

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Overview of the epidemiology, etiology, clinic, diagnostics and treatment of urosepsis

Rūta Marija Rainytė¹, Agnė Šaltkauskaitė², Bernadeta Kalvelytė¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of medicine*

²*Department of Family medicine, Lithuanian University of Health Sciences*

Abstract

Urosepsis is a term which describes a type of sepsis caused by infection in the urinary tract. This type of sepsis is one of the most common. The main reason of urosepsis is urinary tract obstruction. If urosepsis is suspected, patient's condition should be assessed using qSOFA score and in case there are indications – blood culture and culture from suspected infection area (urine) should be taken. Survival rate depends on how fast the treatment by antibiotics begins. If a septic patient doesn't get help fast, this state could lead to multiple organ dysfunction following respiratory failure, renal failure, hepatic impairment and disseminated intravascular coagulation. That is the reason why empirical antibacterial treatment should be given as soon, as the diagnosis of urosepsis is made. Also, it is important to monitor and correct vital signs such as blood pressure, heart and respiratory rate and saturation if it is needed. The aim of this publication is to review epidemiology, etiology, clinical manifestation, diagnostics and treatment options of urosepsis from scientific literature.

Aim: to analyze factors which indicate and are used in urosepsis diagnostics and overview recommendations of urosepsis treatment.

Methods: a systematic search of the literature was made using PubMed database. The keywords for this analysis were: urosepsis, etiology, symptoms, diagnostics, treatment, qSOFA. Over 90 articles were read of which 16 were selected for this review.

Results. After the literature analysis was made, it came to conclusion that in urosepsis diagnostics there are not any specific biomarker which could help to detect sepsis. Urosepsis diagnosis should be formed using clinical evaluation, laboratory results and visual imaging methods. The most important symptoms for urosepsis are increased respiratory rate (more than 22 breaths per minute), impaired consciousness which is lower than 15 using Glasgow coma scale and decreased systolic blood pressure (lower than 100mmHg). It is really important to assess C – reactive protein (CRP), procalcitonin, platelets, kreatinin and bilirubin. These factors if added diuresis, evaluation of hemodynamics and PO₂/FiO₂mmHg could help to count SOFA score which indicates if a patient is septic or not. First choice imaging method for urosepsis is ultrasound. It is recommended to take blood and urine cultures before giving antibiotics for empirical treatment.

Keywords: urosepsis, etiology, symptoms, diagnostics, treatment, qSOFA.

Urosepsio epidemiologija, etiologija, klinika, diagnostika, gydymas. Literatūros apžvalga

Rūta Marija Rainytė¹, Agnė Šaltkauskaitė², Bernadeta Kalvelytė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

²Šeimos medicinos klinika, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Santrauka

Urosepsis – tai ūmi būklė, išsivysčiusi iš urogenitalinio trakto infekcijos, pasireiškianti sisteminiu uždegiminiu atsaku, ir kurios metu gali vystytis dauginis organų funkcijos sutrikimas. Šlapimo takų infekcijos sukeltas sepsis yra vienas dažniausiai sutinkamų. Pagrindinė jo priežastis – šlapimo takų obstrukcija. Įtarus urosepsį, reikia kuo greičiau įvertinti žmogaus gyvybinius rodiklius pagal qSOFA ir esant indikacijoms – paimti kraujo bei galimo infekcijos židinio pasėlį. Dažniausiai nustatomi urosepsio sukėlėjai yra gram-neigiamos bakterijos. Išgyvenamumo rodikliai priklauso nuo to, kada bus paskirtas gydymas antibiotikais. Jei pacientas su urosepsiu laiku negauna pagalbos, sepsis progresuoja į daugybinių organų funkcijos sutrikimą, pasireiškiantį kvėpavimo bei inkstų funkcijos nepakankamumu, neadekvačia kepenų veikla ir diseminuota intravaskuline koaguliacija. Todėl gydymas empirine antibiotikoterapija turėtų būti skirtas vos tik nustatoma urosepsio diagnozė. Šioje publikacijoje bus apžvelgiamas urosepsio paplitimas, jį sukeliantys veiksniai, klinikinis pasireiškimas bei diagnostikos ir gydymo principai.

