

УДК 616-009.8

АНАЛИЗ ЭЭГ-МИКРОСОСТОЯНИЙ И РЕШЕНИЕ ОБРАТНОЙ ЗАДАЧИ ЭЭГ КАК ИНСТРУМЕНТ ДИАГНОСТИКИ КОГНИТИВНЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ЛЕГКУЮ ФОРМУ КОВИД-19

© 2022 г. С. А. Гуляев*

ФГБУ Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, Москва, Россия

*E-mail: s.gulyaev73@gmail.com

Поступила в редакцию 27.02.2022 г.

После доработки 05.05.2022 г.

Принята к публикации 27.05.2022 г.

Многие аспекты клинических проявлений “постковидного синдрома” изучены недостаточно. Целью настоящей работы был поиск причин развития когнитивных дисфункций у лиц, перенесших легкую форму SARS-CoV-2 с помощью технологии ЭЭГ-исследования высокой плотности записи и решения обратной нейрофизиологической задачи. Было проведено динамическое исследование 38 чел., перенесших КОВИД-19, вернувшихся к выполнению профессиональных обязанностей. Нейрофизиологические исследования проводились с помощью системы *EGI-GES-300* (128 каналов). Описательная характеристика электроэнцефалограмм (ЭЭГ) была построена на методе исследования спектральной плотности поверхностного ЭЭГ-сигнала головы, а динамические характеристики сигнала исследовались с помощью фиксации ЭЭГ-микросостояний. В проведенном исследовании была реализована относительно новая диагностическая методика изучения когнитивных нарушений на основе анализа ЭЭГ-микросостояний, позволившие выявить признаки функциональной перестройки нейрональных макросетей головного мозга и проследить характерную адаптацию человека в период реконвалесценции. Полученные результаты позволили обнаружить нарушение реализации речевой функции, как нарушение системы восприятия (системы вентрального информационного потока), а также связи между полями центра Вернике и центра Брока (системы дорсального информационного потока), приводящим к развитию коммуникативных дисфункций, вызывающих характерную клиническую симптоматику, обусловленную нарушением восприятия новой информации и затруднений в реализации решения. Таким образом, проведенное обследование показало, что SARS-CoV-2 вызывает объективные изменения функциональной активности головного мозга, которые проявляются синдромом когнитивных дисфункций и требуют разработки более чувствительных клинических тестов, чем используемые в настоящее время.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, электроэнцефалография, ЭЭГ-микросостояния, восстановление, мозговая активность.

DOI: 10.31857/S0131164622700011

Термин “постковидный синдром” прочно закрепился в медицинской терминологии, однако многие аспекты его клинических проявлений изучены недостаточно. Особый интерес представляет характер возможного воздействия SARS-CoV-2 на центральную нервную систему (ЦНС) и закономерности формирования различных нарушений ее функций, включая когнитивные, в период реконвалесценции.

Согласно складывающимся представлениям, влияние новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 на ЦНС не вызывает сомнений, при этом считается, что SARS-CoV-2, как и другие коронавирусы, может проникать в ЦНС двумя путями — гематогенным и нейрональным, но быстро обезвреживается, в связи с чем клинически значимых

поражений мозгового вещества и его оболочек обычно не наблюдается [1, 2]. В то же время, описания неврологических проявлений при SARS-CoV-2 *D. Roy, R. Ghosh et al.* [3] свидетельствуют, что чаще всего при SARS-CoV-2 имеются общемозговые симптомы, такие как головная боль и головокружение (13.1–16.8% случаев), а также anosmia и гипогевзия/агевзия — до 83% наблюдений. Цереброваскулярные события регистрируются с частотой от 2 до 17%, судороги — в 1% случаев (что не превышает их частоту в популяции). Это позволило предположить их вторичный генез вследствие гипоксических и электролитных нарушений, а также воздействия продуктов иммунного ответа.

В работе на грызунах и клеточных культурах нервных клеток человека *E. Song et al.* [4] продемонстрировали инвазию вирусной РНК в клетки и последующую массовую гибель нейронов. Но, клинические отчеты о прямом поражении вещества мозга в виде менингоэнцефалита единичны [5–7]. Клинические проявления энцефалопатии при COVID-19 согласно данным *J. Helms et al.*, регистрировались в 40% случаев [8]. В то же время материалы аутопсий, погибших от новой коронавирусной инфекции [9–11], выявили транскрипты вирусной РНК в ткани черепно-мозговых нервов, а также вирусные белки в эндотелиальных клетках обонятельной луковицы, но не в мозговой ткани.

Как следует из сказанного выше, основные неврологические проявления SARS-CoV-2 характеризуются общемозговой неврологической симптоматикой и (или) поражением отдельных черепно-мозговых нервов; структурные изменения мозговой ткани даже при их наличии требуют исключения иных причин.

Не вполне ясным остается генез нейропсихологических нарушений, наблюдаемых при SARS-CoV-2 инфекции примерно у 25% больных. По данным системного обзора *J.P. Rogers et al.* [12] было констатировано, что в большинстве случаев бывают расстройства тревожно-фобического (8.5–28.8%) и депрессивного (9.5–16.5%) спектра, однако при тяжелом течении SARS-CoV-2 их причинами чаще всего являются не собственно воздействие вируса, а стрессовое состояние, связанное с фактом заболевания, изоляцией, пребыванием в палате интенсивной терапии, страхом смерти или развития разнообразных осложнений в будущем.

В этих обстоятельствах, определенный интерес представляют диагностические методы, способные объективизировать клинические проявления с точки зрения функциональных изменений ЦНС и особенно корковых структур головного мозга, но по данным мета-анализа 12 ЭЭГ-исследований, охватывающих 308 пациентов, у заболевших новой коронавирусной инфекцией в подавляющем большинстве случаев регистрировались неспецифические изменения, пароксизмальная активность регистрировалась в 20.3% случаев, а электроэнцефалографически подтвержденные судороги и эпилептический статус – в 2.05% наблюдений [13].

Примерно к тем же выводам пришли *A.M. Petrescu, D. Taussig, V. Boullieret*, объяснившие появление специфических изменений ЭЭГ тяжестью состояния, общей ишемией – гипоксией и развитием, в связи с вышеперечисленным, вторичной неврологической патологии [14].

