

ГОЛОВНИЙ БІЛЬ НА ФОНІ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ

Фещенко Д. І.^{B,C,D}, Малик С. Л.^{A,E,F}, Шевня М. Б.^{C,E}

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Вступ. Covid-19 постав новою проблемою сучасності. Захворюваність у світі стрімко збільшується, а з нею посилюється увага до вивчення механізмів патогенезу вірусу. З'являються нові симптоми персистенції SARS-CoV-2 в організмі людини. Встановлено, що не лише респіраторні прояви спостерігаються в інфікованих осіб, а дедалі більше на перший план постає неврологічна симптоматика. Основним і поширеним проявом інфікування Covid-19 є головний біль у перед- та пост-ковідному періоді. Визначення можливих шляхів потрапляння збудника в нервову клітину, встановлення особливостей Covid-асоційованого головного болю залишається актуальною проблемою медицини.

Мета роботи. Проаналізувати дані світової наукової літератури стосовно можливих механізмів інвазії вірусу SARS-CoV-2 в нервову систему та їх вплив на розвиток головного болю у перед- та пост-ковідному періоді.

Матеріали та методи. Проведений ретроспективний аналіз літератури наукових баз Scopus, PubMed, MedLines, Web of Science за 2020–2022 роки.

Результати. Останні дані дослідників свідчать про нейровірулентність збудника. SARS-CoV-2 вражає людину, використовуючи рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2, який представлений в ольфакторній ділянці, корі головного мозку, базальних гангліях, гіпоталамусі, стовбурі головного мозку, ендотеліальних клітинах. Детальні механізми проникнення в центральну нервову систему ще не до кінця вивчені, однак розглядають наступні шляхи передачі: через нюховий нерв в подальшому вражається головний мозок, другий шлях – клітинна інвазія, інфіковані моноцити та макрофаги, що являють собою резервуар для вірусу для подальшого розподілення в інші тканини, наступний механізм – це інфікування ендотеліальних клітин гематоенцефалічного та епітеліальних гематолікворного бар'єра. Механізм появи головного болю дослідники пояснюють через пряму інвазію закінчень трійчастого нерва в порожнині носоглотки, що призводить до активації трійчато-судинної системи. Головний біль спостерігається на початку захворювання та може тривати більше 180 днів після одужання. Він характеризується, як двосторонній, стискаючого характеру, триває годинами, стійкий до звичайних знеболюючих, посилюється вранці, при кашлі та фізичній активності.

Висновки. Вірус SARS-CoV-2 призводить до інфікування, використовуючи ACE2-рецептори, частина, з яких локалізована у різних відділах ЦНС, що зумовлює виникнення неврологічної симптоматики. Головний біль є одним із найбільш виражених симптомів COVID-19, його характеристики та еволюція можуть відображати різні патофізіологічні механізми, що робить їх вивчення необхідним для ґрунтовнішого розуміння головного болю в перед- та пост-ковідному періоді та пошук варіантів для його усунення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Covid-19, головний біль, неврологічна симптоматика, передковідний період, постковідний період

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Фещенко Дарина Ігорівна, студентка 5 курсу, медичного факультету №2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул.Пирогова, 56, Вінниця, Вінницька область, Україна, 21018; e-mail: dashafeshchenko2001@gmail.com

Малик Світлана Леонідівна, к. мед. н., доцент кафедри нервових хвороб, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул.Пирогова, 56, Вінниця, Вінницька область, Україна, 21018; e-mail: Malyksvitlana79@gmail.com

Шевня Микола Богданович, студент 5 курсу, медичного факультету №2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул.Пирогова, 56, Вінниця, Вінницька область, Україна, 21018; e-mail: nickshevnya@gmail.com

Для цитування:

Фещенко ДІ, Малик СЛ, Шевня МБ. ГОЛОВНИЙ БІЛЬ НА ФОНІ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2022;45:77–81. DOI: 0.26565/2313-6693-2022-45-08

ВСТУП

Covid-19 постав новою проблемою сучасності. Захворюваність у світі стрімко збільшується, а з нею посилюється увага до вивчення механізмів патогенезу вірусу. З'являються нові симптоми персистенції SARS-CoV-2 в організмі людини. Встановлено, що не лише респіраторні прояви спостерігаються в інфікованих осіб, а дедалі більше на перший план постає неврологічна симптоматика. Основним і досить поширеним проявом інфікування Covid-19, а саме його штамами «Альфа», «Бета» і «Омікрон», є головний біль. Крім того, дедалі частіше цей симптом стає помітним у перед- та пост-ковідному періоді. Визначення можливих шляхів потрапляння збудника в нервову клітину, встановлення особливостей Covid-асоційованого головного болю залишається актуальною проблемою медицини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведений ретроспективний аналіз літератури наукових баз Scopus, PubMed, MedLines, Web of Science за 2020–2022 роки.

