

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЧЕВОЙ ФУНКЦИИ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ЛЕГКУЮ ФОРМУ COVID-19

С. А. Гуляев ✉, Ю. А. Воронкова, Т. А. Абрамова, Е. А. Ковражкина

Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Одной из наиболее важных проблем современной нейрофизиологии является установление связи между данными объективных исследований и мыслительным процессом. Целью исследования был объективный анализ причин развития когнитивных дисфункций у лиц, перенесших легкую форму новой коронавирусной инфекции, с помощью технологии решения обратной ЭЭГ-задачи. Проведено обследование 38 человек, перенесших COVID-19 и вернувшихся к выполнению профессиональных обязанностей. Контрольную группу составили 33 здоровых человека. ЭЭГ регистрировали с помощью 128-канальной системы с усредненным референтом. Полученные данные сегментировали с выделением отдельных ЭЭГ-микросостояний и преобразовывали с помощью алгоритма решения обратной задачи ЭЭГ, реализованном в пакете прикладных программ sLORETA. У лиц, не болевших COVID-19, в состоянии пассивного расслабленного бодрствования во всех классах ЭЭГ-микросостояний присутствует компонент ритмической активности 47-го поля Бродмана, ответственного за восприятие и реализацию музыки ($0,01 < p < 0,05$; χ^2 -test). Слухоречевая нагрузка характеризовалась появлением ритмической активности над полями 22, 23, 37, 39, 40, 44, 45 и 47. У переболевших новой коронавирусной инфекцией в состоянии пассивного расслабленного бодрствования ритмическая активность была зарегистрирована над полями 22, 37, 39, 40. При слухоречевой нагрузке ритмическая активность выделялась над полями 37, 39 и 41 ($p < 0,05$; χ^2 -test). Таким образом, у лиц, перенесших COVID-19, выявлены изменения реализации речевой функции в виде дезорганизации последовательности включения основных речевых центров.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, ЭЭГ, решение обратной задачи

Вклад авторов: С. А. Гуляев — анализ данных, написание текста, оформление; Ю. А. Воронкова, Т. А. Абрамова — получение данных; Е. А. Ковражкина — оформление.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФЦМН ФМБА России (протокол № 148-1 от 15 июня 2021 г.). Все лица приняли участие в эксперименте на добровольных началах, без дополнительного поощрения. Исследования эксперимента проводили сотрудники ФГБУ ФЦМН ФМБА России в рамках научной работы учреждения без привлечения сторонних средств.

✉ **Для корреспонденции:** Сергей Александрович Гуляев
ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, г. Москва, 117997, Россия; sergruss@yandex.ru

Статья получена: 24.03.2022 **Статья принята к печати:** 04.05.2022 **Опубликована онлайн:** 25.05.2022

DOI: 10.47183/mes.2022.016

NEUROPHYSIOLOGICAL ASSESSMENT OF SPEECH FUNCTION IN INDIVIDUALS HAVING A HISTORY OF MILD COVID-19

Gulyaev SA ✉, Voronkova YuA, Abramova TA, Kovrazhkina EA

Federal Center for Brain and Neurotechnologies of Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Establishing a link between the objective research data and the thought process is one of the major issues of modern neurophysiology. The study was aimed to find an opportunity to perform objective analysis of the causes of cognitive impairment in individuals having a history of mild novel coronavirus infection by solving the inverse EEG problem. A total of 38 COVID-19 survivors were assessed, who had returned to work. The control group included 33 healthy individuals. EEG was recorded using a 128-channel system with an average reference. The data obtained were subjected to the EEG microstate segmentation and converted using the algorithm for solving the inverse EEG problem implemented in the sLORETA software package. In individuals with no history of COVID-19 being in a state of relaxed wakefulness, the component of rhythmic activity within Brodmann area 47, responsible for perception and realization of music, was found in all classes of EEG microstates ($0.01 < p < 0.05$; χ^2 -test). Auditory-speech load was characterized by rhythmic activity within areas 22, 23, 37, 39, 40, 44, 45, and 47. In individuals having a history of novel coronavirus infection being in a state of relaxed wakefulness, rhythmic activity within areas 22, 37, 39, 40 was detected. Under auditory-speech load, there was rhythmic activity within areas 37, 39, and 41 ($p < 0.05$; χ^2 -test). Thus, alterations in realization of speech function in the form of the disordered sequence of switching on the main language centers were revealed in COVID-19 survivors.