Следовательно, нейрофизиологические исследования, проводимые ранее, подтвердили отсут-

ствие специфических и фокальных изменений биоэлектрической активности корковых структур у заболевших новой коронавирусной инфекцией. Такие результаты являются вполне ожидаемыми, так как воздействие SARS-CoV-2, несмотря на наличие прямых путей проникновения в нервную ткань, характеризуется диффузными процессами без фокальной деструкции нервных клеток, что, вероятно, сопровождается общими изменениями биоэлектрической активности мозга, соответствующим различным нейропсихологическим синдромам. Объективизация подобных “общемозговых” изменений требует применения несколько иных методологических подходов.

Одной из перспективных объективных методик выделения и регистрации означенных процессов является анализ квазистабильных процессов изменения – микросостояний ЭЭГ, предложенный *D. Lehmann et al.* [15]. ЭЭГ-микросостояния определяются как короткие (100 мс) периоды стабильности топографических характеристик распределения ритмической ЭЭГ-активности поверхности головы, с быстрыми сменами активности без переходных вариантов. Их функциональная интерпретация основана на представлениях генерации стабильного ЭЭГ-состояния скоординированной активностью отдельных нейронных сетей, выполняющих одну или схожие функции. Продолжительность отдельного микросостояния отражает сохранность структуры единичной нейросети, а смена одного микросостояния на другое – передачу активности между отдельными нейронными сетями.

C.M. Michel и *T. Koenig et al.* [16] пришли к выводу, что длительность микросостояния может интерпретироваться как отражение сохранности и стабильности функционирования лежащей в его основе нейронной сборки, а частота регистрации – активность (активацию) лежащих в его основе нейронных генераторов во время выполнения отдельной мозговой функции.

В настоящее время, последовательность ЭЭГ-микросостояний рассматривается многими исследователями как прямое отражение состояния базовых механизмов реализации высших нервных функций, изменяющегося при поражениях и заболеваниях [17]. Методика может быть использована для выявления признаков когнитивных дисфункций, развившихся, в частности, после COVID-19, но ее основные положения еще нуждаются в проведении дальнейших исследований, особенно с помощью методов решения обратной задачи ЭЭГ-исследования.

Целью настоящей работы был поиск причин развития когнитивных дисфункций у лиц, перенесших легкую форму SARS-CoV-2 с помощью технологии ЭЭГ-исследования высокой плотно-

Таблица 1. Результаты нейропсихологического исследования (*MoCA-scale*) основной группы обследованных

Значение	MoCA-балл
Среднее	26
Диапазон	3
Минимум	25
Максимум	28

- Отсутствие когнитивных расстройств – 25–26 баллов и выше
- Легкие когнитивные расстройства – 24–22 балла
- Умеренные когнитивные расстройства – 22–16 баллов
- Выраженные когнитивные расстройства – менее 16 баллов

сти записи и решения обратной нейрофизиологической задачи.

МЕТОДИКА

Основная группа исследования. Было проведено динамическое исследование 38 чел., перенесших COVID-19, вернувшихся к выполнению профессиональных обязанностей. Все обследованные были праворукими, не имеющими в анамнезе тяжелых черепно-мозговых травм или психических заболеваний. Возраст обследованных составлял 38.6 ± 2 лет.

Все участники были работниками системы здравоохранения, получившими соответствующее специальное образование. Нейропсихологическое тестирование проводили с помощью Монреальской когнитивной шкалы (*Montreal Cognitive Assessment – MoCA*) (табл. 1). Ее выбор был обусловлен наибольшим объемом охвата разных когнитивных функций и ее большей чувствительностью по сравнению с другими шкалами при выявлении легких и умеренных когнитивных нарушений [18].

Проведенное МРТ-исследование с использованием протоколов T1, T2 изображений, режимов с подавлением и диффузией, выявило изменения только у двух участников – 5% всех случаев. Обнаруженные изменения в первом случае были представлены хроническим тромбозом венных синусов, а во втором – болезнью малых сосудов. Обе находки не были связаны с перенесенной SARS-CoV-2 инфекцией.

Практически все участники исследования характеризовались как люди в состоянии выздоровления, не имеющие клинических проявлений основного заболевания, поэтому не имеющих противопоказаний к выполнению своих трудовых обязанностей. Такой выбор был обусловлен исключением возможного развития вторичных повреждений ЦНС, вызванных продолжительной ишемией-гипоксией, развитием тромбоэмболических осложнений, а также дистресс-синдромом, обусловленного пребыванием в условиях отделения интенсивной терапии.

Контрольную группу сравнения составили 33 практически здоровых человека, в возрасте от 19 до 60 лет, средний возраст составлял 32.37 ± 9.44 лет, что в целом соответствовало показателям основной группы. Образование добровольцев также соответствовало таковому участников основной группы; на момент исследования работали 35 чел. (87%). Большинство добровольцев проживали в семье – 37 чел. (93%). Ограничения трудоспособности у участников исследования не было. Большинство испытуемых были правшами – 38 чел. (92.7%).

Общая характеристика методов. Запись ЭЭГ проводили в затемненной комнате с относительной звукоизоляцией, в состоянии расслабленного бодрствования с закрытыми глазами. ЭЭГ регистрировали с помощью оригинальной 128-канальной системы *Hydrocel-128* (США) с усредненным референтом. Запись, коммутацию и аппаратную фильтрацию биоэлектрического ЭЭГ-сигнала проводили с помощью биоусилителя “*EGI-GES-300*” (*Magstim*, США). Полученный сигнал был преобразован в цифровую форму посредством дискретизации с частотой Найквиста – 500 Гц, что позволило исключить искажение сигнала на частотах от 1 до 250 Гц. Полоса пропускания сигнала составляла от 0.5 до 70 Гц с включением режекторного сетевого фильтра 50 Гц, что включало основные диапазоны интереса. В течение первой минуты после подключения добровольца к прибору, запись не производилась, для исключения артефактной активности, связанной с дезадаптацией и необходимостью привыкания к исследованию.

Общее сопротивление электродов нейроинтерфейса – импеданс, контролировали в пределах значений 10 Ом, постоянно проверяли в ходе всего исследования согласно рекомендациям фирмы-производителя.

