# Головные боли при постковидном синдроме

*Реферативный перевод*

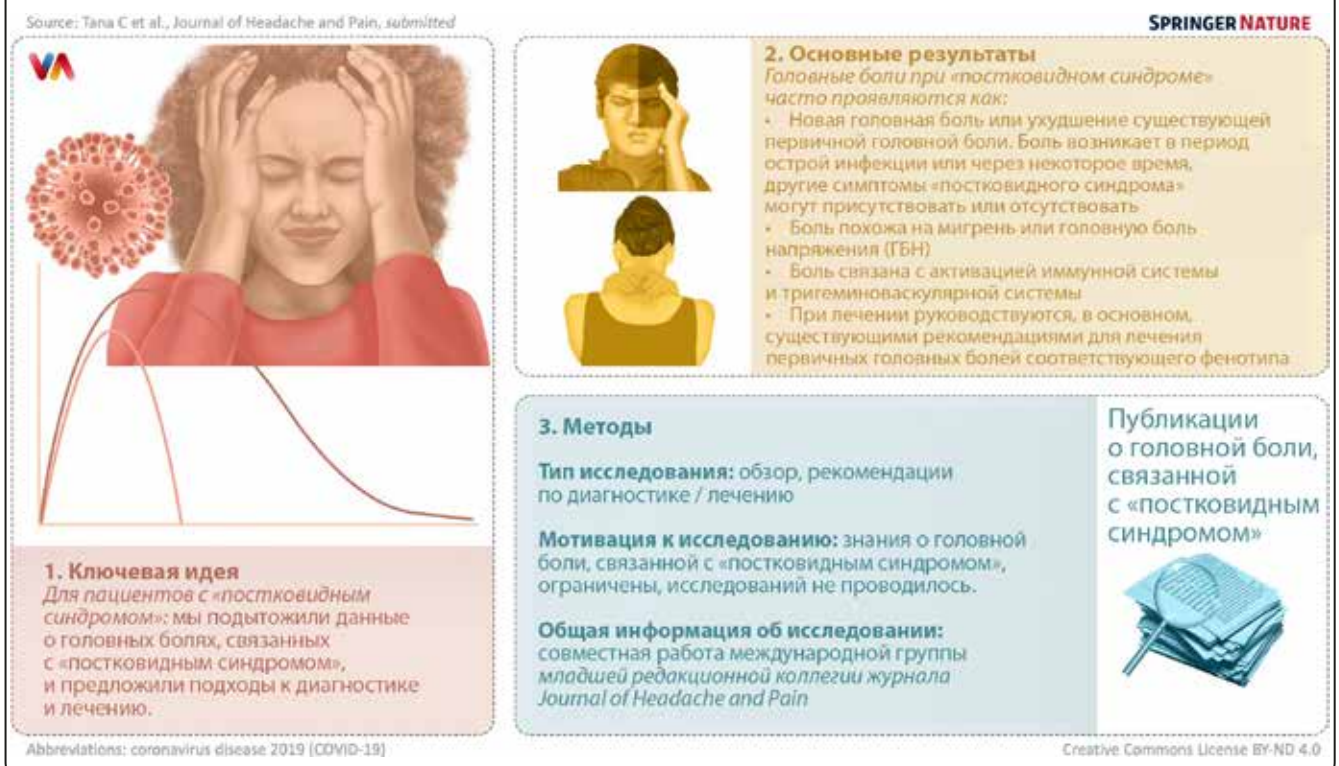
**Источник:** The Journal of Headache and Pain (2022) 23:93. https://doi.org/10.1186/s10194-022-01450-8

**Claudio Tana, Enrico Bentivegna, Soo-Jin Cho, Andrea M. Harriott, David García-Azorín, Alejandro Labastida-Ramirez, Rafaele Ornello, Bianca Rafaelli, Eloísa Rubio Beltrán, Ruth Ruscheweyh и Paolo Martelletti**

## РЕЗЮМЕ

Головная боль относится к самым распространенным симптомам, сохраняющимся или развивающимся после коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19) как часть, так называемого, «постковидного синдрома». Знания о головной боли при «постковидном синдроме» по-прежнему недостаточны, однако появляется все больше данных, позволяющих установить особенности этого нового состояния, в частности, касающиеся клинических характеристик, некоторых патофизиологических механизмов и первых рекомендаций по лечению. Головные боли вследствие «постковидного синдрома» могут иметь форму ухудшения уже существующих первичных головных болей или новой (периодической или ежедневной) головной боли, которая возникает в период острой инфекции или через некоторое время. Часто ей сопутствуют другие симптомы «постковидного синдрома», как правило, снижение обоняния. Головные боли по фенотипу могут быть сходны с мигренью или, чаще, головными болями напряжения (ГБН). Полагают, что роль играет постоянная активация иммунной и тригеминоваскулярной систем. Так как исследований лечения практически нет, в настоящее время руководствуются существующи-

**Графическое резюме**



ми рекомендациями по лечению первичных головных болей соответствующего фенотипа. Настоящая публикация — совместная работа международной группы младшей редакционной коллегии Journal of Headache and Pain — написана, чтобы подвести итог последним данным о головных болях, связанных с «постковидным синдромом», и предложить подходы к диагностике и лечению этого нарушения.

## ВВЕДЕНИЕ

2020–2022 гг. ознаменовались сильной пандемией нового коронавирусного заболевания (COVID-19), поражающего, главным образом, дыхательную систему. До разработки эффективной кампании вакцинации, приведшей к иммунизации большой части мирового населения, риск смерти от COVID-19 был высоким, в основном из-за острой дыхательной недостаточности [1–3]. Кроме того, часть людей, выздоровевших после COVID-19, страдает от спектра симптомов, сохраняющихся неделями или даже месяцами после того, как острая инфекция прошла. Этот синдром характеризуется широким набором проблем, включая «туман в голове» с когнитивными нарушениями, утомляемость, одышку, боли в мышцах и мышечную слабость, депрессию и постоянные головные боли [4]. Для описания этого синдрома используются разные названия, помимо прочего, синдром пост-COVID-19, синдром «длинного» COVID, постковидный синдром, последствия COVID-19 и последствия острой инфекции SARS-CoV-2. Здесь мы используем термин «постковидный синдром», который применяли исследователи, впервые описавшие это явление весной 2020 г. [5].

Головная боль может быть одним из самых инвалидизирующих симптомов «постковидного синдрома» и присутствовать отдельно или в сочетании с другими симптомами. Бремя болезни, связанное с головными болями при «постковидном синдроме», их особенности, патологическая физиология и лечение полностью не поняты. Однако появляется все больше данных, позволяющих установить особенности этого нового состояния, в частности, его клинические характеристики, некоторые патофизиологические механизмы и первые рекомендации по лечению. Настоящая публикация — совместная работа международной группы младшей редакционной коллегии Journal of Headache and Pain — написана, чтобы подвести итог новейшим данным о головных болях, связанных с «постковидным синдромом», и предложить подходы к диагностике и лечению этого заболевания. В конце будут обсуждаться будущие направления для исследования с особым вниманием к вопросам, которые могли бы быть полезны для повседневного лечения пациентов с головными болями вследствие «постковидного синдрома».

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Национальные и международные организации здравоохранения предложили несколько определений для описания длительных симптомов после COVID-19 (табл. 1) [6–8]. В США COVID-19 перенесло более 80 млн человек, больше чем где-либо в мире, и главные организации здравоохранения стремились дать определение этой растущей проблеме. Однако, в настоящее время согласованного определения «постковидного синдрома» не существует. В частности, временной период, определяющий «постковидный синдром», неясен. Обычно симптомы называют стойкими, если с развития острых симптомов COVID-19 прошло не менее 4 недель. В одной статье предложена классификация на три фазы: недели 5–12, недели 12–24 и > 24 недель после постановки диагноза [9]. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence; NICE) различает текущие симптомы COVID-19 и синдром пост-COVID-19 в случаях, когда симптомы присутствуют через 4–12 недель и более чем через 12 недель после развития острого заболевания [10]. Исследования проводились главным образом с участием взрослых, поэтому данные о «постковидном синдроме» у детей очень ограничены [9, 10]. Международная классификация нарушений, сопровождающихся головной болью, использует критерий длительности боли > 3 месяцев после острой инфекции для диагноза «хроническая головная боль, обусловленная системной вирусной инфекцией» [11], однако следует учитывать, что использование 3-месячных временных рамок может привести к задержке необходимого лечения.

