

TULBURĂRILE HEMOSTAZEI LA BOLNAVII CU SINDROM DE LEZIUNE PULMONARĂ ACUTĂ/DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ (LPA/SDRA)

HEMOSTASIC DISTURBANCES IN THE PATIENTS WITH ACUTE LUNG INJURY/ ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Doriana COJOCARU

doctor în medicină, asistent universitar

Catedra Anesteziologie și reanimatologie nr. 1 "Valeriu Ghereg"

USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Sindromul de detresă respiratorie acută, în ultimele trei decenii, a devenit una din problemele prioritare ale medicinei și o mare provocare terapeutică pentru specialistul de anestezie-terapie intensivă. Axarea atenției asupra acestei patologii respiratorii s-a datorat nu numai din cauza evoluției fulminante a insuficienței pulmonare, ci și în urma observațiilor care arătau că suferinzii de patologia dată de cele mai multe ori aveau și dereglări ale altor organe și sisteme, care în rezultat generau evoluții dramatice ale stării bolnavului și, implicit, duceau la creșterea costurilor de tratament și, în cel mai rău caz, se soldau cu rezultate nefavorabile.

În această lucrare au fost studiate devierile în sistemul hemostatic la bolnavii cu sindrom de leziune pulmonară acută/detresă respiratorie acută. Studiul a fost efectuat pe un lot de 626 bolnavi cu LPA/SDRA. Bolnavii au fost împărțiți în trei loturi, în funcție de leziunile pulmonare pe care le prezentau: ușoare, moderate și severe. În articol sunt redate modificările în sistemul hemostatic și sunt analizate cauzele acestor dereglări.

Summary

The acute respiratory distress syndrome has become, in the last three decades, one of the medicine's foreground problems and a great therapeutic provocation for the specialist of intensive anesthesia-therapy. The centering of attention on this respiratory pathology was due not only to the fulminant evolution of the pulmonary insufficiency, but also to observations that the persons afflicted with the given pathology are frequently suffering from additional disorders of other organs and systems that can precipitate dramatic evolutions of the patient's condition with the increase of treatment costs and unfavorable results.

In this work have been studied the haemostatic disturbances at the patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS). The investigations have been carried out on 626 patients with ALI/ARDS. The patients were divided in 3 groups: mild, moderate and severe lung injury. In the article are presented haemostatic modifications and are analyzed the causes of these disturbances.

Actualitatea problemei

Sistemul hemostatic, deținând funcții extrem de importante: participă în reglarea rezistenței și permeabilității peretelui vascular, nu permite pătrunderea în exces a plasmă și celulelor circulante în peretele vascular și în spațiul extravascular, moment extrem de important în etiologia și fiziopatologia leziunilor pulmonare acute; prin menținerea sângelui în stare fluidă participă în asigurarea unui circuit sanguin și metabolism tisular adecvat; stopează sângerările spontane și posttraumatice în țesuturi, contracarând deperdițiile sangvine și menținând volumul circulant; integrare activă în sistemele complexe de apărare a organismului prin medierea proceselor de inflamație, de regenerare, imune, poate contribui la ameliorarea sau agravarea situației bolnavului cu sindrom de detresă respiratorie acută [1, 5, 6].

Sistemul hemostatic are legături bidirecționale cu majoritatea organelor și sistemelor organismului: ficat, măduva osoasă, plămâni, rinichi, SNC, splină. Datorită acestor legături, disfuncțiile pulmonare induc devieri importante în sistemul hemostatic [3, 4].

Hemostaza a fost studiată efectuându-se analiza parame-

trilor mecanismului parietotrombocitar (primar, microcircular), a mecanismului plasmatic (macrocircular, secundar) și a mecanismului fibrinolic și antifibrinolic.

Scopul lucrării

Estimarea dereglărilor hemostazice la bolnavii în diverse faze ale sindromului de leziune pulmonară acută și crearea algoritmului corecției acestora.

Materiale și metode

Studiul a fost efectuat în Clinica Anesteziologie și reanimatologie nr. 2 a USMF „Nicolae Testemițanu” pe un lot de 626 bolnavi cu LPA/SDRA. Vârsta medie a pacienților a fost de 48±0,5 ani.

