

## ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ С РИСКОМ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

С.М. Крыжановский\*, Е.А. Колпаков, В.И. Шмырев, М.А. Самушия

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

## RELATIONSHIP BETWEEN NEUROPSYCHIC DISORDERS AND THE RISK OF DEATH IN PATIENTS WITH COVID-19

S.M. Kryzhanovskiy\*, E.A. Kolpakov, V.I. Shmyrev, M.A. Samushiya

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

\*E-mail: smk@inbox.ru

### Аннотация

С учетом высокого риска повторных респираторных эпидемий и увеличением возраста населения по-прежнему остается актуальным изучение атипичных проявлений COVID-19 у пациентов с астенией и мультиморбидными заболеваниями. **Цель исследования** — определить, в какой мере возраст, психоневрологические состояния (делирий, старческая астения) и ряд клинико-лабораторных маркеров ассоциированы с риском летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19. **Материалы и методы.** В рамках одно-центрового когортного ретро-проспективного исследования с участием пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, проанализированы данные 375 пациентов (женщины — 61.3%, средний возраст исследуемой популяции —  $70.6 \pm 15.9$  года (медиана — 74 года)). Проведен множественный иерархический регрессионный анализ, чтобы определить связь между изучаемыми факторами (возраст, делирий, астения), другими клинико-лабораторными биомаркерами и летальным исходом. **Результаты.** Выявлено, что с каждым годом возраста пациента увеличивается риск развития смерти в 1.8 раза (отношение шансов (ОШ) = 1.86; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1.021–1.154;  $p=0.009$ ), необходимость дыхательной поддержки — в 1960 раз (ОШ = 1960.1; 95% ДИ 210.063–18291.02;  $p<0.001$ ), уровень нейтрофилов — в 24 раза (ОШ = 24.446; 95% ДИ 3.089–193.492;  $p=0.002$ ). По результатам анализа не выявлено связи между делирием, астенией и когнитивными нарушениями и риском развития смерти. **Заключение.** Установлено, что риск летального исхода достоверно возрастает с увеличением возраста и необходимостью респираторной поддержки, а также при наличии выраженной воспалительной реакции (повышенный уровень нейтрофилов). Гериатрические синдромы (в частности, делирий и субъективно оцениваемая астения) в данной выборке не продемонстрировали значимой ассоциации с летальностью, что может отражать особенности диагностики в «красной зоне» и указывает на важность применения унифицированных шкал в будущих исследованиях.

**Ключевые слова:** COVID-19, астения, делирий, возраст.

### Abstract

**Introduction.** Given the high risk of repeated respiratory epidemics and population aging, to study COVID-19 atypical manifestations in patients with asthenia and multimorbid diseases remains relevant. **Purpose.** To find out to what extent age, neuropsychic disorders (delirium, senile asthenia) and a number of clinical and laboratory markers are associated with the risk of death in hospitalized patients with COVID-19. **Materials and methods.** 375 patients (women 61.3%, average age  $70.6 \pm 15.9$  years; median — 74 years) infected with SARS-CoV-2 were enrolled in a single-center cohort retrospective study. A multiple hierarchical regression analysis was made to find out the relationship between studied factors (age, delirium, asthenia), clinical and laboratory biomarkers and lethal outcome. **Results.** As it has been found out, each year of patient's age increases the risk of death by 1.8 times (odds ratio (OR) = 1.86; 95% confidence interval (95% CI) 1.021–1.154,  $p=0.009$ ), respiratory support — by 1960 times (OR = 1960.1; 95% CI 210.063–18291.02,  $p<0.001$ ), neutrophil level — by 24 times (OR = 24.446; 95% CI 3.089–193.492,  $p=0.002$ ). The analysis performed found no relationship between delirium, asthenia, cognitive disorders and the risk of death. **Conclusion.** The risk of death significantly increases with increasing age, need for respiratory support and pronounced inflammatory response (increased neutrophil levels). Geriatric syndromes (in particular, delirium and subjectively felt asthenia) in the studied sample were not clearly associated with mortality. It may be explained by specific diagnostic conditions in the "red zone" in the hospital and may also indicate the importance of having unified scales for future researches.