Пул нагрузочных проб включал исследование ЭЭГ в состоянии пассивного расслабленного бодрствования с закрытыми глазами, которое рассматривали как состояние фоновой биоэлектрической активности и исследование в условиях

слухоречевой нагрузки, в виде прослушивания короткого рассказа на родном языке.

Такая нагрузка позволяла получить условия измененной среды, сравнимые с состоянием пассивного расслабленного бодрствования по общим характеристикам, но определяющиеся активацией только одной когнитивной функции с относительно известной архитектурой коркового анализатора, согласно положениям модели, двух потоков [19].

Последующее получение, обработку и анализ полученных результатов проводили в несколько этапов. На первом осуществляли минимизацию артефактных сигналов, для чего выключали сторонние электрические приборы, создающие паразитные электромагнитные поля, контролировали импеданс интерфейса, регулировали температуру в помещении, минимизировали паразитные движения мышц. На втором полученный пул данных проходил процедуру фильтрации с помощью широкополосного фильтра 1–70 Гц, стандартизацию базового монтажа в единое электродное пространство, а также процедуру выделения независимых компонент сигнала, позволяющую очистить ЭЭГ-сигнал от различных артефактов физической и биологической природы, не устраненных на первом этапе. На третьем этапе проводили сегментацию ЭЭГ-сигнала с выделением отдельных ЭЭГ-микросостояний методом кластеризации K-средних или методом адгезии – распыления с выделением 6 классов отдельных микросостояний, учитывая вариабельность 5 и 6 классов. Заключительный этап исследования включал анализ локализации источника активности каждого из выделенных классов ЭЭГ-микросостояний по методике *R. Pascual-Marqui*, с помощью алгоритма решения обратной задачи ЭЭГ, реализованном в пакете прикладных программ – *sLORETA* [20, 21].

Результат представлял информацию о характеристиках биоэлектрической активности мозга как в состоянии покоя, так и в состоянии нагрузки, включающую данные о 6 отдельных классах ЭЭГ-микросостояний, составляющую характеристики: 1) времени их жизни микросостояния (*duration*) – в секундах; 2) частоты его регистрации в 1 с (*occurrence*); 3) объема вклада ЭЭГ-микросостояния в общую структуру спектральной характеристики общей энергии поля (*coverage*). А также информацию о локализации основного коркового поля, формирующего ЭЭГ-микросостояние, согласно атласа К. Бродмана.

Статистическая обработка полученных результатов. Статистический анализ полученных результатов производили с помощью статистического пакета *GNU-PSPP* под управлением *OC Linux Mate 10.10*. Общая структура статистического анализа включала следующие этапы. Проверку

данных на достоверность и соответствия полученных данных с помощью метода Кронбаха ($0.5 < \alpha$), после которой использовали метод факторного анализа, для выделения ведущих факторов для дальнейшего анализа. Для сравнения результатов применяли методы *t*-сравнения для определения достоверности изменений в одной группе наблюдения в зависимости от воздействия выбранного фактора и метод однофакторного дисперсионного анализа *ANOVA* для установления влияния отдельных факторов на различные группы сравнения. Также использовали метод согласия χ^2 Пирсона для оценки изменений в группах с результатами в виде качественных показателей. Во всех расчетах использовали одну степень свободы, уровень доказательности был принят как $\alpha > 0.05$.

Для разработки общей методики статистического анализа были использованы рекомендации [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ фоновой ЭЭГ-записи у лиц, перенесших SARS-Cov-2 состоянии пассивного расслабленного бодрствования. Факторный анализ первичных данных позволил выделить три основных независимых величины: 1) время реконвалесценции (в мес.); 2) изменения ЭЭГ-активности (быстрая – β -диапазон и медленная – нижний α/θ -диапазон); 3) возраст. Остальные показатели, такие как характер МРТ-изменений и результаты нейропсихологического тестирования *MoCA* не обнаруживали разницу с таковыми у здоровых испытуемых, потому не рассматривались в качестве влияющих величин.

Анализ временного фактора и клинических проявлений показал, что в первый месяц в 100% случаев регистрировались общемозговые неврологические симптомы в виде слабости, утомляемости, нарушения внимания и запоминания, однако проведенное нейропсихологическое обследование с помощью шкал не обнаруживало значимых отклонений от нормы, что, вероятно, было связано с клинической направленностью данных методик и их направленностью на регистрацию изменений, связанных с нарушениями трудоспособности.

Характеристики биоэлектрической активности в первый месяц реконвалесценции, в 100% случаев имели изменения общей картины ЭЭГ в виде нарушений зональных различий и преобладанием быстрых форм (более 14 Гц) биоэлектрической активности. В дальнейшем они регрессировали в течение 4–5 мес. (табл. 2).

К 5 мес. наблюдалась регрессия клинических проявлений и нормализация общего ЭЭГ-паттерна. В то же время медленная (7 Гц и менее) актив-

Таблица 2. Динамика клинико-нейрофизиологических изменений у лиц, переболевших SARS-CoV-2 в зависимости от периода реконвалесценции

Клинико-нейрофизиологические изменения	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	<i>p</i>
Жалобы	100%	100%	88%	75%	20%	*
Быстрая активность (более 14 Гц, сглаженность зональных различий, аритмичная)	100%	50%	25%	25%	7%	*
Медленная активность (7 Гц и ниже)	0%	17%	0%	0%	7%	*
Сохранность ЭЭГ-паттерна (10 Гц – средняя α -диапазона активность, сохранность зональных различий)	25%	50%	75%	75%	93%	*
Другие ритмы (ритмическая активность μ -, k -диапазонов 10–15 Гц)	25%	50%	25%	0%	27%	*

Примечание: * – $0.01 < p < 0.05$ (χ^2 -score).