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Останні дані дослідників свідчать про нейровірулентність збудника. Ураження нервової системи може виникати під впливом різних факторів, таких як гіпоксія, ураження декількох органів, сепсис або «цитокіновий шторм». SARS-CoV-2 заражає людину, використовуючи рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2), який у нервовій системі представлений в ольфакторній ділянці, корі головного мозку, базальних гангліях, гіпокампі, гіпоталамусі, стовбурі головного мозку [1], ендотеліальних клітинах [2]. Детальні механізми проникнення в центральну нервову систему (ЦНС) ще не до кінця вивчені, однак розглядають наступні шляхи передачі: проникнувши в організм людини через дихальні шляхи, віруси можуть отримати доступ до головного мозку через нюхову цибулину, використовуючи нюховий нерв, в подальшому вражається головний мозок з залученням таламусу та стовбуру мозку. Другий шлях – клітинна інвазія, інфіковані моноцити та макрофаги, які уособлюють

собою резервуар для вірусу для подальшого розподілення в інші тканини. Інфікування моноцитів та лінії моноцитарних клітин призводить до їх активації, на що вказує продукування прозапальних медіаторів. Крім того, аналіз хемотаксису *in vitro* показав, що рухливість моноцитів до хемокінів була підвищена після гострої або стійкої інфекції SARS-CoV-2. Наступний механізм – це інфікування ендотеліальних клітин гематоенцефалічного бар'єра та епітеліальних гематолікворного бар'єра. Пряме вірусне ураження ендотелію або опосередкована імунна реакція можуть призвести до поширеної ендотеліальної дисфункції [2], яка є одним із важливих чинників мікросудинної дисфункції зі зміщенням судинної рівноваги в бік вазоконстрикції з подальшою ішемією органів, запаленням із супутнім набряком тканин і прокоагулянтним станом.

Механізм виникнення головного болю дослідники пояснюють імовірно через пряму інвазію закінчень трійчастого нерва SARS-CoV-2 в порожнині носоглотки, що призводить до активації трійчasto-судинної системи [3]. На менінгеальному рівні аферентні закінчення трійчастого нерва іннервують менінгеальні судини, створюючи трійчasto-судинну систему. Її активація може бути через системне запалення, що сприяє сенсibilізації менінгеальних оболонки, призводить до місцевого вивільнення запальних пептидів, які стимулюють закінчення трійчастого нерва; пряме зв'язування SARS-CoV-2 з кровотоку на рецепторах ACE2, що знаходиться на ендотелії менінгеальних судин, що викликає ендотеліт і, отже, запалення. У носовій порожнині є спеціалізований нюховий та носовий епітелій, причому останній іннервується аферентними закінченнями трійчастого нерва. Опорні клітини нюхового епітелію, в який вбудовані нюхові нейрони, мають рецептори ACE2, де SARSCoV-2 може зв'язуватися, викликаючи аносмію, симптом, який значно асоціюється з наявністю головного болю. На рівні епітелію носа система трійчастого нерва може бути периферично активована безпосередньою дією SARS-CoV-2 на епітелій носа або гілки трійчастого нерва, або непрямий шлях, що

включає взаємодію між нюховою та трійчастою іннервацією. Ці механізми потребують подальшого вивчення. Крім того, сумісне існування пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP) з ангіотензиною системою в сенсорних нейронах і гангліях трійчастого нерва, свідчить про те, що рання активація закінчень трійчастого нерва вірусом може ініціювати механізми, які призводять до головного болю. Співвідношення рівня циркулюючого CGRP і прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6 пояснює можливий механізм головного болю на пізній стадії захворювання COVID-19.