Diagnosticul de LPA/SDRA a fost stabilit în rezultatul determinării coraportului PaO₂/FiO₂, gradul de răspândire a opacităților pulmonare, valorilor PEEP-ului la bolnavii cu respirație artificială, indicii clinici și paraclinici.

Bolnavii incluși în studiu au fost repartizați în trei loturi:

1. *Leziuni pulmonare acute ușoare*, adesea numite „edem pulmonar necardiogen” (faza I-a), caracterizate prin hipoxemie ușoară ce răspundea la administrarea oxigenului, diminuarea

moderată a volumelor respiratorii, instalarea unui ușor edem interstițial. Coraportul $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ și > 200 ;

2. *Leziuni pulmonare acute moderate*, denumite și „faza precoce a SDRA” (faza a II-a), caracterizate prin afectarea semnificativă a volumelor respiratorii și hipoxemie semnificativă care răspundeau la instalarea PEEP. Edem interstițial sever, atelectazii și infiltrate evidente radiologic, răspuns inflamator sistemic. Coraportul $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ și > 100 ;

3. *Leziuni pulmonare acute severe*, denumite și „faza tardivă a SDRA sau SDRA sever” (faza a III-a), caracterizate prin atelectazii și consolidări evidente radiologic, hipoxemie semnificativă care nu răspundeau la oxigenare sau PEEP, diminuarea marcată a volumelor respiratorii, edem interstițial sever, răspuns inflamator sistemic. Coraportul $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$.

Monitoring-ul bolnavilor a inclus: TAs, TAd, TAm, ECG, PVC, frecvența respirației, volumele respiratorii, echilibrul acido-bazic, electrolitic, radiografia cutiei toracice, indicii bi-chimici, diureza orară.

Evaluarea stării sistemului hemostazic s-a efectuat prin aprecierea datelor hemostaziogramei, care furnizează date despre starea hemostazei trombotice (cantitatea de trombocite, timpul de sângerare Duke, retractorul cheagului), hemostazei plasmatice (timpul de coagulare Lee-White, timpul activat de recalcificare, indexul protrombinic, cantitatea de fibrinogen), sistemului fibrinolitic și anticoagulant (testul cu etanol și protamin sulfat).

Rezultate și discuții

Bolnavii cu LPA/SDRA, atât de origine pulmonară cât și de origine extrapulmonară, prezintă dezordini cantitative și calitative în statusul hemostazic. Sunt afectate atât mecanismele de hemostază parietovasculară, cât și cele trombotice și plasmatice. Majoritatea pacienților cu LPA/SDRA de origine pulmonară prezintă variante de coagulopatii de consum cu o stare de hipercoagulare și doar la 4 (5,2%) s-a dezvoltat sindromul de CID, faza de hipocoagulare. La bolnavii cu LPA/SDRA de origine extrapulmonară, sindromul de CID, manifestat prin stare de hipocoagulare, s-a înregistrat de 4,9 ori mai frecvent decât la cei de origine primară. Procesele inflamatorii severe provocatoare de detresă respiratorie cu efectele lor adverse asupra hemostazei măresc incidența perturbărilor hemostazice și ridică gradul lor de severitate cu sporirea riscului de sângerare a plăgii postoperatorii

Devierile mecanismului parietotrombotic (primar, microcircular) la bolnavii cu LPA/SDRA. Majoritatea pacienților cu LPA/SDRA pulmonar au avut date clinice și paraclinice pentru a fi incluși în categoria bolnavilor cu SIRS, deoarece scorul SIRS la 82,3% din pacienți au atins valorile 3-4. Modificările hemostazice, induse de procese inflamatorii, sunt o realitate, variată în proporții și conținut, dependentă de agentul inflamator, stadialitatea clinică și statusul imun al organismului.

Dezordinile hemostazice, determinate de procesele inflamatorii, decurg sub forme acute subcompensate și supracompensate de diseminare intravasculară. Posibilitatea evaluării acestor modificări hemostaziologice poate servi drept reper în efectuarea măsurilor de profilaxie și tratament ale complicațiilor tromboembolice și trombohemoragice. Acest moment a argumentat studierea statusului hemostazic la bolnavii cu LPA/SDRA de origine pulmonară.