Tikslas: išanalizuoti veiksniai, kurie gali padėti įtarti ir diagnozuoti urosepsį, bei pradinės pagalbos rekomendacijas.

Metodai: literatūra šiai apžvalgai buvo rinkta naudojant „PubMed“ duomenų bazę. Literatūros analizės paieška buvo atliekama naudojant raktinius žodžius: urosepsis, etiologija, simptomai, diagnostika, gydymas, qSOFA. Išanalizuoti 94 straipsniai. Literatūros apžvalgai atrinkti 16, remiantis jų naujumu.

Rezultatai. Atlikus literatūros apžvalgą buvo nustatyta, kad diagnozuojant urosepsį nėra vieno specifinio biožymens, kuris padėtų identifikuoti sepsinę paciento būklę. Urosepsio diagnozė turi būti paremta paciento būklės klinikiu įvertinimu, atliktų laboratorinių ir vaizdinių tyrimų rezultatais. Klinikiniai požymiai, kurie būdingi sepsio išiktam pacientui, yra padidėjęs kvėpavimo dažnis (>22k/min), sutrikusi sąmonė, kai Glasgow komos skalės balų surinkta mažiau nei 15, ir sumažėjęs sistolinis arterinis spaudimas (<100mmHg). Svarbu atlikti laboratorinius tyrimus ir įvertinti C – reaktyvųjį baltymą (CRB), procalcitoniną, trombocitų kiekį, kreatiną, bilirubiną. Jų rezultatai, kartu su vertinama paciento diureze, hemodinamika, PO₂/FiO₂mmHg, leidžia suskaičiuoti SOFA balus ir įvertinti, ar sepsis yra, ar nėra. Pirmo pasirinkimo vaizdinis tyrimas diagnozuojant urosepsį – ultragarsinis tyrimas. Prieš paskiriant gydymą empirine antibiotikoterapija, rekomenduojama paimti kraujo ir šlapimo pasėlius.

Raktiniai žodžiai: urosepsis, etiologija, simptomai, diagnostika, gydymas, qSOFA.

Įvadas

Sepsis – sisteminis uždegiminis atsakas į infekciją, kuris sukelia gyvybei pavojingus organų funkcijos sutrikimus ar net mirtį. Urosepsis – tai sepsis, išsivystęs dėl urogenitalinio trakto infekcijos. Beveik 25% visų sepsių sudaro būtent urogenitalinio trakto sąlygotas sepsis [1].

Sepsis pirmą kartą paminėtas senovės graikų raštuose. Tuomet ši būklė buvo vadinta „sepo“, reiškianti „aš pūnu“. Pats pirmasis mediciniame kontekste šią sąvoką panaudojo Homeras rašydamas poetas. Sepsis taip pat buvo minimas ir Hipokrato raštuose. Hipokratas „sepo“ apibūdino kaip pavojingą irimą, galintį atsirasti žmogaus kūne. Kadangi tuometinės medicininės žinios nebuvo tokios plačios kaip šiais laikais, buvo manyta, kad „irimas“ sepsio metu atsiradavo gaubtinėje žarnoje ir skatindavo įvairių medžiagų, sukeliančių organizmo intoksikaciją, gamybą ir išsiskyrimą [2].

Epidemiologija

Sepsis viena dažniausių mirties priežasčių. Nors pasauliniu lygmeniu sunku nustatyti šios būklės pasireiškimo dažnį, manoma, kad kasmet su ja susiduria daugiau nei 30 mln. gyventojų, iš kurių miršta apie 6 mln. [3].

