РАЗДЕЛ XIX. МЕДИЦИНА

Газизов Р.А., Шамсетдинов Ф.Н.

Традиционные и сверхкритические методы стерилизации медицинских изделий

ООО «Научно-производственная фирма «Техно Крит»
(Россия, Казань)

doi: 10.18411/lj-10-2018-151

idsp: 000001:lj-10-2018-151

Стерилизация медицинских изделий является одной из актуальных проблем в современной медицине. Разнообразие медицинского инструментария, наличие деталей в их конструкции из полимерных и других материалов, труднодоступность отдельных узлов для обработки, создают определённые сложности при стерилизации, а также в выборе оптимального метода в каждом конкретном случае.

Принимая во внимание, что в России за последнее десятилетие наблюдается динамичный рост объемов производства одноразовых полимерных изделий медицинского назначения, то в данный момент это увеличение приближается к своему пределу по причине нехватки мощности стерилизационных центров в целом по стране и их полное отсутствие во многих регионах, в том числе, в Поволжье. В частности, с 2015 по 2018 год внутреннее производство медицинских изделий выросло более чем на 15%[1]. Например, на предприятиях Республики Татарстан производится более 3000 наименований медицинских инструментов, в том числе:

- стоматологический инструментарий (твердосплавные боры и фрезы, алмазные головки, эндоканальные инструменты, микромоторы, турбинные, микромоторные наконечники);
- микрохирургические инструменты и наборы;
- полимерные инструменты и изделия для урологии, гинекологии, лаборатории, стоматологии и прочее.

Исходя из выше описанного, разработка новых инновационных технологий в области стерилизации медицинских изделий является крайне востребованной как для Республики Татарстан, так и России в целом.

Стерилизация - метод, обеспечивающий гибель в стерилизуемом материале вегетативных и споровых форм патогенных и непатогенных микроорганизмов.

В настоящее время используются три наиболее распространенных метода стерилизации: химический (оксид этилена), термический и радиационный. Каждый из этих методов имеет определенные недостатки, особенно при стерилизации термолабильных и геометрически сложных изделий, могут содержать токсичные остатки, высокая огне- и взрывоопасность.

Химический – стерилизация окисью этилена [2, 3]. Газ вступает в химическую реакцию с аминокислотами, белками, ДНК и предотвращает размножение микробных организмов. Данный метод может осуществляться при давлении ниже или выше атмосферного. Преимущество отдается процессу с использованием вакуума, т.к. в случае разгерметизации аппаратурного оформления токсичный оксид этилена останется внутри стерилизатора и его коммуникаций. Известно, что ОЭ воздействует на микроорганизмы только при определенной влажности. Поэтому, после вакуумирования стерилизатора с обрабатываемыми изделиями подается пар для обеспечения необходимой степени влажности. Следующий этап – подача окиси этилена до давления околоатмосферного, но не выше. Время выдержки при стерилизации составляет от 1 до 4 часов.

Такой метод стерилизации подходит для предметов, которые не могут выдержать высокую температуру и влажность, необходимую для паровой стерилизации. Благодаря низким температурным условиям (+30° до +60°C), данный метод стерилизации хорошо подходит для медицинских устройств со встроенной электроникой. Так же, из

преимуществ метода можно отметить стерилизацию продукции в готовой упаковке, высокую проникающую способность газа, возможность стерилизации порошков, растительного сырья, высокую бактерицидную активность, экономичность. Недостаток метода – высокая огне- и взрывоопасность, реакция окиси этилена с некоторыми лекарственными веществами, длительная дегазация (от 1 суток до нескольких недель), неудаленный остаток газа в каналах инструмента [4-7].

Термические методы стерилизации [8] по-прежнему занимают лидирующие позиции благодаря таким преимуществам, как возможность стерилизации изделий в упакованном виде и отсутствие необходимости удаления (путем отмыва или дегазации) остатков стерилизующего агента. В зависимости от величины температуры инактивация происходит в результате окисления клеточного вещества или коагуляции белков. Температуру стерилизации выбирают исходя из материала изделия.

Для некоторых металлических инструментов, выдерживающих высокотемпературное воздействие пламенем, возможно применение стерилизации открытым пламенем (фламбирование), после которой инструмент необходимо применять практически сразу же до остывания. Иначе, возможен контакт с контаминированным воздухом в результате естественной конвекции. Температура воздействия составляет ~1800 °С, продолжительность – 2-3 секунды. Метод надежен при работе в асептических условиях. Инактивация клеток происходит путем их окисления.

