุด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาตามอาการ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานด้านประชากรและลักษณะที่พบ (baseline characteristics)(N = 274)

ลักษณะของผู้ป่วย	จำนวน(ร้อยละ)
เพศชาย	159(58%)
อายุ (ปี)(median, IQR)	7(3-10)
ช่วงอายุ	
< 1 ปี	28(10.2%)
1 - < 5 ปี	69(25.2%)
5 - < 10 ปี	89(32.5%)
≥ 10 ปี	88(32.1%)
การสัมผัสโรค	
ติดจากสมาชิกในครอบครัว	248(90.5%)
ผู้สัมผัสความเสี่ยงสูงอื่นๆ	24(8.8%)
โรงเรียนหรือสถานรับเลี้ยงเด็ก	2(0.7%)
โรคประจำตัวหรือโรคที่พบร่วม	18(6.6%)
อ้วน	10(55.6%)
หอบหืด	3(16.7%)
ลมชัก	2(11.1%)
ธาลัสซีเมีย	2(11.1%)
เอชไอวี และภูมิคุ้มกันบกพร่อง	2(11.1%)
บกพร่องทางสติปัญญา	1(5.6%)
ไข้ชัก	1(5.6%)
ภาวะหยุดหายใจขณะหลับ	1(5.6%)
ไม่มีอาการผิดปกติ	127(46.4%)
อาการผิดปกติที่พบ	
ไอ	81(29.6%)
ไข้	59(21.5%)
มีน้ำมูก/คัดจมูก	54(19.7%)
เจ็บคอ	21(7.7%)
จมูกไม่ได้กลิ่น/ลิ้นไม่รับรส	12(4.4%)
ถ่ายเหลว	11(4%)
หายใจเหนื่อย/แน่นหน้าอก	10(3.6%)
ผื่น	6(2.2%)
ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ	4(1.5%)
อาเจียน	4(1.5%)
ปวดศีรษะ	2(0.7%)
ตาแดง	2(0.7%)
อุณหภูมิร่างกายในผู้ป่วยที่มีไข้	59(21.5%)
37.8 - < 38°C	16(28.6%)
38 - < 39°C	36(64.3%)
≥ 39°C	4(7.1%)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานด้านประชากรและลักษณะที่พบ (baseline characteristics)(N = 274) (ต่อ)

ลักษณะของผู้ป่วย	จำนวน(ร้อยละ)
CBC	218(79.6%)
WBC x 10 ⁹ per L (median, IQR)	7(5.3-9.0)
<5	41(18.8%)
≥5	177(81.2%)
Platelet count x 10 ⁹ per L (mean, (+SD)	304.1(±97.7)
<140	3(1.4%)
≥140	215(98.6%)
ANC* x 10 ⁹ per L (median, IQR)	2.6(1.7-3.8)
<4	171(78.4%)
≥4	47(21.6%)
ALC** x 10 ⁹ per L (median, IQR)	3.1(2.1-4.4)
<1	6(2.8%)
≥1	212(97.2%)
Chest X-ray ผิดปกติ	45(16.4%)
Ground glass opacity	24(53.3%)
Perihilar infiltration	15(33.3%)
Interstitial infiltration	4(8.9%)
Lobar infiltration	2(4.4%)
ความรุนแรงของโรค	
ไม่มีอาการผิดปกติ	125(45.6%)
รุนแรงน้อย	104(40%)
รุนแรงปานกลาง	43(15.7%)
รุนแรงมาก	2(0.7%)
ภาวะแทรกซ้อน	
Bacterial ontop pneumonia	1(0.4%)
Transaminitis	1(0.4%)
การรักษาที่ได้รับ	
รักษาตามอาการ	219(80%)
Favipiravir	55(20%)
Ramdesivir	1(0.4%)
Steroid	5(1.8%)
Oxygen support	2(0.7%)

*ANC (absolute neutrophil count),

**ALC (absolute lymphocyte count)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคโควิด 19 ในเด็ก เมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหรืออาการรุนแรงน้อย 229 คน (ร้อยละ 83.6) และอาการรุนแรงปานกลางขึ้นไป 45 คน (ร้อยละ 16.4) ลักษณะพื้นฐานที่พบ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโควิด 19 เมื่อแบ่งกลุ่มเป็น ไม่มีอาการผิดปกติหรืออาการรุนแรงน้อย และอาการรุนแรงปานกลางขึ้นไป