Таблица 3. Сравнительная характеристика времени жизни ЭЭГ-микросостояний 1–6 классов в секундах у переболевших новой коронавирусной инфекцией и участников контрольной группы, пребывающих в состоянии пассивного расслабленного бодрствования

Обследуемая группа	Класс 1		Класс 2		Класс 3		Класс 4		Класс 5		Класс 6	
	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.
Переболевшие	0.04	0.02	0.04	0.02	0.04	0.01	0.05	0.02	0.04	0.02	0.05	0.01
Здоровые	0.02	0.01	0.02	0.01	0.03	0.01	0.02	0.01	0.03	0.01	0.02	0.01
<i>p</i> -ANOVA	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		0.01		<0.001	

ность (как показатель структурной перестройки нервной ткани) не были характерны для пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, а выявление иных ритмических паттернов не коррелировало с изменениями клинических характеристик.

Полученные сравнения подтвердили наличие неспецифических диффузных изменений активности мозга у людей, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию, не связанных со структурными изменениями корковых структур головного мозга, поэтому несомненный интерес представлял функциональный механизм возникновения этих нарушений, который мы постарались проанализировать с помощью исследования изменений характеристик ЭЭГ-микросостояний.

ЭЭГ-микросостояния у лиц, перенесших SARS-CoV-2. Характеристики ЭЭГ-микросостояний у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, сравнивались с аналогичными показателями, полученными у участников контрольной группы (табл. 3–5).

Как видно из представленных результатов, перенесенная новая коронавирусная инфекция вызвала изменения времени жизни всех классов ЭЭГ-микросостояний ($0.001 < p < 0.01$) и частоты их регистрации ($0.001 < p < 0.03$). В то же время показатель покрытия, характеризующий объем нейронных структур, вовлеченных в реализацию ЭЭГ-микросостояний, не показал значимых различий как у переболевших SARS-CoV-2, так и участников контрольной группы ($0.2 < p < 1$) за

Таблица 4. Сравнительная характеристика частоты регистрации ЭЭГ-микросостояний 1–6 классов в 1 с у переболевших новой коронавирусной инфекцией и участников контрольной группы, пребывающих в состоянии пассивного расслабленного бодрствования

Обследуемая группа	Класс 1		Класс 2		Класс 3		Класс 4		Класс 5		Класс 6	
	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.
Переболевшие	3.88	0.00	6.18	3.43	3.88	0.01	6.57	3.48	3.88	0.00	5.65	3.91
Здоровые	6.18	3.43	6.57	3.48	5.65	3.91	5.65	3.91	5.71	4.09	5.71	4.09
<i>p</i> -ANOVA	0.00		0.00		0.03		0.03		0.03		0.03	

Таблица 5. Сравнительная характеристика процента покрытия ЭЭГ-микросостояний 1–6 классов в 1 с у переболевших новой коронавирусной инфекцией и участников контрольной группы, пребывающих в состоянии пассивного расслабленного бодрствования

Обследуемая группа	Класс 1		Класс 2		Класс 3		Класс 4		Класс 5		Класс 6	
	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.
Переболевшие	16.5%	6.7%	15.4%	6.6%	16.7%	5.7%	17.3%	6.3%	16.0%	6.4%	18.1%	5.6%
Здоровые	16.6%	13.9%	18.8%	13.2%	17.0%	14.0%	16.3%	14.9%	18.1%	15.7%	13.2%	12%
<i>p-ANOVA</i>	0.96		0.24		0.96		0.75		0.53		<0.001	

Таблица 6. Сравнительная характеристика времени жизни ЭЭГ-микросостояний 1–6 классов в состоянии пассивного расслабленного бодрствования и во время слухоречевой нагрузки у участников контрольной группы

Проба	Класс 1		Класс 2		Класс 3		Класс 4		Класс 5		Класс 6	
	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.
Покой	0.02	0.01	0.02	0.01	0.03	0.01	0.02	0.01	0.03	0.01	0.02	0.01
Нагрузка	0.04	0.01	0.04	0.01	0.04	0.01	0.04	0.01	0.05	0.01	0.04	0.01
<i>p-t-test</i>	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

исключением 6 класса ЭЭГ-микросостояний ($p < 0.001$).

Сравнительная характеристика ЭЭГ-микросостояний, регистрируемых во время реализации речевой функции. Сравнительный анализ характеристик ЭЭГ-микросостояний во время проведения функциональной нагрузки в виде сравнения состояния пассивного расслабленного бодрствования и прослушивания текста на родном языке, проведенный с помощью парного *t*-теста показал, что у участников контрольной группы все три основных показателя – продолжительность существования, частота встречаемости и процент покрытия, достоверно ($p < 0.05$) отличались во время прослушивания или активной речевой продукции от состояния пассивного расслабленного бодрствования (табл. 6–11).

В то же время, у лиц, переболевших SARS-CoV-2, подобных различий между характеристиками биоэлектрической активности в состоянии пассивного расслабленного бодрствования и при слухоречевой нагрузке, не наблюдалось. В подавляющем количестве сравнений, различия носили

недостовверный характер (с величиной $p > 0.3$). Только при исследовании показателя покрытия, были зарегистрированы статистически значимые ($p = 0.02$) различия в 5 классе ЭЭГ-микросостояний.

Анализ источника активности микросостояний посредством решения обратной задачи ЭЭГ. На основании кластеризации и разделения общей ЭЭГ-записи на отдельные классы ЭЭГ-микросостояний, было проведено исследование источников формирования их активности с использованием алгоритма решения обратной задачи ЭЭГ.

Но, так как алгоритмы решения обратной задачи ЭЭГ основаны на принципах дипольной локализации источника, основу которой составляют величины мощности поверхностного ЭЭГ-сигнала, рассчитываемые с помощью метода быстрого преобразования Фурье, мощность потенциала участков коры головного мозга, продуцирующих ритмическую активность, оказывается выше, чем у возбужденных участков с дезорганизованной активностью. Таким образом, при решении обратной задачи ЭЭГ выделяется не область функ-

Таблица 7. Сравнительная характеристика времени жизни ЭЭГ-микросостояний 1–6 классов в состоянии пассивного расслабленного бодрствования и во время слухоречевой нагрузки у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией

Проба	Класс 1		Класс 2		Класс 3		Класс 4		Класс 5		Класс 6	
	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.
Покой	0.04	0.02	0.04	0.02	0.04	0.01	0.05	0.02	0.04	0.02	0.05	0.01
Нагрузка	0.04	0.02	0.04	0.02	0.04	0.01	0.04	0.01	0.05	0.01	0.04	0.02
<i>p-t-test</i>	>0.5		0.4		>0.5		>0.5		0.02		>0.1	

