

# Динамическое электроэнцефалографическое исследование лиц, перенесших легкую форму COVID-19

С.А. Гуляев

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

**Контакты:** Сергей Александрович Гуляев [s.gulyaev73@gmail.com](mailto:s.gulyaev73@gmail.com)

**Введение.** Термин «постковидный синдром» прочно закрепился в медицинской терминологии, однако многие аспекты его клинических проявлений изучены недостаточно.

**Цель исследования** – установление характера и выраженности изменений биоэлектрической активности головного мозга у перенесших SARS-CoV-2, а также их взаимосвязи со сформировавшимися клиническими неврологическими и нейропсихологическими синдромами в период реконвалесценции.

**Материалы и методы.** Проведено динамическое обследование 38 человек, перенесших COVID-19 и вернувшихся к привычному образу жизни и выполнению профессиональных обязанностей. Нейрофизиологические исследования проводились с помощью системы EGI-GES-300 (128 каналов). Описательная характеристика электроэнцефалограмм базировалась на методе исследования спектральной плотности электроэнцефалографического сигнала на поверхности скальпа, а динамические характеристики сигнала исследовались с помощью фиксации электроэнцефалографических микросостояний посредством метода Д. Леммона и Т. Кенинга.

**Результаты и выводы.** В проведенном исследовании была реализована относительно новая диагностическая методика изучения когнитивных нарушений на основе анализа электроэнцефалографических микросостояний, позволявшая выявить признаки функциональной перестройки нейрональных макросетей головного мозга и проследить характерную адаптацию человека в период реконвалесценции.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, электроэнцефалография, электроэнцефалографические микросостояния, восстановление, мозговая активность

**Для цитирования:** Гуляев С.А. Динамическое электроэнцефалографическое исследование лиц, перенесших легкую форму COVID-19. Русский журнал детской неврологии 2022;17(4):44–53. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-44-53

## Dynamic electroencephalographic study of persons – mild COVID-19 convalescents

S.A. Gulyaev

Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency of Russia; Build. 10, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Sergey Aleksandrovich Gulyaev [s.gulyaev73@gmail.com](mailto:s.gulyaev73@gmail.com)

**Background.** The term “postcovid syndrome” is firmly entrenched in medical terminology, but many aspects of its clinical manifestations are not well understood.

**Aim.** To establish the presence of the nature and severity of changes in the bioelectrical activity of the brain in COVID-19 survivors, as well as their relationship with the formed clinical neurological and neuropsychological syndromes during convalescence.

**Materials and methods.** A dynamic study was conducted of 38 COVID-19 survivors returning 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 electroencephalographic signal on the surface of the scalp, and the dynamic characteristics of the signal were studied by fixing electroencephalographic microstates, using the method of D. Lemmon and T. Kenning.

**Results and conclusions.** In the study, a relatively new diagnostic technique for studying cognitive impairments based on the analysis of electroencephalographic 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.

**Keywords:** new coronavirus infection, electroencephalography, electroencephalographic microstates, recovery, brain activity

**For citation:** Gulyaev S.A. Dynamic electroencephalographic study of persons – mild COVID-19 convalescents. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(4):44–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-44-53

## Введение

Термин «постковидный синдром» прочно закрепился в медицинской терминологии, однако многие аспекты его клинических проявлений изучены недостаточно. Особый интерес представляют 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, однако быстро обезвреживается, в связи с чем клинически значимых поражений мозгового вещества и его оболочек обычно не наблюдается [4, 21]. В то же время описание неврологических проявлений при SARS-CoV-2 [14] свидетельствуют, что чаще всего при данной инфекции имеются общемозговые симптомы, такие как головная боль и головокружение (13,1–16,8 % случаев), а также аносмия и гипогевзия/агевзия (до 83 % наблюдений). Цереброваскулярные события регистрируются с частотой от 2 до 17 %, судороги отмечаются в 1 % случаев (что не превышает их частоту в популяции). Это позволило предположить вторичный генез данных осложнений вследствие гипоксических и электролитных нарушений, а также воздействия продуктов иммунного ответа.