Головний біль спостерігається на початку захворювання та може тривати більше 180 днів після одужання. Він має відмінності від звичайних головних болю, такі як більша інтенсивність, швидкий перебіг та стійкість до звичайних знеболюючих препаратів під час перебігу захворювання. Особливістю головного болю від COVID-19 у деяких пацієнтів була значна втрата ваги (5 кг протягом 3 днів), пов'язана з головним болем. Втрату ваги не можна було пояснити діареєю, що триває добу, або втратою апетиту, тому

припускають, що в процес, ймовірно, залучений посиленний катаболізм, опосередкований цитокінами та кортизолом, індукованими COVID-19. Дослідники вважають, що швидка втрата ваги зі значно зниженим апетитом також може бути відмінною рисою головного болю від COVID-19. Головний біль мав ознаки мігрені [4], такі як пульсація, посилення при звичайних рухах, сенсорні розлади, такі як фотофобія та фонофобія, нудота. Важливо зазначити, що симптоми, пов'язані з мігренню, в першу чергу можуть мати центральне походження, тоді як симптоми, пов'язані з головним болем від COVID-19, швидше за все, пов'язані з периферичними механізмами інфекції. Також відмічаються такі особливості головного болю при COVID-19: двосторонній, стискаючого характеру, триває годинами, посилюється вранці, при кашлі та фізичній активності [5].

Наявність головного болю відмічалась і в пост-ковідному періоді, як один із ключових симптомів. Особливістю постковідної цефалгії є її тривалість більше 6 тижнів (рис.1) [6], при відсутності всіх інших симптомів.

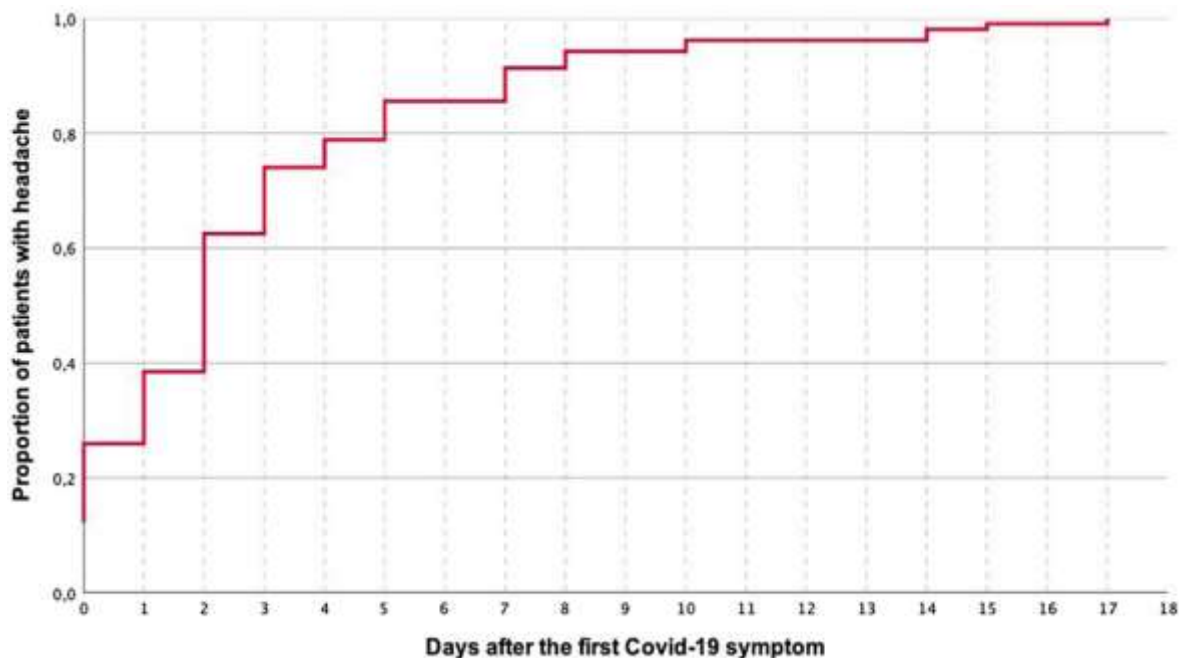


Рис. 1. Частота пацієнтів і тривалість постковідної цефалгії
Fig.1. Frequency of patients and duration of postcovid cephalgia

Загальна поширеність головного болю після COVID-19 зменшується після гострої фази та залишається стабільною в

різні періоди спостереження після COVID-19 протягом перших 6 місяців (рис. 2) [7]. Така закономірність спостерігалась і була

подібною у госпіталізованих і негоспіталізованих пацієнтів з COVID-19, підтверджуючи припущення, що головний біль є поширеним симптомом після

COVID-19 у важких пацієнтів (госпіталізованих), а також у пацієнтів середньої та легкої тяжкості (негоспіталізованих).

