

临床监测微循环对早期脓毒性休克患者预后的影响

袁晓静, 金俐明

青海大学附属医院急诊医学, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月24日; 录用日期: 2022年4月18日; 发布日期: 2022年4月26日

摘要

脓毒性休克是重症医学科救治的急危重症疾病, 其中监测微循环能较早地发现患者的灌注不足、缺血及缺氧, 更能及时地予以补液对症治疗, 大量研究表明这些监测技术对患者疾病早期预后会产生不同的影响。因此针对目前临床微创监测微循环的手段做一综述。

关键词

休克, 脓毒性, 微循环

Effect of Clinical Monitoring of Microcirculation on Prognosis of Patients with Early Septic Shock

Xiaojing Yuan, Liming Jin

Emergency Medicine, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 24th, 2022; accepted: Apr. 18th, 2022; published: Apr. 26th, 2022

Abstract

Septic shock is an acute and critical disease treated by the department of critical care medicine. Monitoring microcirculation can detect hypoperfusion, ischemia and hypoxia in patients earlier, and provide timely symptomatic treatment with fluid rehydration. A large number of studies have shown that these monitoring technologies have different effects on the early prognosis of patients. Therefore, the methods of noninvasive microcirculation monitoring are reviewed.

Keywords

Shock, Septic, Microcirculation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒性休克是指在脓毒症基础上出现的细胞代谢紊乱、循环衰竭, 并且经过充分的液体复苏治疗仍存在低血压, 需血管活性药才能维持平均动脉压 $> 65 \text{ mmHg}$, 且血乳酸 $> 2 \text{ mmol/L}$ 。很多脓毒性休克患者在血流动力学出现异常的早期就可以出现微循环的障碍, 即微循环血液灌注不足, 如果能够早期地识别出存在这种循环衰竭的患者并给予干预, 可以降低该患者的病死率, 提高救治水平。脓毒性休克也属于脓毒症范畴, 与单纯脓毒症相比, 脓毒性休克患者的死亡风险更高, 病死率可以高达 60%, 是临床较为危险的情况之一, 需积极进行抗感染治疗。脓毒性休克在休克的分类上属于分布性休克, 但其本质还是因为灌注不足导致的组织细胞缺血缺氧, 最终导致器官功能障碍, 和其他类型的休克导致临床结果类似。所以在 2016 年脓毒症和脓毒症休克的指南中, 将脓毒症的定义更新为机体对感染反应失调所致的危及生命的器官功能衰竭, 同时指出脓毒症休克和循环与代谢衰竭有关, 并具有很高的死亡风险[1]。微循环是由直径为 $< 20 \mu\text{m}$ 的微血管组成的体循环的末端血管网络。这些微血管由毛细血管后小静脉, 小动脉, 毛细血管及其(亚)细胞成分组成。微循环是心血管系统的最终目的地, 负责氧气从毛细血管中的红细胞(RBC)转移至实质细胞, 在那里氧气被输送以满足组织细胞的能量需求, 以支持其功能活性。近些年, 越来越多的研究发现危重症患者的治疗过程中存在大循环与微循环脱耦联的现象, 即经过液体复苏及血管活性药物治疗后大循环指标, 如平均动脉压、中心静脉血、心排量明显改善, 但微循环灌注并未明显改善, 准确监测微循环状态有助于评估病情及预后[2] [3]。因此, 早期识别和诊断脓毒性休克, 有利于及时有效救治并改善患者预后。既往的统计数据中显示分布性休克占 66%, 低血容量性休克占 16%, 心源性休克占 17%, 梗阻性休克占 2%, 在成年患者中, 脓毒症休克所占比例约 40%, 是导致病人死亡的重要原因[4]。目前针对微循环血流的监测是脓毒性休克诱导的微循环功能不全的一个研究热点。对于脓毒性休克微循环的监测既有有创的操作, 也有无创的新技术。本文就临床监测微循环对脓毒性休克患者预后的影响做一个总结。