Автоклавирование также относится к термическим методам стерилизации. Стерилизующей средой является высокотемпературный пар ($t = 121 \div 134$ °С), создаваемый в автоклаве. Продолжительность цикла составляет 45-60 минут. Инактивация достигается коагуляцией белков клеток. Данный метод подходит для обработки, например, хирургических инструментов, тканей, перевязочных материалов, резиновых изделий, стекла и керамики. Неприменим для чувствительных (оптических) инструментов, порошков, безводных минеральных масел, жиров.

Другой термический метод стерилизации изделий медицинского назначения – обработка сухим горячим воздухом. В данном случае механизм воздействия на микроорганизмы отличается от высокотемпературного пара, т.е. уничтожение клеток происходит путем их окисления. Однако, следует учитывать, что вследствие более низкой теплопроводности сухого воздуха по сравнению с влажным паром, процесс проводится при более высоких температурах – $160 \div 180$ °С (инактивация пирогенов при $t > 250$ °С). Данный метод предполагает выдержку в горячевоздушной печи от 4 до 10 часов. К преимуществам сухого горячего воздуха, в отличие от влажного пара, можно отнести то, что он не вызывает коррозии на корродируемых инструментах (в частности, хирургических), не вызывает эрозии округлых поверхностей стекла в шприцах и других стеклянных лабораторных принадлежностях. Также, ввиду отсутствия воды в стерилизационной среде, данным способом обрабатывают фармацевтические порошки, безводные масла и жиры, воск, парафин и т.п.

Недостатки тепловой стерилизации: неоднородность нагрева, высокая температура, разрушение термолабильных веществ, возможность изменения свойств стерильных растворов, большие энергозатраты.

Радиационный метод стерилизации [9-12] применяется когда материал обрабатываемых изделий не выдерживает химический или термический методы обработки. Инактивация достигается вследствие повреждения клеточных мембран и генетического материала живых организмов жестким гамма-излучением. Облучение, в данном случае, имеет следующие преимущества: технологичность (включая возможность организации непрерывного автоматизированного процесса), универсальность (возможность обеспечения высокой эффективности обработки практически любого объекта), стерилизация продукции в готовой упаковке, легкость контроля, высокая надежность стерилизации.

При стерилизации ионизирующим излучением используются радиоактивные источники на основе кобальта Co^{60} или цезия Cs^{132} с дозой ионизирующего излучения в четко определенных размерах, чтобы избежать искусственной радиации в предметах,

которые стерилизуются. Продолжительность процесса, как правило, составляет всего несколько минут. После облучения стерилизованные предметы проходят тщательный радиоактивный контроль.

К недостаткам данного метода относятся: возможность появления продуктов радиализа, сложность стерилизации и разрушение материала, дороговизна установки [13-15].

С конца прошлого века ведется интенсивный поиск новых методов стерилизации материалов медицинского назначения с минимумом вышеобозначенных недостатков. К таким методам можно отнести стерилизацию с использованием сверхкритических флюидных сред [16, 17]. В настоящее время во многих странах мира (Италия, Испания, Бельгия, Япония, США, Тайвань, Турция, Корея и др.) ведутся исследования взаимодействия СК CO₂ с микроорганизмами. В работах [18-22] показана эффективность и возможность использования этого метода в пищевой и фармацевтической промышленности, как альтернатива традиционным методам стерилизации.

Подбором сверхкритического растворителя с достаточно низкой критической температурой можно исключить термическое разложение компонентов материала, а также значительно снизить энергетические издержки в крупнотоннажных установках. Так широкому использованию сверхкритического диоксида углерода в качестве инактиватора способствуют следующие его свойства:

- относительно низкая критическая температура (исключается термическое разложение компонентов обрабатываемой смеси);
- высокая регенерируемость (обеспечивается многократное использование растворителя, безотходность и экологическая безопасность процесса);
- низкая вязкость (ниже, чем у идеального газа) и высокий коэффициент диффузии (обеспечивается интенсивный тепло- и массообмен в процессах экстракции, регенерации, импрегнации и т.д.);
- абсолютная нетоксичность (безопасность производства и охрана окружающей среды);
- невоспламеняемость (безопасность производства).

В течение последних двух десятилетий была проведена большая фундаментальная работа по описанию взаимодействия между средами в сверхкритическом состоянии и микроорганизмами как в вегетативных, так и скрытых формах, чтобы понять эффект стерилизации и попытаться регулировать эффективность процесса стерилизации.

Существуют несколько объяснений механизмов инактивации вегетативных клеток при обработке CO₂ [21, 23]. Механизмы включают разрушение клеток во время разгерметизации или повышение давления, извлечение жизненно важных внутриклеточных компонентов, снижение pH и инактивацию важных ферментов. Из-за различий в структурах и биохимических составах механизмы стерилизации между вегетативными клетками и спорами механизмы стерилизации отличаются.

