

CZU: [617.58-005.4-036.11+616.98:578.834.1]-07-08
DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.28>

ISCHEMIA ACUTĂ PERIFERICĂ ASOCIATĂ INFECȚIEI SARS-CoV-2: EXPERIENȚA DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Vasile CULIUC, dr. în șt. med., conf. univer.,
Alexandru PREDENCIUC, doctorand, medic chirurg vascular,
Dumitru CASIAN, dr. hab. în șt. med., conf. univer.

Catedra de chirurgie generală-semiologie nr.3, IP USMF „Nicolae Testemițanu”;
Secția Chirurgie Vasculară, IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: vasile.culiuc@usmf.md

Rezumat.

Studiul a prevăzut evaluarea rezultatelor tratamentului ischemiei acute (IA) a extremităților la pacienții cu infecție cu coronavirus de tip nou (COVID-19). Lotul a inclus 62 pacienți; 67 extremități: superioare – 19 (28,3%), inferioare – 48 (71,6%). Repartizarea cazurilor în funcție de gradul IA (Rutherford): I – 7 (10,4%), IIA – 10 (14,9%), IIB – 34 (50,7%), III – 16 (23,8%). COVID-19 s-a confirmat prin testul *polymerase chain reaction*, la 45 (72,5%) pacienți fiind documentată afectarea pulmonară. Tratamentului chirurgical au fost supuși 50 (80,6%) pacienți; 52 membre. Rata amputațiilor pe durata spitalizării (9,4±9 zile) – 19,4%; rata decesului – 43,5%, fiind influențată semnificativ de prezența sau absența afectării pulmonare – 55,5% vs. 11,7% (P=0,002; testul χ^2). Potențial predictiv al mortalității au manifestat biomarkerii: proteina C reactivă/albumina, trombocite/limfocite, fibrinogen/albumina. Către *follow-up*-ul de 21 (25%-75%IQR 19-28) luni supraviețuirea generală și fără amputații: 56,4% și 57,1%, corespunzător.

Cuvinte-cheie: ischemia acută, COVID-19, tratament chirurgical.

Summary. Acute peripheral ischemia associated with SARS-CoV-2 infection: experience in diagnosis and treatment.

The study aimed to evaluate the outcomes of treatment of acute limb ischemia (ALI) in patients with novel coronavirus infection (COVID-19). The study group included 62 patients; 67 extremities: upper – 19 (28.3%), lower – 48 (71.6%). Distribution of cases according to ALI grades (Rutherford): I – 7 (10.4%), IIA – 10 (14.9%), IIB – 34 (50.7%), III – 16 (23.8%). COVID-19 was confirmed by the polymerase chain reaction test; 45 (72.5%) patients being documented to have lung injury. Fifty (80.6%) patients underwent surgical treatment on 52 limbs. Amputation rate during hospitalization (9.4±9 days) – 19.4%; mortality rate – 43.5%, being significantly influenced by the presence or absence of lung damage – 55.5% vs. 11.7% (P=0.002; χ^2 test). The following serum biomarkers served as potential predictors of mortality: C-reactive protein to albumin ratio, platelets to lymphocytes and fibrinogen to albumin ratio. At follow-up of 21 (25%-75%IQR 19-28) months overall and amputation-free survival rates were 56.4% and 57.1%.

Keywords: acute ischemia, COVID-19, surgical treatment.

Резюме. Острая периферическая ишемия, связанная с инфекцией SARS-CoV-2: опыт диагностики и лечения.

Целью исследования было оценить результаты лечения острой ишемии конечностей (ОИК) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). В группу исследования вошли 62 пациента: 19 (28,3%) верхних и 48 (71,6%) нижних конечностей. Распределение случаев ОИК по степени Rutherford: I – 7 (10,4%), IIA – 10 (14,9%), IIB – 34 (50,7%), III – 16 (23,8%). COVID-19 был подтвержден методом полимеразной цепной реакции; у 45 (72,5%) пациентов было зафиксировано поражение легких. Пятьдесят (80,6%) больных подверглись хирургическим вмешательствам на 52 конечностях. Частота ампутаций в ходе госпитализации (9,4±9 дней) – 19,4%; смертность – 43,5%. Уровень смертности был достоверно выше при поражении лёгких – 55,5% против 11,7% (P=0,002; χ^2). Прогностическое значение продемонстрировали следующие биомаркеры: соотношение С-реактивного белка и альбумина, тромбоциты÷лимфоциты, фибриноген÷альбумин. При наблюдении в течение 21 (25%-75%IQR 19-28) месяца общая выживаемость и выживаемость без ампутаций составили 56,4% и 57,1% соответственно.