**Keywords:** COVID-19, asthenia, delirium, age.

*Ссылка для цитирования: Крыжановский С.М., Колпаков Е.А., Шмырев В.И., Самушия М.А. Изучение связи психоневрологических состояний с риском летального исхода у пациентов с COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 1: 52–55.*

### Введение

Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в период с 2015 по 2050 г. доля лиц старше 60 лет увеличится почти вдвое — с 12 до 22% [1]. В связи с этим особую значимость приобретает исследование патофизиологических механизмов формирования старческой астении и ее роли в развитии осложнений при различных заболеваниях. Пандемия COVID-19

продемонстрировала, что как сам факт пожилого возраста, так и наличие признаков старческой астении ассоциированы с повышенным риском летального исхода и неблагоприятным течением инфекции [2–4]. Вероятность смерти, связанной с COVID-19, была в 5.76 раза выше у пациентов, имеющих проявления старческой астении, по сравнению с теми, у кого ее не было [3]. Течение заболевания чаще осложнялось развитием делирия, что также

повышало риск смерти, и снижением когнитивных функций при выписке [4, 5]. Эти результаты подчеркивают сложную взаимосвязь между возрастом, проявлениями старческой астении и исходами COVID-19 у пожилых людей.

С учетом высокого риска повторных респираторных эпидемий в настоящее время происходит переосмысление полученных данных во время эпидемий и пандемий коронавируса в попытке выявить пробелы в знаниях, которые необходимо устранить, и, возможно, наметить будущие перспективы в этой области [6]. В частности, необходимо изучить, как конкретные маркеры старческой астении связаны с исходами COVID-19; выявить ранние предупреждающие признаки и атипичные проявления COVID-19 у ослабленных пациентов с мультиморбидными заболеваниями; понять причины атипичной клинической картины и быстрого прогрессирования COVID-19 у пожилых людей, особенно в связи с гериатрическими синдромами, такими как делирий [4]. В связи с этим целью настоящего исследования было определить, в какой мере возраст, психоневрологические состояния (делирий, старческая астения) и ряд клинико-лабораторных маркеров ассоциированы с риском летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19.

## Материал и методы

Проведен анализ данных, собранных в рамках одноцентрового когортного ретро-проспективного исследования с участием пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 и госпитализированных в стационар, сбор данных проводили с 23.12.2020 по 08.08.2022 г. Исследование проводили с соблюдением этических требований – принципами Хельсинской декларации, согласно которой в случае проспективного наблюдения пациенты давали согласие на сбор данных. В исследование были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с верифицированным диагнозом COVID-19, подтвержденным положительным результатом полимеразной цепной реакции в реальном времени, а также клиническими и рентгенологическими данными. Дополнительными критериями являлись наличие полного лабораторного обследования при поступлении и повторного исследования на шестые – восьмые сутки, а также письменное информированное согласие на участие в исследовании.

На момент включения проанализированы переменные: демографические (пол, возраст), жалобы (включая слабость, тревогу, пониженный фон настроения, нарушение сна), сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, нарушение ритма сердца, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, гипотиреоз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания – острое нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия), инструментальные данные (компьютерная томография, эхокардиография). Лабораторные параметры анализировали также на шестой – восьмой день: гематологические (количество лимфоцитов, количество нейтрофилов, моноциты, тромбоциты), иммунологические (интерлейкин 6), воспалительные (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, прокальцитонин) и биохимические (ферритин, тропонин, креатинкиназа, креатинин, лактат, лактатдегидрогеназа), коагулограммы (D-димер, фибриноген, протромбиновое время по Квику). Оценивали необходимость дыхательной поддержки – неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), инвазивной искусственной вентиляции легких (ИИВЛ). В ходе исследования анализировали следующие исходы: астения, делирий и летальный исход. Под старческой астенией (frailty) в данном исследовании рассматривали жалобы на выраженную слабость, утомляемость, бессилие, задокументированные в момент госпитализации. Делирий определяли как остро возникшее психическое расстройство с помрачением сознания,

психомоторным возбуждением, бредовыми идеями или галлюцинациями (соматогенный психоз), зарегистрированными с учетом клинического осмотра и консультации психиатра/невролога.

Для описания непрерывных данных использовали среднее арифметическое, стандартное отклонение для среднего, категориальные переменные в виде частот по абсолютному значению и процентам. Сравнительный анализ между группами проводили с использованием теста Вилкоксона для непрерывных переменных и точного теста Фишера или  $\chi^2$  Пирсона для категориальных переменных. Уровень достоверности был принят при значении  $p < 0.05$ .