2. 临床监测微循环在脓毒性休克中的重要作用

脓毒性休克既然是休克, 就会有血压降低, 进而身体的各项器官就会出现供血不足、灌注不足, 内环境就容易出现一些酸中毒, 致一些器官脏器缺血、坏死, 甚至死亡。休克近年来主张按照血流动力学分类, 代替以往的病因、病理和病程等分类方法, 据此可分为以下四类: 低血容量性休克、心源性休克、血流分布性休克、阻塞性休克。一旦考虑有休克存在, 治疗目标值之一就是改善液体复苏和血容量、灌注状态, 同时应该实时监测患者对治疗的反应, 除了常规的症状体征(如: 患者的意识、尿量)和实验室检查(如: 乳酸、碱剩余等)外, 必要的客观工具也起到一定的观察作用。

2.1. 非侵入性血流动力学监测微循环的内容

区分将从液体中受益的患者和不会从液体中受益的患者至关重要, 因为根据幸存的脓毒症指南常规

使用大量液体可能是有害的。脓毒性休克中的液体复苏仍然是一个挑战, 没有一种方法可以提供可靠且可重复的结果。建议使用无创工具对前负荷、收缩性及后负荷进行半定量、定量评估, 并结合临床和实验室等评估, 最终应用于指导休克管理。

液体复苏和组织灌注

旁流暗视野成像技术: SDF 的原理[5] [6]为通过位于探头末端的频闪观测仪的发光二极管(LED)发出(540 ± 50) nm (绿色)光(可以被血红蛋白吸收), 照入微循环内部, 再反射回探头内部的摄像机, 有红细胞的地方一部分光被吸收, 反射回探头的光就减少, 经过光电转换就可观察到红细胞轮廓及运动的画面。图像采集后用自动血管分析软件(automated vascular analysis 3.0, AVA3.0)进行图像分析, 得到舌下微循环指标多巴赫分数、小血管总密度、灌注小血管密度、小血管灌注比例、小血管平均血流指数, 其中 DBS、TVDs、PVDs 反映血管分布的密度, PPVs、MFIs 则是根据血流速度分级得到的评估血管是否有灌注的指标。陈华[7]等人的研究表明舌下微循环成像系统联合超声评估脓毒性休克患者液体复苏容量可有效降低其乳酸水平, 提高血氧水平, 缓解患者器官功能障碍。曾学英等[8]研究指出, 与全身血流动力学指标相比, 脓毒性休克患者的舌下微循环指标(如 PPV)的变化能更早地预测器官衰竭发展。复苏和正性肌力药物已被证明可以使舌下微循环异常正常化[9]。因此舌下微循环监测在脓毒性休克患者的液体复苏治疗中有一定的指导作用。

全心舒张末期容积指数(GEDI): GEDI 通过 PiCCO 进行监测, 其是一种微创血流动力学监测技术, 采用经肺热稀释法进行, 可通过动脉压力波型曲线分析监测单次、连续的心排血量, 从中心静脉导管注入与室温相同的水或冰水, 于股动脉内监测温度 - 时间变化曲线, 从而测量全心参数, 精确测量胸腔内血容积指数、心脏前负荷及全心射血分数等。GEDI 通过 PiCCO 技术直接反映心脏的前负荷, 以容量参数直接反映心脏的容量状态, 不受胸腔内压力及心肌顺应性等的干扰, 更准确地反映心脏容量负荷情况, 并在血容量、儿茶酚胺、机械通气等因素变化下仍准确给出前负荷的变化, 使补液剂量更加精确, 满足患者对容量的需求, 迅速补充有效循环血量, 改善其血液灌注及氧输送功能, 减轻患者的缺氧状态[10]。