В работе на грызунах и клеточных культурах нервных клеток человека E. Song и соавт. [16] продемонстрировали инвазию вирусной РНК в клетки и последующую массовую гибель нейронов. Однако клинические отчеты о прямом поражении вещества мозга в виде менингоэнцефалита единичны [3, 9, 20]. Клинические проявления энцефалопатии при COVID-19 встречались в 40 % случаев (согласно данным J. Helms и соавт.) [5]. Аутопсия погибших от COVID-19 [10, 12, 15] выявила транскрипты вирусной РНК в ткани черепно-мозговых нервов, а также вирусные белки в эндотелиальных клетках обонятельной луковицы.

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 [18]). Так, J.P. Rogers и соавт. [13] констатировали, что в большинстве случаев имеют место расстройства тревожно-фобического (8,5–28,8 %) и депрессивного (9,5–16,5 %) спектра, однако при тяжелом течении SARS-CoV-2-инфекции их причиной чаще всего является 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 изменений функций ЦНС и особенно корковых структур головного мозга, но, по данным метаанализа 12 электроэнцефалографических (ЭЭГ) исследований, включавших 308 пациентов, у заболевших новой коронавирусной инфекцией в подавляющем большинстве случаев регистрировались неспецифические изменения, пароксизмальная активность наблюдалась в 20,3 % случаев, а подтвержденные электроэнцефалографически судороги и эпилептический статус – в 2,05 % [6].

Примерно к тем же выводам пришли A.M. Petrescu и соавт., объяснившие появление специфических ЭЭГ-изменений тяжестью состояния пациентов, общей ишемией–гипоксией и развитием в связи с вышеперечисленным вторичной неврологической патологии [12].

Следовательно, нейрофизиологические исследования, проводимые ранее, подтвердили отсутствие 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, соответствующими различным нейропсихологическим синдромам. Объективизация подобных «общемозговых» изменений требует применения несколько иных методологических подходов.

Одной из перспективных объективных методик выделения и регистрации обозначенных процессов является анализ квазистабильных процессов изменения — ЭЭГ-микросостояний, предложенный D. Lehmann и соавт. [7]. ЭЭГ-микросостояния определяются как короткие (100 мс) периоды квазистабильности топографических характеристик распределения ритмической ЭЭГ-активности по скальпу, с быстрыми сменами активности без переходных вариантов. Их функциональная интерпретация основана на представлениях Vaughan (1982), Lehmann и соавт. (1987), согласно которым стабильное состояние генерируется скоординированной активностью отдельных нейронных макросетей, выполняющих одну или схожие функции. Продолжительность отдельного микросостояния может отражать сохранность структуры единичной макросети, а смена одного микросостояния на другое — передачу активности между отдельными макросетями.

С.М. Michel и Т. Koenig [8] пришли к выводу, что длительность микросостояния может интерпретироваться как отражение сохранности и стабильности функционирования лежащей в его основе нейронной сборки, а частота регистрации — как активность (активация) 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 [19]. Методика может быть использована для выявления признаков когнитивных дисфункций, развившихся, в частности, после COVID-19.

**Целью** настоящего исследования явилось установление характера и выраженности изменений биоэлектрической активности головного мозга у перенесших SARS-CoV-2, а также их взаимосвязи со сформировавшимися клиническими неврологическими и нейропсихологическими синдромами в период реконвалесценции.

### Материалы и методы

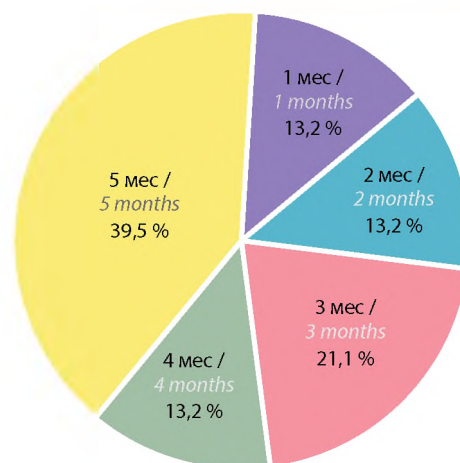
**Общая характеристика участников. Основная группа исследования.** Проведено динамическое обследование 38 человек, перенесших COVID-19 и вернувшихся к привычному образу жизни и выполнению профессиональных обязанностей. Возраст обследованных составлял в среднем 39 лет, минимальный возраст

участников составил 24 года, максимальный — 56 лет. Обследования проводились в срок от 1 до 5 мес после возвращения заболевших к труду (см. рисунок). Все участники были работниками системы здравоохранения, получившими соответствующее специальное образование.