ลักษณะที่ศึกษาในผู้ป่วยโควิด 19	ไม่มีอาการหรืออาการ รุนแรงน้อย (229 คน)	อาการรุนแรงปานกลาง ขึ้นไป (45 คน)	p-value
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
เพศชาย	136(59.4%)	23(51.1%)	0.325
อายุ (ปี), median (IQR)	7(3-10)	6(1-9)	0.046
ช่วงอายุ < 1 ปี	20(8.7%)	8(17.8%)	0.154
1-< 5 ปี	55(24%)	14(31%)	
5-< 10 ปี	77(33.6%)	12(26.7%)	
≥ 10 ปี	77(33.6%)	11(24.4%)	
มีโรคประจำตัวหรือโรคที่พบร่วม	11(4.9%)	7(15.6%)	0.016
อ้วน	6(54.5%)	4(57.1%)	
หอบหืด	2(18.2%)	1(14.3%)	
เอชไอวี และภูมิคุ้มกันบกพร่อง	1(9.1%)	1(14.3%)	
ใช้ซีก	0(0%)	1(14.3%)	
อื่นๆ	2(18.2%)	0(0%)	
มีไข้ (BT ≥ 37.8°C)	33(23.1%)	26(57.8%)	<0.001
ไอ	59(25.8%)	22(48.9%)	0.004
หายใจเหนื่อย/แน่นหน้าอก	4(1.7%)	6(13.3%)	0.002
WBC x10 ⁹ per L, median (IQR)	6.9(5.2-8.8)	7.2(6.0-9.4)	0.292
< 5 x10 ⁹ per L	37/181(20.4%)	4/37(10.8%)	0.248
ANC x 10 ⁹ per L, median (IQR)	2.5(1.8-3.6)	2.9(2.6-4.3)	0.035
< 4 x10 ⁹ per L	146/181(80.7%)	25/37(67.6%)	0.083
ALC x 10 ⁹ per L, median (IQR)	3.1(2.3-4.5)	3.3(1.8-4.3)	0.553
< 1 x 10 ⁹ per L	3/181(1.7%)	3/37(8.1%)	0.063
Platelet count x10 ⁹ per L, mean (±SD)	310.2(±99.9)	274.5(±80.9)	0.043
< 140 x 10 ⁹ per L	1/181(0.6%)	2/37(5.4%)	0.075

โดยพบว่ากลุ่มที่มีอาการรุนแรงปานกลางขึ้นไป มีอายุน้อยกว่า มีโรคประจำตัวหรือโรคที่พบร่วมมากกว่า โดยที่พบมากที่สุดคือ ภาวะอ้วน มีอาการไข้ ไอ หายใจเหนื่อย/แน่นหน้าอกมากกว่า ค่า absolute neutrophil count (ANC) ต่ำกว่า และ platelet count ต่ำกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.05) เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลแบบ univariate เปรียบเทียบ odds ratio ของทั้งสองกลุ่มพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโรคโควิด 19 ที่มีอาการรุนแรงปานกลางขึ้นไป ได้แก่ อายุ มีโรคประจำตัวหรือโรคที่พบร่วม มีไข้ ไอ หายใจเหนื่อย/แน่นหน้าอก และ platelet count จากการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย multivariable logistic regression โดยควบคุมปัจจัยอื่นๆ แล้วพบว่า

ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวหรือโรคที่พบร่วมมีโอกาสเกิดโรครุนแรงปานกลางขึ้นไปเพิ่มขึ้น 18.3 เท่า (adjusted OR 18.31; 95% CI 3.90-81.13, p-value <0.001) ผู้ป่วยที่มีไข้มีโอกาสเพิ่มขึ้น 4.5 เท่า (adjusted OR 4.51; 95% CI 1.82-11.16, p-value 0.001) มีอาการไอมีโอกาสเพิ่มขึ้น 2.9 เท่า (adjusted OR 2.97; 95% CI 1.23-7.18, p-value 0.016) ALC <1 x 10⁹ per L มีโอกาสเพิ่มขึ้น 7.5 เท่า (adjusted OR 7.59; 95% CI 1.06-54.32, p-value 0.044) และอายุที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคที่มีอาการรุนแรงปานกลางขึ้นไปเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 แสดงการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคโควิด 19 ที่มีอาการรุนแรงปานกลางขึ้นไปโดย univariable และ multivariable analysis