皮肤斑驳: 斑驳被定义为斑片状皮肤变色, 反映皮肤血流量减少[11]和组织血氧饱和度低[12], 已被建议作为临床评估严重感染患者组织灌注的工具[13]。广泛的斑驳扩展已被证明可以预测脓毒性休克患者的死亡率, 而与全身血流动力学参数无关[14] [15] [16]。皮肤阻力血管的内皮依赖性血管舒张可以通过乙酰胆碱(Ach)的透皮离子载体应用诱导。Ach 的透皮离子电渗诱导内皮细胞产生 NO, 诱导平滑肌细胞的松弛和血管舒张。由此产生的血流量局部增加随后可以通过激光多普勒流量计测量[17] [18]。使用经过验证的非侵入性技术, 包括激光多普勒流量计和 Ach 离子电渗疗法, 我们在严重感染的危重患者中证明了异质性皮肤内皮功能障碍。我们发现, 与非斑驳的皮肤相比, 斑驳的皮肤中的内皮依赖性血管舒张受损。此外, 我们发现膝关节皮肤内皮功能障碍与脓毒症严重程度和 14 天死亡率有关。这项观察性研究显示, 特别是在斑驳的皮肤中, 对 Ach 的血流量反应增加有显著变化, 这表明斑点可以用作内皮功能障碍的可靠临床指标[19]。

心电图(EC): 是测定每搏量(SV), 心输出量(CO)和其他血流动力学参数的一种方法, 并且基于胸腔内电导率的变化。它已针对热稀释等金标准方法进行了验证并且更常被用作血流动力学监测的床旁无创技术。在 Fathi 等人的评论中[20], 比较超声心动图、经胸/经食管多普勒和 EC。EC 具有用户独立性的优势, 能够连续监测用于血流动力学监测和决策的多个参数。EC 已获得美国食品和药物管理局的批准和验证, 可用于新生儿, 儿童和成人。2016 年的一项荟萃分析, 包括 20 项研究和 624 名患者, 通过使用 EC 与其他无创技术比较 CO 测量的准确性, 表明 EC 是提供最正确测量的设备[21]。然而, 个别研究之间存在很高的异质性。此外, 心律失常的准确性可能受到严重心动过速或心动过缓、主动脉瓣反流、胸壁水

肿和高频通气的影响。虽然 EC 尚未用于指导干预措施, 但它提供了对脓毒性休克儿童血流动力学监测的生理方面的见解。

2.2. 血管活性药物反应性及使用时机

血管活性药物是休克病人管理的重要组成部分。其中儿茶酚胺是 ICU 最常用的血管活性药物, 去甲肾上腺素是大多数临床疾病的一线治疗药物。血管活性药物的治疗范围相对狭窄, 使患者暴露于潜在的致命并发症。当休克病人的心肌功能下降时, 多巴酚丁胺仍然是其一线治疗, 需要使用正性肌力药物。因此, 这些药物需要精准的治疗靶点, 通过滴定到最低有效剂量进行密切监测, 并尽快停止使用。

外周灌注指数(periphery perfusion index, PPI): 能实时且动态地监测测量部位的血流灌注状况, 反映局部灌注水平。该技术操作简便且无创, 适合在院前急救及急诊 ICU 等不适宜建立有创血流动力学监测的环境下监测休克患者末梢微循环状态。因甲床处的微循环相对于其它部位, 结构相对简单[22], 测量方便, 常选择手指末端甲床处作为监测部位。因此, PPI 值反映的是外周血管舒缩性的变化。在刘雪琴[23]等人的研究中得出结论: PPI 对足月儿脓毒性休克患儿血管活性药物需求预测有一定的评估作用。早期诊断和治疗新生儿脓毒性休克可以改善新生儿预后, 确诊后第 1 小时的复苏治疗至关重要, 其中血管活性药物的使用时机非常重要。但是血管活性药物应用的时机国内外相关研究很少。PPI 监控的主要优点是易于使用且价格低廉。另一方面, 与许多这些技术一样, 有关微循环的信息仅限于所研究的区域。此外, 信号的检测受到更明显的内源性血管收缩或高剂量血管加压药使用的阻碍。

2.3. 心排量

肺动脉漂浮导管的热稀释法成为目前公认的测定心排出量及其他血流动力学参数检测的“金标准”, 但该技术为侵入性操作, 且价格昂贵、操作较为复杂, 右心置管可引起感染、出血、气胸等并发症, 使其临床应用受限[24]。为了更好地减小创伤性, 但又能较准确的监测心排量, 近年来出现了新兴技术。

脉波指示剂连续心排量监测(PICCO): 已被广泛应用于血流动力学检测中, 其属于一种微创血流动力学检测技术, 能够准确、连续检测患者心排量、血流动力学及血管外肺水指数变化, 指导患者容量管理, 但其具有有创性、价格昂贵、操作复杂等缺点[25]。