Keywords: novel coronavirus infection, EEG, inverse problem solution

Author contribution: Gulyaev SA — data analysis, manuscript writing, editing; Voronkova YuA, Abramova TA — data acquisition; Kovrazhkina EA — editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Federal Center for Brain and Neurotechnologies of FMBA (protocol № 148-1 dated June 15, 2021). All the subjects took part in the experiment on a voluntary basis with no extra benefit. The experiment was studied by employees of the Federal Center for Brain and Neurotechnologies of FMBA within the limits of scientific work conducted by the institution with no third party funding.

✉ **Correspondence should be addressed:** Sergey A. Gulyaev
Ostrovitianova, 1, str. 10, Moscow, 117997, Russia; sergruss@yandex.ru

Received: 24.03.2022 **Accepted:** 04.05.2022 **Published online:** 25.05.2022

DOI: 10.47183/mes.2022.016

Установление связи между данными объективных исследований и мыслительным процессом — одна из наиболее важных проблем современной нейрофизиологии. В настоящее время активность невралных структур головного мозга изучают с помощью методов функциональной визуализации, таких как функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) и позитронноэмиссионная томография (ПЭТ), а также нейрофизиологических методик, в

основе которых лежат электроэнцефалографическое/магнитоэнцефалографическое (ЭЭГ/МЭГ) исследования в различных модальностях (непрерывной или дискретной ЭЭГ-записи). Все эти методы имеют недостатки, приводящие к трудностям интерпретации получаемых данных. Так, методы функциональной визуализации фиксируют общие изменения процессов нейрональной активности за довольно продолжительный промежуток

времени. Непрерывная ЭЭГ/МЭГ-запись несмотря на практически прямую временную связь с мозговой активностью настолько суммарна и многообразна, что не может дать точного ответа на вопрос о том, какие невральные структуры ответственны за ее формирование. Что касается дискретной записи, активно используемой в технологии исследования реакций невральных структур на внешний раздражитель (метод вызванных потенциалов, или ВП), то эта методика дает информацию о непосредственной реакции нервной ткани на выбранный раздражитель, что не позволяет исследовать мозговую функцию в целом даже при использовании технологии регистрации длинноталентных ВП, результат которых также сводится к определению узнавания конкретного стимула [1].

Таким образом, для исследования когнитивных процессов необходим метод выделения разных вариантов непрерывной активности, который в настоящее время может быть реализован с помощью алгоритмов кластерного анализа [2] с последующим преобразованием полученных результатов посредством решения обратной задачи ЭЭГ [3–5].

Данные исследования особенно интересны у лиц, страдающих от заболеваний, вызывающих легкую степень когнитивного дефицита, трудно диагностируемую с помощью обычных клинических методов. Как пример частного случая развития данной патологии интересен постковидный синдром, наблюдаемый у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) даже в относительно легкой форме.

Согласно складывающимся представлениям, влияние COVID-19 на центральную нервную систему (ЦНС) не вызывает сомнений: как и другие коронавирусы, он 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 происходит [6, 7]. В то же время описания неврологических проявлений при COVID-19 свидетельствуют, что чаще всего при новой коронавирусной инфекции имеются общемозговые симптомы, такие как головная боль и головокружение (13,1–16,8% случаев), а также аносмия и гипогевзия/агевзия — до 83% наблюдений [8]. Цереброваскулярные события регистрируются с частотой 2–17%, судороги — в 1% случаев (что не превышает их частоту в популяции). Это позволило предположить, что их вторичный генез обусловлен гипоксическими и электролитными нарушениями, а также воздействием продуктов иммунного ответа. В работе на грызунах и клеточных культурах нервных клеток человека продемонстрированы инвазия вирусной РНК в клетки и последующая массовая гибель нейронов [9]. Но клинические отчеты о прямом поражении вещества мозга в виде менингоэнцефалита единичны [10–12]. Тем не менее аутопсия погибших от COVID-19 [13–16] выявила транскрипты вирусной РНК в ткани черепно-мозговых нервов в 40% случаев, а также вирусные белки в эндотелиальных клетках обонятельной луковицы. Основные неврологические проявления COVID-19 представлены общемозговой неврологической симптоматикой и (или) поражением отдельных черепно-мозговых нервов; структурные изменения мозговой ткани даже при их наличии требуют исключения иных причин.

Не вполне понятным остается генез нейропсихологических нарушений, наблюдаемых при COVID-19 инфекции примерно у 25% больных. По

некоторым данным, в большинстве случаев имеют место расстройства тревожно-фобического (8,5–28,8%) и депрессивного (9,5–16,5%) спектра, однако при тяжелом течении COVID-19 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 развитием разнообразных осложнений в будущем [17].