Ключевые слова: острая ишемия, COVID-19, хирургическое лечение.

Introducere.

În decembrie 2019 în localitatea Wuhan (Republica Populară Chineză) s-a înregistrat o serie de cazuri de „pneumonie de origine necunoscută”. Către începutul lunii ianuarie 2020 cercetătorii chinezi au identificat că respectiva infecție este provocată de către un coronavirus de tip nou, denumit ulterior – *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) [1]. În scurt timp Organizația Mondială a Sănătății definește boala cauzată de virusul menționat – *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), declarând-o pandemie în luna martie [2].

Numărul observațiilor confirmate de infecție a continuat să crească progresiv pe glob, ajungând după circa 3 ani și jumătate la valoarea 694.184.785 și sumărând 6.910.450 de decese (conform informației prezentate pe *site-ul* <https://www.worldometers.info/coronavirus/> în data de 25 august 2023). Previzibil, o asemenea statistică alarmantă s-a răsfrâns inevitabil asupra modului de re-organizare/management al sistemelor de sănătate. În consecință, multiple departamente și secții specializate ale instituțiilor medico-sanitare, inclusiv din Republica Moldova, au fost reprofilete după necesitate în unități pentru acordarea asistenței medicale pacienților diagnosticați cu COVID-19. Experiența curativă internațională inițială a scos în evidență existența la bolnavii infectați a modificărilor în sistemul de coagulare – coagulopatiei intravasculare diseminate și a coagulopatiei induse de sepsis [3]. Drept confirmare, o serie de publicații de moment au remarcat devierile în parametrii coagulogramei la pacienții în cauză cu predispunere sporită către evenimente tromboembolice venoase, dar și ischemii periferice [4, 5].

În general, statutul hipercoagulant asociat infecției cu SARS-CoV-2 s-a dovedit ulterior a fi însoțit de un pronostic nefavorabil. Scopul cercetării noastre a constat în evaluarea experienței de diagnostic și a rezultatelor tratamentului ischemiei acute (IA) a extremităților la bolnavii cu COVID-19; spitalizați în cadrul unui centru terțiar de acordare a serviciilor medicale de urgență înalt specializate, reprofilat temporar.

Material și metode.

Cercetarea s-a desfășurat în cadrul Institutului de Medicină Urgentă (IMU) din municipiul Chișinău (Republica Moldova) și a vizat evaluarea cazurilor clinice de asociere a IA a extremităților și infecției SARS-CoV-2. Pacienții au fost internați în instituție în intervalul iulie/2020 – aprilie/2023. Studiul a făcut parte din proiectul de cercetare dedicat IA aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz favorabil nr.1 din 14.01.2021). IA a fost definită ca diminuarea brus-

că a perfuziei arteriale a extremității (cu o durată a simptomaticeii de până la 2 săptămâni) cu amenințare potențială a viabilității segmentului anatomic respectiv, ce necesită evaluare și tratament de urgență [6]. Diagnosticul de IA a extremităților s-a stabilit în baza manifestărilor clinice caracteristice identificate în timpul examenului clinic obiectiv [7], și selectiv prin evaluare imagistică. Infecția SARS-CoV-2 s-a constatat în cazurile rezultatului pozitiv al testului *polymerase chain reaction* (T-PCR). În vederea cuantificării gradului de afectare pulmonară specifică la toți bolnavii a fost calculat scorul Brixia [8]. Evaluarea rezultatelor precoce ale tratamentului a presupus analiza datelor medicale înregistrate pe durata spitalizării sau, după caz, la 30 zile postoperator; iar evaluarea de *follow-up* – a celor colectate la distanță, către sfârșitul lunii iunie 2023. Astfel, intervalul de la spitalizare a variat de la 2 luni și până la 35 luni; mediana – 21 (25%-75%IQR 19-28) luni.

Valorile medii sunt însoțite de deviația standard (\pm SD), iar medianele – de intervalul intercuartilic (25%-75%IQR). Pentru compararea proporțiilor s-a utilizat testul χ^2 , conform recomandărilor propuse de către I.Campbell și J.Richardson [9]. Diferența dintre variabile s-a considerat semnificativă când valoarea p a fost $<0,05$.