Timpul trombotic reprezintă formarea trombusului alb, trombotic în spațiul vascular periferic. Trombusul alb se formează prin aderența trombocitelor la peretele vascular lezat și agregarea lor ulterioară. Agregarea plachetară poate fi accentuată sau inhibată în diverse stări patologice. La bolnavii cu LPA/SDRA, trombocitopenia este cauza cea mai frecventă de sângerare. În majoritatea cazurilor ea este provocată de supresie medicamentoasă, substituție, dispoziție nutrițională. În stadiile avansate trombocitopenia poate fi precipitată de CID prin mecanism periferic de hiperconsum.

Hemostaza primară a fost apreciată prin cercetarea numărului trombocitelor și timpului de sângerare Duke.

Tromboticopenia este o anomalie hematologică definită prin scăderea numărului de trombocite sub 100.000/mm³. Frecvența ei este estimată la 6/100.000 de locuitori/an, dintre care aproximativ 50% sunt de natură imunologică, 20% sunt determinate de medicamente și aproximativ 10% sunt imputabile unei cauze infecțioase, celor congenitale le revine o pondere mai mică de 1% [1, 2, 5, 6]. Studiarea incidenței depleției trombotice la bolnavii cu LPA/SDRA a constatat o diferență impunătoare a acestui indice în dependență de cauza care a declanșat leziunea pulmonară: la bolnavii cu LPA/SDRA de origine extrapulmonară trombocitopenia s-a întâlnit de 4,2 ori ($P > 0,001$) mai frecvent decât la cei de origine pulmonară.

Dacă în LPA/SDRA de origine pulmonară trombocitopenia se determină doar în fazele II și III, la bolnavii cu detresă de origine secundară depleția trombotică poate fi întâlnită în toate fazele sindromului, inclusiv în faza I.

Datele noastre ne indică un status normal al hemostazei primare la 62 (80,5%) bolnavi, argumentat prin lipsa schimbărilor în valorile numărului de plachete și a timpului de sângerare. Totodată, printre cei 77 bolnavi cu LPA/SDRA de origine pulmonară s-au constatat perturbări esențiale în hemostaza primară 15 (19,5%) au prezentat trombocitopenie. Mai frecvente au fost trombocitopeniile la bolnavii cu pneumonii severe (37,5%) și TEAP (26,7%). Ținem să menționăm, că doar la 7 (9,1%) bolnavi trombocitopenia a fost însoțită de prelungirea timpului de sângerare Duke > 4 min, dintre care la 3 cu TEAP și la 3 cu pneumonii severe. Perturbările respective au argumentat la toți acești pacienți prezența manifestărilor clinice caracteristice sindromului hemoragic: hemoptizii și peteșii. Creșterea numărului de trombocite la bolnavii cu LPA/SDRA de origine pulmonară nu s-a constatat.

Menționăm că la toți bolnavii cu deficit în mecanismul trombotic li s-au administrat heparină nefracționată în doze relativ mari, mai ales la cei cu TEAP. După părerea noastră, la acești bolnavi s-a dezvoltat trombocitopenie indusă de heparină tip I, deoarece până la administrarea de heparină numărul de trombocite era normal, iar trombocitopenia nu a evoluat sub valorile de 100.000. La întreruperea terapiei cu heparină nefracționată și trecerea la terapie anticoagulantă cu heparine cu moleculă mică, trombocitele au început să crească.

Bolnavii cu LPA/SDRA de origine pulmonară au avut anamneza hematologică și imunologică neagravată, deci trombocitopenia la ei putea fi de origine medicamentoasă sau/și infecțioasă. În spectrul de medicamente administrate bolnavilor la care s-a determinat trombocitopenie au fost prezente heparina nefracționată, diuretice de ansă, antibiotice (vancomicin, gentamicin, penicilinile etc), benzodiazepine

(diazepam), opioide (morfină), aspirină, preparate care pot induce trombocitopenii severe.