Пациенты были обследованы клинически и нейропсихологически (с помощью шкалы МОСА). Средний балл составил 26,4, максимальное его значение — 28, а минимальное — 25, что характеризовало нормальный нейропсихологический фон у всех участников исследования и отсутствие клинически значимых когнитивных дисфункций.

Проведенная магнитно-резонансная томография с использованием протоколов T1-, T2-изображений, режимов с подавлением сигнала и диффузией выявила изменения только у 2 (5 %) участников. Обнаруженные изменения в 1-м случае были представлены хроническим тромбозом венозных синусов, а во 2-м — 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 имеющие противопоказаний к выполнению своих трудовых обязанностей. Такой выбор был обусловлен исключением возможного развития вторичных повреждений ЦНС, вызванных продолжительной ишемией—гипоксией, тромбоэмболическими осложнениями, а также дистресс-синдромом, обусловленным пребыванием в условиях отделения интенсивной терапии.



Распределение участников основной группы по периодам реконвалесценции  
Distribution of participants in the main group by periods of convalescence

**Контрольная группа сравнения.** Контрольную группу составили 40 добровольцев — практически здоровых лиц; возраст участников исследования варьировал от 19 до 60 лет, средний возраст составил  $32,37 \pm 9,44$  года,

что в целом соответствовало показателям основной группы. Образование добровольцев также соответствовало таковому участников основной группы; на момент исследования работали 35 (87 %) человек. Большинство добровольцев (37 (93 %)) проживали в семье. Ограничения трудоспособности у участников исследования отсутствовали. Большинство испытуемых (38 (95,7 %)) были правшами.

**Общая характеристика методов.** Нейрофизиологические исследования проводились с помощью системы EGI-GES-300 (128 каналов). Описательная характеристика электроэнцефалограмм была построена на методе исследования спектральной плотности ЭЭГ-сигнала на поверхности скальпа, а динамические характеристики сигнала исследовались с помощью фиксации ЭЭГ-микросостояний посредством метода Д. Леммона и Т. Кенинга [8, 11] и с нахождением пиков частот с помощью кластерного анализа по методу распыления—агломерации, позволяющему с большей точностью определить доминирующее топографическое состояние, чем метод к-средних. Все расчеты были проведены с помощью плагина Microstates программного пакета EEGLAB, адаптированного к использованию в математической среде GNU Octave, под управлением операционной системы Linux Mate 10.04.

Использованный в исследовании плагин Microstates позволяет выделить 18 классов ЭЭГ-микросостояний, но, согласно рекомендациям Т. Кoenig [8], мы выбрали 4 микросостояния для каждой группы, имеющие наибольшую репрезентативность, пометив их как класс 1–4 в соответствии с их сходством с ранее представленными данными других исследований. Процедура выделения и анализа ЭЭГ-микросостояний была следующей.

После удаления из нативной ЭЭГ-записи артефактной активности физического и физиологического характера с помощью процедуры анализа независимых компонент сигнала проводили определение основных классов ЭЭГ-микросостояний (от 3 до 6) посредством анализа пиковой активности общей частотной плотности электроэнцефалограммы на поверхности скальпа. Выбирали 4 основных класса с наименьшей вариабельностью и наибольшей репрезентативностью: класс 1 — активность правой лобно-височной области, отвечающей за восприятие новой информации; класс 2 — активность левой лобно-височной области — активация процессов кратковременной (оперативной памяти); класс 3 — лобно-центральный отделы; класс 4 — активность лобных отделов коры головного мозга. Таким образом, из выбранных классов ЭЭГ-микросостояний 2 несимметричных класса (1-й и 2-й) отвечали за восприятие, а остальные 2 — 3-й и 4-й — за переработку информации.

Впоследствии для каждой группы проводилось сравнение 4 выбранных микросостояний с мгновенными картами потенциала кожи головы в электроэнцефалограмме

каждого участника с коррекцией артефактов с использованием процедуры конкурентной подгонки. Для каждого участника были вычислены продолжительность существования (duration) и вклад (contribution) каждого микросостояния в общую карту активности (данный показатель еще называют степенью покрытия — coverage). Считается, что эти величины отражают активность мозговых сборок — микросетей, участвующих в процессе реализации мозговых функций [7, 8].

Показатель частоты регистрации микросостояния в 1 с (occurence) отражал характеристику организации мозговой активности в нейросетях, ответственных за реализацию каждого из микросостояний, косвенно характеризуя их структурную сохранность.