Для выявления связи между переменными был проведен множественный иерархический регрессионный анализ с целью определения, какие переменные, включая серологические биомаркеры, связаны с летальным исходом. Построение модели происходило по следующему алгоритму: исходная модель включала факторы (все переменные, указанные в материалах и методах, лабораторные параметры были разделены на переменные выше и ниже верхней границы нормы). Для категориальных переменных пропущенные данные были представлены в виде отдельной подкатегории. На каждом шаге из модели исключали фактор с наибольшим значением « $p$ » на уровне значимости 0.10. Финальная модель содержала все факторы, для которых  $p < 0.100$ .

Основной анализ проводили с учетом пропущенных данных как отдельной подкатегории, чтобы включить в анализ максимальное число субъектов, что позволило получить максимальную мощность анализа. Анализ чувствительности полученных результатов проводили на всей выборке пациентов, включая пациентов с пропущенными данными, чтобы оценить результаты основного анализа (complete-case analysis). Достоверную связь устанавливали при подтверждении данных основного анализа данными анализа чувствительности. Статистические расчеты выполнены при помощи ПО Statistica для Microsoft XP (StatSoft версия 12.6, США).

## Результаты

Проанализированы данные 375 пациентов, большую долю из которых составили женщины – 230 (61.3%), средний возраст исследуемой популяции –  $70.6 \pm 15.9$  (медиана – 74) года. Пациентов с астенией было 270, без астении – 96, у девяти пациентов при верификации данных не было получено достоверного подтверждения в пользу астении или ее отсутствия, данные этих пациентов не учитывали при анализе, но использовали для регрессионного анализа и для оценки чувствительности результатов.

В качестве потенциальных прогностических маркеров риска смертности были исследованы ключевые лабораторные показатели (полный перечень и динамика приведены в табл. 1). Среди 375 пациентов, включенных в исследование, летальный исход зафиксирован у 47 (13.2%) человек, что свидетельствует о высокой степени тяжести заболевания в изучаемой выборке. Среди поступивших с жалобами на астению летальный исход зарегистрирован у 29 (11.0%) пациентов, в группе без астении – у 18 (19.8%) пациентов,  $p = 0.033$ . Соматогенный психоз (делирий) был зарегистрирован у 73 (19.9%) пациентов, из них в группе с астенией – у 36 (13.3%) и без астении – у 37 (38.5%) пациентов. С целью оценки наиболее значимых факторов, способствующих летальному исходу, были построены регрессионные модели (табл. 2). Установлено, что каждый год возраста пациента увеличивает риск развития смерти в 1.8 раза (ОШ = 1.86; 95% ДИ 1.021–1.154;  $p = 0.009$ ). У пациентов с исходной гипоксемией выявлена необходимость дыхательной поддержки (ОШ = 1960.1; 95% ДИ 210.063–18291.02;  $p < 0.001$ ), у пациентов с повышенным уровнем нейтрофилов (более  $7.7 \times 10^9/\text{л}$ ) вероятность летального исхода достоверно возрастала ( $p < 0.01$ ), что указывает на клю-

чевую роль воспалительных механизмов в патогенезе тяжелых форм COVID-19. При множественном регрессионном анализе не установлено статистически значимой ассоциации между делирием, жалобами на астению или когнитивными нарушениями и риском летального исхода ( $p > 0.05$ ). Уровень тромбоцитов более  $320 \times 10^9/\text{л}$  и повышение лимфоцитов на 1 ед. ассоциировались с меньшим риском развития летального исхода.

### Обсуждение

Синдром старческой астении, или «хрупкость», является ключевым клиническим состоянием, приводящим к потере автономии, увеличению числа госпитализаций, инвалидности и смертности у пожилых людей [7]. Надо отметить, что «старческая астения» является современным термином вместо ранее используемых дискриминационных понятий «старческая дряхлость», «немошь» [8]. В зарубежной литературе зачастую используется термин «хрупкость» от англ. frailty для определения слабости у лиц пожилого и старческого возраста.