В настоящее время в мире более 500 млн подтвержденных случаев COVID-19 [12]. Головная боль — один из самых ранних и наиболее распространенных симптомов во время острой фазы COVID-19; обычно это сжимающе-давящая боль в верхней / лобной части головы, от которой страдает от 14 до 60 % пациентов во время острой фазы COVID-19 [13, 14]. Головная боль с распространенностью 18 %, по-видимому, является пятым по частоте симптомом у пациентов с «постковидным синдромом», после утомляемости, одышки, боли в мышцах и кашля. Еще одним возможным долговременным проявлением пневмонии после инфекции SARS-CoV-2 является фиброз легких [15]. Результаты некоторых исследований подчеркивают, что неврологические и психологические симптомы сопутствуют друг другу и встречаются чаще у пациентов некоторых типов: единовременное исследование показало устойчивые головные боли у 50 % пациентов, у которых наблюдалось снижение

**Таблица 1. Некоторые определения «постковидного синдрома», данные наиболее значимыми организациями здравоохранения**

| Международное общество, год | Определение «постковидного синдрома» |
|---|---|
| Центры контроля и профилактики заболеваний США (CDC, 2021) | «Разнообразные новые, возобновляющиеся или текущие нарушения, которые могут присутствовать через 4 и более недель после первого инфицирования вирусом-возбудителем COVID-19» |
| Всемирная Организация здравоохранения (ВОЗ, 2021) | «Заболевание, возникающее у людей с подозреваемой или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в прошлом, обычно в течение трех месяцев после возникновения COVID-19, с симптомами и последствиями, длящимися не менее двух месяцев, которые нельзя объяснить альтернативным диагнозом» |
| Национальная служба здравоохранения (NHS, 2021) | «Симптомы, длящиеся неделями или месяцами после выздоровления от инфекции» |
| Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE, 2021) | «Даны два определения последствий острого COVID-19: (1) текущая симптоматическая инфекция COVID-19, когда симптомы по-прежнему сохраняются через 4–14 недель после начала острых симптомов; и (2) синдром пост-COVID-19 у людей, у которых симптомы сохраняются более чем через 12 недель после начала острых симптомов» |

обоняния в течение нескольких месяцев после выздоровления от SARS-CoV-2, что дает основания предполагать общую патолого-физиологическую основу [16–18].

Проблема устойчивых симптомов после вирусных инфекций не является уникальной для COVID-19, и снижение смертности в последнее время в результате вакцинации от SARS-CoV-2 и появление менее патогенного варианта «Омикрон» привело к значительному повышению выживаемости и количества пациентов с устойчивыми симптомами после инфекции SARS-CoV-2 [19]. Таким образом, «постковидный синдром» — растущая серьезная проблема во всем мире.

Головную боль, связанную с «постковидным синдромом», можно классифицировать по клиническим проявлениям или фенотипу, связанным симптомам, варианту вируса или диагностическим критериям международной классификации нарушений с головной болью, 3-е издание (ICHD-3) [11]. Что касается клинической картины, головная боль при «постковидном синдроме» может иметь клиническую картину, сходную с наблюдаемой при новой ежедневной устойчивой головной боли, классифицируемой как НЕУГБ в ICHD-3, в связи с выраженной временной связью и устойчивостью к лечению [11]. Однако, не все головные боли, связанные с «постковидным синдромом», возникают ежедневно, и на них может влиять тяжесть болезни и применение обезболивающих средств, таким образом, они могут проявляться как периодические или хронические ежедневные боли. Хронические ежедневные головные боли также связаны со значительным бременем в связи с функциональными нарушениями и психологическими сопутствующими заболеваниями. Реальная распространенность головных болей, подобных НЕУГБ, или хронических ежедневных головных болей после развития COVID-19 пока не сообщается [20]. В соответствии с классификацией ICHD-3, большинство головных болей, обусловленных COVID-19, можно приписать системной вирусной инфекции и, как и другие вторичные головные боли, они имеют двухсторонний и давящий характер, и фенотип ГБН встречается чаще мигреневого, как упоминалось ранее [21].

Большинство пациентов жалуется на различные симптомы, кроме головной боли, которые (и, следовательно, фенотип «постковидного синдрома») могут зависеть от варианта вируса (например, Альфа, Дельта, Омикрон). Лихорадка, кашель и потеря вкусовых ощущений описаны как распространенные симптомы варианта Альфа, тогда как насморк, головная боль и утомляемость чаще наблюдаются при типе Омикрон [22–24].

## ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ

Частота головных болей при «постковидном синдроме», по-видимому, сходна у пациентов с тяжелыми и легкими формами заболевания. В мета-анализе 35 исследований до мая 2021 г., в который включено 28 348 выживших после COVID-19, распространенность головной боли у тех, кто лечился амбулаторно, была выше во время острой фазы, однако этого не наблюдалось через 30, 60 или 90 дней [18]. Проспективное исследование, в котором оценивались данные из шести когорт в течение девяти месяцев, включавшее 905 пациентов с головными болями из 3698 случаев COVID-19 во время острой фазы болезни, показало сходную частоту головных болей со временем у пациентов, лечившихся амбулаторно и у госпитализированных. Однако у пациентов с постоянными головными болями через 9 месяцев (15,4 %) частота пневмонии во время острой фазы была ниже (36,4 % в сравнении с 47,9 %). В этом исследовании

пациенты с постоянными головными болями через 9 месяцев были старше (52 в сравнении с 47 годами) и среди них было больше женщин (75,7 в сравнении с 66,1 % [25]. Информации о различиях в особенностях головной боли между пациентами стационара с тяжелой инфекцией Sars-CoV-2 и лечившимися дома, или пациентами, находившимися в стационаре более длительно, на искусственной вентиляции легких или нет, мало.

## АКТИВАЦИЯ ТРИГЕМИНОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К МИГРЕНИ ИЛИ УЖЕ ИМЕЮЩИМИСЯ ГОЛОВНЫМИ БОЛЯМИ

Высказано предположение, что головные боли вследствие «постковидного синдрома» могут возникнуть в результате «активации» уже существующей головной боли или у пациентов с генетической предрасположенностью к мигрени за счет активации тригеминоваскулярной системы. В ранее упомянутом исследовании головная боль, связанная с «постковидным синдромом», имела некоторые мигренеподобные особенности. Фенотипическими особенностями головной боли во время инфекции SARS-CoV-2 были более высокая частота устойчивых головных болей через 9 месяцев, в том числе пульсирующей боли (описана в 40,6 % случаев во время острой фазы у пациентов с устойчивой головной болью через 9 месяцев, в сравнении с 17,3 %), меньшая частота давящей боли (40,6 %, в сравнении с 63,4 %), большая частота непереносимости света / звуков (45,7 %, в сравнении с 34 %) и более частое усиление боли при физической активности (45,7 %, в сравнении с 34 %) [18]. В многоцентровом исследовании с участием 615 пациентов, 205 из которых имели головные боли во время острой фазы COVID-19, остававшихся под наблюдением в среднем 7,3 месяца, наличие головной боли во время COVID-19 было связано с большей вероятностью симптомов «постковидного синдрома» (2,4 в сравнении с 2,0 симптомами), утомляемости (ОШ: 1,55; 95 % ДИ: 1,07–2,24) и фенотипа ГБН (2,65; 95 % ДИ: 1,66–4,24). В этой выборке наличие мигрени в анамнезе также было связано с головными болями после COVID (ОШ: 2,90; 95 % ДИ: 1,41–5,98) [25, 26]. Эти данные ранее оценивались в меньшей выборке из той же когорты, включавшей 57 пациентов с подтвержденным диагнозом мигрени до инфекции, в сравнении с 144 контролями соответствующего пола и возраста, при этом не обнаружено значимых различий в тревожности или депрессии во время «постковидного синдрома» по шкале оценки тревожности и депрессии (HADS), однако частота постковидных симптомов была выше (ОШ: 1,50; 95 % ДИ: 1,09–2,09) [27]. Еще в одном исследовании типа случай-контроль обнаружено, что у пациентов с мигренями в анамнезе частота длительных головных болей была на 40 % выше, что определялось непрерывной головной болью, длящейся более 1 дня [28].

## АКТИВАЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Острые головные боли при системной вирусной инфекции могут быть связаны со значимой системной иммунной реакцией [11]. Наличие головной боли во время острой фазы связано с лучшим прогнозом, включая меньшую смертность, меньшую длительность острой фазы и потребность в интенсивной терапии [29–31]. Это связано с более эффективным иммунным ответом. Действительно, у пациентов с головными болями в крови была ниже концентрация D-димера, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, ферритина и выше количество лимфоцитов [29–31].

Вместо этого высказано предположение, что у пациентов с длительными головными болями после COVID возможна длительная активация иммунной системы с биологической гуморальной реакцией, о чем свидетельствует изменение концентрации цитокинов и интерлейкинов (ИЛ) в крови. В двух исследованиях обнаружены более низкие концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) [30, 31], тогда как в другом, наблюдалась более высокая средняя концентрация ИЛ-6, хотя различия не были статистически значимыми. В этом исследовании в подгруппе пациентов с двухсторонней головной болью (77 из 83 пациентов с головной болью) концентрации ИЛ-6 были выше, чем у пациентов с односторонней головной болью [32]. Та же группа опубликовала другое исследование типа случай-контроль, включающее 88 пациентов, в котором у пациентов с головной болью вследствие COVID-19 обнаружены более высокие концентрации HMGB1, NLRP3, ИЛ-6, ангиотензина II и АПФ2 в сыворотке [33]. Другая группа обнаружила значимое изменение концентрации ИЛ-10 в крови после анализа 45 цитокинов и ИЛ у 104 пациентов на момент обращения в отделение неотложной помощи [34]. Хотя гипотеза об устойчивой активации иммунной системы у пациентов с предрасполагающими биологическими факторами головной боли поддерживается некоторыми данными, прямые доказательства иммунного ответа на протяжении длительного времени (лет) у пациентов с головными болями в результате «длинного» COVID ограничены. Многомерный анализ данных 576 госпитализированных пациентов, за которыми в последующем наблюдали в течение года, показал, что у пациентов с ослабленным иммунитетом длительность головных болей выше (ОР: 2,9; 95 % ДИ: 1,02–8,22) [35].

## ГИПОКСИЯ И/ИЛИ ГИПЕРКАПНИЯ

Первые теории, которые рассматривались применительно к патологической физиологии головной боли вследствие COVID-19 — гипоксия и/или гиперкапния [36]. Эта гипотеза оценивалась в когорте 70 пациентов, за которыми наблюдали в течение 3 месяцев после острой фазы. Различий в функции сердца и легких, оценивавшейся по лабораторным параметрам, эхокардиографии, легочным функциональным пробам или тестам с физической нагрузкой, не обнаружено [37].

## СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГА

Некоторые неврологические проявления «постковидного синдрома» могут быть связаны со структурными и функциональными изменениями мозга. Долговременный проект по изучению структуры мозга и когнитивной функции со временем, включавший 785 участников и начатый до пандемии, использовали для оценки последствий COVID-19. Наличие нейрофизиологических данных и результатов МРТ позволило сравнить пациентов с положительным результатом анализа на COVID-19 ($n = 401$) и тех, кто не болел COVID-19 ($n = 384$). Вторая всеобъемлющая оценка, включающая МРТ, проведена в среднем через 38 месяцев после первой. Эта оценка показала снижение объема серого вещества у пациентов с COVID-19, в частности, в глазнично-лобной коре и извилине гиппокампа [38]. Кроме того, в выборке пациентов с головными болями вследствие «постковидного синдрома» обнаружена более высокая площадь поверхности коры и объем серого вещества, но без различий в толщине коры [39]; это дает основания предполагать, что некоторые изменения серого вещества могут быть характерны для конкретных проявлений. Действительно, большинство изменений наблюдалось в областях, функционально связанных с первичной обонятельной корой [36]. Сравнивали функциональные связи у выживших после COVID-19 и здоровых контролей, при этом отмечено ослабление функциональных связей между поясной корой, извилинами гиппокампа, теменными, височными и лобными извилинами и усиление функциональных связей с затылочными областями [39]. Наряду с изменениями серого вещества и связей, после COVID-19 описаны изменения белого вещества с большей осевой диффузностью в области лучистого венца, а также внутренних и наружных капсул [39, 40], что дает основания предполагать некоторую степень изменения аксонов белого вещества, возможно, играющего роль в устойчивой головной боли, однако специфичность этих изменений по отношению к головной боли все еще не подтверждена. Некоторые из этих изменений могут быть связаны с COVID-19 и сопутствующими заболеваниями или с самой головной болью, таким образом, неизвестно, являются ли наблюдаемые изменения мозга причиной или следствием головной боли. Что касается метаболизма мозга, специальных исследований при головной боли не проводилось, однако гипометаболическое состояние чаще всего наблюдается в таких областях, как извилина гиппокампа [41], ствол мозга, таламус, миндалевидное тело [41], глазничная извилина, обонятельная извилина и височная доля [42]. В нашем исследовании сравнивались изображения, полученные с помощью ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой и функциональной МРТ, и показано совпадение областей с изменением связей при МРТ и ПЭТ [43]. На рис. 1 кратко показаны основные механизмы, которые могут играть роль в патологической физиологии головной боли при «постковидном синдроме».

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИАГНОЗ

Головная боль — один из самых распространенных неврологических симптомов, связанных с «постковидным синдромом» [44, 45]. Головная боль вследствие «постковидного синдрома» наиболее распространена у женщин среднего возраста и характеризуется головными болями от умеренной до высокой интенсивности, которые могут сопровождаться другими симптомами, такими как утомляемость, когнитивные нарушения и головокружения, а также снижением обоняния и бессонницей или другими нарушениями сна [25, 30].

Головные боли вследствие «постковидного синдрома», по-видимому, не имеют специфического клинического фенотипа. В ограниченном числе единовременных исследований показано, что топография головной боли преимущественно двухсторонняя с преобладанием в лобной или окологлазничной области, а характер — сжимающе-давящий [25, 30]. Однако фенотип головной боли сильно варьирует, так как примерно у трети пациентов наблюдается боль преимущественно в височной и затылочной области и пульсирующий характер [25, 30].

Хотя описанная клиническая картина неоднородна и может включать широкий спектр проявлений головной боли [46], головная боль вследствие «постковидного синдрома» по фенотипу обычно аналогична первичным головным болям. Два самых распространенных описанных фенотипа — головные боли типа болей напряжения и мигрени, тогда как кластерные головные боли встречаются редко [25, 30]. Мигреноподобные головные боли могут сопровождаться тошнотой, рвотой, непереносимостью света и звуков и усиливаться при обычной физической активности, тогда как ГБН не усиливаются при физической актив-