В этих обстоятельствах определенный интерес представляют диагностические методы, способные объективизировать клинические проявления, однако метаанализ, охватывающий ЭЭГ-исследования 308 пациентов с COVID-19, в подавляющем большинстве случаев показал выявление неспецифических изменений, пароксизмальная активность была выявлена в 20,3% случаев, а подтвержденные электроэнцефалографически судороги и эпилептический статус — в 2,05% наблюдений [18]. Примерно к тем же выводам пришли другие авторы, объяснившие появление специфических изменений ЭЭГ тяжестью состояния, общей ишемией — гипоксией и развитием, в связи с вышеперечисленным, вторичной неврологической патологии [19].

Такие результаты вполне ожидаемы, так как воздействие COVID-19, несмотря на наличие прямых путей проникновения в нервную ткань, характеризуют диффузные процессы без фокальной деструкции нервных клеток, что сопровождается общими изменениями биоэлектрической активности мозга, соответствующим различным нейропсихологическим синдромам. Поэтому объективизация подобных «общемозговых» изменений требует применения несколько иных методологических подходов.

Цель настоящей работы — поиск возможности объективного анализа причин развития когнитивных дисфункций у лиц, перенесших легкую форму COVID-19 с помощью технологии ЭЭГ-исследования и решения обратной нейрофизиологической задачи.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Основная группа исследования

Исследовали 38 человек, перенесших COVID-19, вернувшихся к выполнению профессиональных обязанностей. Критерии включения пациентов в исследование: все обследованные были праворукими; отсутствие в анамнезе тяжелых черепно-мозговых травм или психических заболеваний; возраст обследованных составлял $38,6 \pm 2$ лет. Критерии исключения: курение; употребление фармакологически активных веществ, вследствие хронических заболеваний.

Все участники были работающими, имеющими соответствующее специальное образование. На момент исследования работали 35 человек (92%). Большинство добровольцев проживали в семье — 37 (97%). Ограничения трудоспособности у участников исследования не было. Большинство испытуемых были правшами — 35 (92%) человек.

Нейропсихологическое тестирование проводили с помощью Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, или MoCA), выбор которой был обусловлен наибольшим объемом охвата разных когнитивных функций и ее большей чувствительностью по сравнению с другими шкалами для выявления легких и умеренных когнитивных нарушений [20]. Однако

Таблица 1. Сравнительная характеристика времени жизни ЭЭГ-микросостояний 1–6 классов у участников контрольной группы

	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
p (t -test)	< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001	

Примечание: ср. — среднее значение; откл. — среднеквадратичное отклонение.

результаты тестирования определили средний балл — 26 (разброс — 3, минимум — 25, максимум — 28), что подтверждало отсутствие когнитивных расстройств.

Проведенное МРТ-исследование с использованием протоколов T1- и 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 COVID-19.

Контрольная группа сравнения

Включала 33 практически здоровых человека, добровольно согласившихся на участие в эксперименте. Их возрастной диапазон составил 19–60 лет; средний возраст — $32,37 \pm 9,44$ лет, образование добровольцев тоже было эквивалентным образованию участников основной группы.

Общая характеристика методов

Запись ЭЭГ проводили в затемненной комнате с относительной звукоизоляцией в состоянии расслабленного бодрствования с закрытыми глазами с помощью 128-канальной системы Hydrocel-128 (Magstim; США) с усредненным референтом, объединенной с биоусилителем «EGI-GES-300» (Magstim; США). Полученный сигнал преобразовывался в цифровую форму посредством дискретизации с частотой — 500 Гц, что позволяло исключать искажение сигнала на частотах 1–250 Гц. Полоса пропускания сигнала составляла 0,5–70 Гц с включением режекторного сетевого фильтра 50 Гц, что позволяло учитывать основные диапазоны интереса. В течение первой минуты после подключения добровольца к прибору запись не производили — для исключения

двигательной артефактной активности, связанной с дезадаптацией испытуемого.

Общее сопротивление электродов нейроинтерфейса — импеданс — контролировали в пределах значений 10 кОм и постоянно проверяли в ходе всего исследования согласно рекомендациям фирмы-производителя.

Пул нагрузочных проб включал исследование ЭЭГ в состоянии пассивного расслабленного бодрствования с закрытыми глазами, рассматриваемого как состояние биоэлектрической активности покоя, и исследование в условиях слухоречевой нагрузки в виде прослушивания короткого рассказа на родном языке. Это позволяло получить условия измененной среды, определяемые активацией только одной когнитивной функции с относительно известной архитектурой коркового анализатора, согласно положениям современных двухпоточных моделей [21].