Взаимосвязь между такими возраст-ассоциированными состояниями, как старческая астения (хрупкость), предрасположенность к развитию острых психотических состояний (делирий) и смертностью, сложна [9]. Связанные с возрастом старение и изменения функционального резерва мозга делают пожилых

людей более восприимчивыми к делирию [10]. Это усугубляется возрастными физиологическими изменениями, включая иммуностарение и сосудистое старение, которые способствуют хроническим неврологическим заболеваниям, в частности деменции и гериатрическим синдромам [11]. Известно, что наличие когнитивных нарушений повышает риск делирия, а сам делирий нередко выступает предиктором последующего ухудшения когнитивных функций и ускоренной декомпенсации уже имеющейся деменции [12]. Также выявлено, что старческая слабость и делирий являются значимыми предикторами смертности у пожилых людей, госпитализированных в отделения интенсивной терапии. Оба состояния, независимо друг от друга, увеличивают риск внутрибольничной смертности и продолжительность пребывания в больнице [13]. При этом старческая слабость увеличивает риск развития делирия примерно на 60%, сочетание старческой слабости и делирия приводит к самым высоким показателям смертности: сообщалось о 35% больничной смертности среди слабых пациентов, испытывавших делирий, в отделении интенсивной терапии [9]. Таким образом, понимание связи между возрастом, делирием и астенией позволяет оценить их вклад в повышение риска смерти и с учетом этого разработать эффективные стратегии курации лиц пожилого и старческого возраста, а также прогнозировать использование медицинских ресурсов.

В нашем исследовании вероятность летального исхода повышалась с возрастом, но в большей степени с потребностью в дыхательной поддержке и повышением нейтрофилов как лабораторного маркера воспаления. Эти данные согласуются с исследованиями, где также отмечена высокая предиктивная ценность воспалительных маркеров и возраста [5].

При этом не было выявлено связи между летальным исходом и коморбидной патологией, а также развитием соматогенного психоза. Стоит отметить, что подобный результат был получен ранее в другом исследовании, где было отмечено, что влияние делирия на смертность, по-видимому, больше у людей с меньшими проявлениями старческой астении [14].

В опубликованных исследованиях результаты оценки взаимосвязи между слабостью и смертностью у пациентов с COVID-19

Таблица 1

Параметры логистической регрессии для факта смерти субъекта (n = 342)

| Фактор                            | ОШ       | p       | 95% ДИ для ОШ |           |
|-----------------------------------|----------|---------|---------------|-----------|
| Возраст, на один год              | 1.086    | 0.009   | 1.021         | 1.154     |
| Астения                           | 0.139    | 0.051   | 0.019         | 1.007     |
| Дыхательная поддержка (НИВЛ, ИВЛ) | 1960.171 | < 0.001 | 210.063       | 18291.020 |
| Нет данных                        | 66.455   | 0.003   | 4.111         | 1074.242  |
| Нейтрофилы > 7.7                  | 24.446   | 0.002   | 3.089         | 193.492   |
| Лимфоциты, на 1 ед.               | 0.384    | 0.015   | 0.178         | 0.828     |
| Тромбоциты > 320                  | 0.037    | 0.029   | 0.002         | 0.715     |