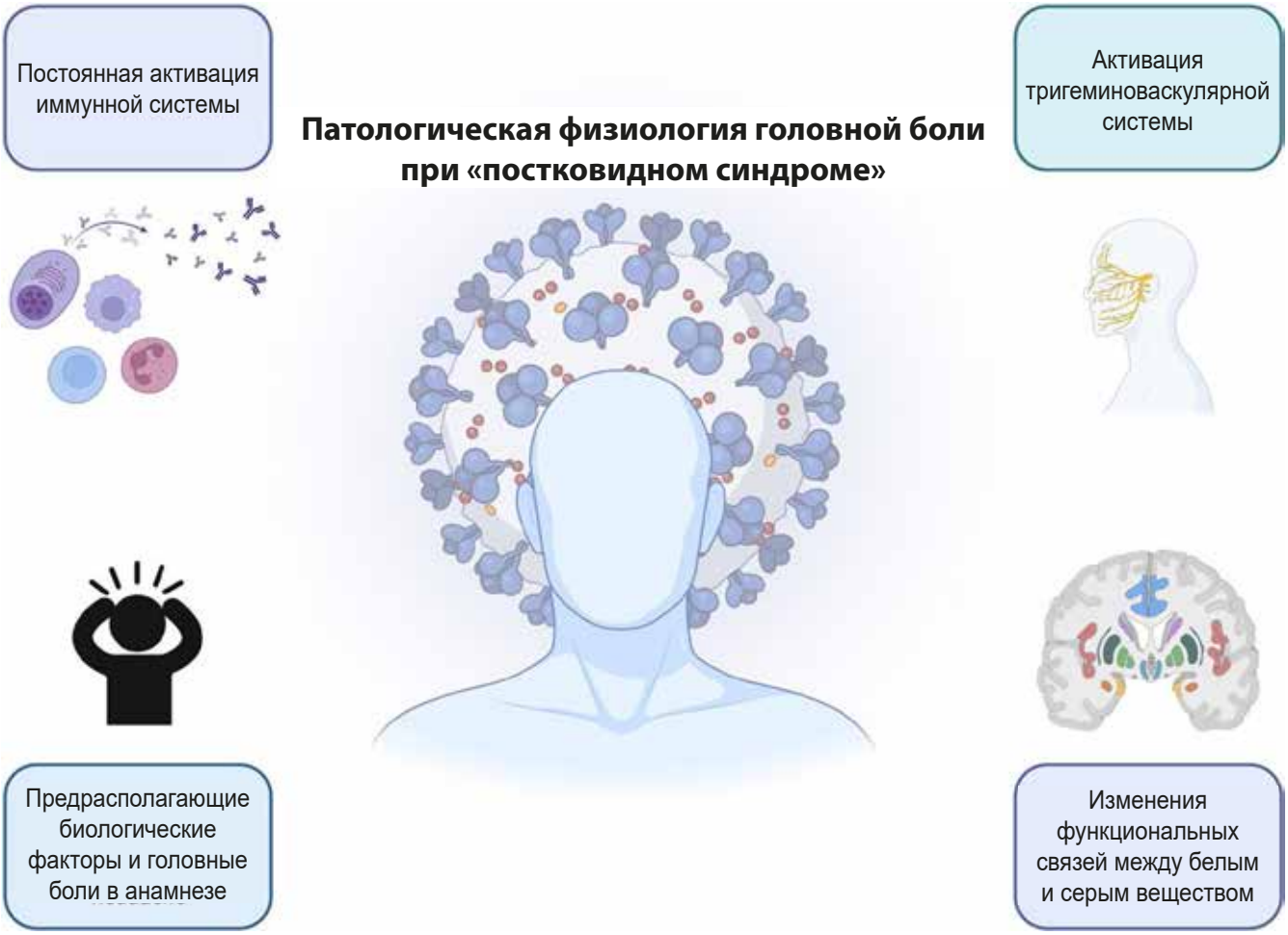



**Рис. 1.** Основные предполагаемые патофизиологические механизмы головной боли при «постковидном синдроме»

ности и редко сопровождаются другими симптомами [25, 46].

Пациенты с головными болями в прошлом обычно жалуются на усиление головных болей [25, 30]. Интересно, что особенности головных болей как типа напряжения, так и мигрени также можно встретить у пациентов без головных болей в анамнезе или не испытывавших головных болей в острую фазу инфекции [25, 30]. Еще один фактор, связанный с головными болями при «постковидном синдроме» — устойчивость головной боли к лечению во время острой фазы инфекции [47].

Поскольку головные боли при «постковидном синдроме» представляют собой новое явление и доступная информация ограничена, необходимы дальнейшие крупные популяционные многоцентровые исследования, чтобы: (1) полностью описать специфический фенотип головной боли при «постковидном синдроме» (в отличие от острой инфекции COVID); (2) определить долговременную нетрудоспособность и влияние на качество жизни пациента; (3) установить риск перехода существующих головных болей в хроническую форму.

## ДИАГНОСТИКА ГОЛОВНОЙ БОЛИ ВСЛЕДСТВИЕ «ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА»

Как упоминалось выше, головные боли при «постковидном синдроме» не имеют специфической клинической картины, следовательно, диагноз такой головной боли ставится, главным образом, методом исключения. «Чистые» головные боли вследствие «постковидного синдрома» следует дифференцировать от обострения уже имеющихся нарушений, проявляющихся головной болью, прежде всего мигрени. Головная боль, связанная с «постковидным синдромом», обычно имеет особенности ГБН; но в четверти случаев она имеет особенности мигрени [30, 48]. Однако имеющаяся эпизодическая мигрень с редкими приступами или чисто менструальная мигрень могла остаться неучтенной в популяции в целом [49]. Системное воспаление, связанное с COVID, может усугубить имеющуюся мигрень с низкой частотой приступов [50, 51], что проявляется как новые головные боли.

При отсутствии головной боли в анамнезе, вновь возникшие головные боли следует дифференцировать от других первичных и вторичных головных

болей. Интересно, что инфекция COVID-19 может вызвать эпизоды головных болей, клинически неотличимые от мигреней, даже у тех, кто не страдает от мигрени [30]. Анамнез пациента — ключ к определению того, обусловлено ли появление новой головной боли длительной инфекцией COVID. Следует учитывать возраст и пол, так как инфекция COVID-19 может предшествовать появлению мигрени у молодых женщин. Симптомы головной боли очень распространены среди населения и не обязательно связаны с инфекцией COVID-19. Еще один важный ключ — наличие других симптомов, связанных с COVID, таких как потеря вкуса и обоняния, которые указывают на поражение нервной системы и сильно коррелируют с головными болями, обусловленными COVID.

При диагностике вторичных головных болей следует учитывать настораживающие признаки, чтобы выявить возможные осложнения COVID-19 в виде нарушений мозгового кровообращения или другие вторичные головные боли, например, из-за ишемического или геморрагического инсульта [52]. Наличие местных неврологических симптомов в сочетании с головной болью требует внимательного исследования, так как может указывать на серьезные клинические нарушения, связанные или не связанные с инфекцией COVID-19 [53, 54]. Некоторые из этих состояний могут проявляться только головной болью; таким образом, для пожилых пациентов с головными болями, возникшими после инфекции COVID-19, важно исследование нервной системы методами визуальной диагностики. Кроме того, головная боль, связанная с COVID-19, может сопровождаться другими отличительными признаками, включая потерю обоняния и вкуса [53]. Так как инфекция COVID-19 может привести к устойчивой гипоксии, головную боль вследствие самой инфекции следует отличать от головной боли вследствие гипоксии или гиперкапнии, хотя оба состояния могут частично совпадать [36]. Таким образом, при диагностике головных болей, связанных с COVID, рекомендуется измерение сатурации в сочетании с визуальным исследованием нервной системы. На рис. 2 показан предложенный алгоритм диагностики головных болей при «постковидном синдроме».