ลักษณะที่ศึกษาในผู้ป่วยโควิด 19	Univariable model	p-value	Multivariable model	p-value
	Unadjusted odds ratio		Adjusted odds ratio	
	(95% CI)		(95% CI)	
เพศ	1.39(0.74-2.66)	0.305	2.31(0.94-5.63)	0.067
อายุ	0.93(0.86-0.99)	0.049	0.86(0.75-0.98)	0.032
มีโรคประจำตัวหรือโรคที่พบร่วม	3.65(1.33-10.00)	0.012	18.31(3.90-81.13)	<0.001
มีไข้ (BT $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$)	8.13(4.05-16.32)	<0.001	4.51(1.82-11.16)	0.001
ไอ	2.76(1.35-5.58)	0.002	2.97(1.23-7.18)	0.016
หายใจเหนื่อย/แน่นหน้าอก	8.65(1.93-43.12)	0.002	4.27(0.68-26.74)	0.121
ANC (median, IQR)	1.00(0.99-1.00)	0.091	1.00(0.99-1.00)	0.739
ALC $<1 \times 10^9$ per L (ร้อยละ)	5.234(1.01-27.04)	0.048	7.59(1.06-54.32)	0.044
Platelet count (mean $\pm$ SD)	0.99(0.99-0.99)	0.044	1(0.99-1)	0.054

วิจารณ์

การศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี ที่เป็นโรคโควิด 19 ดูอาการแสดงที่มา โดยพบว่าเด็กส่วนใหญ่ไม่มีอาการหรืออาการไม่รุนแรง ร้อยละ 85.6 อาการรุนแรงปานกลาง ร้อยละ 15.7 และอาการรุนแรงมาก ร้อยละ 0.7 ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมาในเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี จำนวน 1,124 คน พบว่า ร้อยละ 50.5 ไม่มีอาการ ผิดปกติหรืออาการไม่รุนแรง ร้อยละ 39 อาการรุนแรงปานกลางและร้อยละ 2 อาการรุนแรงมาก⁽¹⁹⁾ โดยความแตกต่างอาจเป็นจากช่วงอายุที่ทำการศึกษาที่แตกต่างกัน โดยในวัยรุ่นและผู้ใหญ่มักจะพบอาการแสดงที่มากกว่าในเด็กเล็ก^(8, 20)

เด็กส่วนใหญ่ติดตามมาจากสมาชิกในครอบครัว อาการแสดงที่พบบ่อย ได้แก่ ไอ ไข้ น้ำมูกคัดจมูก เจ็บคอ ซึ่งตรงกับการศึกษาที่ผ่านมา^(6,8,11,19-22) ในการศึกษาที่พบเด็กที่มี CXR ผิดปกติร้อยละ 16.4 โดยมีลักษณะเป็น ground-glass opacities มากที่สุด ซึ่งตรงกับการศึกษาแบบ systematic review ในเด็ก 7,780 คน พบว่าลักษณะ CXR ที่พบบ่อยที่สุดในเด็กที่เป็นโรคโควิด 19 คือ ground-glass opacities⁽²¹⁾ ผล complete blood count (CBC) พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า white blood cell count (WBC) และ platelet count อยู่ในเกณฑ์ปกติ มี lymphopenia ร้อยละ 2.8 จากการศึกษาแบบ