В работе [22] для стерилизации полиэтилена была оценена возможность использования сверхкритического CO₂, модифицированного добавками, такими как этанол, вода и перекись водорода. Условия эксплуатации и количество модификаторов были изменены для достижения полной инактивации бактерий, таких как споры и грибы. Полная инактивация всех микроорганизмов, включая споры, была достигнута обработкой CO₂ в течение двух часов при 37 °C и 170 бар, когда по меньшей мере 25 мкл перекиси водорода смешивали с равным объемом других модификаторов. Физико-химические свойства полимера были испытаны на необработанных, а также на обработанных образцах. Физические и химические свойства полимера не изменились после проведения метода стерилизации сверхкритическим CO₂.

Эффективность СКФ обработки доказано и в работе [24] при инактивации грамположительных золотистых стафилококков (*S. aureus*) и грамотрицательных *Serratiamarcens* (*S. marcescens*) в клинических твердых отходах. Активность бактерий полностью терялась при давлениях 10-40 МПа, температуре 35-80 °C и продолжительности воздействия от 5 до 120 мин.

В работе [18] исследован процесс стерилизации сверхкритическим диоксидом углерода пористой матрицы из поли-L-лактида (PLLA), зараженной бактериями *Escherichiacoli* и спорами *Streptomyces coelicolor*. Оценивали влияние давления и времени обработки на эффективность стерилизации. *E. coli* была уничтожена из всей матрицы через 5 минут воздействия сверхкритического CO₂ при 10 МПа и 40 °С. Для обработки спор потребовались более жесткие условия из-за их различной и очень устойчивой структуры. Полная инаktivация была получена после 6-ти часового воздействия при 30 МПа и 40°С, или же при 30 МПа и 30°С с добавлением 200 м.д. H₂O₂ в субкритический CO₂. Обработка сверхкритическим CO₂ не повлияла на биосовместимость и структуру полимера.

В [25] исследована стерилизация спор *Bacillus subtilis* и *Geobacillus stearothermophilus*, нанесенных на металлическую поверхность. Стерилизующей средой являлся как чистый сверхкритический CO₂, так диоксид углерода с добавлением этанола в качестве сорастворителя при давлении 30 МПа и температурах 30 и 60°С с длительностью обработки 60, 120 и 180 мин. Также, было изучено влияние процесса декомпрессии ($\Delta P = 30$ МПа) и добавления природного противомикробного вещества – низина. По мнению авторов работы [25] однократная обработка не обеспечивает полную инаktivацию. Однако был замечен синергетический стерилизующий эффект, когда обработка сверхкритическим CO₂ использовалась в сочетании с низкими концентрациями низина.

Отмеченные работы являются лишь частью многочисленных исследований в этой области. Зная, что инаktivация бактерий «естественно загрязненного» материала иногда сильно отличается от того, что можно ожидать от опубликованных результатов лабораторных экспериментов, трудно сделать твердые выводы об эффективности предлагаемых методов из этих доступных результатов, которые часто противоречат друг другу [19]. Так, до сих пор нет однозначного мнения о характере влияния и температуры на эффективность стерилизации. Поэтому исследования в данной области остаются востребованными и актуальными.

Выше приведенные работы иллюстрируют, что процесс СКФ-стерилизации успешен в отношении широкого ряда микроорганизмов и что этот процесс не приводит к физической или химической деградации материалов. Тем не менее, чтобы оптимизировать эту процедуру для возможного крупномасштабного использования, необходимо сначала понять фундаментальные механизмы СКФ CO₂-инаktivации.

Работа, по результатам которой выполнена статья, осуществлена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Республики Татарстан в рамках научного проекта № 18-48-160048.