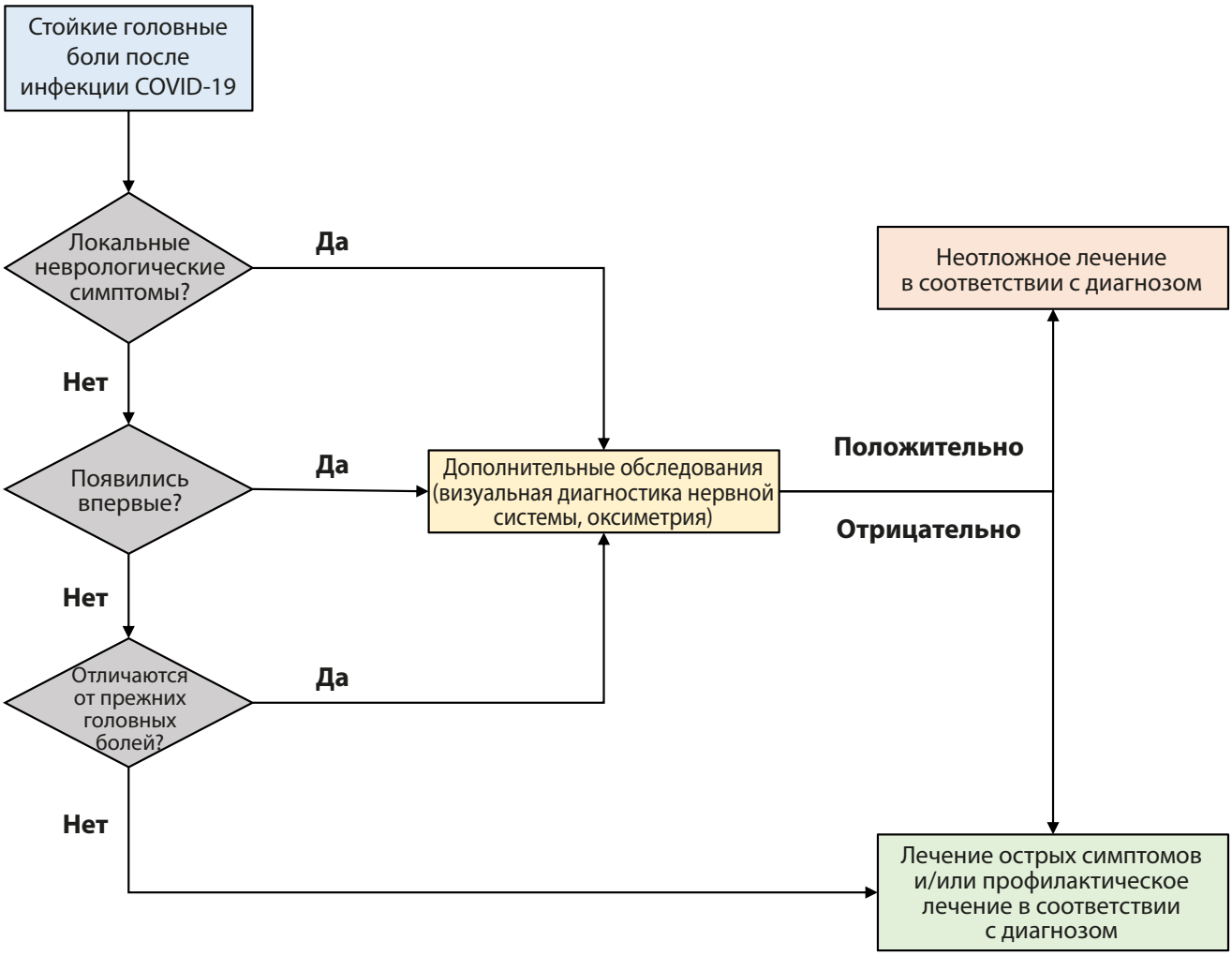



**Рис. 2.** Предложенный алгоритм диагностики головных болей при «постковидном синдроме».

## ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Пациентам с головными болями вследствие «постковидного синдрома» требуется мультидисциплинарный подход, включающий фармакологические (в случае острых симптомов и для профилактики) и нефармакологические стратегии [15]. До сих пор практически нет исследований, посвященных лечению головных болей, связанных с «постковидным синдромом», поэтому рекомендации основаны, в основном, на существующих рекомендациях для первичных головных болей, включая мигрень, ГБН и НЕУГБ. При лечении следует учитывать фенотип головной боли (подобная мигрени или ГБН), сопутствующие заболевания и, при наличии, дополнительные симптомы COVID-19, такие как бессонница, расстройства настроения и когнитивные нарушения [55].

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

### Фенотип, подобный ГБН

Текущие рекомендации по лечению ГБН предписывают простые обезболивающие средства (например, парацетамол) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в качестве первого выбора в острых случаях, а затем сочетания препаратов, включающих кофеин [56]. Важно объяснить пациентам, как часто допускается принимать препараты, во избежание развития головных болей вследствие чрезмерного применения лекарств. Предпочтительным препаратом для профилактического лечения считается трициклический антидепрессант амитриптилин, за которым следует венлафаксин или миртазапин в случае отсутствия терапевтического эффекта [56]. Лечение амитриптилином также может помочь улучшить качество сна, что особенно полезно, так как головные боли вследствие COVID часто сопровождаются нарушениями сна [57]. Кроме того, некоторые данные указывают на пользу глюкокортикоидов для лечения головных болей при «постковидном синдроме» в виде снижения частоты и интенсивности головных болей [20, 58].

### Фенотип, подобный мигрени

Как и при болях, напоминающих ГБН, при мигреноподобных болях можно назначать НПВП [59]. Однако следует упомянуть, что в недавнем исследовании сообщается о трех пациентах с мигреневыми болями вследствие «постковидного синдрома», не поддававшимися простым анальгетикам и/или НПВП [46]. В ретроспективном исследовании анализировалась эффективность индометацина (50 мг, дважды в сутки) у пациентов с головными болями вследствие «постковидного синдрома», устойчивыми к НПВП и триптанам, и обнаружено, что у 95 % пациентов на третий день лечения наступило облегчение головной боли более чем на 50 %, однако долговременные результаты не сообщаются [60].

Триптаны считаются препаратами для лечения острых симптомов [55]. Caronna и соавт. описали двух пациенток (одну с мигренью в анамнезе), которых эффективно лечили триптанами [46]. Интересно, что в той же публикации описан пациент-мужчина с развившейся гипертензией и без мигрени в анамнезе, не отвечавший на любое лечение острых симптомов (или профилактическое). Это могло быть обусловлено различиями в терапевтической эффективности на основании анамнеза пациентов и сопутствующих симптомов после COVID-19. Однако из-за ограниченности имеющихся данных нельзя сделать окончательное заключение по лечению.

Для профилактического лечения предложены антидепрессанты и онаботулотоксин А (BTX) [46, 55]. Caronna и соавт. обнаружили, что амитриптилин 25 мг раз в сутки в сочетании с BTX 195 ед. улучшал качество сна и снижал частоту головных болей [46]. Однако небольшое исследование показало, что через 6 месяцев лечения BTX по протоколу PREEMPT (155–195 ед.) у пациентов с симптомами, подобными НЕУГБ, с постоянными головными болями [61] как при «постковидном синдроме», снизилась частота и тяжесть болей [62]. Кроме того, два ретроспективных исследования НЕУГБ у детей [63] и госпитализированных пациентов с COVID-19, не отвечающих на парацетамол [32], дают основания полагать, что в качестве кратковременной превентивной терапии также можно применять блокаду большого затылочного нерва.

## ВОПРОСЫ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ УЧИТЫВАТЬ

Как упоминалось выше, для выбора наилучшего лечения необходимо оценить наличие других симптомов после COVID-19. Важно не пропустить развитие или усугубление имеющегося сердечно-сосудистого нарушения [57], а также учитывать факторы риска (такие как ожирение). В некоторых случаях препараты против мигрени с сосудистыми эффектами (например, триптаны) не рекомендуются из-за возможного сосудосуживающего действия [64]. Вместо этого следует принять во внимание защитную роль CGRP в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы и в ремоделировании тканей при легочной гипертензии [65, 66].

Крайне необходимы долговременные исследования эффективности и безопасности текущих способов лечения мигрени при головных болях вследствие «постковидного синдрома». Однако потенциальные терапевтические характеристики, определенные на основании анамнеза, симптомов после COVID-19 и устойчивости к лечению, могли бы значительно оптимизировать фармакологическое лечение головных болей при «постковидном синдроме».

## НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендации по нефармакологическому лечению последствий COVID-19 основаны в основном на мнениях специалистов. Они включают просвещение пациентов, рекомендации по изменениям образа жизни, физиотерапию, психологическую терапию и лечение сопутствующих заболеваний [15]. Просвещение пациентов должно быть направлено на полезное сбалансированное питание, регулярный ритм сна и бодрствования и регулярные физические упражнения [67]. Рекомендованные физиотерапевтические упражнения включают аэробные и силовые тренировки, а также дыхательные упражнения и техники расслабления [68]. Следует начинать с упражнений умеренной интенсивности и постепенно повышать ее, так как чрезмерно интенсивные нагрузки могут усилить симптомы в случае миалгического энцефаломиелита / синдрома хронической усталости после COVID-19 [69]. В случае высокой психосоциальной нагрузки или психиатрических сопутствующих заболеваний следует рассмотреть когнитивно-поведенческую терапию [67]. Все эти меры можно включить в программы реабилитации, которые можно выполнять в клинике или самостоятельно дома. ВОЗ опубликовала полезные советы для пациентов по самолечению после заболевания, связанного с COVID, для более эффективной реабилитации и восстановления (https://www.who.int/publications/m/item/support-for-rehabilitation-self-management-after-covid-19-related-illness). Ни одна из этих рекомендаций не относится специально к головной боли вследствие COVID, а скорее к целому набору симптомов. Однако многие из этих стратегий показали себя эффективными при головных болях [70] и, вероятно, эффективны также при головных болях, вызванных COVID.

