

DOI 10.31718/2077–1096.23.2.2.124

УДК 616.857(COVID-19)-07-08

Іващенко С.П., Дельва М.Ю.

ГОЛОВНИЙ БІЛЬ ТА COVID-19: ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗВ'ЯЗКИ, ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

Полтавський державний медичний університет

COVID-19 – це респіраторне захворювання людини, що викликається коронавірусом SARS-CoV-2. Але, в більшості випадків, при даному захворюванні спостерігається супутнє ураження нервової системи, і наслідки такого патологічного впливу можуть відчуватись протягом тривалого часу. Наслідками гострої фази захворювання COVID-19 є рекурентні неврологічні і нервово-психіатричні симптоми як у дітей, так і у дорослих, включаючи навіть тих, хто перехворів у легкій формі. Цефалгія є одним з найчастіших ранніх симптомів COVID-19. Вона являє собою не тільки суто клінічний стан, але є причиною погіршення якості життя та економічного тягаря у суспільстві. Виявлено, що під час нинішньої пандемії COVID-19 головний біль є одним із найпоширеніших неврологічних симптомів інфекції SARS-CoV-2 і він навіть був включений до його кардинальних симптомів. У цьому огляді ми висвітлюємо оновлену інформацію про головний біль як симптом постковідного синдрому, що оснований на даних, опублікованих за останні 3 роки. Метою дослідження є оптимізація менеджменту пацієнтів з постковідним головним болем шляхом аналізу результатів досліджень щодо розповсюдженості, патогенезу, фенотипових характеристик головного болю після COVID-19 з подальшим визначенням проблемних питань та пошуком оптимальних варіантів їх вирішення. Висновки. Особливістю інфекції SARS-CoV-2 є здатність спричиняти загострення (посилення інтенсивності, частоти, тривалості нападів головного болю) або хронізацію головного болю у пацієнтів з первинним головним болем в анамнезі. Крім того, у пацієнтів з COVID-19 та первинним головним болем в анамнезі, в гострій фазі захворювання може виникнути якісно новий головний біль. На сьогоднішній день немає специфічних методів лікування, і більшість клініцистів лікують головний біль після COVID-19, ґрунтуючись на схожості клінічного фенотипу з іншими типами первинного головного болю. З огляду на значний негативний вплив головного болю при COVID-19 потрібні додаткові дослідження для обґрунтованого вибору оптимальних методів лікування. Таким чином, проблема головного болю у пацієнтів, що перенесли COVID 19, наразі є актуальною медичною та соціальною проблемою, що вимагає відповідних сучасних знань для її своєчасного діагностування та ефективного менеджменту.

Ключова слова: головний біль, COVID-19, етіологія, патогенез, клінічні особливості.

Дана робота є фрагментом ініціативної теми (номер державної реєстрації 0120U104165) „Оптимізація діагностики, пронозування та профілактики нейропсихологічних розладів при органічних захворюваннях нервової системи”.

Вступ

COVID-19 – це респіраторне захворювання людини, що викликається коронавірусом SARS-CoV-2. Це захворювання є глобальною загрозою, яка вплинула на системи охорони здоров'я в усьому світі. Даний вірус викликав у людей інфекцію з різними клінічними симптомами та синдромами, ступенем тяжкості та смертністю [15]. В більшості випадків, при даному захворюванні спостерігається супутнє ураження нервової системи, і наслідки такого патологічного впливу можуть відчуватись протягом тривалого часу. Наслідками гострої фази захворювання COVID-19 є рекурентні неврологічні і нервово-психіатричні симптоми як у дітей, так і у дорослих, включаючи навіть тих, хто перехворів у легкій формі. Проблеми довготривалих симптомів після вірусних інфекцій не є унікальними для COVID-19, і нещодавнє зниження смертності внаслідок вакцинації від SARS-CoV-2 та поява менш патогенного варіанту омікрон було пов'язане зі значним збільшенням показників виживання та, відповідно, кількості пацієнтів, у яких спостерігаються стійка симптоматика після інфекції SARS-CoV-2 [2].