В дальнейшем проводили последовательную обработку и анализ полученных результатов. Для минимизации артефактных сигналов выключали сторонние электрические приборы, создающие паразитные электромагнитные поля, контролировали импеданс интерфейса, регулировали температуру в помещении, минимизировали паразитные движения мышц. 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. В дальнейшем проводили сегментацию ЭЭГ-сигнала с выделением отдельных ЭЭГ-микросостояний методом кластеризации K-средних или методом адгезии-распыления с выделением шести классов отдельных микросостояний, учитывая вариабельность 5-го и 6-го классов [22–24]. Заключительный этап исследования

Таблица 2. Сравнительная характеристика времени жизни ЭЭГ-микросостояний 1–6 классов у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией

	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
p (t -test)	> 0,5		0,4		> 0,5		> 0,5		0,02		> 0,1	

Примечание: ср. — среднее значение; откл. — среднеквадратичное отклонение.

Таблица 3. Сравнительная характеристика частоты регистрации ЭЭГ-микросостояний 1–6 классов у участников контрольной группы

	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
p (t -test)	< 0,01		< 0,001		0,01		0,01		0,01		0,02	

Примечание: ср. — среднее значение; откл. — среднеквадратичное отклонение.

Таблица 4. Сравнительная характеристика частоты регистрации ЭЭГ-микросостояний 1–6 классов у лиц, переболевших COVID-19

	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
p (t -test)	> 0,5		0,4		> 0,5		> 0,5		0,4		0,2	

Примечание: ср. — среднее значение; откл. — среднеквадратичное отклонение.

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 [25, 26].

Полученные результаты представляли информацию о состоянии биоэлектрической активности мозга как в состоянии покоя, так и в состоянии нагрузки. ЭЭГ — микросостояния оценивались по шести отдельным классам с учетом следующих характеристик: 1) времени регистрации микросостояния (duration) в секундах; 2) частоты возникновения в 1 с (occurrence); 3) объема вклада ЭЭГ-микросостояния в общую структуру энергии скальпового поля (coverage). Для каждого случая последовательности классов ЭЭГ-микросостояний, для каждого из классов определяли ведущее корковое поле, согласно атласу К. Бродмана.

Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ результатов проводили с помощью статистического пакета GNU-PSPP под управлением GNU ОС Linux Mate 10.10 (Canonical Ltd.; Великобритания). Статистический анализ включал следующие этапы: проверку данных на достоверность и соответствие полученных результатов с помощью метода Кронбаха ($0,05 < \alpha < 0,5$), после которой использовали метод факторного анализа для выделения ведущих факторов для дальнейшего анализа. Результаты сравнивали с помощью методов t -сравнения для определения достоверности изменений в одной группе наблюдения в зависимости от воздействия выбранного фактора и метода однофакторного дисперсионного анализа

ANOVA для установления влияния отдельных факторов на различные группы сравнения. Использовали также 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 использовали рекомендации, опубликованные ранее [27].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная характеристика ЭЭГ-микросостояний, регистрируемых во время реализации речевой функции

Сравнение характеристик ЭЭГ-микросостояний во время проведения функциональной нагрузки с помощью парного t -теста показало, 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 таковых в состоянии пассивного расслабленного бодрствования. В то же время у лиц, переболевших COVID-19, подобных различий между характеристиками биоэлектрической активности в состоянии пассивного расслабленного бодрствования и при слухоречевой нагрузке, не наблюдалось. В подавляющем количестве сравнений различия носили недостоверный характер (с величиной $p > 0,3$). Только при исследовании показателя покрытия, были зарегистрированы статистически значимые ($p = 0,02$) различия в 5 классе ЭЭГ-микросостояний (табл. 1–6).

Таблица 5. Сравнительная характеристика процента покрытия ЭЭГ-микросостояний 1–6 классов у участников контрольной группы

	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%
p (t -test)	0,8		0,4		0,6		0,9		0,9		0,2	

Примечание: ср. — среднее значение; откл. — среднеквадратичное отклонение.

Таблица 6. Сравнительная характеристика процента покрытия ЭЭГ-микросостояний 1–6 классов у лиц, переболевших COVID-19

	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%
p (t -test)	> 0,5		> 0,4		> 0,5		> 0,5		0,02		0,1	

Примечание: ср. — среднее значение; откл. — среднеквадратичное отклонение.