**Анализ и обработка полученных данных.** Для расчетов достоверности полученных результатов использовались программные комплексы со свободно распространяемым исходным кодом в среде операционных систем Linux Mate/GNU, в частности языковая среда GNU Octave и программный пакет обработки статистической информации GNU PSPP.

## Результаты

Факторный анализ полученных данных позволил выделить 3 основные независимые величины (фактора): 1 — временной фактор; 2 — изменения ЭЭГ-активности; 3 — возрастной фактор. Остальные показатели, такие как характер изменений по данным магнитно-резонансной томографии и результаты нейропсихологического тестирования MoCa, не обнаруживали различий с таковыми у здоровых испытуемых, потому не рассматривались в качестве влияющих величин (табл. 1).

**Общие изменения ЭЭГ-характеристик у лиц, перенесших SARS-CoV-2.** В 1-й месяц после перенесенного заболевания в 100 % случаев регистрировались общемозговые неврологические симптомы в виде слабости, утомляемости, нарушения внимания и запоминания, однако проведенное нейропсихологическое обследование (с помощью шкал МОСА и MMSE) не обнаруживало значимых отклонений от нормы.

Тем не менее при анализе результатов рутинного ЭЭГ-исследования было обнаружено, что эти пациенты в 1-й месяц реконвалесценции в 100 % случаев имели изменения общей ЭЭГ-картины в виде нарушений зональных различий и преобладания быстрых форм биоэлектрической активности. В дальнейшем данные изменения регрессировали в течение 4–5 мес (табл. 2).

К 5-му месяцу наблюдались регресс клинических проявлений и нормализация ЭЭГ-паттерна. В то же время медленноволновые паттерны (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.



Таблица 1. Факторный анализ данных: матрица компонент

Table 1. Factor analysis: matrix of components

Показатель Parameter	Фактор Factor		
	1	2	3
Время, прошедшее после коронавирусной инфекции Time since coronavirus infection	0,81	—	—
Субъективная симптоматика Subjective symptoms	0,73	—	—
Быстрая электроэнцефалографическая активность Fast electroencephalographic activity	0,9	—	—
Медленная электроэнцефалографическая активность Slow electroencephalographic activity	—	−0,79	—
Электроэнцефалограмма без значимых нарушений Electroencephalogram without significant changes	−0,86	—	—
Другие ритмы Other rhythms	—	−0,81	−0,3
Возраст Age	—	0,3	−0,88

Полученные сравнения подтвердили наличие неспецифических диффузных изменений активности мозга у лиц, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию, однако несомненный интерес представлял сам механизм возникновения этих нарушений, который мы постарались проанализировать с помощью исследования изменений характеристик ЭЭГ-микросостояний.

Исследование изменений показателей ЭЭГ-микросостояний у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от времени реконвалесценции. Анализ ЭЭГ-микросостояний лиц контрольной группы позволил выделить их характеристики, которые в дальнейшем рассматривались как показатели нормы (табл. 3).

Таблица 2. Динамика клинико-электроэнцефалографических изменений у лиц, переболевших SARS-CoV-2, в зависимости от времени реконвалесценции, %

Table 2. Dynamics of clinical electroencephalographic changes in patients with SARS-CoV-2 infection, depending on the time of convalescence, %

Показатель Parameter	1 мес 1 month	2 мес 2 months	3 мес 3 months	4 мес 4 months	5 мес 5 months
Клинические проявления Clinical manifestations	100	100	88	75	20
Быстрая активность Fast activity	100	50	25	25	7
Медленная активность Slow activity	0	17	0	0	7
Сохранность электроэнцефалографического паттерна Preserved electroencephalographic pattern	25	50	75	75	93
Другие ритмы Other rhythms	25	50	25	0	27

Примечание.  $0,01 < p < 0,05$  (тест независимости  $\chi^2$ )  
Note.  $0.01 < p < 0.05$  ( $\chi^2$  test)

**Таблица 3.** Характеристики электроэнцефалографических микросостояний участников контрольной группы (не болевших новой коронавирусной инфекцией)

**Table 3.** Characteristics of electroencephalographic microstates in controls (who had no coronavirus infection)

Показатель Parameter	Класс 1 Class 1		Класс 2 Class 2		Класс 3 Class 3		Класс 4 Class 4	
	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation
Длительность, с Duration, s	0,03	0,00	0,04	0,00	0,03	0,00	0,03	0,00
Покрывтие, % Coverage, %	29	2	30	2	23	2	18	2
Частота, с Frequency, s	9,77	0,86	9,35	0,71	9,14	0,98	8,22	1,01