Таблица 2

Динамика лабораторных клинических маркеров в популяции исследования

| Параметр                              | Исходный уровень |                                      | На 6–8-й дни |                                      | Изменение |                                      |
|---------------------------------------|------------------|--------------------------------------|--------------|--------------------------------------|-----------|--------------------------------------|
|                                       | n                | Me [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ] | n            | Me [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ] | n         | Me [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ] |
| Нейтрофилы ( $\times 10^9/\text{л}$ ) | 319              | 3.50 [2.35–5.22]                     | 319          | 3.92 [2.55–7.05]                     | 317       | 0.38 [-1.22–2.88]                    |
| Моноциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )   | 362              | 0.41 [0.27–0.59]                     | 321          | 0.48 [0.36–0.70]                     | 319       | 0.10 [-0.05–0.27]                    |
| Лимфоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )  | 362              | 0.99 [0.70–1.39]                     | 321          | 1.27 [0.86–1.89]                     | 319       | 0.27 [-0.08–0.7]                     |
| Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ ) | 362              | 183 [149–239]                        | 320          | 216 [174–269.5]                      | 318       | 37 [-3–80]                           |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч   | 292              | 18 [10–30.5]                         | 277          | 12 [5–21]                            | 232       | -4 [-14.5–3]                         |
| С-реактивный белок, мг/л              | 359              | 35.1 [12.5–79.0]                     | 313          | 2.7 [1.2–6.9]                        | 309       | -28.3 [-72.3–(-10.1)]                |
| Ферритин, мкг/л                       | 350              | 311.0 [152.7–544.4]                  | 290          | 455.4 [222.4–673.8]                  | 284       | 46.3 [-28.3–211.8]                   |
| Интерлейкин 6, пг/мл                  | 344              | 28.59 [11.19–58.19]                  | 124          | 29.78 [8.90–76.91]                   | 117       | 6.01 [-14.05–53.22]                  |
| Фибриноген, г/л                       | 308              | 4.30 [3.72–4.80]                     | 271          | 3.40 [2.83–3.92]                     | 228       | -0.98 [-1.61–(-0.30)]                |
| Д-димер, нг/мл                        | 352              | 239.5 [152–458.5]                    | 294          | 258 [158–490]                        | 286       | 4.5 [-119–112]                       |
| Лактат, ммоль/л                       | 299              | 2.6 [2.1–3.3]                        | 112          | 3.3 [2.5–4.1]                        | 98        | 0.5 [-0.2–1.3]                       |
| Лактатдегидрогеназа, ед/л             | 306              | 251.4 [189.4–346.4]                  | 279          | [196.2–376.2]                        | 277       | 0.0 [0.0–0.0]                        |
| Креатинин, мкмоль/л                   | 359              | 93.0 [77.3–111.2]                    | 266          | 83.2 [72.7–97.2]                     | 261       | -7.8 [-18.5–(-0.1)]                  |
| ПКТ, нг/мл                            | 349              | 0.066 [0.040–0.120]                  | 154          | 0.053 [0.030–0.107]                  | 148       | -0.023 [-0.082–0.009]                |
| Тропантин нг/мл                       | 302              | 0.009 [0.005–0.020]                  | 103          | 0.018 [0.006–0.054]                  | 97        | -0.002 [-0.011–0.010]                |
| Креатинкиназа, Ед/л                   | 335              | 107.0 [60.4–213.1]                   | 165          | 68.3 [34.0–160.6]                    | 156       | -29.3 [-142.0–12.3]                  |
| Глюкоза, ммоль/л                      | 242              | 6.3 [5.5–7.4]                        | 201          | 5.8 [4.8–7.5]                        | 141       | -0.5 [-2.3–0.9]                      |
| Протромбиновое время, сек             | 356              | 86.0 [11.8–114.3]                    | 214          | 96.0 [11.2–112.6]                    | 210       | 7.5 [-7.9–0.2]                       |

Примечание. Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]).

противоречивы. Распространенность слабости среди пациентов с COVID-19 оценивали в 51% [15]. В ряде исследований показано, что старческая слабость связана с повышенным риском и является независимым предиктором смертности у пожилых пациентов с COVID-19 [15–17]; по результатам других исследований, старческая слабость не может быть надежным предиктором прогноза и слабо связана со смертностью [18, 19]. Тем не менее подчеркивается важность распознавания старческой слабости и принятия мер по снижению риска нежелательных явлений, таких как делирий, летальный исход.

В нашем исследовании была продемонстрирована обратная связь между жалобами на слабость и летальным исходом. Следует отметить, что отсутствие связи между жалобами на слабость/делирием и риском смерти не означает, что гериатрические синдромы не оказывают на прогноз никакого влияния. Одним из возможных объяснений расхождения является способ диагностики астении и делирия, использованный в исследовании.

Пациентов целенаправленно не обследовали на старческую астению при помощи валидированных шкал в связи с нахождением в условиях «красной зоны», клиническими маркерами были субъективные жалобы пациентов на астению и слабость при поступлении. Последние теряли свою клиническую значимость и важность для пациента на фоне тяжелого состояния, которое было обусловлено другими проявлениями коронавирусной инфекции: дыхательная недостаточность, симптомы интоксикации. В исследовании не оценивали течение заболевания как фактор, служащий ограничением исследования. Однако в других исследованиях показано, что тяжелое течение в остром периоде заболевания может расцениваться как фактор риска и влиять на повышение риска смерти [16, 18].

Таким образом, проанализированные нами данные показали, что возраст в совокупности с выраженной воспалительной реакцией (повышенные нейтрофилы) и необходимостью респираторной поддержки выступает критическим фактором риска летального исхода при COVID-19. Несмотря на отсутствие прямой ассоциации с делирием и астенией в рамках данного анализа, полученные результаты подчеркивают актуальность систематического скрининга гериатрических синдромов. Применение валидированных шкал для оценки старческой астении и когнитивных нарушений в дальнейшем позволит более детально установить их вклад в формирование неблагоприятного прогноза. Оценка старческой астении потенциально может помочь клиницистам стратифицировать группы высокого риска и направить ранние вмешательства на профилактику осложнений, включая острые психотические состояния, которые утяжеляют течение инфекционного заболевания, помочь в принятии решений о лечении, индивидуальном уходе и распределить ресурсы для пациентов с COVID-19.