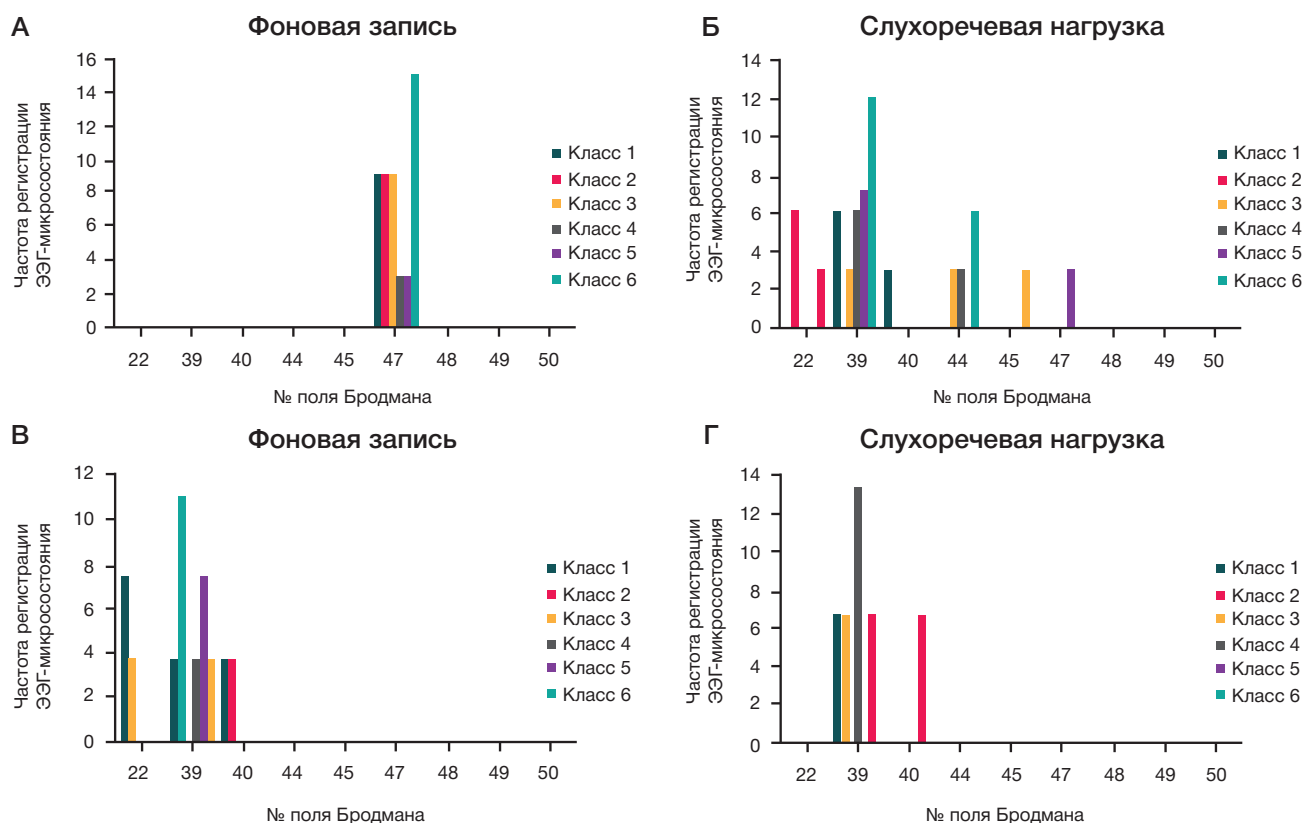


Рис. Частота регистрации ритмической активности в соответствии с номером поля Бродмана у участников контрольной группы (А, Б) и лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией (В, Г) в состоянии пассивного расслабленного бодрствования и при слухоречевой нагрузке; $p < 0,05$ (χ^2 -test)

Анализ источника активности микросостояний посредством решения обратной задачи ЭЭГ

Исследование источников формирования отдельных ЭЭГ-микросостояний было проведено с помощью алгоритма решения обратной задачи ЭЭГ. Однако его основу составляет выявление величины мощности скальпового потенциала, поэтому он определяет не область функционального возбуждения, а области, пребывающие в состоянии продуцирования ритмической активности, что вынуждает использовать общий термин «активность», который отражает область интереса используемого алгоритма, но не эквивалентен термину «возбуждение нервной ткани».

Тем не менее последовательный переход от возбуждения нервных центров к продукции ритмической активности позволял судить об активности отдельных нейронных полей, связанных с реализацией исследуемой функции, что помогло 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 (см. рисунок).