При анализе электроэнцефалограмм лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, были получены изменения по всем характеристикам микросостояний (табл. 4–6). В 1-й месяц реконвалесценции – период, характеризовавшийся максимальным уровнем обще-мозговой неврологической симптоматики и снижением работоспособности участников исследования – наиболее выраженные изменения затрагивали практически все определяемые классы ЭЭГ-микросостояний. Время существования микросостояния только во 2-м классе демонстрировало сохранность показателей, сравнимых с аналогичной величиной контрольной группы, при этом время существования 1-го и 4-го классов значительно превышало таковые величины у лиц, не перенесших SARS-CoV-2.

В последующем продолжительность 1-го класса микросостояний быстро возвращалась к нормальным величинам и со 2-го месяца была вполне сравнима с показателями контрольной группы. Такая же динамика определялась и для 4-го класса ЭЭГ-микросостояний, также демонстрировавшего увеличение времени жизни в 1-й месяц реконвалесценции, но в последующем, к 5-му месяцу, практически восстанавливавшего свою временную характеристику.

В то же время динамика объема вклада 1-го класса ЭЭГ-микросостояний в мощность общей энергии поля скальпа в 1-й месяц заболевания значимо не отличалась от аналогичных показателей здоровых лиц ( $0,1 < p < 0,5$ ) (табл. 5), что интерпретировалось как

**Таблица 4.** Динамика изменений продолжительности существования электроэнцефалографических микросостояний (с) у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от времени реконвалесценции

**Table 4.** Dynamics of changes in the duration of electroencephalographic microstates (c) in patients who had a new coronavirus infection, depending on the time of convalescence

Время, мес Time, months	Класс 1 Class 1		Класс 2 Class 2		Класс 3 Class 3		Класс 4 Class 4	
	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation
1	1,25	1,19	0,05	0,01	0,06	0,01	0,11	0,07
2	0,05	0,01	0,04	0,01	0,04	0,00	0,03	0,01
3	0,05	0,01	0,05	0,01	0,06	0,01	0,04	0,00
4	0,05	0,02	0,04	0,02	0,05	0,01	0,03	0,00
5	0,04	0,00	0,05	0,00	0,05	0,01	0,03	0,00
p	0,00		0,70		0,00		0,00	

**Таблица 5.** Динамика изменений долей каждого из классов электроэнцефалографических микросостояний в мощности общей энергии поля скальпа у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от времени реконвалесценции, %  
**Table 5.** Dynamics of changes in the proportions of each class of electroencephalographic microstates in the power of the total scalp energy in patients who had a new coronavirus infection, depending on the time of convalescence, %

Время, мес Time, months	Класс 1 Class 1		Класс 2 Class 2		Класс 3 Class 3		Класс 4 Class 4	
	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation
1	41	29	13	10	12	8	34	20
2	36	5	23	4	25	7	16	3
3	21	1	22	4	36	6	22	5
4	33	10	17	6	32	2	18	13
5	27	2	33	3	33	3	7	1
p	0,44		0,08		0,01		0,02	

максимальная нагруженность нейронных сетей правой лобной доли в течение всего периода наблюдения.

Анализ изменений частоты регистрации — показателя, характеризующего структурную сохранность нейронных сетей (табл. 6), показал, что динамические изменения показателей 3-го класса ЭЭГ-микросостояний отличались наибольшей сохранностью в сравнении с остальными ( $0,1 < p < 0,5$ ), что соответствовало сохранности нейронных сетей, ответственных за прогноз и конструктивные функции.

Таким образом, наиболее значимые изменения у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, регистрировались в пределах всего времени реконвалесценции во всех классах ЭЭГ-микросостояний. Наиболее выраженные изменения регистрировались в 1-й месяц после возвращения переболевших к производственной деятельности, но начиная со 2-го месяца реконвалесценции они начинали постепенно сравниваться с таковыми показателями у лиц, не болевших SARS-CoV-2, однако даже к 5-му месяцу реконвалесценции не восстанавливались полностью.