Таблица 8. Сравнительная характеристика частоты регистрации ЭЭГ-микросостояний 1–6 классов в состоянии пассивного расслабленного бодрствования и во время слухоречевой нагрузки у участников контрольной группы

Проба	Класс 1		Класс 2		Класс 3		Класс 4		Класс 5		Класс 6	
	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.
Покой	6.18	3.43	6.57	3.48	5.65	3.91	5.66	3.93	5.71	4.09	5.40	3.80
Нагрузка	3.88	0.00	3.88	0.00	3.88	0.00	3.88	0.00	3.87	0.01	3.88	0.00
<i>p-t-test</i>	<0.001		<0.001		0.01		0.01		0.01		0.02	

Таблица 9. Сравнительная характеристика частоты регистрации ЭЭГ-микросостояний 1–6 классов в состоянии пассивного расслабленного бодрствования и во время слухоречевой нагрузки у лиц, переболевших SARS-CoV-2

Проба	Класс 1		Класс 2		Класс 3		Класс 4		Класс 5		Класс 6	
	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.
Покой	3.88	0.00	3.88	0.01	3.88	0.00	3.88	0.00	3.88	0.00	3.88	0.01
Нагрузка	3.88	0.01	3.88	0.00	3.88	0.00	3.88	0.01	3.88	0.01	3.63	0.95
<i>p-t-test</i>	>0.5		0.4		>0.5		>0.5		0.4		0.2	

ционально активной нервной ткани, а области, пребывающие в состоянии максимальной ритмической синхронизации в диапазоне 10–24 Гц (максимально охватывающим ритмы μ -диапазона, согласно рекомендациям [16]), что учитывалось в контексте оценки общей работы мозговых структур, поэтому в нашем исследовании был использован общий термин “*ритмическая активность*”, отражающий область интереса используемого алгоритма решения обратной задачи ЭЭГ, на основании смены периодов активности, но не эквивалентный термину “возбуждение нервной ткани”. Это позволило осуществить выделение двух основных последовательностей, характерных для корковых структур, продуцирующих ритмическую активность как для состояния пассивного расслабленного бодрствования, так и для слухоречевой нагрузки и локализовать полученные данные в соответствии с атласом корковых полей К. Бродмана (рис. 1 и 2).

Полученные результаты показали, что у участников контрольной группы, не болевших SARS-CoV-2 в состоянии пассивного расслабленного бодрствования, решение обратной задачи ЭЭГ не

выделяет поля Бродмана, формирующие корковое представительство речевого анализатора (39, 40 и 44, 45), однако во всех классах ЭЭГ-микросостояний присутствует компонент ритмической активности 47 поля Бродмана, ответственного за восприятие и реализацию музыки.

Слухоречевая нагрузка характеризовалась выделением полей 22 (2 класс), 23 (6 класс), 37 (3, 4, 5 и 6 классы), 39, 40 (3, 4, 5, 6 классы), 44 (3, 4 и 6 классы), 45 (6 класс) и 47 (5 класс), формирующими центр восприятия шума, область Вернике, область Брока и центр восприятия музыки, что соответствовало принятым представлениям о реализации речевой функции через дорзальный поток двухпоточковой модели речевого анализатора.

Однако у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, наблюдалось появление иных последовательностей решения обратной задачи ЭЭГ (рис. 2) в виде уменьшения общего количества ЭЭГ-микросостояний, участвующих в реализации речевой функции.

Так в состоянии пассивного расслабленного бодрствования не наблюдалось выделения 47 поля Бродмана, характерного для участников кон-

Таблица 10. Сравнительная характеристика процента покрытия – микросостояний 1–6 классов в состоянии пассивного расслабленного бодрствования и во время слухоречевой нагрузки у участников контрольной группы

Проба	Класс 1		Класс 2		Класс 3		Класс 4		Класс 5		Класс 6	
	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.
Покой	17%	14%	19%	13%	17%	14%	16%	15%	18%	16%	13%	12%
Нагрузка	17%	3%	17%	4%	16%	3%	17%	3%	18%	4%	16%	4%
<i>p-t-test</i>	0.8		0.4		0.6		0.9		0.9		0.2	

Таблица 11. Сравнительная характеристика процента покрытия – микросостояний 1–6 классов в состоянии пассивного расслабленного бодрствования и во время слухоречевой нагрузки у переболевших новой коронавирусной инфекцией

Проба	Класс 1		Класс 2		Класс 3		Класс 4		Класс 5		Класс 6	
	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.	ср.	откл.
Покой	17%	7%	15%	7%	17%	6%	17%	6%	16%	6%	18%	6%
Нагрузка	15%	6%	17%	7%	17%	5%	16%	8%	20%	3%	15%	7%
<i>p-t-test</i>	>0.5		>0.4		>0.5		>0.5		0.02		0.1	

трольной группы. В то же время регистрировалось поле 22 (классы 1, 5, 6), и поле 37 (класс 3), а также поля 39, 40 (все классы ЭЭГ-микросостояний). При слухоречевой нагрузке выделялось поле 37 (1 и 3 классы), 39 (классы 4, 5, 6) и 41 (6 класс).