Rezultate.

Aspecte clinico-diagnostice ale IA la bolnavii infectați cu SARS-CoV-2. Lotul de studiu a inclus 62 bolnavi. La 5 (8%) pacienți s-a diagnosticat IA a ambelor extremități inferioare, ce a generat o serie clinică compusă din 67 cazuri (membre afectate). Vârsta subiecților a fost cuprinsă între 51 ani și 90 ani, cu mediana – 70 (25%-75%IQR 65-74) ani. Raportul femeii/bărbați a constituit 1/1,8 ($n=22/n=40$). În funcție de perioada (anul) spitalizării, numărul de bolnavi a variat astfel: 2020 – 13 (20,9%); 2021 – 40 (64,5%); 2022 – 6 (9,6%); 2023 – 3 (4,8%).

Majoritatea pacienților ($n=56$; 90,3%) au solicitat inițial serviciul asistență medicală urgentă, fiind transportați ulterior spre staționar ori au fost transferați către IMU din alte centre medicale cu diagnosticul de trimitere „IA a extremității asociată infecției COVID-19”. Intervalul de timp debutul IA–internare (la IMU) a numărat $48,8\pm 58,5$ ore (3-240). În alte 6 (9,6%) cazuri IA a survenit pe durata spitalizării bolnavilor în secțiile curative reprofilete ale IMU.

Diagnosticul de IA a fost stabilit în baza examenului clinic obiectiv – constatarea sindromului „6 P” ($n=62$; 100%), completat cu ultrasonografie Doppler duplex ($n=20$; 32,2%), angiografie prin tomografie computerizată ($n=16$; 25,8%) sau cu substrație digitală ($n=1$; 1,6%). Per ansamblu, imagistica vasculară

a fost aplicată la 25 (40,3%) pacienți; același număr de bolnavi beneficiind de ecografie cardiacă. În acord cu clasificarea Rutherford a IA cazurile au fost repartizate astfel: gr.I – 7 (10,4%), gr.IIA – 10 (14,9%), gr.IIB – 34 (50,7%), gr.III – 16 (23,8%). În 7 (10,4%) cazuri s-a identificat ischemia „acută pe cronică”.

Ca și factor etiologic al IA s-a stabilit tromboza arterei native (n=43; 64,1%), embolia (n=22; 32,8%) sau anevrismul periferic trombozat – de arteră femurală și, respectiv, poplitee (n=2; 2,9%). IA a extremităților superioare s-a diagnosticat în 19 (28,3%) observații, iar a celor inferioare – în 48 (71,6%). Ocluzia arterială acută a survenit la nivelul următoarelor segmente anatomice: aorto-iliac (n=13; 19,4%), femuro-popliteu (n=31; 46,2%), tibial (n=4; 5,9%), axilar (n=6; 8,9%), brahial (n=9; 13,4%), ulnar/radial (n=4; 5,9%).

T-PCR a confirmat infecția SARS-CoV-2 la toți (n=62; 100%) pacienții. În 51 (82,2%) cazuri diagnosticul COVID-19 a fost stabilit la etapa de pre-spital. Doar la 11 (17,7%) bolnavi infecția cu coronavirus de tip nou s-a identificat (T-PCR pozitiv) pe durata aflării în staționar (testare în caz de suspecție clinică) sau în timpul testării la internare (obligatorie în perioada respectivă pentru toți pacienții ce urmau a fi spitalizați în IMU). Afectare pulmonară documentată (scor Brixia: 4-15 puncte) prin radiografie (n=62; 100%) s-a înregistrat la 45 (72,5%) pacienți.

Insuficiența cardiacă de diferit grad (clasa NYHA I – 14; II – 27; III – 14) a fost cea mai frecvent diagnosticată comorbiditate – 55 (88,7%). Printre alte boli asociate pot fi menționate: cardiopatia ischemică (n=52; 83,8%), hipertensiunea arterială (n=46; 74,1%), fibrilația atrială (n=27; 43,5%) și diabetul

zaharat (n=20; 32,2%). În 19 (30,6%) observații IA a survenit la pacienți anticoagulați cronic.