**Таблица 6.** Динамика изменений частоты регистрации каждого класса электроэнцефалографических микросостояний (в 1 с) у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от времени реконвалесценции

**Table 6.** Dynamics of changes in the frequency of each class of electroencephalographic microstates (per 1 s) in patients who had a new coronavirus infection, depending on the time of convalescence

Время, мес Time, months	Класс 1 Class 1		Класс 2 Class 2		Класс 3 Class 3		Класс 4 Class 4	
	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation
1	1,44	0,59	2,50	1,89	1,94	1,23	2,88	1,68
2	7,73	1,00	6,07	0,44	7,26	2,57	5,60	1,39
3	4,81	0,94	4,82	0,58	6,46	0,51	5,30	1,56
4	6,71	1,09	4,56	0,38	7,43	2,16	5,80	4,45
5	6,21	0,55	7,07	0,62	7,17	0,65	2,66	0,71
p	0,01		0,01		0,27		0,09	



## Обсуждение

В проведенном исследовании нами была реализована относительно новая диагностическая методика изучения когнитивных нарушений на основе анализа ЭЭГ-микросостояний. Все обследованные, несмотря на характерные субъективные проявления, не продемонстрировали выраженных отклонений от показателей здоровых людей при нейропсихологическом и нейровизуализационном исследованиях.

Тем не менее нейрофизиологическое исследование даже на уровне рутинной электроэнцефалографии смогло выявить определенные изменения характеристик биоэлектрической активности головного мозга в сравнении со здоровыми людьми, имеющими схожие физические и психоэмоциональные нагрузки. Они характеризовались диффузными и неспецифическими изменениями биоэлектрической активности мозговых структур в виде преобладания быстрых форм и нарушения нормального пространственного распределения ритмов, что, по мнению ряда авторов, отражало расстройство совместной работы отдельных нейронных сетей [12]. В случае SARS-CoV-2 нами были выявлены изменения, которые возможно трактовать как компенсаторные, позволяющие переболевшему восстановить свой профессионально-социальный статус, но при этом с сохранением ряда субъективных проявлений, которые постепенно регрессировали к концу 5-го месяца реконвалесценции.

На этом фоне методика анализа ЭЭГ-микросостояний оказалась наиболее показательной, позволившей выделить специфические и количественные характеристики изменений биоэлектрической активности мозга, регистрируемые на рутинной электроэнцефалограмме только в рамках общих диффузных изменений биоэлектрической активности мозга в диапазоне бета-активности.

Функциональная перестройка нейрональных макросетей головного мозга, наблюдаемая в период реконвалесценции, характеризовалась динамическими изменениями, позволяющими проследить характерную адаптацию человека. Так, в 1-й месяц реконвалесценции мозговая активность характеризовалась изменением продолжительности 1-го и 4-го классов ЭЭГ-микросостояний, что клинически проявлялось нарушением восприятия новой информации и затруднениями в принятии решения.

Последующее восстановление (в наблюдаемом временном периоде) характеризовалось нормализацией характеристик микросостояний. Наибольший интерес вызвала сохранность показателей частоты регистрации 3-го класса ЭЭГ-микросостояний, интерпретируемых как структурная и функциональная целостность сетей конструктивной обработки данных, локализуемой в центральных мозговых областях, что

позволяло предположить реализацию данного механизма как компенсаторного с формированием комплекса восприятие—конструктив—реализация вместо комплекса восприятие—память—реализация, регистрируемого в 1–2-й месяц реконвалесценции. Вероятно, это связано с описанными ранее в медицинской литературе [21] нарушениями регулирующего влияния диэнцефальных мозговых структур, пораженных вирусами, сходными с SARS-CoV-2, и с результатами экспериментальных работ [16], исследовавших прямое воздействие инфекционного агента SARS-CoV-2.

Особый интерес полученных данных обусловлен характерной чертой изменений продолжительности микросостояний, сравнимых с результатами метаанализа [2], характеризующих связь подобных нарушений с изменениями восприятия, наблюдаемых у больных с психическими заболеваниями или иными генетическими нарушениями, например у пациентов с синдромом делеции 22q11.2 [17], которые клинически характеризовались расстройствами конструктивной обработки информации.

Тем не менее в нашем исследовании ни у одного из испытуемых не наблюдалось проявлений психических заболеваний. Более того, все участники исследования относились к декретированной группе населения, подвергающейся плановому медицинскому осмотру не реже 1 раза в год, поэтому наблюдаемые изменения не могли носить перманентный характер и быть связанными с особенностями психики лиц обследуемой группы.

Таким образом, проведенное обследование лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, 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.