Din cei 549 bolnavi cu LPA/SDRA de origine extrapulmonară 454 (82,4%) pacienți au prezentat depleție trombocitară cu valorile sub $180 \times 10^9/l$. În fazele avansate ale detresei respiratorii acest indice atinge valorile de 98,4%. Mai frecvent trombocitopenia a fost înregistrată la bolnavii cu sindrom MODS (92,0%), sepsis (82,4%) și stări de șoc (89,0%). La bolnavii cu șoc hemoragic trombocitopenia a fost înregistrată la toți pacienții și explicată prin pierderea absolută a trombocitelor prin hemoragie. În faza II și III ale LPA/SDRA precipitat de stări inflamatorii severe, trombocitopenia s-a determinat la toți bolnavii. La determinarea acestei trombocitopenii participă două mecanisme: deficitul de producție și excesul de destrucție. Există dovezi oferite de numeroase cercetări, precum că deficitul de producție este argumentat de supresia producției de trombocite indusă de coinjecțiile bacteriene și infecțiile virale (CMV, hepatite). Hiperdestrucția trombocitară (splenică, hepatică și medulară) este o realitate unanim acceptată pentru infecțiile severe. Anomaliile trombocitare cantitative (reducerea numerică trombocitară) se mai produc din cauza următoarelor mecanisme prezente la bolnavii cu detresă respiratorie acută de origine extrapulmonară: hipersplenism, depresie a trombocitopoiezei mai frecvent în contextul pancitopeniei, trombocitopenie postterapeutică, secundară transfuziilor masive de componente sanguine, heparinoterapie și a altor droguri utilizate în terapia leziunilor pulmonare acute și stărilor septic severe.

Prelungirea timpului de sângerare Duke >4 min s-a înregistrat la 327 (59,6%) bolnavi: în faza I-a la 26,9%, în faza a II-a la 73,0% și în faza a III-a la 98,4%. La toți bolnavii cu LPA/SDRA faza a III-a, de origine septică, s-au determinat anomalii ale timpului de sângerare Duke. Menționăm, că doar la 72,0% dintre bolnavii care au prezentat trombocitopenie a fost afectat timpul de sângerare. La bolnavii cu afectarea timpului de sângerare valorile trombocitopeniei coborau sub $100 \times 10^9/l$.

În continuare, la bolnavii cu trombocitopenie și cu valori crescute a timpului de sângerare, am aprofundat cercetările prin determinarea retracției cheagului. Valorile indicelui retracției cheagului au fost mai mici de 44% la toți bolnavii cu trombocitopenie, la care valorile timpului de sângerare a fost prelungit. Prezența vădită a cauzei trombocitopeniei a argumentat inoportunitatea studiului dezordinilor calitative trombocitare (anomalii de agregare și adeziune), care pot fi doar de origine hematologică și au o importanță mai modestă la acești bolnavi.

Devierile mecanismului plasmatic (secundar, macrocircular) la bolnavii cu LPA/SDRA. Mecanismul plasmatic cuprinde ansamblul fenomenelor de coagulare ce se desfășoară în decurs de 5-7 min de la producerea leziunii. Este un proces enzimatic complex, prin care fibrinogenul solubil se transformă într-o rețea de fibrină unde se fixează elementele figurate ale sângelui. Consecința acestor procese este formarea trombusului de fibrină care se retractă ulterior. Interferențele patologiei severe pulmonare cu etapa plasmatică a hemostazei se desfășoară multiplanic.

Hemostaza plasmatică, la bolnavii studiați, a fost explorată determinând timpul de coagulare Lee-White, indexul protrombinic, fibrinogenul, timpul de recalcificare a plasmiei, timpul de trombină, timpul tromboplastinei parțial activată. Stadiul

de formare a activatorilor protrombinei durează 6-8 min. Stadiile ulterioare ale hemostazei plasmatice (stadiul de formare a trombinei active și stadiul de formare a fibrinei) durează doar secunde. Efectuarea timpului de coagulare a sângelui după Lee-White ne indică activitatea proceselor de formare a activatorilor protrombinei. Simplitatea efectuării testului timpului de coagulare Lee-White și importanța lui deosebită, argumentează inițierea cercetării hemostazei plasmatice cu determinarea acestui indice. Datele obținute ne indică la devieri de la normă a timpului de coagulare la 69 ($89,6 \pm 3,4\%$) bolnavi cu LPA/SDRA de origine primară, dintre care la 65 ($84,4 \pm 4,1\%$) acest indice are valori diminuate ($P < 0,001$) iar la 4 ($5,2 \pm 2,5\%$) valori crescute ($P < 0,001$) și anomalii ale timpului de coagulare la 502 ($91,4 \pm 1,2\%$) bolnavii cu LPA/SDRA de origine secundară, dintre care la 363 ($66,1 \pm 2,0\%$) acest indice are valori diminuate ($P < 0,001$), iar la 139 ($25,3 \pm 1,9\%$) valori crescute ($P < 0,001$). Procesele de formare a activatorilor protrombinei sunt declanșate la majoritatea bolnavilor cu LPA/SDRA indiferent de cauza care a declanșat sindromul, epuizarea acestor procese este de 4,9 ori mai frecvent ($P < 0,001$) depistată la bolnavii cu LPA/SDRA de origine secundară. Aceste date vor sta la baza argumentării tratamentului cu plasmă proaspăt congelată și heparine în corecția devierilor hemostazice la bolnavii incluși în studiu.