无创超声心输出量检测仪(USCOM): 是一种无创性血流动力学监测的新技术。USCOM 是将多普勒超声探头放置于大动脉起始部位合适的位置, 利用连续多普勒超声原理, 经皮检测主动脉或肺动脉的血流频谱, 测定循环血流动力学状况, 可以达到实时测定血流动力学状态的目的, 具有无创、重复性好、操作简单等特点[26]。曹昆等人[27]的研究表明 USCOM 能够及时准确地对患者心脏负荷和容量反应性情况进行评估, 可作为感染性休克患者血流动力学检测的有效手段, 从而更好地指导临床治疗。

3. 凝血功能监测

越来越多的研究表明, 凝血系统的激活和微循环功能障碍在败血症的发生和发展中起着非常重要的作用。已经表明, 凝血障碍在整个脓毒症中持续存在, 是预后的重要因素。

血栓弹力显微镜(TEG): 脓毒症所致 DIC 的早期识别和干预对临床诊治、提高抢救成功率、改善预后尤为重要。目前临床常用的凝血功能检测指标仅能评价凝血体系的一部分, 不能评估整个凝血纤溶过程。而血栓弹力图(TEG)以图型显示的方法, 客观反映了从最初凝血物质激活和纤维蛋白形成, 到纤维蛋白血小板交互连接和血块凝缩, 到最后血块溶解的全部过程, 可动态检测脓毒症凝血功能变化[28]。国内外多项研究[29] [30] [31] [32] [33]也证实, 随着病情严重程度的增加, 患者更显示出低凝状态, 发现早期 TEG 指标显示严重脓毒症组较脓毒症组呈低凝状态。TEG 有助于决定脓毒症患者是否需要抗凝治疗, 因

为大多数凝血酶原时间延长以及血小板计数下降的脓毒症患者处于高凝状态, 适当的抗凝治疗可能更让患者获益。在创伤及外科手术领域, TEG 已作为有效的指导血制品输注的工具[34]。

4. 结论

脓毒性休克病人的复苏目标是确保充分的组织灌注和细胞缺氧, 在疾病早期行血流动力学治疗能获得更好的预后。旁流暗视野成像技术可以得到舌下微循环指标, 全心舒张末期容积指数(GEDI)通过 PiCCO 进行监测, 而皮肤斑驳、心电图也能反映微循环变化, 可以指导病人的补液量。外周灌注指数(PPI)值反映的是外周血管舒缩性的变化, 适用于院前急救及急诊 ICU 的休克病人。无创超声心输出量检测仪(USCOM)是一种无创性血流动力学监测的新技术, 能够及时准确地对患者心脏负荷和容量反应性情况进行评估。血栓弹力显微镜(TEG)可以识别和干预脓毒症所致 DIC 的早期临床诊治, 提高抢救成功率, 改善预后尤为重要。然而, 目前临床上缺乏既简便, 又能准确反映患者血流动力学状态的理想监测方法。随着时代的进步, 无创或微创的检查方法正在应运而生, 医务工作者也须提高自身, 合理利用这些新技术, 一定能提高脓毒性休克患者的救治水平。