До теперішнього часу в нашій державі недостатньо уваги приділяється проблематиці голо-

вного болю серед неврологів та лікарів інших спеціальностей [7]. Цефалгія є одним з найчастіших ранніх симптомів COVID-19. Вона являє собою не тільки суто клінічний стан, але є причиною погіршення якості життя та економічного тягаря у суспільстві [12]. Історично головний біль спостерігався як ускладнення багатьох вірусних епідемій, включаючи іспанський грип у 1918 р., азіатський грип у 1890 р. [23]. Подібна картина також спостерігалася зовсім недавно, у 2009 р., під час пандемії H1N1, коли найчастішою неврологічною ознакою захворювання був головний біль [12]. Широкий спектр симптомів, що є характерними для постковідного синдрому (ПКС) включають втому, головний біль, задишку, відсутність або спотворення функції нюху, м'язову слабкість, субфебрилітет та когнітивну дисфункцію [10]. Було виявлено, що під час нинішньої пандемії COVID-19 головний біль є одним із найпоширеніших неврологічних симптомів інфекції SARS-CoV-2 і навіть був включений до його кардинальних симптомів [1]. У цьому огляді ми висвітлюємо оновлену інформацію про головний біль як симптом ПКС, що оснований на даних, опублікованих за останні 3 роки.

Мета

Оптимізувати менеджмент пацієнтів з головним болем при COVID-19 шляхом аналізу результатів досліджень щодо розповсюдженості, патогенезу, фенотипових характеристик головного болю з подальшим визначенням проблемних питань та пошуком оптимальних варіантів їх вирішення.

Основна частина

Декілька авторів намагалися оцінити поширеність головного болю під час COVID-19. Дослідження, проведені у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 та амбулаторних хворих, описують поширеність головного болю до 47% [26]. Дані літератури показали, що біль зазвичай починається з першого дня захворювання COVID-19 (від 39% до 55%) [26]. Caronna et al. виявили, що головний біль частіше зустрічається у жінок та у молодших пацієнтів з COVID-19; також жінки скаржилися на більш сильний та тривалий головний біль [5]. Частота головного болю не відрізнялася у госпіталізованих і амбулаторних пацієнтів з COVID-19, що вказує на те, що імунна відповідь виникає сама по собі, а не залежить від тяжкості захворювання. У проведених дослідженнях частота та вираженість головного болю при COVID-19 знижувалась протягом хвороби, але залишалася на рівні 8,4 % через 6 місяців [5].

Головний біль в контексті COVID-19 може спостерігатись як продромальний симптом, як складова гострої симптоматики захворювання або, в деяких випадках, він може зберігатись навіть у довгостроковій перспективі після закінчення захворювання [24]. Головний біль, пов'язаний із COVID-19, носить гетерогенний характер, хоча зазвичай проявляється на початку інфекції як головний біль напруги більш ніж у 50% випадків. Цей стан може навіть стати тривалим – при аналізі пацієнтів, що були госпіталізовані з приводу COVID-19, головний біль зберігався більше 90 днів після виписки у 10,6%, і більше 180 днів – у 8,4% пацієнтів [9].

Згідно з даними іншого дослідження, головний біль є раннім симптомом COVID-19 та в більшості випадків триває близько 2 тижнів, але стає стійким у 17% пацієнтів, набуваючи хронічного характеру. Автори відмічають, що у тих випадках, коли головний біль зберігається через 2 місяці, цілком імовірно, що він залишиться протягом усього періоду спостереження. Коли головний біль зберігався протягом 1-го місяця після видужання, ймовірність того, що він збережеться протягом 9-го місяця після хвороби, становила близько 50%, що наголошує на важливості швидкої оцінки пацієнтів з постійним головним болем після COVID-19 [22].

Патогенез розвитку головного болю при COVID-19

Механізми виникнення та персистенції головного болю, пов'язаного з COVID-19 на даний момент є недостатньо вивченими, і, скоріш за все, мають мультифакторну природу.

Гострий головний біль при системній вірусній інфекції може бути пов'язаний із значною системною імунною відповіддю [6]. Наявність головного болю під час гострої фази асоціюється з кращим прогнозом, включаючи нижчу смертність, меншу тривалість гострої фази та меншу потребу у госпіталізації у відділення інтенсивної терапії [11]. Дійсно, у пацієнтів з головним болем були нижчі рівні D-димеру, C-реактивного білка, лактатдегідрогенази, феритину в крові та вищі рівні лімфоцитів периферичної крові [11].