Etiologija

Viena dažniausių urosepsių priežasčių – urogenitalinio trakto obstrukcija. Šlapimo takų obstrukcija gali būti įgimta ir pasireikšti kaip šlaplės striktūra, fimozė, ureterocelė, policistinė inkstų liga, ar įgyta ir sąlygota akmenligės, prostatos hipertrofijos vyrams, šlapimo takų navikų, traumos, nėštumo ar spindulinės terapijos [4, 5].

Urosepsio išsivystymo tikimybę taip pat didina tam tikri veiksniai, kurie yra susiję su susilpnėjusiu imuniniu atsaku į infekciją. Todėl yra išskiriamos pacientų rizikos grupės, kurių metu labiau tikėtinas sepsio pasireiškimas. Šios grupės apima pacientus, vyresnius nei 65 m. amžiaus, sergančius cukriniu diabetu, imunosupresinius asmenis, pvz., sergančius AIDS, po transplantacijų, gaunančius gydymą chemoterapija ar kortikosteroidais. Taip pat didesnė rizika yra pacientams, kurie gydomi nozokomialine urogenitalinio trakto infekcija stacionare, ar yra turėję urologinių intervencijų [5].

Dažniausiai randami patogenai urosepsio metu yra enterobakterijos: *E. coli* (50%), *Proteus* (15%), *Enterobacter* (15%), *Klebsiella* (15%). Pasitaiko atvejų, kai būna nustatoma *Pseudomonas aeruginosa* (5%) bei

gram-teigiamų bakterijų (15%), tokių kaip enterokokai [1].

Klinika

Urosepsis kliniškai gali pasireikšti labai įvairiai. Tai priklauso nuo to, kurioje urogenitalinio trakto vietoje esantis infekcinis procesas jį sukėlė [1]. Pavyzdžiui, jei urosepsis kilo dėl cistito, pacientas gali skųstis padažnėjusiu šlapinimusi, hematurija, karščiavimu ir kitais sisteminiais požymiais. Jei priežastis – pielonefritas, pacientui pasireikš šono skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, padidėjęs jautrumas kostovertebraliniam kampe, pykinimas ar vėmimas. Įtariant ūminį bakterinį prostatitą kaip galimą urosepsio etiologinį veiksnį, būdinga simptomatika apima ne tik karščiavimą su šaltkrėčiu, bet ir pilvo ar tarpvietės skausmą [1].

Ankstyvuojū urosepsio laikotarpiu vystosi vazodilatacija, sumažėja kraujagyslių pasipriešinimas, didėja cirkuliuojančio kraujo kiekis. Dėl to pacientų oda būna šilta, galima stebėti kraujagyslių pulsavimą. Nustatoma tachikardija, tachipnėja ir matoma paraudusi oda [6].

Siekiant kompensuoti sumažėjusį intrakraujagyslinį slėgį išskiriami katecholaminai, skatinantys širdies susitraukimus. Tačiau toks kompensuojamasis mechanizmas yra nepakankamas, todėl pradeda vystytis hipotenzija, audinių hipoperfuzija. Dėl suaktyvėjusio anaerobinio metabolizmo organizme daugėja laktatų, vystosi sepsinis šokas [6].

Sepsio metu išsivysčiusią hipoperfuziją leidžia įtarti šaltos galūnės, marmuruota oda, kolikos pobūdžio inkstų skausmai. Laiku nesuteikiant pacientui pagalbos dėl nepakankamos kraujotakos vystosi dauginis organų disfunkcijos sindromas, kuris gali pasireikšti kvėpavimo funkcijos sutrikimu su ūminiu respiracinio distreso sindromu, ūmiu inkstų nepakankamumu, kepenų veiklos sutrikimu, ir diseminuota intravaskuline koaguliacija [6].

Diagnostika

Vienas iš geros sepsio kontrolės veiksnių – ankstyva sepsio diagnostika [7]. Kadangi nėra tyrimo, kuris galėtų būti laikomas auksiniu standartu diagnozuojant sepsį, todėl diagnozės nustatymas yra paremtas klinikiu, laboratoriniu ir radiologiniu paciento ištyrimu [8].