ЭЭГ-микросостояний в сочетании с системой локализации коркового источника активности позволило значительно расширить возможности рутинного ЭЭГ-метода и повысить точность его результатов, особенно в условиях применения многоканальной ЭЭГ-системы высокой плотности записи. Использование технологии ЭЭГ как базовой, позволило зарегистрировать процессы динамического изменения активности мозговых нейросетей, что в настоящее время недоступно для методов, построенных на технологии функциональной МРТ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование изменений биоэлектрической активности головного мозга, посредством использования систем выделения

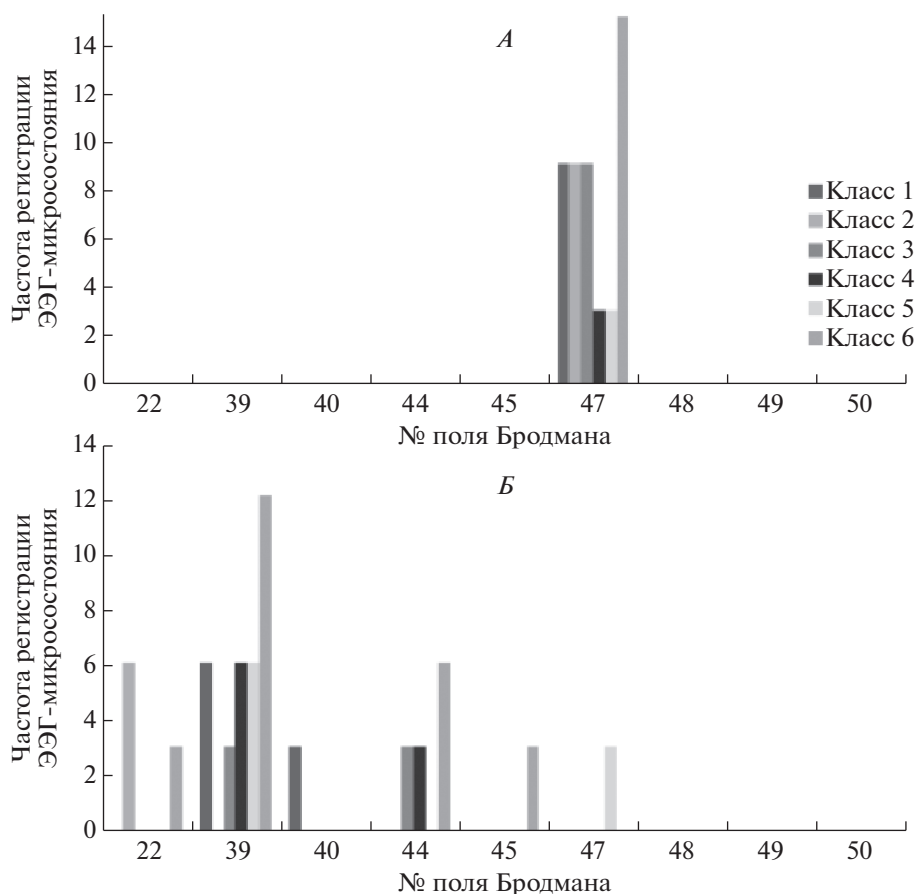


Рис. 1. Частота регистрации поля Бродмана (по данным *eLORETA*) у участников контрольной группы в состоянии пассивного расслабленного бодрствования (А) и при слухоречевой нагрузке (Б). $0.01 < p < 0.05$ (χ^2 -test).

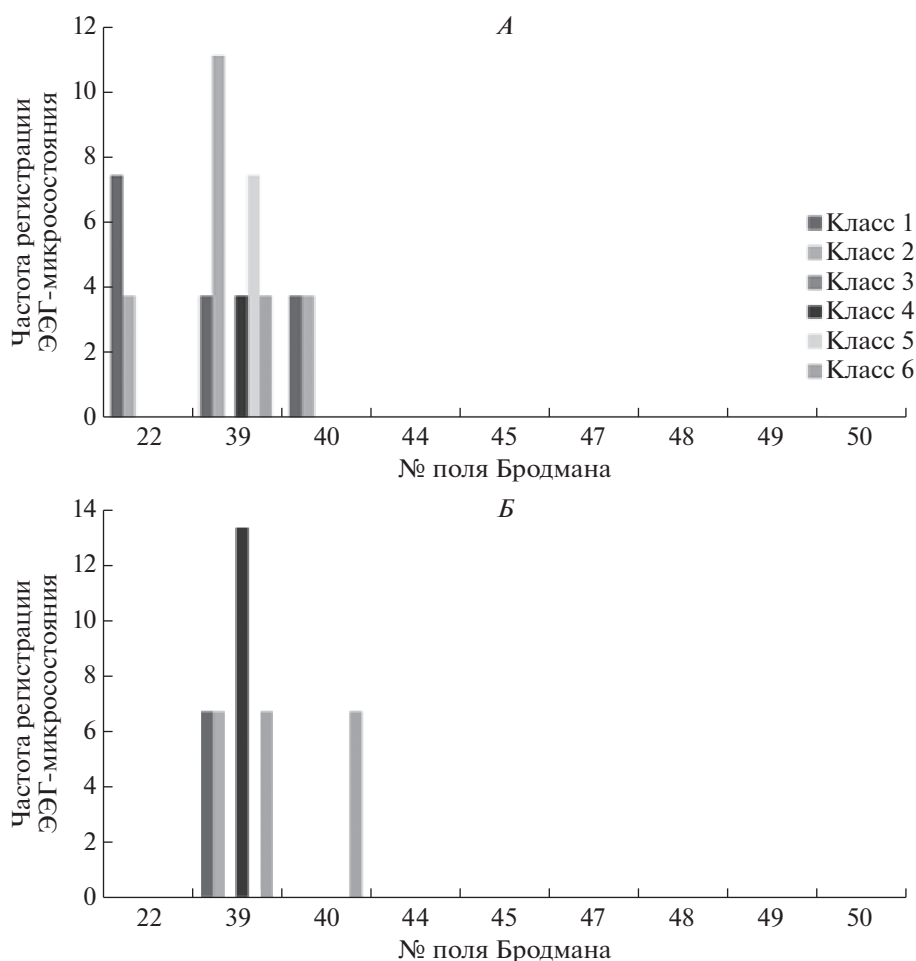


Рис. 2. Частота регистрации поля Бродмана (по данным *eLORETA*) у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией в состоянии пассивного расслабленного бодрствования (*А*) и при слухоречевой нагрузке (*Б*). $p < 0.05$ (χ^2 -test).

Сравнительный анализ изменений характеристик ЭЭГ-микросостояний также подтвердил наличие функциональных изменений биоэлектрической активности, в основе которых лежали не структурные изменения невральные образований, а изменения организации последовательностей активностей отдельных нейронных групп, формирующих структурное основание функционального коннекта. Так отсутствие достоверных изменений величин процента покрытия ЭЭГ-микросостояний у здоровых и лиц, переболевших SARS-CoV-2, демонстрировало сохранность объемов невральных структур, вовлеченных в функциональную реализацию, но время существования и частота встречаемости отдельных классов ЭЭГ-микросостояний имели достоверные различия.