Натомість була висунута гіпотеза про те, що у пацієнтів із тривалим головним болем при COVID-19 може виявлятися постійна активація імунної системи з біогуморальною відповіддю, про що свідчать дані про зміну рівня цитокінів та інтерлейкінів у крові. За результатами двох досліджень, під час гострої фази COVID-19 головний біль асоціювався з нижчими рівнями інтерлейкіну-6 (IL-6) [4, 24], в іншій же роботі у пацієнтів з головним болем фіксувалась тенденція до підвищення середніх рівнів IL-6 [18]. Більше того, в останньому дослідженні підгрупа пацієнтів з двостороннім головним болем (77 з 83 пацієнтів з головним болем) мала вищі рівні IL-6, ніж пацієнти з одностороннім головним болем [18]. В дослідженні «випадок-контроль», що включав 88 пацієнтів, сироваткові рівні IL-6, ангіотензину II та ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2) були вищими у пацієнтів з головним болем під час COVID-19. Хоча існують окремі дані на користь гіпотези про стійку активацію імунної системи у пацієнтів з головним болем, прямі докази щодо ролі імунної відповіді у тривалому головному болю після COVID-19 до теперішнього часу є обмеженими. Багатофакторний аналіз 576 госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, за якими спостерігали протягом наступного року, показав, що у пацієнтів з ослабленим імунітетом головний біль є більш тривалим [25].

Відповідно до деяких досліджень, у пацієнтів з мігренню під час гострої фази COVID-19 головний біль виникав частіше, ніж у пацієнтів без мігрені [6]. Мігрень є епізодичною, рецидивуючою, генетично обумовленою дисфункцією збудливості головного мозку, що призводить до активації і сенситизації трігеміноцервікального комплексу (ТЦК) [21]. Мігреноподібний фенотип головного болю також був присутній у пацієнтів без мігрені в анамнезі, що може вказувати на набуту активацію тригеміноваскулярної системи інфекцією SARS-CoV-2 [6]. Мейнхардт та ін. нещодавно описали виявлення білка SARS-CoV-2 у системі трійчастого нерва, припускаючи, що це може призвести до активації тригеміноваскулярної си-

стеми та, відповідно, бути причиною головного болю [19]. Виявлення мігреноподібних характеристик головного болю при COVID-19 може визначати абортивні та профілактичні терапевтичні стратегії, хоча відповідь на специфічні методи лікування мігрени при COVID-19 не завжди може бути ефективною внаслідок інших супутніх факторів або механізмів [3].

Існує безліч гіпотетичних механізмів, що описують здатність SARS-CoV-2 проникати в центральну нервову систему (ЦНС), і тому головний біль через пряме проникнення в ЦНС може бути причинним механізмом у деяких пацієнтів [27]. Було продемонстровано, що зв'язування SARS-CoV-2 з рецепторами АПФ2 призводить до клітинної інвазії, а рецептори АПФ2 розташовані на клітинах ЦНС, включаючи нейрони та глію різних структур (нюхова борозна та ганглії трійчастого нерва) [14]. Інший можливий механізм нейроінвазії включає проникнення SARS-CoV-2 через ендотеліальні клітини гематоенцефалічного бар'єру в умовах віремії [27]. Крім того, багато вірусів, у тому числі коронавірусів людини, використовують ретроградний аксональний транспорт, щоб забезпечити проникнення в ЦНС через периферичні нерви [16]. Нейроінвазія SARS-CoV-2 через нюховий нерв була продемонстрована на тваринній моделі, що підтверджується характерним симптомом аносмії, від якого зазвичай страждають пацієнти з COVID-19 [3].

Очевидно, що існує безліч гіпотетичних механізмів того, яким чином вірус SARS-CoV-2 може спричинити головний біль. Часто буває важко визначити, чи головний біль пацієнта є результатом системної інфекції чи прямої нейроінвазії. Бобкер і Роббінс припускають, що головний біль на ранніх стадіях COVID-19, швидше за все, пов'язаний із системною інфекцією, оскільки він часто супроводжується лихоманкою та іншими симптомами ураження верхніх дихальних шляхів, тоді як головний біль, що з'являється пізніше в ході інфекції COVID-19, може бути пов'язаний з нейроінвазією та штормом вивільнення цитокінів [6].