Datele obținute ne reflectă unele legități în devierile timpului de coagulare la bolnavii cu LPA/SDRA de origine primară, în dependență de factorii care au precipitat leziunea pulmonară: majoritatea bolnavilor 65 ($84,4 \pm 4,1\%$) au prezentat timpul de coagulare <5 min, constatând stare de hipercoagulare; doar la 4 ($5,2 \pm 2,5\%$) bolnavii cu LPA/SDRA de origine primară, însoțiți de SIRS (pneumoniile severe, complicațiile septic postoperatorii în intervențiile chirurgicale toracice), s-au înregistrat stări de hipocoagulare manifestate prin prelungirea timpului de coagulare >12 min.

La bolnavii cu LPA/SDRA de origine extrapulmonară starea de hipercoagulare s-a înregistrat în toate fazele leziunii pulmonare acute cu prevalență relevantă în fazele I și II: respectiv la 87,7% și 74,0% bolnavi. Odată cu avansarea gradului de severitate procesele de activare a protrombinazei se "sting" și starea de hipercoagulare trece în stare de hipocoagulare: din cei 122 bolnavi aflați în faza a III-a, 92 ($75,4 \pm 3,9\%$) au prezentat anomalii ale timpului de coagulare Lee-White cu valori crescute ($P < 0,001$). Există o corelare dintre intensificarea proceselor enzimatic de activare a protrombinazei de factorul care a declanșat leziunea pulmonară: în stările de șoc predominant stările de hipercoagulare (cu excepția șocului septic), iar stările de hipocoagulare prevalează în procesele inflamatorii severe (sepsis, MODS, șoc septic).

Valorile indexului protrombinic la bolnavii cu LPA/SDRA au fost scăzute în 414 ($66,1 \pm 1,9\%$) cazuri. La bolnavii cu LPA/SDRA de origine pulmonară indexul protrombinic a fost diminuat la 35 ($45,5 \pm 5,7\%$) pacienți cu valorile indexului nu mai mici de 61sec. Cu mult mai frecventă a fost diminuarea indexului protrombinic la bolnavii cu LPA/SDRA de origine extrapulmonară. Acest fenomen a fost înregistrat la 379 ($69,0 \pm 2,0\%$), dintre care la 42 ($7,7 \pm 1,1\%$) s-au înregistrat scăderi marcate sub valorile 60 sec., toți ei fiind reprezentanți din faza a III-a. Confruntarea acestor date cu valorile timpului de coagulare Lee-White ne sugerează posibilitatea dezvoltării la acești bolnavi a proceselor acute de diseminare vasculară.

Fibrinogenul este un factor-cheie în formarea cheagului definitiv. Valorile lui în sângele circulant pot indica la diverse stări patologice cu repercursiuni asupra aparatului hemostazic. Din cei 626 bolnavi cu LPA/SDRA 554 (88,5±1,3%) au prezentat devieri ale concentrației fibrinogenului, dintre care 90 (14,4±1,4%) hipofibrinogenemie și 464 (74,2±1,8%) hiperfibrinogenemie. La bolnavii cu LPA/SDRA de origine extrapulmonară hipofibrinogenemia a fost constatată de 6,2 ori ($P>0.001$) și hiperfibrinogenemia de 1,6 ori ($P>0.001$) mai frecvent decât la pacienții cu LPA/SDRA de origine primară.

Prezența proceselor inflamatorii severe la bolnavii cu LPA/SDRA de origine extrapulmonară, posibil, argumentează indicele crescut al dezordinilor cantitative ale fibrinogenului: hiperfibrinogenemia s-a atestat la 71,6±1,9% pacienți, depășind valorile de 6g/l în 46,6±2,1% cazuri. Hiperfibrinogenemia marcată ($>6,1\text{g/l}$) și apariția hipofibrinogenemiei la 88 (16,0±1,6%) bolnavi ne indică la o coagulopatie de consum cu dezvoltarea stării de decompensare a sintezei fibrinogenului. Deci, valorile exagerate ale fibrinogenului la bolnavii cu LPA/SDRA, trebuie apreciate ca un semnal de trecere de la hiper- la hipofibrinogenemie și privită sub prisma unei stări de subcompensare a sistemului coagulant.