2015 metais buvo atnaujintas sepsio apibrėžimas. Nuo tada sepsis – gyvybei pavojingas organų funkcijos sutrikimas, kurį sąlygojo organizmo reakcija į infekciją [9].

Organų disfunkcija gali būti vertinama remiantis SOFA kriterijais (1 lentelė) [10].

Organų sistema	SOFA balai				
	0	1	2	3	4
PO ₂ /FiO ₂ mmHg	≥ 400	< 400	<300	< 200 su DPV ^a	< 100 su DPV
Trombocitai, 10 ⁹ /l	≥ 150	< 150	< 100	< 50	<20
Bilirubinas μmol/l	< 20	20 - 30	33 - 101	102 – 204	> 204
Hemodinamika	VAS ^b ≥ 70mmHg	VAS < 70mmHg	Dopaminas ^c < 5 ar dobutaminas (bet kokia dozė)	Dopaminas 5,1 – 15 ar adrenalinas ≤ 0,1 ar noradrenalinus ≤ 0,1	Dopaminas > 15 ar adrenalinas > 0,1 ar noradrenalinus > 0,1
GKS ^d balai	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Kreatininas μmol/l	< 110	110 - 170	171 - 299	300 – 440	>440
Diurezė, ml/parą				< 500	< 200

1 lentelė „SOFA kriterijai“

Sepsis įtariamas esant infekcijos požymiams bei SOFA skalės pokyčiui ≥ 2 balais.

^aDPV – dirbtinė plaučių ventiliacija

^bVAS – vidutinis arterinis spaudimas

^cVazopresorių dozė pateikta μg/kg/min, vazopresorių dozė nekinta mažiausiai valandą

^dGKS – Glasgow komų skalė

Pacientus su įtariamu sepsiu taip pat galima vertinti pagal qSOFA kriterijus. Vertinamas kvėpavimo dažnis, sąmonė pagal Glasgow komų skalę ir sistolinis arterinis kraujo spaudimas (2 lentelė) [11].

Požymis	Balas
Kvėpavimo dažnis > 22k/min	1
Sąmonė pagal Glasgow komų skalę < 15 balų	1
Sumažėjęs sistolinis arterinis kraujo spaudimas (<100mmHg)	1

2 lentelė „qSOFA kriterijai“

Jei įvertinus paciento būklę pagal qSOFA suskaičiuojami 2 ar 3 balai, tai rodo, jog infekcija yra susijusi su didesne mirties rizika ar ilgesne hospitalizacijos trukme [11].

Jei urosepsis komplikuojasi sepsiniu šoku, tą galima nustatyti pagal vazopresorių poreikį siekiant palaikyti vidutinį arterinį spaudimą ≥ 65 mmHg, arba nustačius laktatų koncentraciją didesnę nei 2 mmol/l, kai nėra hipovolemijos požymių [10].

Urosepsio diagnostikoje svarbu paimti kraujo ir šlapimo pasėlius dar prieš paskiriant gydymą empirine antibiotikoterapija [12].

Kaip minėta anksčiau, norint diagnozuoti sepsį ir paskirti optimalų gydymą, vien tik klinikinio paciento ištyrimo nepakanka. Taip pat svarbūs yra bendrieji kraujo, biocheminiai ir mikrobiologiniai tyrimai. Problema yra tame, kad pasėlių išauginimas trunka pakankamai ilgai, o pacientui pagalba reikalinga kuo greičiau, todėl yra atliekama daugybė tyrimų, ieškant specifinio biožymens, kuris leistų greitai nustatyti sepsio diagnozę ir pakeistų šiuo metu naudojamus CRB bei prokalcitoniną [13]. Manoma, kad biožymenų atradimas ne tik palengvintų diagnostiką, bet ir leistų prognozuoti sepsio išėitį, parinkti tinkamą gydymą. Ir, nors šiuo metu yra daug atrastų žymenų, kurie dalyvauja sepsio patofiziologijoje, tačiau nėra atliekama pakankamai klinikinių tyrimų, kad būtų patvirtintas kuris nors vienas pats specifiskiausias ir jautriausias [14].