Також були спроби виявити предиктори клінічних особливостей головного болю у пацієнтів із COVID-19. Є повідомлення, що у пацієнтів із супутніми захворюваннями (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіпотиреоз, ішемічна хвороба серця, епілепсія) головний біль при COVID-19 є значно інтенсивнішим [17]. Крім того, було виявлено, що зневоднені пацієнти мали більш високу частоту головного болю, а лихоманка передбачала як більш високу частоту, так і інтенсивність головного болю, пов'язаного з COVID-19 [11]. Також головний біль може бути пов'язаний з багатьма іншими порушеннями при постковідному синдромі (безсоння, втрата пам'яті, запаморочення, стомлюваність тощо), що може

опосередковано вказувати на залучення різних патофізіологічних механізмів (наприклад, дисфункція стовбурових структур при безсонні, дисбаланс нейротрансмітерів при психо-емоційних розладах) в етіопатогенезі цефалгій.

Фенотипова характеристика головного болю при COVID-19

Головні болі можуть вперше виникати при COVID-19 у пацієнтів без головного болю, а можуть набувати нових фенотипових ознак у пацієнтів з головними болями в анамнезі. Крім того, ми бачимо, що головний біль може бути результатом системної інфекції або, можливо, прямої нейроінвазії і повинен бути оцінений шляхом ретельного збору анамнезу та фізичного огляду, щоб розпізнати це. Відповідно до наявних досліджень, у пацієнтів з мігренню, під час гострої фази COVID-19 головний біль виникав частіше, ніж у пацієнтів без мігрени [19]. В гостру фазу COVID-19, серед пацієнтів з головним болем, у 54,5% випадках був фенотип головного болю, подібний до мігрени, а у 45,5% - фенотип головного болю напруги [24]. За даними іншого дослідження, на етапі постковіду, у групі хворих, що мали мігрень у 17,6% пацієнтів спостерігалася трансформація хронічного головного болю, з них 83,3% описали його як мігреноподібний, тоді як тільки 16,7% пацієнтів відзначили характер головного болю як подібного до головного болю напруги. Також є дані про те, що мігреноподібний фенотип головного болю більшою мірою пов'язаний з більшою тривалістю інших симптомів постковіду, таких як тривожність, безсоння, втома, депресія, аносмія [20].

Тривалий головний біль при COVID-19 можна класифікувати відповідно до клінічної картини або фенотипу, супутніх симптомів, варіанта вірусу або діагностичних критеріїв Міжнародної класифікації головного болю, 3-го видання (ICHD-3). Що стосується клінічних проявів, тривалий головний біль при COVID-19 може виявлятися клінічною картиною, характерною для щоденного персистуючого головного болю, що класифікується як NDPH (новий щоденний персистуючий головний біль) в ICHD-3, через його виражену часову залежність і резистентність до лікування [3]. Однак не всі тривалі головні болі при COVID-19 мають щоденну частоту і можуть залежати від тяжкості захворювання та використання анальгетиків, тому вони можуть проявлятися як періодичні або хронічні щоденні головні болі. Хронічний щоденний головний біль також пов'язаний із значним тягарем з точки зору функціональних порушень та супутніх психологічних захворювань. Згідно з класифікацією ICHD-3, більшість головних болей при COVID-19 можна віднести до головних болей, обумовлених системною вірусною інфекцією, і, як і інші вторинні головні болі, вони характеризуються двосторон-

нім і стискаючим характером (мають фенотип, подібний до головного болю напруги) [23].

Аналіз останніх даних літератури показує, що головний біль, пов'язаний з COVID-19, може бути унікальним, часто являє собою змінений фенотип у пацієнтів з первинним головним болем в анамнезі або головним болем *de novo* у пацієнтів без головного болю в анамнезі. Хоча в літературі описано багато типів головного болю, що виникає при COVID-19, його загальні риси включають постійний головний біль від помірного до сильного, який часто погано піддається лікуванню [3]. Також стає очевидним, що пацієнти з тривалими наслідками COVID-19 відчувають головний біль як один із найпоширеніших стійких симптомів ПКС [23]. Враховуючи значний ступінь впливу головного болю на пацієнтів, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2, доцільною є своєчасна діагностика головного болю, дослідження основних механізмів його розвитку та персистентності, що може бути корисним для вибору оптимальної лікувально-профілактичної тактики [18]. Як показує клінічна практика, у людей з первинними головними болями часто буває загострення типового для них головного болю на тлі системної патології, такої як вірусна інфекція.

В більшості випадків під час гострого інфекційного процесу досить важко диференціювати посилення первинного головного болю, що вже існував, від дебюту первинного головного болю від маніфестації вторинного головного болю внаслідок системної дії інфекційного фактору. Ретельний збір анамнезу та ретельне неврологічне обстеження можуть допомогти визначити це.