Полученные результаты показали, что у участников контрольной группы в состоянии пассивного расслабленного бодрствования ритмическая активность над основными полями Бродмана, формирующими корковое представительство речевого анализатора (39, 40 и 44, 45), не регистрируется, однако во всех классах ЭЭГ-микросостояний присутствует компонент ритмической активности 47-го поля Бродмана, ответственного за восприятие и реализацию музыки. Слухоречевая нагрузка

характеризовалась появлением ритмической активности над полями 22 (класс 2), 23 (класс 6), 37 (классы 3–6), 39, 40 (классы 3–6), 44 (классы 3, 4 и 6), 45 (класс 6) и 47 (класс 5), формирующими центры: восприятия шума, область Вернике, область Брока и центр восприятия музыки, что соответствовало принятым представлениям о реализации речевой функции через дорсальный поток двухпотоковой модели речевого анализатора.

Однако у лиц, переболевших COVID-19, наблюдалось появление иных последовательностей регистрации ритмических паттернов в составе регистрируемых классов ЭЭГ-микросостояний (см. рисунок) и уменьшение общего количества ЭЭГ-микросостояний, участвующих в реализации речевой функции.

Так, в состоянии пассивного расслабленного бодрствования не выявлена ритмическая активность над 47-м полем Бродмана, характерная для участников контрольной группы. В то же время ритмическая активность была зарегистрирована над полем 22 (классы 1, 5, 6), над полем 37 (класс 3), над полями 39, 40 (все классы ЭЭГ-микросостояний). При слухоречевой нагрузке ритмическая активность выявлена над полем 37 (классы 1 и 3) и над полями 39 (классы 4, 5, 6) и 41 (класс 6).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование биоэлектрической активности головного мозга позволило значительно расширить возможности ЭЭГ-метода и повысить точность его результатов, особенно в условиях применения многоканальной ЭЭГ-системы высокой плотности записи.

Сравнительный анализ изменений характеристик ЭЭГ-микросостояний тоже подтвердил наличие функциональных изменений биоэлектрической активности, в основе которых

лежали изменения организации последовательностей активности отдельных нейронных групп. Так, отсутствие достоверных изменений величин процента покрытия ЭЭГ-микросостояний у здоровых и лиц, переболевших COVID-19, демонстрировало сохранность объемов невралных структур, вовлеченных в функциональную реализацию, однако различия времени существования и частоты встречаемости отдельных классов ЭЭГ-микросостояний демонстрировали нарушение функциональных межнейронных связей, что, по мнению ряда авторов, отражало рассогласование совместной работы отдельных нейронных сетей [23, 24].

Особый интерес вызвала практически полная регрессия вариабельности показателя частоты регистрации ЭЭГ-микросостояний у лиц, переболевших COVID-19, 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 COVID-19, удалось продемонстрировать при решении обратной задачи ЭЭГ, позволившей установить нарушение последовательностей регистрации ритмической активности над отдельными корковыми структурами мозга в их ассоциации с атласом полей К. Бродмана.

Согласно полученным результатам, нарушение реализации речевой функции проявлялось нарушением системы вентрального информационного потока и нарушениями связи между полями центра Вернике и центра Брока (системы дорсального информационного потока), приводящими к развитию коммуникативных дисфункций в виде нарушений восприятия новой информации и затруднений в реализации решения.

Вероятно, это связано с описанными ранее в экспериментальных работах эффектами воздействия COVID-19 на нейрональные структуры, в том числе и опосредованно через иммунопатохимические процессы [19].

ВЫВОДЫ

1. У лиц, перенесших формы новой коронавирусной инфекции, вернувшихся после реконвалесценции к трудовой деятельности, имеются объективные изменения биоэлектрической активности головного мозга, связанные с пока еще не изученными механизмами развития функционального повреждения нейронных сетей, участвующих в реализации высших нервных функций.
2. Восстановление общих характеристик ЭЭГ у переболевших новой коронавирусной инфекцией происходит в течение длительного периода времени (не менее полугода), что представляет собой основу дисфункций, объединяемых общим термином постковидного синдрома.
3. Результаты решения обратной задачи ЭЭГ показали, что у лиц, переболевших COVID-19, имеются изменения реализации речевой функции, в виде дезорганизации последовательности включения основных речевых центров. Проведенное исследование показывает, что у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, длительное время (до 6 месяцев) сохраняются когнитивные нарушения, затрудняющие процессы восстановления их профессиональных навыков. Эти нарушения трудно дифференцировать только на основании клинических или нейровизуализационных методик, поэтому для регистрации и верификации этих процессов необходима разработка новых мультимодальных нейрофизиологических обследований.