meta-analysis ในต่างประเทศพบว่าผู้ป่วยมีภาวะ leukocytosis ร้อยละ 20 และ lymphopenia ร้อยละ 19⁽²³⁾ ในการศึกษาที่พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวหรือโรคร่วมโดยที่พบมากที่สุด คือ ภาวะอ้วนเช่นเดียวกับการศึกษาในต่างประเทศที่พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคในเด็ก คือ โรคประจำตัว ได้แก่ โรคอ้วน เบาหวาน โรคระบบทางเดินประสาท หอบหืด ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรคหัวใจแต่กำเนิด^(5,10,15-18,23-27) การศึกษา meta-analysis ในเด็ก 203 คน พบว่าเด็กที่มีไข้ มีโอกาสเกิดโรคที่รุนแรงกว่า โดยมี odds ratio 2.53 (95% CI 1.45-3.60) และอุณหภูมิร่างกายที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับการเกิดโรคที่รุนแรงขึ้น odds ratio 2.29 (95% CI 1.00-3.60)⁽¹⁸⁾ เช่นเดียวกับการศึกษาที่พบว่าไข้เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคที่รุนแรงกว่า

บางการศึกษาพบว่าอายุที่น้อยกว่า 1 ปี สัมพันธ์กับการเกิดโรคที่รุนแรงขึ้น^(6,8,28) แตกต่างจากการศึกษาที่และในอีกหลายการศึกษาก็ยังไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว^(25,27,29) อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่พบว่าอายุที่ลดลงสัมพันธ์กับการเกิดโรคที่รุนแรงขึ้น ในผู้ใหญ่พบว่าภาวะ lymphopenia สัมพันธ์กับการเกิดโรคที่รุนแรง⁽³⁰⁾ เช่นเดียวกับการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่มี

อาการรุนแรงกว่าพบ lymphopenia ร้อยละ 8.1 เทียบกับอาการไม่รุนแรงที่พบร้อยละ 1.7 โดยมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์แบบ multivariable model

แนวทางเวชปฏิบัติการ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 แนะนำว่าในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี ที่มีอาการไม่รุนแรงแต่มีปัจจัยเสี่ยงหรือโรคร่วมสำคัญ ได้แก่ อายุต่ำกว่า 1 ปี และภาวะเสี่ยงอื่นๆ เหมือนเกณฑ์ในผู้ใหญ่ให้พิจารณาให้ยา favipiravir ในการรักษา⁽³¹⁾ การศึกษานี้ช่วยสนับสนุนว่า เด็กที่มีโรคประจำตัวและโรคร่วมมีโอกาสเกิดโรคที่รุนแรงกว่าเด็กปกติจึงควรพิจารณาให้ยารักษาแม้อาการยังไม่รุนแรง และในเด็กที่ตรวจพบว่ามีไข้ร่วมด้วยมีโอกาสเกิดโรคที่รุนแรงมากกว่าเด็กที่ไม่ไข้ จึงอาจพิจารณาให้ยารักษาตั้งแต่ยังไม่พบว่ามีปอดบวมด้วยเช่นเดียวกัน

ข้อเสนอแนะ

ควรทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นและเก็บตัวชี้วัดอื่นๆ เพิ่มเติม เช่น ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น นอกเหนือจาก CBC และสร้างเกณฑ์การทำนายทางคลินิกต่อการเกิดโรคโควิด 19 ที่รุนแรงในเด็ก เพื่อพิจารณาให้การรักษาและติดตามผู้ป่วยได้อย่างทัน่วงที

ข้อจำกัดในการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง อาจทำให้มีข้อมูลและปัจจัยต่างๆ ที่เก็บมาไม่ครบถ้วน จึงควรพิจารณาทำการศึกษาแบบชนิดไปข้างหน้ามีการเก็บข้อมูลประกอบที่เจาะจงมากขึ้น

สรุป

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคโควิด 19 ในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี จากการศึกษานี้ได้แก่ มีโรคประจำตัวหรือโรคที่พบร่วม และมีไข้ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวควรพิจารณาให้ยารักษาตั้งแต่น้อยระยะแรก และอาจต้องติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part. [Internet]. [Cited 2021 September 2]. Available from:URL: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>
2. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard 2020. [Interent]. [Cited 2021 September 2]. Available from: URL: <https://covid19.who.int/>
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. 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.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
5. Du P, Li D, Wang A, Shen S, Ma Z, Li X. A Systematic Review and Meta-Analysis of Risk Factors Associated with Severity and Death in COVID-19 Patients. Can J Infect Dis Med Microbiol 2021;2021:6660930. doi: 10.1155/2021/6660930.
6. CDC COVID-19 Response Team Coronavirus Disease 2019 in Children-United States, February 12-April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69(14):422-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4.