Tratamentul și rezultatele abordării multimodale a IA la pacienții infectați cu SARS-CoV-2. Tratamentul conservator a fost aplicat la 12 (19,3%) bolnavi (15 extremități). Medicația anticoagulantă – heparina sodică (n=11) sau cu masă moleculară mică (n=1), cu abținerea de la tratament chirurgical a reprezentat opțiunea curativă în IA gr.I, refuzul pacientului/rudelor de intervenția chirurgicală propusă sau starea extrem de gravă/terminală a bolnavului apreciată în consiliu medical de comun cu reanimatologii.

Alți 50 (80,6%) pacienți (52 extremități) au fost supuși tratamentului chirurgical: trombectomie cu cateter Fogarty (n=20; la 2 bolnavi – de la nivelul ambelor membre inferioare), trombectomie (n=18), bypass femuro-femural/popliteu cu conduit autolog (n=2), trombectomie urmată de tromboliză intraoperatorie cu alteplază (n=1), angioplastie percutană cu balon de ax arterial femuro-popliteu, trunchi tibio-peroneu și arteră peronee cu stentare de arteră poplitee (n=1) sau amputație primară la nivel de coapsă (n=8). Intervențiile s-au realizat cu anestezie spinală (n=24; 48%), locală infiltrativă (n=20; 40%) sau generală (n=6; 12%). Terapia anticoagulantă perioperatorie a fost condusă cu heparină sodică (n=27; 54%), heparine fracționate (n=22; 44%), fondaparinux (n=1; 2%). Timpul spitalizare-intervenție chirurgicală primară a constituit $7,9 \pm 12,8$ ore (0,5-72), iar intervalul debut IA-intervenție – $57,3 \pm 70,3$ ore (5-312).

Rezultatele sumare ale tratamentului și în funcție de etiologia IA (tromboză vs. embolie) la termenul de *follow-up* sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1.

Rezultatele sumare ale tratamentului și în funcție de etiologia IA asociate infecției SARS-CoV-2 către termenul de *follow-up*

Categorie / Indice			
Supraviețuitori 35/62 (56,4%):		Decedați 27/62 (43,5%):	
- Operați 32/50 (64%)		- Operați 18/50 (36%)	
- Tratați conservator 3/12 (25%)		- Tratați conservator 9/12 (75%)	
Supraviețuitori fără amputații 27/62 (43,5%)			
Supraviețuitori cu amputații 8/62 (12,9%); 1 – ambele membre inferioare			
Pacienți supuși intervențiilor de revascularizare 42/62 (67,7%); 2 – ambele membre inferioare:			
- Supraviețuitori 29/42 (69%)			
- Supraviețuitori cu amputații secundare 5/29 (17,2%)			
Rata de supraviețuire fără amputații 24/42 (57,1%)			
Criteriu	Tromboză	Embolie	p
Număr pacienți / membre	40/43	20/22	–
Tratament conservator	15 (34,8%)	0	0,001
Tratament chirurgical	28 (65,1%)	22 (100%)	-/-
Amputații	13 (30,2%)	2 (9%)	0,05
Decedați	20 (50%)	5 (25%)	0,06