Sepsio lokalizacijos identifikavimui yra reikalingi vaizdiniai tyrimai. Priklausomai nuo įtariamos infekcijos židinio vietos, dažniausiai atliekama kompiuterinė tomografija, ultragarsinis ar rentgenologinis tyrimas [13]. Urosepsio metu pirmo pasirinkimo instrumentinis tyrimas yra ultragarsinis. Jei gaunamas vaizdas kelia abejonių dėl infekcijos šaltinio, antro pasirinkimo metodas – kompiuterinė tomografija [12].

Gydymas

Nors per paskutinius 40 metų išgyvenamumo tikimybė sepsio metu padidėjo [15], tačiau dėl sepsio miršta 27 – 36% populiacijos [16].

Norint išvengti blogų išėičių, svarbūs yra keturi aspektai:

1. ankstyva urosepsio diagnostika;
2. ankstyva empirinė antibiotikoterapija;
3. būklę sunkinančių faktorių nustatymas ir kontrolė;
4. specifinis sepsio gydymas [7].

2016 m. *The Surviving Sepsis Campaign* atnaujino ne tik sepsio ir sepsinio šoko sąvokas, bet ir gydymo rekomendacijas. Jose nurodyta, kad:

- intraveniniai antibiotikai turėtų būti skiriami per 1 val. nuo sepsio diagnozavimo. Esant septiniam šokui turėtų būti skiriama kombinuota antibiotikoterapija, tačiau ji nėra indikuotina rutiniškai, jei sepsis nepaūmėjo šokine būkle [17];

- empirinei monoterapijai galima paskirti piperaciliną/tazobaktamą, karbapenemus ir naują cefalosporiną/beta – laktamazijų inhibitorių. Jei nusprendžiama paskirti kombinuotą terapiją, rekomenduojama derinti cefalosporinus su aminoglikozidais ar fluorokvinolonais, ir per 48 – 72 val. pereiti prie monoterapijos. Prieš paskiriant antibiotikus svarbu paimti kraujo ir šlapimo pasėlius. Gavus jų rezultatus koreguojamas gydymas antibiotikoterapija [7, 13, 15];

- pacientams, kuriems stebima hipoperfuzija, turėtų būti užtikrinamas skysčių gavimas. Skysčių atstatymui skiriama mažiausiai 30 ml/kg kristaloidų intraveniškai per 3val. reguliariai vertinant tolimesnį skysčių poreikį;

- vazopresoriai indikuotini tais atvejais, jei vidutinis arterinis spaudimas (VAS) yra mažesnis nei 65 mmHg. Pirmo pasirinkimo – norepinefrinas. Galima pridėti vasopresiną ar epinefriną. Jeigu VAS neatsistato, rekomenduojama skirti dobutaminą;

- hemodinamiškai nestabiliems pacientams galima skirti hidrokortizono (200 mg/d), jei skysčių ir vazopresorių skyrimas yra neefektyvus;

- jei hemoglobino koncentracija yra mažesnė nei 70 g/l, reikalingas kraujo perpylimas, išskyrus tuos atvejus, kai yra miokardo infarktas ar kraujavimas. Trombocitų masės transfuzija atliekama, jeigu trombocitų kiekis mažesnis nei 10 000/mm³ ar mažesnis nei 20 000/mm³, kai pacientas kraujuoja;

- natrio bikarbonatas neturėtų būti skiriamas pacientams, kurių kraujo pH $\geq 7,15$ [16].