## Выводы

Проведенное исследование позволило прийти к следующим выводам:

1. У лиц, перенесших легкую форму новой коронавирусной инфекции и вернувшихся после реконвалесценции к трудовой деятельности, не только сохраняются субъективные симптомы, формирующие постковидный синдром в рамках общих астенических проявлений, но и имеются объективные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Это связано 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 патологического повреждения нейронных



структур головного мозга, возможно из-за особенностей воздействия вируса SARS-CoV-2 или продуктов иммунного ответа на нервную ткань.

2. Анализ, проведенный путем исследования характеристик ЭЭГ-микросостояний, показал, что основные изменения характеризуются нарушениями взаимодействия таких нейropsychологических составляющих, как восприятие — конструктивная обработка — память (что соответствует психофизиологической концепции 3 блоков А.Р. Лурии [1]), из которых составляющая конструктивной обработки информации, или операционного блока, представляется наиболее значимой.

3. Восстановление общих ЭЭГ-характеристик у переболевших SARS-CoV-2 наблюдается в течение длительного периода времени (не менее полугода) и, вероятно, представляет собой основу общих мозговых дисфункций, объединяемых общим термином «постковидный синдром». 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.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2003. 384 с. Luria A.R. Fundamentals of neuropsychology Proc. allowance for students. higher textbook establishments. Moscow: Publishing Center "Academy", 2003. 384 p. (In Russ.)
2. Da Cruz J.R., Favrod O., Roinishvili M. et al. EEG microstates are a candidate endophenotype for schizophrenia. *Nat Commun* 2020;11(1):3089. DOI: 10.1038/s41467-020-16914-1
3. 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. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.024
4. Escaffre O., Borisevich V., Rockx B. Pathogenesis of Hendra and Nipah virus infection in humans. *J Infect Dev Ctries* 2013;7(4):308–11. DOI: 10.3855/jidc.3648
5. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe sars-cov-2 infection. *N Engl J Med* 2020;382(23):2268–70. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
6. Kubota T., Gajera P.K., Kuroda N. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19. *Epilepsy Behav* 2021;115:107682. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107682
7. 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;29(1):1–11. DOI: 10.1016/S0167-8760(97)00098-6
8. Michel C.M., 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. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.11.062
9. Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.06.2
10. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;383(6):590–2. DOI: 10.1056/NEJMc2011400
11. 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;42(7):658–65. DOI: 10.1109/10.391164
12. Petrescu A.M., Taussig D., Bouilleret V. Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: A systematic retrospective study. *Neurophysiol Clin* 2020;50(3):155–65. DOI: 10.1016/j.neucli.2020.06.001
13. 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 Psych* 2020;7(7):611–27. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
14. Roy D., Ghosh R., Dubey S. et al. Can neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* 2021;48(1):9–24. DOI: 10.1017/j.cn.2020.173
15. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S. et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(10):989–92. DOI: 10.1056/NEJMc2019373
16. Song E., Zhang C., Israelow B. et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med* 2021;218(3):e20202135. DOI: 10.1084/jem.20202135
17. Tomescu M.I., Rihs T.A., Becker R. et al. Deviant dynamics of EEG resting state pattern in 22q11.2 deletion syndrome adolescents: A vulnerability marker of schizophrenia? *Schizophr Res* 2014;157(1–3): 175–81. DOI: 10.1016/j.schres.2014.05.036
18. 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;87:34–9. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.027
19. Van De Ville D., Britz J., Michel C.M. EEG microstate sequences in healthy humans at rest reveal scale-free dynamics. *Proc Nat Acad Sci* 2010;107(42):18179–84; DOI: 10.1073/pnas.1007841107
20. Ye M., Ren Y., Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun* 2020;88:945, 946. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.017
21. Wang G.F., Li W., Li K. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection. *Curr Opin Neurol* 2010;23(3):305–11. DOI: 10.1097/wco.0b013e328338f6c9

**ORCID автора / ORCID of author**

С.А. Гуляев / S.A. Gulyaev: <https://orcid.org/0000-0001-9122-7144>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России» и утвержден приказом № 148-1 от 15.06.2021. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency of Russia (order No. 148-1 dated 15.06.2021). All study participants signed written informed consent.

**Статья поступила:** 02.02.2022. **Принята к публикации:** 10.11.2022.

**Article submitted:** 02.02.2022. **Accepted for publication:** 10.11.2022.