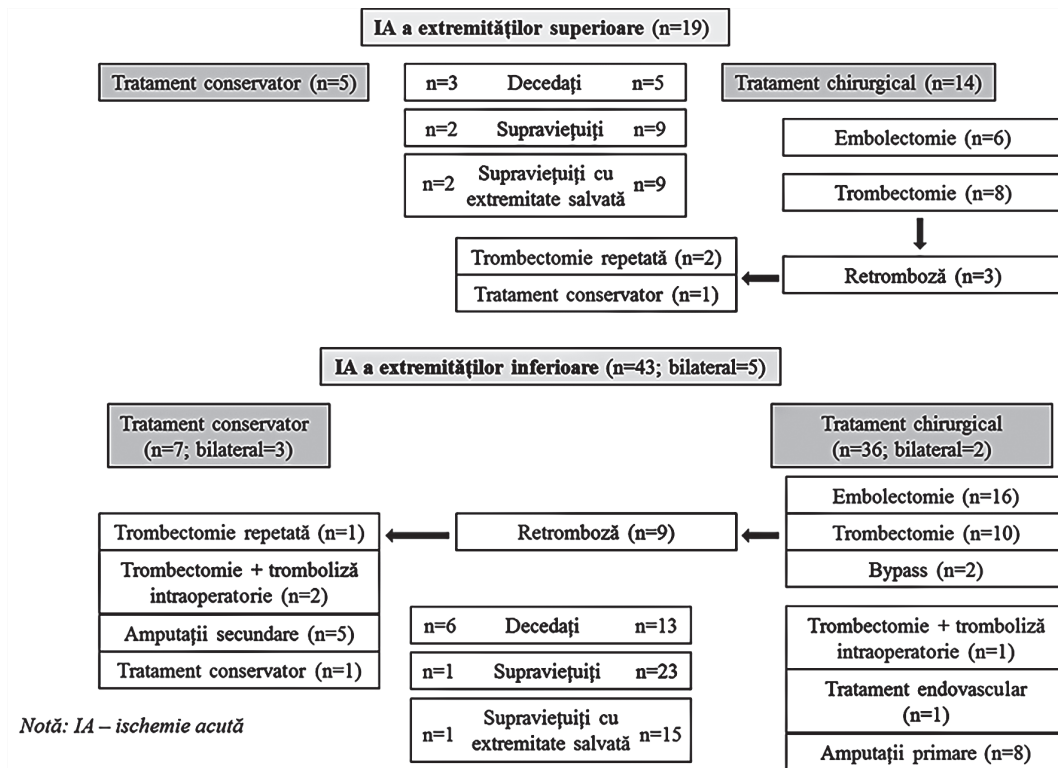


Figura 1. Tratamentul aplicat și rezultatele diferențiate la *follow-up* în IA asociată infecției SARS-CoV-2 în funcție de extremitatea afectată.

Tabelul 2.

Valorile indicilor de laborator și biomarkerilor serici la bolnavii cu IA periferică asociată infecției SARS-CoV-2 în funcție de supraviețuire

Indice/biomarker	Valoare cut-off	Supraviețuiți	Decedați	Valoare p
Neutrofile÷limfocite	≥5	19 (54,2%)	21 (77,7%)	0,05
Hiperfibrinogenemie	>3,5 g/L	23 (65,7%)	17 (62,9%)	NS
Neutrofile÷albumină	>201,5	24 (68,5%)	24 (88,8%)	0,06
Limfocite÷PCR	<100	12 (34,2%)	10 (37%)	NS
PCR÷albumină	>0,44	18 (51,4%)	22 (81,4%)	0,01
Trombocite÷limfocite	<104,4	2 (5,7%)	17 (62,9%)	<0,0001
Fibrinogen÷albumină	>0,079	18 (51,4%)	22 (81,4%)	0,01
Trombocitopenie	<150×10 ⁹ /L	1 (2,8%)	8 (29,6%)	0,003

Notă: NS – nesemnificativ statistic; PCR – proteina C reactivă

Tabelul 3.

Experiența tratamentului IA periferice asociate infecției SARS-CoV-2 într-un singur spital (datele diverselor colective de autori)

Autor	Anul	Nr. pacienți	Rata amputațiilor	Rata mortalității
Bellosta <i>et al.</i> [5]	2020	20	6,6%	40%
Goldman <i>et al.</i> [14]	2020	16	25%	37,5%
Chesmedzhieva <i>et al.</i> [10]	2021	32	12,5%	25%
Polyanskaya <i>et al.</i> [11]	2022	305	35,7%	39,6%
Naouli <i>et al.</i> [12]	2022	22	31,8%	27,3%
Aimanan <i>et al.</i> [13]	2022	21	57,1%	19%
Studiul curent	2023	62	19,4%	43,5%

Tromboza arterială recurentă în perioada postoperatorie precoce a survenit la 12 (19,3%) pacienți. Zece (16,1%) dintre aceștia au fost operați repetat, pe parcursul aceleiași spitalizări, realizându-se tromboctomie iterativă (n=5) asociată în 2 cazuri cu tromboliză intraoperatorie cu alteplază, fie amputație secundară la nivel de coapsă (n=5). Pe durata tratamentului inițial în staționar ce a variat între o zi și 47 zile (media – 9,4±9 zile) s-au efectuat astfel 13 (19,4%) amputații. Către *follow-up* numărul amputațiilor a constituit 16 (23,8%), realizate la 15 bolnavi (într-un caz – bilaterală). Șapte (46,6%) dintre bolnavii amputați au decedat.