## Литература

1. ВОЗ. Старение и здоровье. [WHO. Ageing and health. In Russian]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
2. De Smet R. et al. Frailty and mortality in hospitalized older adults with COVID-19: retrospective observational study // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2020. – V. 21. – No 7. – P. 928–932. e1. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.06.008.
3. Saragih I.D. et al. Frailty as a mortality predictor in older adults with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Geriatric Nursing*. – 2021. – V. 42. – No 5. – P. 983–992. DOI: 10.1016/j.gerinurse. 2021.06.003.
4. Welch C. Age and frailty are independently associated with increased COVID-19 mortality and increased care needs

- in survivors: results of an international multi-centre study // *Age and ageing*. – 2021. – V. 50. – No 3. – P. 617–630. DOI: 10.1093/ageing/afab026.
5. Knopp P. et al. Presenting features of COVID-19 in older people: relationships with frailty, inflammation and mortality // *European geriatric medicine*. – 2020. – V. 11. – P. 1089–1094. DOI: 10.1007/s41999-020-00373-4.
6. Maltese G. et al. Frailty and COVID-19: a systematic scoping review // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – V. 9. – No 7. – P. 2106. DOI: 10.3390/jcm9072106.
7. Давыдов Е.Л. и др. Синдром старческой астении: особенности диагностики, лечения и реабилитации // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2020. – № 5 (125). – С. 40–48. [Davydov E.L. et al. Frailty syndrome: features of diagnosis, treatment and rehabilitation // *Siberian Medical Review*. – 2020. – No. 5 (125). – P. 40–48. In Russian]. DOI: 10.20333/2500136-2020-5-40-48.
8. Higgs P. et al. Frailty, abjection and the 'othering' of the fourth age // *Health Sociology Review*. – 2014. – V. 23. – No 1. – P. 10–19.
9. Sanchez D. et al. Frailty, delirium and hospital mortality of older adults admitted to intensive care, a mediation analysis: the Delirium (Deli) in ICU study. – 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-52423/v1.
10. Bugiani O. Why is delirium more frequent in the elderly? // *Neurological Sciences*. – 2021. – T. 42. – No 8. – P. 3491–3503. DOI: 10.1007/s10072-021-05339-3.
11. Roca F. et al. Chronic neurological disorders and related comorbidities: role of age-associated physiological changes // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2019. – T. 167. – С. 105–122. DOI: 10.1016/b978-0-12-804766-8.00007-8.
12. Umoh M.E. et al. The Relationship between Delirium and Dementia // *Seminars in Neurology*. – Thieme Medical Publishers, Inc., 2024. DOI: 10.1055/s-0044-1791543.
13. Sahle B.W. et al. Association between frailty, delirium, and mortality in older critically ill patients: a binational registry study // *Annals of Intensive Care*. – 2022. – T. 12. – No 1. – С. 108. DOI: 10.1186/s13613-022-01080-y.
14. Dani M. et al. Delirium, frailty, and mortality: interactions in a prospective study of hospitalized older people // *The Journals of Gerontology: Series A*. – 2018. – V. 73. – No 3. – P. 415–418. DOI: 10.1093/gerona/glx214.
15. Zhang X.M. et al. Frailty as a predictor of mortality among patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *BMC geriatrics*. – 2021. – V. 21. – P. 1–11. DOI: 10.21203/rs.3.rs-111196/v1.
16. Aw D. et al. Association of frailty with mortality in older inpatients with Covid-19: a cohort study // *Age and ageing*. – 2020. – V. 49. – No 6. – P. 915–922. DOI: 10.1093/ageing/afaa184.
17. Osuafor C.N. et al. Clinical features, inpatient trajectories and frailty in older inpatients with COVID-19: a retrospective observational study // *Geriatrics*. – 2021. – V. 6. – No 1. – P. 11. DOI: 10.3390/geriatrics6010011.
18. Miles A. et al. Outcomes from COVID-19 across the range of frailty: excess mortality in fitter older people // *European geriatric medicine*. – 2020. – V. 11. – P. 851–855. DOI: 10.1007/s41999-020-00354-7.
19. De Smet R. et al. Frailty and mortality in hospitalized older adults with COVID-19: retrospective observational study // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2020. – V. 21. – No 7. – P. 928–932. e1. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.06.008.