Нейрофизиологическое обследование показало себя как максимально чувствительный метод исследования динамических процессов мозговой активности, при этом даже на уровне ру-

тинного ЭЭГ обнаружили определенные изменения характеристик биоэлектрической активности головного мозга в сравнении со здоровыми людьми, имеющих сходные физические и психоэмоциональные нагрузки, которые характеризовались диффузными и неспецифическими изменениями биоэлектрической активности мозговых структур в виде преобладания быстрых форм и нарушениями нормального пространственного распределения ритмов, что, по мнению ряда авторов, отражало рассогласование совместной работы отдельных нейронных сетей [14].

Дальнейшее расширение объема исследования с включением метода анализа ЭЭГ-микросостояний и методики определения источника биоэлектрической активности в случае SARS-CoV-2, обнаружило изменения, которые возможно трактовать как функциональную перестройку отдельных нейрональных сетей, без выраженного структурного повреждения таковых, что оценивалось по отсутствию изменений показателей

процента покрытия каждого класса ЭЭГ-микросостояний, но в сочетании с увеличением времени жизни каждого ЭЭГ-микросостояния, и уменьшением частоты их регистрации в ограниченный период времени. Особый интерес вызвала практически полная регрессия variability показателя частоты регистрации ЭЭГ-микросостояний у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, определяемого во всех выделенных классах. Этот феномен был нами расценен как грубые проявления низких компенсаторных возможностей у таких людей, вызванные перенесенным заболеванием.

Однако наиболее полную характеристику биоэлектрических изменений у лиц, перенесших SARS-CoV-2, удалось продемонстрировать при решении обратной задачи ЭЭГ, позволившей установить нарушение последовательностей регистрации ритмической активности μ -диапазона частот над корковыми структурами мозга в их ассоциации с атласом полей К. Бродмана.

Выделение ритмической активности μ -диапазона, обнаруженное в нашем исследовании, подтверждает идеи, представленные в работе [23] о корковой природе ритмических феноменов, связанных с активностью отдельных корковых макросетей, большое количество нейронов которых формирует ритмическую активность μ -диапазона. Можно предположить наличие индивидуальных ритмов, характерных для отдельных корковых представительств корковых анализаторов, в том числе для слухоречевого, в границах μ -диапазона частот. К сожалению, такое исследование выходит за рамки представленного дизайна исследования и требует отдельной научной работы.

Решение обратной задачи ЭЭГ позволило обнаружить нарушение реализации речевой функции, как нарушение системы восприятия (системы вентрального информационного потока), так и связи между полями центра Вернике и центра Брока (системы дорсального информационного потока), приводящим к развитию коммуникативных дисфункций, вызывающих характерную клиническую симптоматику, обусловленную нарушением восприятия новой информации и затруднений в реализации решения. Вероятно, это связано с описанными ранее в экспериментальных работах [24] эффектах воздействия инфекционного агента SARS-CoV-2 на нейрональные структуры, в том числе и опосредованно через иммунопатохимические процессы.

Однако в ходе проведения исследования было установлено, что регистрируемая ритмическая ЭЭГ-активность, формирующая показатели активности общего ЭЭГ-потенциала, в условиях изучения физиологических процессов, не была связана с процессами возбуждения нейронов, а

характеризовала с состояниями, предшествующими возбуждению [20].

Это не позволило использовать метод фМРТ, в качестве подтверждения полученных результатов, по изменению характеристик *BOLD* сигнала, что также подтверждается литературными данными [21, 24, 25], указывающих на трудности получения независимого подтверждения ЭЭГ-данных.

Проведенное исследование позволило прийти к следующим выводам:

1. У лиц, перенесших формы новой коронавирусной инфекции, вернувшихся после реконвалесценции к трудовой деятельности, сохраняются не только субъективные симптомы, формирующие “постковидный” синдром в рамках общих астенических проявлений, не имеющих четких клинических критериев диагностики, но и имеются объективные изменения биоэлектрической активности головного мозга.

Эти изменения связаны не только с развитием психологического дистресса, вызванного SARS-CoV-2 как новой инфекцией с весьма серьезным прогнозом, но и с пока еще не изученными механизмами развития функционального повреждения последовательностей активации различных невральных сетей, участвующих в реализации высших нервных функций, возможно из-за особенностей воздействия вируса SARS-CoV-2 или продуктов иммунного ответа на нервную ткань.

2. Восстановление общих характеристик ЭЭГ у переболевших SARS-CoV-2 наблюдается в течение длительного периода времени (не менее полугода), вероятно, представляет собой основу общих мозговых дисфункций, объединяемых общим термином постковидного синдрома. В этих условиях для объективизации наблюдаемой картины необходимо проведение дальнейших мультимодальных нейрофизиологических обследований таких пациентов, направленных на объективное выявление субклинических симптомов когнитивных нарушений для создания оптимальной и полноценной программы их реабилитации.

3. Анализ изменений характеристик спектрального поля поверхности головы в исследованных классах ЭЭГ-микросостояний показал, что основой формирования отдельного класса является фиксированная во времени продукция ритмических феноменов ЭЭГ в невральных сетях отдельного поля Бродмана, однако этот факт исключает использование методики фМРТ для подтверждения результатов ЭЭГ-исследования, поскольку данные изменения регистрируемого сигнала связаны с периодом подготовки и “ожидания” невральных структур, представляющими процессы отличные от периода активности нервной ткани, в то время как фМРТ регистрирует процессы, связанные с метаболическими измене-

ниями в функционально активных корковых областях.

4. Результаты решения обратной задачи ЭЭГ, показали, что у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, регистрируются изменения реализации речевой функции, в виде дезорганизации последовательности включения основных речевых центров, особенно в состоянии пассивного расслабленного бодрствования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показывает, что у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, длительное время (до 6 мес.) сохраняются когнитивные нарушения, затрудняющие процессы восстановления из профессиональных навыков.