Abordarea curativă în funcție de extremitatea ischemizată (superioară/inferioară), precum și rezultatele la distanță diferențiate ale tratamentului sunt reflectate în Figura 1.

Analiza mortalității a scos în evidență faptul, că afectarea pulmonară inițială (la spitalizare) a fost prezentă la 25/27 (92,5%) dintre decedați. Printre pacienții supraviețuiți injuria pulmonară s-a constatat în 20/35 (57,1%) cazuri. Leziunea pulmonară caracteristică infecției COVID-19 s-a asociat cu o rată a decesului de 55,5% (25/45) vs. 11,7% (2/17) – în lipsa primei (P=0,002). Impactul unor indici de laborator și biomarkeri (considerând valorile *cut-off* evaluate anterior în cadrul studiilor științifice) asupra mortalității este reflectat în Tabelul 2.

Discuții.

Cercetarea de față se aliniază printre studiile cu cel mai mare număr de pacienți cu IA asociată infecției COVID-19 tratați într-un singur centru medical (Tabelul 3). Chiar dacă rata de amputații și îndeosebi mortalitatea sunt elevate, rezultatele noastre corelează per ansamblu cu datele raportate în literatură. Rezultatele cercetărilor multi-centrice prezentate de către Galyfos *et al.* (34 studii; n=540) și Pham *et al.* (63 instituții; n=526) reflectă o rată cumulativă de amputații de 23,2% și 15,7%, și o mortalitate de 31,4% și 24,8%, corespunzător [15, 16].

S-a stabilit, că la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 frecvența IA a extremităților crește de aproximativ 5 ori [17]. Primul raport referitor la tromboza arterială (3 accidente cerebro-vasculare) la bolnavii cu COVID-19 a fost publicat în primăvara anului 2020 de către Klok *et al.*, autorii sugerând necesitatea în anticoagulare terapeutică la pacienții critici [18].

Câteva teorii au fost lansate pentru a explica mecanismul IA: invazia celulelor endoteliale de către virus prin intermediul receptorilor enzimei de conversie a angiotensinei 2, injuria endotelială cauzată de inflamație și dezvoltarea trombilor flotanți în aortă cu ulterioară embolizare distală [17]. Inducerea en-

doteliitei pare a fi totuși mecanismul susținut de către cei mai mulți adepți.

IA poate surveni la pacienți cu divers grad de severitate a afectării pulmonare și chiar la subiecții asimptomatici (T-PCR pozitiv); predominant la bărbați. Ca și în experiența noastră, la o parte dintre bolnavii IA a fost raportată chiar și în rândul persoanelor aflate sub medicație anticoagulantă (terapeutică) [17]. Majoritatea subiecților par a dezvolta IA pe durata spitalizării, între circa a 6-a și 15-a zi de la internare pentru altă simptomatică condiționată de COVID-19 [19].

În condiții de pandemie disponibilitatea examenului imagistic vascular în practica noastră a fost redusă, în aproape 60% cazuri diagnosticul de IA fiind stabilit doar prin evaluare clinică. Totodată, în cadrul mai multor serii clinice se remarcă tendința de localizare „proximală” a trombilor la bolnavii cu SARS-CoV-2 – la nivelul axului arterial iliac și mai cu seamă – femuro-popliteu (unde examenul obiectiv posedă acuratețe diagnostică mai mare) [14].

Tratamentul IA asociate infecției COVID-19 este diferențiat. Pentru bolnavii terminali (muribunzi) este indicată terapia anticoagulantă și medicația paliativă. Revascularizarea deschisă, endovasculară (tromboliză, angioplastie percutană/stentare ori sporadic – tromboaspirație mecanică) sau hibrid este oferită bolnavilor cu IA de gradul II (Rutherford), în funcție de disponibilități, dar și parametrii clinici. Totodată, rata amputațiilor primare poate ajunge până la 30% [17]. Când este posibil, intervenția de revascularizare se va efectua cu anestezie locală fie locoregională, evitând cea generală.