Вплив COVID-19 на людей з мігреною було оцінено в ході численних досліджень, в яких демонструється збільшення частоти та інтенсивності мігренозних нападів. Тому можна припустити, що при наявності у пацієнтів первинного головного болю в анамнезі, у них частіше буде виникати головний біль, пов'язаний з COVID-19, порівняно з пацієнтами без головного болю. В роботі Magdy et al. підтверджується останнє припущення – у пацієнтів з раніше існуючим первинним головним болем, головний біль, пов'язаний з COVID-19, був значно частішим, ніж у тих, у кого його не було (52,9% порівняно з 47,1%) [19]. Негативний вплив пандемії в цілому також був продемонстрований у пацієнтів з головним болем, пов'язаним із надмірним вживанням ліків. Наприклад, Li et al. продемонстрували, що пацієнти з абзусним головним болем мали гіршу відповідь на лікування головного болю і відміну знеболюючих препаратів під час пандемії COVID-19 порівняно з допандемічним періодом, ймовірно, в результаті більшого супутнього психологічного стресу і обмеження контакту зі своїм лікарем [20]. Загалом, цілком імовірно, що пацієнти з головним болем, що існував раніше, будуть мати вищі показники непрацездатності внаслідок інфекції COVID-19 у порівнянні з контрольною групою того ж віку [5]. Крім того, Basker

описує, що пацієнти з хронічними неврологічними захворюваннями з більшою ймовірністю відчували посилення тривожності або депресії в умовах COVID-19, що призводило до недотримання режиму лікування, потенційного рецидиву і клінічного погіршення головного болю, що був раніше [23].

Іноді пацієнти звертаються за медичною допомогою зі скаргами на постійний головний біль, що вперше виник. У пацієнтів без головного болю в анамнезі цей стан розглядається як NDPH [13]. Це рідкісний розлад головного болю (від 0,03 до 0,1% серед дорослого населення загалом), який найчастіше зустрічається у дітей та підлітків. Як правило, NDPH характеризується раптовим початком головного болю, що стає постійним, безперервним, триває більше 3 місяців, зазвичай погано відповідає на звичайні методи лікування головного болю, часто потребує агресивного терапевтичного режиму з внутрішньовенним введенням стероїдів [13]. Для цього стану є характерні також такі ознаки, як двосторонній головний біль, тривалість понад 72 години, чоловіча стать і резистентність до анальгетиків. Незважаючи на те, що у дедалі більшій кількості повідомлень описуються пацієнти, у яких розвивається новий постійний головний біль, даний діагноз рідко вивчався в контексті COVID-19 [8]. Дуже мало відомо про патогенетичні механізми NDPH, але найчастіше згадуються інфекції або грипоподібні синдроми (22%) [13]. Було висловлено припущення, що NDPH може виникати через активацію прозапального каскаду після інфекції; проте дуже низька частота NDPH у порівнянні з високою поширеністю інфекційних захворювань у загальній популяції передбачає, що інші досі невідомі фактори можуть відігравати важливу роль у його генезі. Як описав Rozen, NDPH міг бути наслідком попередніх вірусних епідемій і, отже, його також можна розглядати як неврологічний наслідок інфекції SARS-CoV-2. Це підтверджують клінічні випадки Dono et al. які повідомляють про 2 випадки пацієнтів з безперервним головним болем після COVID-19, за інтенсивністю від помірного до тяжкого, без будь-яких інших ознак, які дозволили б віднести їх до іншого фенотипу первинного головного болю. В обох випадках був зафіксований точний час початку головного болю, рефрактерного до лікування, але оскільки пацієнти не спостерігалися протягом 90 днів, був поставлений діагноз ймовірного NDPH. Перший пацієнт лікувався стероїдами з задовільною позитивною динамікою, другий пацієнт відмовився від лікування стероїдами через побічні ефекти стероїдів в анамнезі [8].