Эти нарушения трудно дифференцировать только на основании клинических или нейровизуализационных методик, поскольку в их основе лежит не структурная перестройка нервной ткани в ответ на прямое воздействие инфекционного фактора, а функциональные изменения последовательностей возбуждения, торможения и функционального “ожидания” невральные сети головного мозга.

Для регистрации и верификации этих процессов необходима разработка методов эффективного нейрофизиологического анализа, позволяющих проводить диагностику и локализацию процессов, обладающих быстрой динамикой и получать информацию о характере и структуре функциональных, в том числе и когнитивных нарушений.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях и одобрены локальным этическим комитетом Федерального центра мозга и нейротехнологий ФМБА России (Москва).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Исследования эксперимента проводились сотрудниками ФГБУ “ФЦМН” ФМБА России (Москва) в рамках научной работы учреждения без привлечения сторонних средств.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Escaffre O., Borisevich V., Rockx B.* Pathogenesis of Hendra and Nipah virus infection in humans // *J. Infect. Dev. Ctries.* 2013. V. 7. № 4. P. 308.
2. *Wang G.F., Li W., Li K.* Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection // *Curr. Opin. Neurol.* 2010. V. 23. № 3. P. 305.
3. *Roy D., Ghosh R., Dubey S. et al.* Can Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic // *J. Neurol. Sci.* 2021. V. 48. № 1. P. 9.
4. *Song E., Zhang C., Israelow B. et al.* Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain // *J. Exp. Med.* 2021. V. 218. № 3. P. e20202135.
5. *Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int. J. Infect Dis.* 2020. V. 94. P. 55.
6. *Ye M., Ren Y., Lv T.* Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19 // *Brain Behav. Immun.* 2020. V. 88. P. 945.
7. *Duong L., Xu P., Liu A.* Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020 // *Brain Behav. Immun.* 2020. V. 87. P. 33.
8. *Helms J., Kremer S., Merdji H. et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. № 23. P. 22680.
9. *Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T. et al.* Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2 // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 383. № 6. P. 590.
10. *Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S. et al.* Neuropathological Features of Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 383. № 10. P. 989.
11. *Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S.* Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms // *Brain Behav. Immun.* 2020. V. 87. P. 34.
12. *Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al.* Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiatry.* 2020. V. 7. № 7. P. 611.
13. *Kubota T., Gajera P.K., Kuroda N.* Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19 // *Epilepsy Behav.* 2021. V. 115. P. 107682.
14. *Petrescu A.M., Taussig D., Boullieret V.* Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: A systematic retrospective study // *Neurophysiol. Clin.* 2020. V. 50. № 3. P. 155.
15. *Lehmann D., Strik W.K., Henggeler B. et al.* Brain electric microstates and momentary conscious mind states as building blocks of spontaneous thinking: I. Visual imagery and abstract thoughts // *Int. J. Psychophysiol.* 1998. V. 29. № 1. P. 1.
16. *Michel C.M., Koenig T.* EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review // *Neuroimage.* 2018. V. 180. Pt B. P. 577.
17. *Van De Ville D., Britz J., Michel C.M.* EEG microstate sequences in healthy humans at rest reveal scale-free

- dynamics // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2010. V. 107. № 42. P. 18179.
18. *Pinto T.C.C., Machado L., Bulgacov T.M. et al.* Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? // *Int. Psychogeriatr.* 2019. V. 31. № 4. P. 491.
 19. *Mishkin M., Ungerleider L.G.* Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-occipital cortex in monkeys // *Behav. Brain Res.* 1982. V. 6. № 1. P. 57.
 20. *Pascual-Marqui R.D., Michel C.M., Lehmann D.* Segmentation of brain electrical activity into microstates: model estimation and validation // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1995. V. 42. № 7. P. 658.
 21. *Vitali P., Di Perri C., Vaudano A.E. et al.* Integration of multimodal neuroimaging methods: a rationale for clinical applications of simultaneous EEG-fMRI // *Funct. Neurol.* 2015. V. 30. № 1. P. 9.
 22. *Sarter M., Fritschy J.M.* Reporting statistical methods and statistical results in EJM // *Eur. J. Neurosci.* 2008. V. 28. № 12. P. 2363.
 23. *Lopes da Silva F.* Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1991. V. 79. № 2. P. 81.
 24. *Scrivener C.L.* When Is Simultaneous Recording Necessary? A Guide for Researchers Considering Combined EEG-fMRI // *Front. Neurosci.* 2021. V. 29. № 15. P. 636424.
 25. *Schaal N.* The fundamental neural mechanisms of electroencephalography // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998. V. 106. № 2. P. 101.

EEG-Microstates Analysis and the EEG Inverse Problem Solution as a Tool for Diagnosing Cognitive Dysfunctions in Individuals Who Have Had a Mild Form of COVID-19

S. A. Gulyaev*

Federal State Budgetary Institution Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

**E-mail: s.gulyaev73@gmail.com*

Many aspects of the COVID-19 clinical manifestations are not well understood. The aim of this work was to find the causes of the development of cognitive dysfunctions in individuals who had a mild form of SARS-CoV-2 using high-density EEG technology and solving an inverse neurophysiological problem. A dynamic study was conducted of 38 people who had COVID-19 and returned to work. Neurophysiological studies were carried out using the EGI-GES-300 system (128 channels). The descriptive characteristics of electroencephalograms were built on the method of studying the spectral density of the EEG-signal on the surface of the scalp, and the dynamic characteristics of the signal were studied by fixing EEG-microstates. In the study, a relatively new diagnostic technique for studying cognitive impairments based on the analysis of EEG-microstates was implemented, which made it possible to identify signs of functional restructuring of the neuronal macronetworks of the brain and trace the characteristic adaptation of a person during the period of convalescence. The results obtained made it possible to detect a violation of the implementation of the speech function, as a violation of the perception system (ventral information flow system), as well as the connection between the fields of Wernicke's center and Broca's center (dorsal information flow system), leading to the development of communicative dysfunctions that cause characteristic clinical symptoms due to impaired perception of new information and difficulties in implementing the solution. Thus, the survey showed that SARS-CoV-2 causes objective changes in the functional activity of the brain, which are manifested by the syndrome of cognitive dysfunction and require the development of more sensitive clinical tests than currently used.

Keywords: new coronavirus infection, electroencephalography, EEG-microstates, recovery, brain activity.