Регулярное наблюдение и консультации, а также установление взаимоотношений, основанных на сочувствии и понимании, также может способствовать облегчению симптомов у всех пациентов, в особенности, с «постковидным синдромом» [71–73]. Групповая терапия и программы взаимопомощи, личные и виртуальные, дают дополнительную социальную, эмоциональную и информационную поддержку [74, 75].

## БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Наличие головных болей следует проверять у всех пациентов с «постковидным синдромом» и, при их наличии, обеспечить адекватное обследование у терапевтов или специалистов. Текущие стратегии лечения основаны на существующих рекомендациях при других нарушениях, сопровождающихся головной болью. Крайне необходимы исследования способов лечения, включая рандомизированные контролируемые многоцентровые исследования. На данный момент на сайте clinicaltrials.gov зарегистрировано всего одно исследование эффекта блокады клинонёбного ганглия при головной боли вследствие «постковидного синдрома» (https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04636034). В случаях, не поддающихся лечению, или с атипичными характеристиками, факторами риска или значимыми сопутствующими заболеваниями может быть показано специализированное лечение, хотя в большинстве случаев подходит лечение в учреждениях первичной медицинской помощи.

Исследования головных болей при «постковидном синдроме» также способно значительно продвинуть исследования головной боли в нескольких отношениях.

Во-первых, устойчивые головные боли при «постковидном синдроме» в значительной степени сходны с одним из наименее изученных типов головной боли, НЕУГБ [12, 76]. Хотя НЕУГБ классифицируется как первичная головная боль [11], часть случаев связана с вирусными инфекциями (в частности, Вирус Эпштейна-Барр) [77]. Описаны типы, развивающиеся немедленно (во время острой инфекции) и отсроченно (через несколько недель) [58, 77]. Промежуточные и отсроченные типы НЕУГБ встречаются при «постковидном синдроме» [46]. Кроме того, как НЕУГБ, так и связанная с COVID-19 головная боль может иметь фенотип, сходный с мигренью или ГБН [25, 77]. Согласно предыдущим данным, устойчивые ежедневные головные боли также представляли собой значительную проблему после русского / азиатского гриппа (1889–1892) [18], что дополнительно подчеркивает связь между вирусными инфекциями и НЕУГБ. Кроме того, как НЕУГБ, так и головная боль при остром COVID-19, прогрессирующая до стойкой головной боли, часто устойчива к лечению [30]. Таким образом, изучение ежедневных устойчивых головных болей после COVID-19 может стать хорошей возможностью лучше понять НЕУГБ. Интересный вопрос — имеют ли боли, возникающие сразу и отсроченно, разные механизмы. Понимание механизмов также может дать возможность разработки лечения. Гипотеза о текущей иммунной реакции в мозговых оболочках стала поводом к лечению НЕУГБ, связанных с инфекцией, короткими курсами глюкокортикоидов в высокой дозе [58], стратегия, также предложенная при головных болях вследствие «постковидного синдрома» [20].

Во-вторых, тот факт, что головная боль при «постковидном синдроме» может иметь мигреневый фенотип у пациентов без мигрени в анамнезе, может подстегнуть исследования общих механизмов первичных и вторичных головных болей [30]. Например, активация тригеминоваскулярной системы, ведущая к мигреневой головной боли, может быть результа-

том генетических и факторов среды / психологических факторов при нарушениях, сопровождающихся первичной головной болью, и внешних факторов, таких как инфекции или иммунные реакции при вторичных головных болях. Действительно, мигреневые фенотипы описаны также при других вторичных головных болях, например посттравматической [78]. Кроме того, изучение головной боли при «постковидном синдроме» может улучшить наше понимание роли хронического воспаления в боли.

В-третьих, головная боль часто возникает как часть «постковидного синдрома» в сочетании с дополнительными симптомами, такими как утомляемость, бессонница и депрессия [69]. Это может быть значимым, так как в некоторых случаях выбранное лечение может быть эффективно и при данных нарушениях (например, амитриптилин), тогда как в других случаях пациентам может потребоваться специфическое лечение и/или обследование в связи с сопутствующими заболеваниями. «Постковидный синдром» — это заболевание с широким спектром симптомов, для адекватного лечения которого необходим мультидисциплинарный подход.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Головные боли вследствие «постковидного синдрома» вызывают растущий интерес. Исследование подчеркнуло необходимость в специфических рекомендациях и индивидуальном подходе, хотя на данный момент большинство рекомендаций основано на имеющихся данных о первичных головных болях с такими же клиническими особенностями. Диагноз ставится на основании временной связи с инфекцией SARS-CoV-2 и исключении других вторичных головных болей. Наличие головной боли необходимо оценивать во всех случаях «постковидного синдрома», и при отсутствии атипичных признаков или факторов риска можно начать лечение в учреждении первичной медицинской помощи. Случаи, устойчивые к лечению, следует направлять к специалистам, чтобы снизить бремя болезни и ее последствия в виде инвалидности, потере продуктивности и психологических сопутствующих нарушений.