Щодо класифікації головного болю, пов'язаного з COVID-19, питання також залишається не вирішеним. Через часовий зв'язок з інфекцією SARS-CoV-2 його можна класифікувати як «Головний біль, пов'язаний з інфекцією», але практично у всіх випадках відсутні дані про будь-яку внутрішньочерепну локалізацію вірусу (на-

приклад, енцефаліт, менінгіт, абсцес). Специфічним діагнозом може бути «Головний біль, пов'язаний із системною вірусною інфекцією», але в цьому випадку системна вірусна інфекція має бути підтверджена, а головний біль має зменшитися з покращенням або ремісією інфекції [16]. В одному з досліджень пацієнти перенесли COVID-19 тільки з симптомами ураження верхніх дихальних шляхів та легкою лихоманкою або артралгією, у жодного з них не було пневмонії або важкої системної інфекції. Більше того, після закінчення інфекції головний біль не зменшився, а зберігався протягом декількох тижнів або місяців. Тому автори вважають, що діагноз «Головний біль, пов'язаний із системною вірусною інфекцією» неадекватно описує пацієнтів у цій серії випадків [26].

Висновки

Головний біль входить до п'яти найпоширеніших симптомів інфекції SARS-CoV-2. Про нього повідомляється як про продромальний симптом COVID-19, як про частину гострої симптоматики захворювання або, в деяких випадках, він може зберігатися навіть у довгостроковій перспективі після закінчення захворювання.

Головний біль, що в основному відзначався у пацієнтів, які хворіли на COVID-19, як у гострій фазі, так і у фазі стихання інфекції, за фенотипом характеризувався як мігреноподібний та головний біль напруги. Особливістю інфекції SARS-CoV-2 є здатність спричиняти загострення (посилення інтенсивності, частоти, тривалості нападів головного болю) або хронізацію головного болю у пацієнтів з первинним головним болем в анамнезі. Крім того, у пацієнтів з COVID-19 та первинним головним болем в анамнезі, в гострій фазі захворювання може виникнути якісно новий головний біль.

На сьогоднішній день немає специфічних методів лікування, і більшість клініцистів лікують головний біль після COVID-19, ґрунтуючись на схожості клінічного фенотипу з іншими типами первинного головного болю. З огляду на значний негативний вплив головного болю при COVID-19 потрібні додаткові дослідження для обґрунтованого вибору оптимальних методів лікування. Таким чином, проблема головного болю у пацієнтів, що перенесли COVID-19, наразі є актуальною медичною та соціальною проблемою, що вимагає відповідних сучасних знань для її своєчасного діагностування та ефективного менеджменту.

References

1. Bhaskar S, Bradley S, Israeli-Korn S, et al. Chronic Neurology in COVID-19 Era: Clinical Considerations and Recommendations From the REPROGRAM Consortium. *Front Neurol.* 2020 Jun 24;11:664.
2. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci.* 2018 Oct 26;12:386.

3. Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. Toward a better understanding of persistent headache after mild COVID-19: Three migraine-like yet distinct scenarios. *Headache.* 2021 Sep;61(8):1277-1280.
4. Caronna E, Ballvé A, Llauradó A, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia.* 2020 Nov;40(13):1410-1421.
5. Caronna E, Pozo-Rosich P. Headache as a Symptom of COVID-19: Narrative Review of 1-Year Research. *Curr Pain Headache Rep.* 2021 Nov 11;25(11):73.
6. Chhabra N, Grill MF, Singh RBH. Post-COVID Headache: A Literature Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2022 Nov;26(11):835-842.
7. Delva M, Delva I. Analysis of primary headaches management in poltava regions. *Wiad Lek.* 2021 Jan 1;74(1):118-21.
8. Dono F, Consoli S, Evangelista G, et al. New daily persistent headache after SARS-CoV-2 infection: a report of two cases. *Neurol Sci.* 2021 Oct;42(10):3965-3968.
9. Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol.* 2021 Nov;28(11):3820-3825.
10. Fernández-de-las-Peñas C, Varol U, Gómez-Mayordomo V, et al. The relevance of headache as an onset symptom in COVID-19: a network analysis of data from the LONG-COVID-EXP-CM multicentre study. *Acta Neurol Belg.* 2022; 122: 1093-1095.
11. Gallardo, VJ, Shapiro, RE, Caronna, E, Pozo-Rosich, P. The relationship of headache as a symptom to COVID-19 survival: A systematic review and meta-analysis of survival of 43,169 inpatients with COVID-19. *Headache.* 2022; 62: 1019- 1028.
12. García-Azorín D, Sierra Á, Trigo J, et al. Frequency and phenotype of headache in covid-19: a study of 2194 patients. *Sci Rep.* 2021 Jul 19;11(1):14674.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018 Jan;38(1):1-211.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
15. Kaidashev I, Shlykova O, Izmailova O, et al. Host gene variability and SARS-CoV-2 infection: A review article. *Heliyon.* 2021 Aug;7(8):e07863.
16. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021 Jan;93(1):250-256.
17. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR, et al. Latent class cluster analysis identified hidden headache phenotypes in COVID-19: impact of pulmonary infiltration and IL-6. *Neurol Sci.* 2021 May;42(5):1665-1673.
18. Korchut A, Rejdak K. Late neurological consequences of SARS-CoV-2 infection: New challenges for the neurologist. *Front Neurosci.* 2023 Feb 9;17:1004957.
19. Magdy R, Elmazny A, Soliman SH, et al. Post-COVID-19 neuropsychiatric manifestations among COVID-19 survivors suffering from migraine: a case-control study. *J Headache Pain.* 2022 Aug 12;23(1):101.
20. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-690.
21. Nikiforova O, Delva M. Neurophysiologichni osoblyvosti nocicepivnogo trigeminalnogo shlyahu v rizni fazy epizodychnoi migreni [Neurophysiological features of the nociceptive trigeminal pathway during different phases of episodic migraine. Actual'ny problemy suchasnoi medytsyny]: *Visnyk Ukrainy's'koyi Medychnoyi Stomatologichnoyi Akademiyi.* 2019; 65(1):31-38 (Ukrainian).
22. Tana C, Bentivegna E, Cho SJ, et al. Long COVID headache. *J Headache Pain.* 2022 Aug 1;23(1):93.
23. Taubenberger JK, Kash JC, Morens DM. The 1918 influenza pandemic: 100 years of questions answered and unanswered. *Sci Transl Med.* 2019 Jul 24;11(502):eaau5485.
24. The International Headache Congress - IHS and EHF joint congress 2021 : Virtual. 8-12 September 2021. *J Headache Pain.* 2021 Sep 7;22(Suppl 1):103.
25. Torrente A, Alonge P, Di Stefano V, et al. New-onset headache following COVID-19: An Italian multicentre case series. *J Neurol Sci.* 2023 Mar 15;446:120591.
26. Trigo J, García-Azorín D, Sierra-Mencia Á, et al. Cytokine and interleukin profile in patients with headache and COVID-19: A pilot, CASE-control, study on 104 patients. *J Headache Pain.* 2021 Jun 4;22(1):51.
27. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol.* 2020 Aug;267(8):2179-2184.

Summary

HEADACHE AND COVID-19: ETIOPATHOGENETIC LINKS, DIAGNOSTIC FEATURES AND TREATMENT APPROACHES

Ivashchenko S.P., Delva M.Yu.

Key words: headache, COVID-19, etiology, pathogenesis, clinical features.

COVID-19 is a human respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. However, in most cases, COVID-19 is accompanied by neurological involvement, leading to persistent consequences. Even individuals, both adults and children, with mild forms of the disease may experience recurrent neurological and neuropsychiatric symptoms following the acute phase and beyond. Headache is one of the most common early symptoms of COVID-19. Beyond being a clinical condition, it significantly impacts the quality of life and poses an economic burden on society. Throughout the ongoing COVID-19 pandemic, headache has emerged as a serious neurological symptom associated with SARS-CoV-2 infection and is even considered among its cardinal symptoms. In this review, we highlight the latest research publications on headache as a symptom of post-COVID syndrome based on data published over the past 3 years. The purpose of this study is to enhance the management of patients with post-COVID headache by analyzing studies investigating the prevalence, pathogenesis, and phenotypic characteristics of headache following COVID-19. By identifying existing challenges and seeking optimal solutions, we aim to optimize the care and treatment of patients experiencing post-COVID headache. Among the pronounced features of SARS-CoV-2 infection there is the ability to cause exacerbation (increased intensity, frequency, duration of headache attacks) or chronic headache in patients with a history of primary headache. In addition, patients with COVID-19 and a history of primary headache may develop a qualitatively new headache during the acute phase of the disease.

To date, there are no specific treatments, and most clinicians treat headache after COVID-19 based on the similarity of the clinical phenotype to other types of primary headache. Given the significant negative impact of headache in COVID-19, additional research is needed to make informed choices about optimal treatment methods. Thus, the problem of headache in patients who have experienced COVID 19 is an urgent medical and social challenge that requires relevant modern knowledge for its timely diagnosis and effective management.