参考文献

- [1] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., *et al.* (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Medicine*, **47**, 1181-1247.
- [2] Mok, G., Hendin, A., Reardon, P., Hickey, M., Gray, S. and Yadav, K. (2021) Macrocirculatory and Microcirculatory Endpoints in Sepsis Resuscitation. *Journal of Intensive Care Medicine*, **36**, 1385-1391. <https://doi.org/10.1177/0885066620982585>
- [3] Zhang, H., Li, L., Wu, J., Qu, H.P., Tang, Y.Q. and Chen, D.C. (2020) Time of Dissociation between Microcirculation, Macrocirculation, and Lactate Levels in a Rabbit Model of Early Endotoxemic Shock. *Chinese Medical Journal*, **133**, 2153-2160. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000887>
- [4] Vincent, J.L. and De Backer, D. (2013) Circulatory Shock. *The New England Journal of Medicine*, **369**, 1726-1734. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1208943>
- [5] Ince, C. (2005) Sidestream Dark-Field Imaging: An Improved Technique to Observe Sublingual Microcirculation. *Critical Care*, **9**, 72.
- [6] Goedhart, P.T., Khalilzadeh, M. and Bezemer, R. (2007) Sidestream Dark Field (SDF) Imaging: A Novel Stroboscopic LED Ring-Based Imaging Modality for Clinical Assessment of the Microcirculation. *Optics Express*, **15**, 15101-15114. <https://doi.org/10.1364/OE.15.015101>
- [7] 陈华, 郭莉, 刘锦明, 梁注权, 颜南光, 陈国祥. 舌下微循环成像系统联合超声在脓毒性休克容量评估中的应用研究[J]. 中外医学研究, 2021, 19(34): 4-8.
- [8] 曾学英, 廖雪莲, 康焰, 陈瑶, 尹万红, 赵亮. 脓毒症休克患者早期舌下微循环改变对器官功能衰竭的预测价值[J]. 四川大学学报(医学版), 2016, 47(4): 574-579.
- [9] Kanoore Edul, V.S., Ince, C. and Dubin, A. (2015) What Is Microcirculatory Shock? *Current Opinion in Critical Care*, **21**, 245-252.
- [10] 刘冠雄. 液体复苏手段在脓毒症休克治疗中的作用[J]. 黑龙江医药, 2020, 33(1): 69-71. <https://doi.org/10.14035/j.cnki.hljyy.2020.01.032>
- [11] Ait-Oufella, H., Bourcier, S., Alves, M., Galbois, A., Baudel, J.L., Margetis, D., Bige, N., Offenstadt, G., Maury, E. and Guidet, B. (2013) Alteration of Skin Perfusion in Mottling Area during Septic Shock. *Annals of Intensive Care*, **3**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-31>
- [12] Ait-Oufella, H., Joffre, J., Boelle, P.Y., Galbois, A., Bourcier, S., Baudel, J.L., Margetis, D., Alves, M., Offenstadt, G., Guidet, B. and Maury, E. (2012) Knee Area Tissue Oxygen Saturation Is Predictive of 14-Day Mortality in Septic Shock. *Intensive Care Medicine*, **38**, 976-983. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2555-7>
- [13] Ait-Oufella, H. and Bakker, J. (2016) Understanding Clinical Signs of Poor Tissue Perfusion during Septic Shock. *Intensive Care Medicine*, **42**, 2070-2072. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4250-6>
- [14] Ait-Oufella, H., Lemoinne, S., Boelle, P.Y., Galbois, A., Baudel, J.L., Lemant, J., Joffre, J., Margetis, D., Guidet, B., Maury, E. and Offenstadt, G. (2011) Mottling Score Predicts Survival in Septic Shock. *Intensive Care Medicine*, **37**,