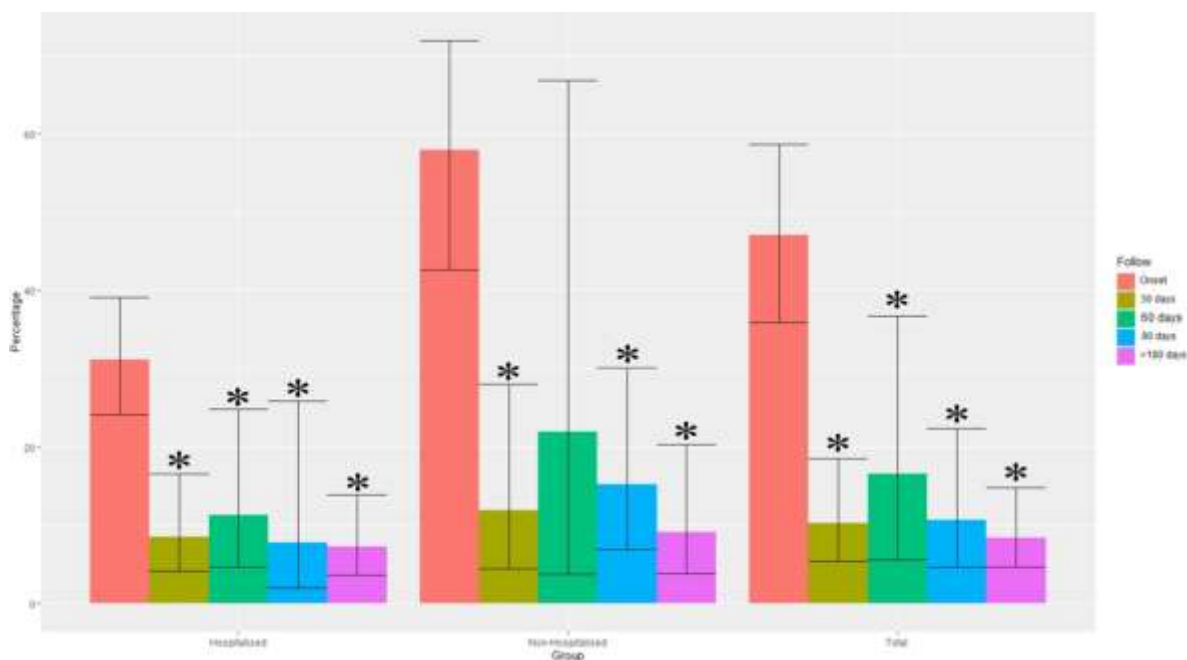


Рис.2. Тривалість постковідного головного болю
Fig.2. Duration of postcovid cephalgia

ВИСНОВКИ

Вірус SARS-CoV-2 призводить до інфікування, використовуючи ACE2-рецептори, частина, з яких локалізована у різних відділах ЦНС, що зумовлює виникнення неврологічної симптоматики. Головний біль є одним із найбільш виражених симптомів COVID-19, його

характеристики та еволюція можуть відобразити різні патофізіологічні механізми, що робить їх вивчення необхідним для ґрунтовнішого розуміння головного болю в перед- та постковідному періоді та пошук варіантів для його усунення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The Human Protein Atlas. Available from: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/brain>.
2. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet* 2020. Vol. 395 (10234). P. 1417 - 1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
3. Edoardo Caronna, Alejandro Ballvé, Arnau Llauroadó, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia* 2020 November; 40(13):1410-1421, DOI: 10.1177/0333102420965157
4. Migraine and Post-COVID Headache, American Migraine Foundation, February, 2022, Available from: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/migraine-post-covid-headache/>
5. Bolay H, GuÉ l A and Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache* 2020; 60: 1415–1421. DOI: 10.1111/head.13856
6. David García-Azorín MD, Javier Trigo MD, Blanca Talavera MD, et al. Frequency and Type of Red Flags in Patients With Covid-19 and Headache: A Series of 104 Hospitalized Patients. *Headache*, September 2020. Vol.60, P. 1664-1672 DOI: 10.1111/head.13927
7. César Fernández-de-las-Peñas, Marcos Navarro-Santana, Víctor Gómez-Mayordomo, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *European Journal of Neurology*, November 2021, Volume28, P. 3820-3825, DOI: 10.1111/ene.15040