### Литература


1. Renda G, Ricci F, Spinoni EG, Grisafi L, D'Ardes D, Mennuni M, Tana C, Rognoni A, Bellan M, Sainaghi PP, Pirisi M, De Vecchi S, Gallina S, Pierdomenico SD, Cipollone F, Patti G (2022) Predictors of mortality and cardiovascular outcome at 6 months after hospitalization for COVID-19. J Clin Med 11(3):729
2. Polverino F, Stern DA, Ruocco G, Balestro E, Bassetti M, Candelli M, Cirillo B, Contoli M, Corsico A, D'Amico F, D'Elia E, Falco G, Gasparini S, Guerra S, Harari S, Kraft M, Mennella L, Papi A, Parrella R, Pelosi P, Poletti V, Polverino M, Tana C, Terribile R, Woods JC, Di Marco F, Martinez FD, ItaliCO study group (2020) Comorbidities, cardiovascular therapies, and COVID-19 mortality: a Nationwide, Italian Observational Study (ItaliCO). Front Cardiovasc Med 7:585866
3. Tana C, Ricci F, Coppola MG, Mantini C, Lauretani F, Campanozzi D, Renda G, Gallina S, Lugará M, Cipollone F, Giamberardino MA, Mucci L (2022) Prognostic significance of chest imaging by LUS and CT in COVID-19 inpatients: The ECOVID Multicenter Study. Respiration 101(2):122–131
4. Martelletti P, Bentivegna E, Spuntarelli V, Luciani M (2021) Long-COVID headache. SN Compr Clin Med 3(8):1704–1706
5. Munblit D, O'Hara ME, Akrami A, Perego E, Olliaro P, Needham DM. 2022 Long COVID: aiming for a consensus. Lancet Resp Published online May 4, 2022 https:// doi. org/ 10. 1016/ S2213-2600(22) 00135-7
6. Centers for Disease Control and Prevention (2021) Post-COVID conditions. Available from: (https:// www. cdc.gov/ coron avirus/ 2019-ncov/ long-termeffects/ index. html). Cited 2022 Apr 19
7. World Health Organization (2021) Coronavirus disease (COVID-19): post COVID-19 condition. Available from (https:// www.who. int/ news-room/quest ions-and-answe rs/ item/ coron avirus-disea se-(covid-19)-post-covid-19-condi tion). Cited 2022 Apr 19
8. National Health Service (2022) long-term effect of coronavirus (long COVID). Available from (https:// www.nhs. uk/ condi tions/ coron avirus-covid-19/ longterm-effects-of-coron avirus-long-covid/). Cited 2022 Apr 19
9. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL (2021) Defining Post-COVID symptoms (Post-Acute COVID, long COVID, persistent Post-COVID): an integrative classification. Int J Environ Res Public Health 18(5):2621
10. Venkatesan P (2021) NICE guideline on long COVID. Lancet Respir Med 9(2):129
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (2018) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 38(1):1–211
12. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Report. See (https:// covid 19. who. int/). last checked 28 April 2022.
13. Martelletti P, Bentivegna E, Luciani M, Spuntarelli V (2020) Headache as a prognostic factor for COVID-19. Time to re-evaluate. SN Compr Clin Med 2(12):2509–2510
14. Pullen MF, Skipper CP, Hullsiek KH, Bangdiwala AS, Pastick KA, Okafor EC, Lofgren SM, Rajasingham R, Engen NW, Galdys A, Williams DA, Abassi M, Boulware DR (2020) Symptoms of COVID-19 outpatients in the United States. Open Forum Infect Dis 7(7):ofaa271
15. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, Haroon S, Price G, Davies EH, Nirantharakumar K, Sapey E, Calvert MJ, TLC Study Group (2021) Symptoms, complications and management of long COVID: a review. J R Soc Med 114(9):428–442
16. Di Stadio A, Brenner MJ, De Luca P, Albanese M, D'Ascanio L, Ralli M, Roccamatisi D, Cingolani C, Vitelli F, Camaioni A, Di Girolamo S, Bernitsas E (2022) Olfactory dysfunction, headache, and mental clouding in adults with Long-COVID-19: what is the link between cognition and olfaction? A Cross-Sectional Study. Brain Sci 12(2):154
17. Montenegro P, Moral I, Puy A, Cordero E, Chantada N, Cuixart L et al (2022) Prevalence of post COVID-19 condition in primary care: a cross sectional study. Int J Environ Res Public Health 19(3):1836
18. Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, García-Azorín D, Arendt-Nielsen L et al (2021) Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: a metaanalysis of the current literature. Eur J Neurol 28(11):3820–3825
19. Rozen TD (2020) Daily persistent headache after a viral illness during a worldwide pandemic may not be a new occurrence: lessons from the 1890 Russian/Asiatic flu. Cephalalgia 40(13):1406–1409
20. Dono F, Consoli S, Evangelista G, D'Apolito M, Russo M, Carrarini C et al (2021) New daily persistent headache after SARS-CoV-2 infection: a report of two cases. Neurol Sci 42(10):3965–3968
21. López JT, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, García-Iglesias C, Dueñas-Gutiérrez C, Guerrero ÁL (2020) Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: an ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. Cephalalgia 40(13):1432–1442
22. Iacobucci G (2021) Covid-19: Runny nose, headache, and fatigue are commonest symptoms of omicron, early data show. BMJ 375:n3103
23. Sampaio Rocha-Filho PA, Voss L (2020) Persistent headache and persistent anosmia associated with COVID-19. Headache 60(8):1797–1799
24. Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E, Bolay H, Özge A, Kocasoy Orhan E, Çağatay AA, Baykan B (2020) Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. J Headache Pain 21(1):121
25. Garcia-Azorin D, Layos-Romero A, Porta-Etessam J, Membrilla JA, Caronna E, Gonzalez-Martinez A, Mencia ÁS, Segura T, Gonzalez-García N, Díazde-Terán J, Gallardo VJ, Gago-Veiga AB, Ballvé A, Trigo López J, Sastre-Real M, Llauradó A, Cornejo A, de Lorenzo Í, Guerrero-Peral Á, Pozo-Rosich P (2022) Post-COVID-19 persistent headache: a multicentric 9-months follow-up study of 905 patients. Cephalagia 42(8):804–809
26. Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Palacios-Ceña D, Florencio LL, Guerrero AL, García-Azorín D, Hernández-Barrera V, Arendt-Nielsen L (2021) The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: a case-control study. Cephalalgia 41(13):1332–1341
27. Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, García-Azorín D, Palacios-Ceña D, Florencio LL, Guerrero AL, Hernández-Barrera V, Cuadrado ML (2021) Previous history of migraine is associated with fatigue, but not headache, as long-term post-COVID symptom after severe acute respiratory SARS-CoV-2 infection: a Case-Control Study. Front Hum Neurosci 15:678472
28. Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, Díaz de Terán J (2020) Headache as a cardinal symptom of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. Headache 60(10):2176–2191
29. Gonzalez-Martinez A, Fanjul V, Ramos C, Serrano Ballesteros J, Bustamante M, Villa Martí A, Álvarez C, García Del Álamo Y, Vivancos J, Gago-Veiga AB (2021) Headache during SARS-CoV-2 infection as an early symptom associated with a more benign course of disease: a case-control study. Eur J Neurol 28(10):3426–3436