Analiza multivariațională realizată de către Gonzalez-Fajardo *et al.* a scos în evidență faptul, că asocierea IA la un pacient cu COVID-19 sporește riscul mortalității de 7,5 ori [20]. Letalitatea elevată în studiul nostru poate fi explicată prin rata înaltă a afectării pulmonare specifice, a comorbidităților, vârsta avansată a bolnavilor, timpul prolongat de la debutul IA până la internare/transfer spre IMU și, corespunzător, numărul mare de ischemii ireversibile. Totodată, lotul nostru este unul neomogen – include pacienți cu ischemii ale extremităților superioare și inferioare, etiologie variată a IA, scor Brixia și abord curativ diferit. Prin urmare, interpretarea și compararea rezultatelor tratamentului cu cele obținute în cadrul altor cercetări se va face cu precauție, ținând cont de factorii specificați.

Concluzii

Ischemia acută a extremităților la bolnavii infectați cu SARS-CoV-2 se asociază cu o rată elevată de amputații și deces, corelată cu prezența injuriei pulmonare. Abordul curativ convențional nu asigură rezultate clinice optime, frecvența retrombozei fiind

înalță. Indicii de laborator și biomarkerii serici pot manifesta valoare predictivă în estimarea supraviețuirii la respectivii pacienți.

Bibliografie

- Phelan A.L., Katz R., Gostin L.O., *The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance*. JAMA, 2020; 323:709-10.
- WHO. *Timeline of WHO's response to COVID-19*. <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covid-timeline> (accessed December 29, 2020).
- Connors J.M., Levy J.H., *COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation*. Blood, 2020; 135:2033-40.
- Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S., Iturrate E., Hochman J., Berger JS., *Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York city Health system*. JAMA, 2020; 324(8):799-801.
- Bellosta R., Luzzani L., Natalini G. et al., *Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia*. J. Vasc. Surg., 2020; 72(6):1864-72.
- Björck M., Earnshaw J.J., Acosta S. et al., *Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia*. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2020; 59(2):173-218.
- Callum K., Bradbury A., *ABC of arterial and venous disease: Acute limb ischaemia*. BMJ, 2000; 320(7237):764-7.
- Borghesi A., Maroldi R., *COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression*. La radiologia medica, 2020; 125(5):509-13.
- MedCalc Software Ltd. Comparison of proportions calculator. https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php (Version 22.009; accessed August 23, 2023)
- Chesmedzhieva B., Stanev S., *Acute limb ischemia of upper extremity in patients with active COVID-19 infection*. Knowledge – International Journal, 2021; 49(4):601-4.
- Polyanskaya E.A., Sidorova K.V., Obernina A. P. et al., *Results of thrombectomy in lower-extremity ischemia in patients with COVID-19 and respiratory failure of different severity*. Russian Journal of Cardiology, 2022; 27(11):5260.
- Naouli H., Jiber H., Bouarhroum A., *Acute limb ischemia in COVID-19 patients: A single university center experience*. Cureus, 2022; 14(12):e32829.
- Aimanan K., Mohd Ali N.N.N., Abdul Rahman M.N.A. et al., *Acute limb ischemia among COVID-19 patients in Hospital Kuala Lumpur*. Open-Access Maced. J. Med. Sci., 2022; 10(B):2387-91.
- Goldman I.A., Ye K., Scheinfeld M.H., *Lower-extremity arterial thrombosis associated with COVID-19 is characterized by greater thrombus burden and increased rate of amputation and death*. Radiology, 2020; 297:E263-9.
- Galyfos G., Sianou A., Frountzas M. et al., *Acute limb ischemia among patients with COVID-19 infection*. J. Vasc. Surg., 2022; 75(1):326-42.
- Pham A., Heib A., Goodman E., Lipsitz E., Indes J., *Outcomes of acute limb ischemia in COVID-19*. J. Vasc. Surg., 2022; 76(4):1006-13.e3.
- Ilonzo N., Judelson D., Al-Jundi W. et al., *A review of acute limb ischemia in COVID-positive patients*. Semin. Vasc. Surg., 2021; 34(2):8-12.
- Klok F.A., Kruijpm M., van der Meer N.J.M. et al., *Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19*. Thromb. Res., 2020; 191:145-7.
- Etkin Y., Conway A.M., Silpe J. et al., *Acute arterial thromboembolism in patients with COVID-19 in the New York City area*. Ann. Vasc. Surg., 2021; 70:290-4.
- Gonzalez-Fajardo J.A., Ansuategui M., Romero C. et al., *Mortality of COVID-19 patients with vascular thrombotic complications*. Med. Clin. (Engl. Ed.), 2021; 156(3):112-7.