- 801-807. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2163-y>
- [15] de Moura, E.B., Amorim, F.F., da Cruz Santana, A.N., Kanhouche, G., de Souza Godoy, L.G., de Jesus Almeida, L., Rodrigues, T.A., da Silveira, C.D.G. and de Oliveira Maia, M. (2016) Skin Mottling Score as a Predictor of 28-Day Mortality in Patients with Septic Shock. *Intensive Care Medicine*, **42**, 479-480. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4184-4>
- [16] Coudroy, R., Jamet, A., Frat, J.P., Veinstein, A., Chatellier, D., Goudet, V., Cabasson, S., Thille, A.W. and Robert, R. (2015) Incidence and Impact of Skin Mottling over the Knee and Its Duration on Outcome in Critically Ill Patients. *Intensive Care Medicine*, **41**, 452-459. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3600-5>
- [17] Turner, J., Belch, J.J. and Khan, F. (2008) Current Concepts in Assessment of Microvascular Endothelial Function Using Laser Doppler Imaging and Iontophoresis. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **18**, 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2008.02.001>
- [18] Debbabi, H., Bonnin, P., Ducluzeau, P.H., Lefthériotis, G. and Levy, B.I. (2010) Noninvasive Assessment of Endothelial Function in the Skin Microcirculation. *American Journal of Hypertension*, **23**, 541-546. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.10>
- [19] Bourcier, S., Joffre, J., Dubée, V., Preda, G., Baudel, J.L., Bigé, N., Leblanc, G., Levy, B.I., Guidet, B., Maury, E. and Ait-Oufella, H. (2017) Marked Regional Endothelial Dysfunction in Mottled Skin Area in Patients with Severe Infections. *Critical Care*, **21**, Article No. 155. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1742-x>
- [20] Fathi, E.M., Narchi, H. and Chedid, F. (2018) Noninvasive Hemodynamic Monitoring of Septic Shock in Children. *World Journal of Methodology*, **8**, 1-8. <https://doi.org/10.5662/wjm.v8.i1.1>
- [21] Suehiro, K., Joosten, A., Murphy, L.S., Desebbe, O., Alexander, B., Kim, S.H. and Cannesson, M. (2016) Accuracy and Precision of Minimally-Invasive Cardiac Output Monitoring in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, **30**, 603-620. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9757-9>
- [22] Haneke, E. (2015) Anatomy of the Nail unit and the Nail Biopsy. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, **34**, 95-100. <https://doi.org/10.12788/j.sder.2015.0143>
- [23] 刘雪琴, 张卫星, 沈洁, 刘玉霞, 唐成和. 灌注指数作为足月儿脓毒性休克患儿血管活性药物需求预测指标的评估[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(19): 2477-2481.
- [24] 肖百芳, 张亚娟, 钟映玉. 脓毒性休克早期复苏患者应用微创方法监测血流动力学效果[J]. 山东医药, 2016, 56(26): 97-99.
- [25] 崔建伟, 赵炳朕, 李庆一, 王林军. 无创超声心输出量监测仪在感染性休克患者中应用价值探讨[J]. 安徽医学, 2018, 39(12): 1517-1519.
- [26] 郭志强, 孔继昌, 王滨, 戴坤鹏, 于广艳, 杨文珍, 鲍勇, 胡坤, 董兰花, 王枫, 周翔. 感染性休克患者中心静脉-动脉血二氧化碳分压差与无创超声心输出量监测技术测量心指数的临床分析[J]. 中国医刊, 2016, 51(8): 54-59.
- [27] 曹昆, 海峰, 杨露, 杨涛, 卢世武, 王全武. 无创超声心输出量检测在脓毒性休克中的应用价值[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(19): 15-19.
- [28] Reikvam, H., Steien, E., Hauge, B., *et al.* (2009) Thrombelastography. *Transfusion and Apheresis Science*, **40**, 119-123.
- [29] 钟声健, 张春宝, 胡军涛, 汤展宏. 血栓弹力图评价脓毒症患者的凝血功能障碍[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(2): 153-158.
- [30] 项龙, 钱娟, 张建, 任宏, 胡肖伟, 李璧如, 王莹, 傅启华, 祝益民, 宁铂涛. 血栓弹力图检测儿童脓毒症凝血紊乱的临床研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(11): 1284-1289.
- [31] Ostrowski, S.R., Windeløv, N.A., Ibsen, M., *et al.* (2013) Consecutive Thrombelastography Clot Strength Profiles in Patients with Severe Sepsis and Their Association with 28-Day Mortality: A Prospective Study. *Journal of Critical Care*, **28**, 317.e1-317.e11.
- [32] Massion, P.B., Peters, P., Ledoux, D., *et al.* (2012) Persistent Hypocoagulability in Patients with Septic Shock Predicts Greater Hospital Mortality: Impact of Impaired Thrombin Generation. *Intensive Care Medicine*, **38**, 1326-1335.
- [33] Collins, P.W., Macchiavello, L.I., Lewis, S.J., *et al.* (2006) Global Tests of Haemostasis in Critically Ill Patients with Severe Sepsis Syndrome Compared to Controls. *British Journal of Haematology*, **135**, 220-227.
- [34] Ganter, M.T. and Hofer, C.K. (2008) Coagulation Monitoring: Current Techniques and Clinical Use of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Devices. *Anesthesia & Analgesia*, **106**, 1366-1375. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318168b367>