HEADACHE ON THE BACKGROUND OF CORONAVIRUS INFECTION: FEATURES OF THE CLINICAL PICTURE

Feshchenko D. I.^{B,C,D}, **Malyk S. L.**^{A,E,F}, **Shevnia M. B.**^{C,E}

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the

Introduction. Covid-19 has become a new problem of our time. Incidence in the world is rapidly increasing, and with it, attention to the study of the mechanisms of virus pathogenesis is increasing. New symptoms of SARS-CoV-2 persistence in the human body appear. It has been established that not only respiratory manifestations are observed in infected person, but neurological symptoms are increasingly coming to the fore. The main and common manifestation of Covid-19 infection is a headache in the pre- and post-Covid period. Determining the possible routes of entry of the pathogen into the nerve cell, establishing the specifics of Covid-associated headache remains an urgent problem in medicine.

The aim of the study. To analyze the data of the world scientific literature regarding the possible mechanisms of invasion of the SARS-CoV-2 virus into the nervous system and their influence on the development of headache in the pre- and post-covid period.

Materials and methods. A retrospective analysis of the literature of scientific databases Scopus, PubMed, MedLines, Web of Science for 2020-2022 was carried out.

Results. The latest data of the researchers indicate the neurovirulence of the pathogen. SARS-CoV-2 infects humans using the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor, which is present in the olfactory region, cerebral cortex, basal ganglia, hypothalamus, brain stem, and endothelial cells. The detailed mechanisms of penetration into the central nervous system (CNS) have not yet been fully understood, but the following transmission routes are considered: through the olfactory nerve, the brain is subsequently affected, the second route is cellular invasion, infected monocytes and macrophages, which are a reservoir for the virus for further distribution to other tissues, the next mechanism is infection of endothelial cells of the blood-brain and epithelial blood-liquid barrier. The researchers explain the mechanism of the appearance of headache due to the direct invasion of the endings of the trigeminal nerve in the nasopharyngeal cavity, which leads to the activation of the trigeminal vascular system. Headache is observed at the beginning of the disease and can last more than 180 days after recovery. It is characterized as bilateral, compressive in nature, lasts for hours, resistant to conventional painkillers, intensifies in the morning, with coughing and physical activity.

Conclusions. The SARS-CoV-2 virus causes infection using ACE2 receptors, some of which are localized in different parts of the central nervous system, causing neurological symptoms. Headache is one of the most pronounced symptoms of COVID-19, its characteristics and evolution may reflect various pathophysiological mechanisms, which makes their study necessary for a more thorough understanding of headache in the pre- and post-covid period and the search for options for its elimination.

KEY WORDS: Covid-19, headache, neurological symptoms, pre-covid period, post-covid period

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Feshchenko Daryna, 5th-year student, medical faculty № 2, National Pirogov Memorial Medical University, 56, Pirogov Street, Vinnytsya, Ukraine, 21018; e-mail: dashafeshchenko2001@gmail.com

Malyk Svitlana, PhD, associate professor, Department of nervous diseases, National Pirogov Memorial Medical University, 56, Pirogov Street, Vinnytsya, Ukraine, 21018; e-mail: Malyksvitlana79@gmail.com

Shevnia Mykola, 5th-year student, medical faculty № 2, National Pirogov Memorial Medical University, 56, Pirogov Street, Vinnytsya, Ukraine, 21018; e-mail: nickshevnya@gmail.com

For citation:

Feshchenko DI, Malyk SL, Shevnia MB. HEADACHE ON THE BACKGROUND OF CORONAVIRUS INFECTION: FEATURES OF THE CLINICAL PICTURE. The Journal of V. N. Karazin. Kharkiv National University. Series «Medicine». 2022;45:74–81. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-45-08

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Отримано: 03.09.2022

Прийнято до друку: 20.11.2022

Received: 09.03.2022

Accepted: 11.20.2022