30. Caronna E, Ballvé A, Llauradó A, Gallardo VJ, Ariton DM, Lallana S, López Maza S, Olivé Gadea M, Quibus L, Restrepo JL, Rodrigo-Gisbert M, Vilaseca A, Hernandez Gonzalez M, Martinez Gallo M, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pujol Borrell R, Alvarez-Sabin J, Pozo-Rosich P (2020) Headache: a striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. Cephalalgia 40(13):1410–1421
31. Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, Martínez-Pías E, Talavera B, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, Simón-Campo P, de Lera M, Chavarría-Miranda A, López-Sanz C, Gutiérrez-Sánchez M, Martínez- Velasco E, Pedraza M, Sierra Á, Gómez-Vicente B, Arenillas JF, Guerrero ÁL (2020) Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. J Headache Pain 21(1):94
32. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR, Taşdelen B, Özge A, Bolay H (2021) Latent class cluster analysis identified hidden headache phenotypes in COVID-19: impact of pulmonary infiltration and IL-6. Neurol Sci 42(5):1665–1673
33. Bolay H, Karadas Ö, Oztürk B, Sonkaya R, Tasdelen B, Bulut TDS, Gülbahar Ö, Özge A, Baykan B (2021) HMGB1, NLRP3, IL-6 and ACE2 levels are elevated in COVID-19 with headache: a window to the infection-related headache mechanism. J Headache Pain 22(1):94
34. Trigo J, García-Azorín D, Sierra-Mencía Á, Tamayo-Velasco Á, Martínez-Paz P, Tamayo E, Guerrero AL, Gonzalo-Benito H (2021) Cytokine and interleukin profile in patients with headache and COVID-19: a pilot, CASE-control, study on 104 patients. J Headache Pain 22(1):51
35. García-Azorín D, Gonzalez-Martinez A, Sierra Mencía A, Trigo López J, Alberdi A, Blanco M, ICalcerrada I, Cornejo A, Cubero M, Gil A, García C, Lozano AG, Martínez Badillo C, Montilla C, Mora M, Nuñez G, Paniagua M, Perez C, Rojas M, Ruiz M, Sierra L, Hurtado L, Guerrero Peral AL (2021) Clinical predictors of persistent post-COVID-19 headache. The International Headache Congress - IHS and EHF joint congress 2021 : Virtual. 8–12 September 2021. J Headache Pain 22(Suppl 1):103
36. Belvis R (2020) Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature. Headache 60(7):1422–1426
37. Aparisi Á, Ybarra-Falcón C, Iglesias-Echeverría C, García-Gómez M, Marcos-Mangas M, Valle-Peñacoba G, Carrasco-Moraleja M, Fernández-de-Las-Peñas C, Guerrero ÁL, García-Azorín D (2022) Cardio-pulmonary dysfunction evaluation in patients with persistent Post-COVID-19 headache. Int J Environ Res Public Health 19(7):3961
38. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, Lange F, Andersson JLR, Griffanti L, Duff E, Jbabdi S, Taschler B, Keating P, Winkler AM, Collins R, Matthews PM, Allen N, Miller KL, Nichols TE, Smith SM (2022) SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. Nature 604(7907):697–707
39. Planchuelo-Gómez A, García-Azorín D, Guerrero Peral AL, Aja-Fernández S, Rodríguez M, Moro R, de Luis-García R (2021) Gray matter cortical changes in patients with persistent headache after COVID-19 infection: an exploratory study. The International Headache Congress - IHS and EHF joint congress 2021 : Virtual. 8–12 September 2021. J Headache Pain 22(Suppl 1):103
40. Planchuelo-Gómez A, García-Azorín D, Guerrero Peral AL, Aja-Fernández S, Rodríguez M, Moro R, de Luis-García R (2021) White matter microstructural alterations in patients with persistent headache after COVID-19 infection: an exploratory study. The International Headache Congress - IHS and EHF joint congress 2021 : Virtual. 8–12 September 2021. J Headache Pain 22(Suppl 1):103
41. Sollini M, Morbelli S, Ciccarelli M, Cecconi M, Aghemo A, Morelli P, Chiola S, Gelardi F, Chiti A (2021) Long COVID hallmarks on [18F]FDG-PET/CT: a case-control study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 48(10):3187–3197
42. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, Guis S, Barthelemy F, Habert P, Ceccaldi M, Million M, Raoult D, Cammilleri S, Eldin C (2021) 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. Eur J Nucl Med Mol Imaging 48(9):2823–2833
43. Kiatkittikul P, Promteangtrong C, Kunawudhi A, Siripongsatian D, Siripongboonsitti T, Ruckpanich P, Thongdonpua S, Jantarato A, Piboonvorawong C, Fonghoi N, Chotipanich C (2022) Abnormality pattern of F-18 FDG PET whole body with functional MRI brain in post-acute COVID-19. Nucl Med Mol Imaging 56(1):1–13
44. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, Pujol JC, Klaser K, Antonelli M, Canas LS, Molteni E, Modat M, Jorge Cardoso M, May A, Ganesh S, Davies R, Nguyen LH, Drew DA, Astley CM, Joshi AD, Merino J, Tsereteli N, Fall T, Gomez MF, Duncan EL, Menni C, Williams FMK, Franks PW, Chan AT, Wolf J, Ourselin S, Spector T, Steves CJ (2021) Attributes and predictors of long COVID. Nat Med 27(4):626–631
45. Ahmad MS, Shaik RA, Ahmad RK, Yusuf M, Khan M, Almutairi AB, Alghuyaythat WKZ, Almutairi SB (2021) "LONG COVID": an insight. Eur Rev Med Pharmacol Sci 25(17):5561–5577
46. Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P (2021) Toward a better understanding of persistent headache after mild COVID-19: three migraine-like yet distinct scenarios. Headache 61(8):1277–1280
47. Planchuelo-Gómez Á, Trigo J, de Luis-García R, Guerrero ÁL, Porta-Etessam J, García-Azorín D (2020) Deep Phenotyping of Headache in Hospitalized COVID-19 Patients via Principal Component Analysis. Front Neurol 11:583870. https:// doi. org/ 10. 3389/ fneur. 2020. 583870.
48. Bolay H, Gül A, Baykan B (2020) COVID-19 is a real headache! Headache 60(7):1415–1421
49. Viana M, Khaliq F, Zecca C, Figuerola MDL, Sances G, Di Piero V, Petolicchio B, Alessiani M, Geppetti P, Lupi C, Benemei S, Iannacchero R, Maggioni F, Jurno ME, Odobescu S, Chiriac E, Marfil A, Brighina F, Barrientos Uribe N, Pérez Lago C, Bordini C, Lucchese F, Maffey V, Nappi G, Sandrini G, Tassorelli C (2020) Poor patient awareness and frequent misdiagnosis of migraine: findings from a large transcontinental cohort. Eur J Neurol 27(3):536–541
50. Tana C, Tafuri E, Tana M, Martelletti P, Negro A, Affaitati G, Fabrizio A, Costantini R, Mezzetti A, Giamberardino MA (2013) New insights into the cardiovascular risk of migraine and the role of white matter hyperintensities: is gold all that glitters? J Headache Pain 14(1):9
51. Tana C, Giamberardino MA, Cipollone F (2017) microRNA profiling in atherosclerosis, diabetes, and migraine. Ann Med 49(2):93–105
52. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, Diener HC, Goadsby PJ, Ferrari MD, Lampl C, Paemeleire K, Pascual J, Siva A, Olesen J, Osipova V, Martelletti P, EHF committee (2015) European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. J Headache Pain 17:5
53. Román GC, Spencer PS, Reis J, Buguet A, Faris MEA, Katrak SM, Láinez M, Medina MT, Meshram C, Mizusawa H, Öztürk S, Wasay M, WFN Environmental Neurology Specialty Group (2020) The neurology of COVID-19 revisited: a proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the world federation of neurology to implement international neurological registries. J Neurol Sci 414:116884
54. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T (2020) Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol 19(9):767–783
55. Caronna E, Pozo-Rosich P (2021) Headache as a symptom of COVID-19: narrative review of 1-year research. Curr Pain Headache Rep 25(11):73
56. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J (2010) EFNS guideline on the treatment of tension-type headache –report of an EFNS task force. Eur J Neurol 17(11):1318–1325
57. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A et al (2021) More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 11(1):16144
58. Prakash S, Shah ND (2010) Post-infectious new daily persistent headache may respond to intravenous methylprednisolone. J Headache Pain 11(1):59–66
59. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ (2015) The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. Headache 55(1):3–20
60. Krymchantowski AV, Silva-Néto RP, Jevoux C, Krymchantowski AG (2022) Indomethacin for refractory COVID or post-COVID headache: a retrospective study. Acta Neurol Belg 122(2):465–469
61. The International Classification of Headache Disorders (2013) 3rd edition (beta version). Cephalalgia 33(9):629–808
62. Ali A, Kriegler J, Tepper S, Vij B (2019) New daily persistent headache and OnabotulinumtoxinA therapy. Clin Neuropharmacol 42(1):1–3
63. Gelfand AA, Reider AC, Goadsby PJ (2014) Outcomes of greater occipital nerve injections in pediatric patients with chronic primary headache disorders. Pediatr Neurol 50(2):135–139
64. Rubio-Beltran E, Labastida-Ramirez A, Villalon CM, MaassenVanDen-Brink A (2018) Is selective 5-HT1F receptor agonism an entity apart from that of the triptans in antimigraine therapy? Pharmacol Ther 186:88–97
65. Deen M, Correnti E, Kamm K, Kelderman T, Papetti L, Rubio-Beltran E et al (2017) Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. J Headache Pain 18(1):96
66. Keith IM, Tjen-A-Looi S, Kraiczi H, Ekman R (2000) Three-week neonatal hypoxia reduces blood CGRP and causes persistent pulmonary hypertension in rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 279(4):H1571–H1578
67. Chippa V, Aleem A, Anjum F (2022) Post acute coronavirus (COVID-19) syndrome. StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC, Treasure Island
68. Mayer KP, Steele AK, Soper MK, Branton JD, Lusby ML, Kalema AG et al (2021) Physical therapy management of an individual with post-COVID syndrome: a case report. Phys Ther 101(6):pzab098
69. Poenaru S, Abdallah SJ, Corrales-Medina V, Cowan J (2021) COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. Ther Adv Infect Dis 8:20499361211009384
70. Probyn K, Bowers H, Mistry D, Caldwell F, Underwood M, Patel S et al (2017) Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. BMJ Open 7(8):e016670
71. Kingstone T, Taylor AK, O'Donnell CA, Atherton H, Blane DN, Chew-Graham CA (2020) Finding the "right" GP: a qualitative study of the experiences of people with long-COVID. BJGP Open 4(5):bjgpopen20X101143
72. Nehme M, Braillard O, Chappuis F, Courvoisier DS, Guessous I (2021) Prevalence of symptoms more than seven months after diagnosis of symptomatic COVID-19 in an outpatient setting. Ann Intern Med 174(9):1252–1260
73. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP et al (2022) Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. Ther Adv Chronic Dis 13:20406223221076890
74. Parker AM, Brigham E, Connolly B, McPeake J, Agranovich AV, Kenes MT et al (2021) Addressing the post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a multidisciplinary model of care. Lancet Respir Med 9(11):1328–1341
75. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P (2021) Long covid-mechanisms, risk factors, and management. BMJ 374:n1648
76. Membrilla JA, Caronna E, Trigo-López J et al (2021) Persistent headache after COVID-19: Pathophysioloy, clinic and treatment. Neurol Perspect 1:S31–S36
77. Li D, Rozen TD (2002) The clinical characteristics of new daily persistent headache. Cephalalgia Int J Headache 22:66–69
78. Lucas S, Hoffman JM, Bell KR, Dikmen S (2014) A prospective study of prevalence and characterization of headache following mild traumatic brain injury. Cephalalgia 34(2):93–102