Литература

1. Qi G, Zhao S, Ceder AA, Guan W, Yan X. Wielding and evaluating the removal composition of common artefacts in EEG signals for driving behaviour analysis. *Accid Anal Prev*. 2021; 159: 106223. DOI: 10.1016/j.aap.2021.106223. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34119819.
2. Dittman Z, Munia TTK, Aviyente S. Graph Theoretic Analysis of Multilayer EEG Connectivity Networks. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2021; 2021: 475–9. DOI: 10.1109/EMBC46164.2021.9629514. PMID: 34891336
3. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Segmentation of brain electrical activity into microstates: model estimation and validation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1995; 42 (7): 658–65. Available from: <https://doi.org/10.1109/10.391164>.
4. Grech R, Cassar T, Muscat J, Camilleri KP, Fabri SG, Zervakis M, et al. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *J Neuroeng Rehabil*. 2008; 5: 25. DOI: 10.1186/1743-0003-5-25. PMID: 18990257; PMCID: PMC2605581.
5. Hecker L, Rupprecht R, Tebartz Van Elst L, Kornmeier J. ConvDip: A Convolutional Neural Network for Better EEG Source Imaging. *Front Neurosci*. 2021; 15: 569918. DOI: 10.3389/fnins.2021.569918. PMID: 34177438; PMCID: PMC8219905.
6. Escaffre O, Borisevich V, Rockx B. Pathogenesis of Hendra and Nipah virus infection in humans. *J Infect Dev Ctries*. 2013; 7 (4): 308–11. Available from: <https://doi.org/10.3855/jdc.3648>.
7. Wang GF, Li W, Li K. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection. *Curr Opin Neurol*. 2010; 23 (3): 305–11. Available from: <https://doi.org/10.1097/wco.0b013e328338f6c9>.
8. Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-León J, Kanti Ray B. Can Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *J Neurol Sci*. 2021; 48 (1): 9–24. Available from: <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.173>
9. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, et al. Neuroinvasion of COVID-19 in human and mouse brain. *J Exp Med*. 2021; 218 (3): e20202135. Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.20202135>
10. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020; 94: 55–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.06>
11. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020; S0889–1591 (20): 30465–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.017>.
12. 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; 87: 33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.024>.
13. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe COVID-19 Infection. *N Engl J Med*. 2020; 382 (23): 2268–70. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.
14. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (6): 590–2. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc201400>.
15. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, Keller K, Ali AS, et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (10): 989–92. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373>.

16. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 34–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>
17. Rogers JP, 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; 7 (7): 611–27. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).
18. Kubota T, Gajera PK, Kuroda N. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19. *Epilepsy Behav.* 2021; 115: 107682. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107682>.
19. Petrescu AM, Taussig D, Bouilleret V Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: A systematic retrospective study. *Neurophysiol Clin.* 2020; 50 (3): 155–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.06.001>.
20. Pinto TCC, Machado L, Bulgacov TM, Rodrigues-Júnior AL, Costa MLG, Ximenes RCC, 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; 31 (4): 491–504. Available from: <https://doi.org/10.1017/S1041610218001370>.
21. Mishkin M, Ungerleider LG. Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys *Behav Brain Res.* 1982; 6 (1): 57–77. Available from: [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(82\)90081-x](https://doi.org/10.1016/0166-4328(82)90081-x).
22. Lehmann D, Strik WK, Henggeler B, Koenig T, Koukkou M. Brain electric microstates and momentary conscious mind states as building blocks of spontaneous thinking: I. Visual imagery and abstract thoughts. *Int J Psychophysiol.* 1998; 29 (1): 1–11. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(97\)00098-6](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(97)00098-6).
23. Michel CM, Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. *Neuroimage.* 2018; 180 (Pt B): 577–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.062>.
24. Van De Ville D, Britz J, Michel CM. EEG microstate sequences in healthy humans at rest reveal scale-free dynamics *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2010; 107 (42): 18179–84; Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1007841107>.
25. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Segmentation of brain electrical activity into microstates: model estimation and validation. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1995; 42 (7): 658–65. Available from: <https://doi.org/10.1109/10.391164>
26. Vitali P, et al. Integration of multimodal neuroimaging methods: a rationale for clinical applications of simultaneous EEG-fMRI *Funct Neurol.* 2015. PMID: 26214023.
27. Sarter M, Fritschy JM. Reporting statistical methods and statistical results in *EJN. Eur J Neurosci.* 2008; 28 (12): 2363–4. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06581.x>.
1. Qi G, Zhao S, Ceder AA, Guan W, Yan X. Wielding and evaluating the removal composition of common artefacts in EEG signals for driving behaviour analysis. *Accid Anal Prev.* 2021; 159: 106223. DOI: 10.1016/j.aap.2021.106223. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34119819.
2. Dittman Z, Munia TTK, Aviyente S. Graph Theoretic Analysis of Multilayer EEG Connectivity Networks. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2021; 2021: 475–9. DOI: 10.1109/EMBC46164.2021.9629514. PMID: 34891336
3. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Segmentation of brain electrical activity into microstates: model estimation and validation. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1995; 42 (7): 658–65. Available from: <https://doi.org/10.1109/10.391164>.
4. Grech R, Cassar T, Muscat J, Camilleri KP, Fabri SG, Zervakis M, et al. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *J Neuroeng Rehabil.* 2008; 5: 25. DOI: 10.1186/1743-0003-5-25. PMID: 18990257; PMCID: PMC2605581.
5. Hecker L, Rupprecht R, Tebartz Van Elst L, Kornmeier J. ConvDip: A Convolutional Neural Network for Better EEG Source Imaging. *Front Neurosci.* 2021; 15: 569918. DOI: 10.3389/fnins.2021.569918. PMID: 34177438; PMCID: PMC8219905.
6. Escaffre O, Borisevich V, Rockx B. Pathogenesis of Hendra and Nipah virus infection in humans. *J Infect Dev Ctries.* 2013; 7 (4): 308–11. Available from: <https://doi.org/10.3855/jidc.3648>.
7. Wang GF, Li W, Li K. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection. *Curr Opin Neurol.* 2010; 23 (3): 305–11. Available from: <https://doi.org/10.1097/wco.0b013e328338f6c9>.
8. Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-León J, Kanti Ray B. Can Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *J Neurol Sci.* 2021; 48 (1): 9–24. Available from: <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.173>
9. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, et al. Neuroinvasion of COVID-19 in human and mouse brain. *J Exp Med.* 2021; 218 (3): e20202135. Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.20202135>
10. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 55–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.06>
11. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020; S0889–1591 (20): 30465–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.017>.
12. 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; 87: 33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.024>.
13. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe COVID-19 Infection. *N Engl J Med.* 2020; 382 (23): 2268–70. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.
14. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (6): 590–2. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>.
15. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, Keller K, Ali AS, et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (10): 989–92. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373>.
16. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 34–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>
17. Rogers JP, 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; 7 (7): 611–27. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).
18. Kubota T, Gajera PK, Kuroda N. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19. *Epilepsy Behav.* 2021; 115: 107682. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107682>.
19. Petrescu AM, Taussig D, Bouilleret V Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: A systematic retrospective study. *Neurophysiol Clin.* 2020; 50 (3): 155–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.06.001>.
20. Pinto TCC, Machado L, Bulgacov TM, Rodrigues-Júnior AL, Costa MLG, Ximenes RCC, 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; 31 (4): 491–504. Available from: <https://doi.org/10.1017/S1041610218001370>.

- org/10.1017/S1041610218001370.
21. Mishkin M, Ungerleider LG. Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys Behav Brain Res. 1982; 6 (1): 57–77. Available from: [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(82\)90081-x](https://doi.org/10.1016/0166-4328(82)90081-x).
 22. Lehmann D, Strik WK, Henggeler B, Koenig T, Koukkou M. Brain electric microstates and momentary conscious mind states as building blocks of spontaneous thinking: I. Visual imagery and abstract thoughts. Int J Psychophysiol. 1998; 29 (1): 1–11. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(97\)00098-6](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(97)00098-6).
 23. Michel CM, Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. Neuroimage. 2018; 180 (Pt B): 577–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.062>.
 24. Van De Ville D, Britz J, Michel CM. EEG microstate sequences in healthy humans at rest reveal scale-free dynamics Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010; 107 (42): 18179–84; Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1007841107>.
 25. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Segmentation of brain electrical activity into microstates: model estimation and validation. IEEE Trans Biomed Eng. 1995; 42 (7): 658–65. Available from: <https://doi.org/10.1109/10.391164>
 26. Vitali P, et al. Integration of multimodal neuroimaging methods: a rationale for clinical applications of simultaneous EEG-fMRI Funct Neurol. 2015. PMID: 26214023.
 27. Sarter M, Fritschy JM. Reporting statistical methods and statistical results in EJN. Eur J Neurosci. 2008; 28 (12): 2363–4. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06581.x>.