7. DeBiasi RL, Song X, Ansusinha E, Smith KL, Bell M, Pershad J, et al. 544. Severe COVID-19 in Children and Young Adults in the Washington DC Metropolitan Region. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(Sup 1):s338. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa439.738>
8. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020;145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
9. Otto WR, Geoghegan S, Posch LC, Bell LM, Coffin SE, Sammons JS et al. The Epidemiology of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in a Pediatric Healthcare Network in the United States. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9(5):523 - 9. doi: 10.1093/jpids/piaa074.
10. Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med* 2020;383(2):187- 90. doi: 10.1056/NEJMc2007617.
11. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(6):689-96. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
12. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *J Pediatr* 2020;226:45-54.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.003.
13. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA* 2020;324(3):294-6. doi: 10.1001/jama.2020.10374.
14. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9(3):393-8. doi: 10.1093/jpids/piaa069.
15. Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(4):e137-e145. doi: 10.1097/INF.0000000000003043.
16. Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, Ko JY, Belay B, et al. Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children. *JAMA Netw Open* 2021;4(6):e2111182. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182.
17. Tsabouri S, Makis A, Kosmeri C, Siomou E. Risk Factors for Severity in Children with Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Literature Review. *Pediatr Clin North Am* 2021;68(1):321-38. doi: 10.1016/j.pcl.2020.07.014.
18. Zhou B, Yuan Y, Wang S, Zhang Z, Yang M, Deng X, et al. Risk profiles of severe illness in children with COVID-19: a meta-analysis of individual patients. *Pediatr Res* 2021;90(2):347-52. doi: 10.1038/s41390-021-01429-2.

19. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2020;55(8):1892-9. doi: 10.1002/ppul.24885.
20. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(5):355-68. doi: 10.1097/INF.0000000000002660.
21. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. Hoang A, et al. *E clinical Medicine* 2020;24:100433. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100433.
22. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance -United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(24): 759-65. doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2.
23. Ifan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2021;106(5):440-8. doi: 10.1136/archdischild-2020-321385.
24. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(32):1081-8. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e3.
25. Ouldali N, Yang DD, Madhi F, Levy M, Gaschignard J, Craiu I, et al. Factors Associated With Severe SARS-CoV-2 Infection. *Pediatrics* 2021;147(3):e2020023432. doi: 10.1542/peds.2020-023432.
26. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr* 2020;174(9):868-73. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
27. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr* 2020;174(10):e202430. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2430.
28. van der Zalm MM, Lishman J, Verhagen LM, Redfern A, Smit L, Barday M, et al. Clinical Experience With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Illness in Children: Hospital Experience in Cape Town, South Africa. *Clin Infect Dis* 2021;72(12): e938-e944. doi: 10.1093/cid/ciaa1666.
29. Parri N, Lenge M, Cantoni B, Arrighini A, Romanengo M, Urbino A, et al. COVID-19 in 17 Italian Pediatric Emergency Departments. *Pediatrics* 2020;146(6):e20201235. doi: 10.1542/peds.2020-1235.

30. Jiang M, Guo Y, Luo Q, Huang Z, Zhao R, Liu S, et al. T-Cell Subset Counts in Peripheral Blood Can Be Used as Discriminatory Biomarkers for Diagnosis and Severity Prediction of Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis* 2020;222(2):198-202. doi: 10.1093/infdis/jiaa252.
31. กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัย ดูแลรักษาและป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ฉบับปรับปรุงวันที่ 21 กรกฎาคม พ.ศ.2564 สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข. [อินเทอร์เน็ต]. [ค้นเมื่อ 2 กันยายน 2564]. ค้นได้จาก:URL: https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_File/Covid_Health/Attach/25640721115923AM_CPG_COVID_v.16.4.n.pdf