Išvados

Urosepsis – tai gyvybei pavojinga būklė, kurios dažniausia priežastis – urogenitalinio trakto infekcija. Labai svarbu mokėti įtarti ir identifikuoti septinę būklę. Tą padeda atlikti paciento pradinis vertinimas remiantis

qSOFA skale, klinikiniai požymiai, tinkamai parinkti laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai. Diagnozavus urosepsį svarbu kuo greičiau, geriausia valandos laikotarpiu, paskirti adekvatų empirinį gydymą antibiotikais bei užtikrinti gyvybines funkcijas. Jei gydymas nepradedamas laiku, sepsis sukelia daugybinių organų disfunkciją, kuri pasireiškia kvėpavimo ir inkstų nepakankamumu, sutrinka kepenų veikla, kraujotaka, gali ištikti mirtis.

Literatūra

1. Porat, A., Bhutta, B. S., & Kesler, S. (2021). Urosepsis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
2. Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Ikuta, K. S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., Lozano, R., ... Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet (London, England)*, *395*(10219), 200–211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
3. Gyawali, B., Ramakrishna, K., & Dharmoon, A. S. (2019). Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE open medicine*, *7*, 2050312119835043. <https://doi.org/10.1177/2050312119835043>
4. Wagenlehner, F., Pilatz, A., Weidner, W., & Naber, K. G. (2015). Urosepsis: Overview of the Diagnostic and Treatment Challenges. *Microbiology spectrum*, *3*(5), 10.1128/microbiolspec.UTI-0003-2012. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0003-2012>
5. Kalra, O. P., & Raizada, A. (2009). Approach to a patient with urosepsis. *Journal of global infectious diseases*, *1*(1), 57–63. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.52984>
6. Goveas B. (2017). Urosepsis: A simple infection turns toxic. *The Nurse practitioner*, *42*(7), 53–54. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000520425.91534.b8>
7. Bonkat, G., Cai, T., Veeratterapillay, R., Bruyère, F., Bartoletti, R., Pilatz, A., Köves, B., Geerlings, S. E., Pradere, B., Pickard, R., & Wagenlehner, F. (2019). Management of Urosepsis in 2018. *European urology focus*, *5*(1), 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.11.003>.
8. Zhou, X., Su, L. X., Zhang, J. H., Liu, D. W., & Long, Y. (2019). Rules of anti-infection therapy for sepsis and septic shock. *Chinese medical journal*, *132*(5), 589–596. <https://doi.org/10.1097/CM9.000000000000101>
9. Hotchkiss, R. S., Moldawer, L. L., Opal, S. M., Reinhart, K., Turnbull, I. R., & Vincent, J. L. (2016). Sepsis and septic shock. *Nature reviews. Disease primers*, *2*, 16045. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.45>
10. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubinfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
11. Marik, P. E., & Taeb, A. M. (2017). SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *Journal of thoracic disease*, *9*(4), 943–945. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.125>
12. Dreger, N. M., Degener, S., Ahmad-Nejad, P., Wöbker, G., & Roth, S. (2015). Urosepsis--Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Deutsches Arzteblatt international*, *112*(49), 837–848. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0837>
13. Rello, J., Valenzuela-Sánchez, F., Ruiz-Rodríguez, M., & Moyano, S. (2017). Sepsis: A Review of Advances in Management. *Advances in therapy*, *34*(11), 2393–2411. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0622-8>
14. Pierrakos, C., Velissaris, D., Bisdorff, M., Marshall, J. C., & Vincent, J. L. (2020). Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Critical care (London, England)*, *24*(1), 287. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02993-5>
15. Evans T. (2018). Diagnosis and management of sepsis. *Clinical medicine (London, England)*, *18*(2), 146–149. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-146>
16. Keeley, A., Hine, P., & Nsutebu, E. (2017). The recognition and management of sepsis and septic shock: a guide for non-intensivists. *Postgraduate medical journal*, *93*(1104), 626–634. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2016-134519>