Prin urmare, la majoritatea bolnavilor cu LPA/SDRA se atestă o coagulopatie de consum determinată de evoluția procesului inflamator care declanșează un consum excesiv de fibrinogen, determinând hipofibrinogenemie. Corelarea dinamicii fibrinogenului cu valorile timpului de coagulare Lee-White și indexul protrombinic ne argumentează prezența unei stări de hipercoagulare la majoritatea bolnavilor cu LPA/SDRA. La 1/3 bolnavi cu LPA/SDRA sunt prezente date de laborator care suspectează declanșarea sindromului CID.

La bolnavii cu LPA/SDRA s-au constatat testele pozitive cu protamin sulfat (atestă prezența fibrinmonomerilor nepo-

limerizați) la majoritatea pacienților cu diferențe semnificative ale valorilor acestor teste în loturile studiate: la bolnavii cu LPA/SDRA de origine pulmonară a predominat intensitatea testului slab pozitiv (+;++) la 39 (50,7%) pacienți; la bolnavii cu LPA/SDRA de origine extrapulmonară, 34 (61,8%) – slab pozitiv și 281 (51,2%) – pronunțat pozitiv (+++;++++). Aceleași legități s-au determinat și la cercetarea testului cu etanol. Aceste rezultate ne indică la prezența în plasma cercetată a complexelor trombinice solubile, care apar de obicei în sindromul CID, tromboză, intoxicații canceroase, stări septic.

Concluzii

1. Dereglările hemostazice la pacienții cu LPA/SDRA sunt caracteristice factorului precipitant; în faza a III-a atestându-se la toți pacienții, disfuncții și insuficiență în sistemul hemostazic (sindromul de CID).

2. Predispoziția de a dezvolta leziuni tromboembolice și hemoragice este evidentă la toți bolnavii cu LPA/SDRA cu o probabilitate foarte înaltă la cei cu scorurile APACHE II și SIRS mare.

3. Incidența anomaliilor parametrilor tipici sindromului de CID la bolnavii cu LPA/SDRA incluși în studiu depășesc cu mult pe cea a evidenței (manifestărilor) clinice: abaterile de la normal pentru numărul de trombocite, timpul de sângerare, timpul de coagulare, indexul protrombinic, testele de depistare a produșilor de degradare a fibrinogenului/fibrinei sunt raportate la 42,5% dintre pacienții lotului I și la 80% dintre cei cu LPA/SDRA de origine secundară.

4. Corecția perturbărilor hemostazice prin administrarea heparinei nefracționată, în primele zile ale sindromului, contracarează extinderea infiltratelor pulmonare.

Bibliografie

1. AZAMFIREI, L., COPOTIU SANDA MARIA. Managementul fluidelor în sepsisul cu hiperpermeabilitate capilară. Culegeri de lucrări ale primului congres internațional al Societății Anestezilogie/Reanimatologie din Republica Moldova, Chișinău 2007, p.25-28.
 2. BALICA, I. Afectul pulmonar în sepsisul chirurgical. Chișinău, Arta Medica, 2007. p.82.
 3. BOȚIANU, A., BOȚIANU, P. Sindromul de detresă respiratorie acută(ARDS). Editura fundației chirurgicale „Sfântul Ioan” Târgu-Mureș 2001.
 4. BONE, R. C., BALK, R., SLOTMAN, G., et al. Adult respiratory distress syndrome: sequence and importance of development of multiple organ failure. Chest 1992, p.101:320.
 5. COJOCARU, V. The admistration of washed erythrocytes-an element of reanimation in ARDS syndrome by patients with multiple disorders. VIII european congress of international society of blood transfusion. Istambul, 2003, p. 79
 6. COJOCARU, V., HOTINEANU, V., PÎRGARI, B. Leziunile pulmonare acute în stări inflamatorii severe. Culegeri de lucrări ale primului congres internațional al Societății Anestezilogie/Reanimatologie din Republica Moldova, Chișinău 2007, p. 41-47.
-