1. Полимеры в медицине 2018 [Электронный ресурс]: creonenergy.ru [веб-сайт]. – Пост-релиз конференции «Полимеры в медицине 2018». Москва. – <http://www.creonenergy.ru/consulting/detailConf.php?ID=123771> (дата обращения 14.10.2018).
2. Абрамова И.М. Современные возможности выбора химических стерилизующих средств для изделий медицинского назначения из термолабильных материалов в лечебно-профилактических учреждениях / И.М. Абрамова // Дезинфекционное дело. 2003. № 2. С. 35-38.
3. Корнев И.И. Современные технологии низкотемпературной стерилизации изделий медицинского назначения в ЛПУ / И.И. Корнев // Поликлиника. 2012. №6. С. 29-31.
4. Nair P.D. Currently Practised Sterilization Methods-Some inadvertent Consequences / P.D. Nair // Journal of Biomaterials Applications. 1995. V. 10. P. 121-135.
5. Стерилизация изделий медицинского назначения / А.Г.Салманов, О.М. Вернер. – Х.: ФОП Панов А.М. 2015. 412 с.
6. Clarke C.P. Haemolysis of blood following exposure to an Australian manufactured plastic tubing sterilized by means of ethylene oxide gas / C.P. Clarke et al // J. Surg. 1966. V. 36. P. 53-56.
7. Guidoin R. A compound arterial prosthesis: the importance of the sterilization procedure on the healing and stability of albuminated polyester grafts / R. Guidoin et al // Biomaterials. 1985. V.6. P. 122-128.
8. Russell A.D. Principles of antimicrobial activity, in disinfection, sterilization and preservation / A.D. Russell // Ed. By S.S. Block. London: Lea. 2001. P.31.

9. Premnath V. Gamma sterilization of UHMWPE articular implants: an analysis of the oxidation problem / V. Premnath et al. // *Biomaterials*. 1996. V.17. P. 1741-1753.
10. Collier J.P. Overview of polyethylene as a bearing material: comparison of sterilization methods / J.P. Collier et al // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1996. V. 333. P. 76-86.
11. Калашников В.В. Качество радиационной стерилизации изделий медицинского назначения / В.В. Калашников и др. // *Мед.радиол. и радиац. Безопасность*. 2012. Т. 57. № 4. С. 40-45.
12. Румянцев В.В. Радиационная стерилизация медицинских изделий и пищевых продуктов / В.В. Румянцев // *Новые промышленные технологии*. 2003. №1(312). С. 53-56.
13. Costaa L. et al. Oxidation in orthopedic UHMWPE sterilized by gamma-radiation and ethylene oxide / L. Costaa et al // 1998. V. 19. P. 659-668.
14. Травкина Л.С. Влияние ионизирующего излучения на свойства нетканых материалов медицинского назначения / Л.С. Травкина и др. // *Вестник технологического университета*. 2013. Т.16. В.24. С.28-31.
15. Галимзянова Р.Ю. Влияние радиационной стерилизации на адгезионную прочность клейкой ленты к хирургическому укрывному материалу / Р.Ю. Галимзянова и др. // *Вестник технологического университета*. 2016. Т.19. В.14. С.116-119.
16. Jimenez A. Compatibility of Medical-Grade Polymers with Dense CO2 / A. Jimenez et al // *J. Supercritical Fluids*. 2007. V. 42. Is. 3. P. 366-372.
17. Залепугин Д.Ю. Стерилизация пористого сверхмолекулярного полиэтилена в субкритических фреонах / Д.Ю. Залепугин и др // *Сверхкритические флюиды: Теория и практика*. 2016. Т.11. №1. С. 84-90.
18. Lanzaalaco S. Sterilization of macroscopic poly(l-lactic acid) porous scaffolds with dense carbon dioxide: Investigation of the spatial penetration of the treatment and of its effect on the properties of the matrix / S. Lanzaalaco et al // *J. Supercritical Fluids*. 2016. V. 111. P. 83-90.
19. Perrut M. Sterilization and virus inactivation by supercritical fluids (a review) / M. Perrut // *J.Supercritical Fluids*. 2012. V. 66. P. 359-371.
20. Dillow A.K. Bacterial inactivation by using near and supercritical carbon dioxide/ A.K. Dillow at al // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999. V. 96. P. 10344-10348.
21. Zhang J. Sterilization using high-pressure carbon dioxide / J. Zhang et al // *J. Supercrit. Fluids*. 2006. V. 38. P. 354-372.
22. Ellis J.L. Supercritical CO2 sterilization of ultra-high molecular weight polyethylene / J.L. Ellis et al // *J. Supercritical Fluids*. 2010. V. 52. Is. 2. P. 235-240.
23. Spilimbergo S. Non-thermal bacteria inactivation with dense CO2 / S. Spilimbergo, A. Bertucco // *Biotechnol.Bioeng*. 2003. V. 84. P. 627-638.
24. Md.Sohrab Hossain. Modeling the inactivation of *Staphylococcus aureus* and *Serratiamarcescens* in clinical solid waste using supercritical fluid carbon dioxide / Md.Sohrab Hossain et al // *J. Supercritical Fluids*. 2013. V. 83. P. 47-56.
25. Mariana Altenhofenda Silva. Inactivation of *Bacillus subtilis* and *Geobacillusstearothermophilus* inoculated over metal surfaces using supercritical CO2 process and nisin / Mariana Altenhofenda Silva et al // *J. Supercritical Fluids*. 2016. V. 109. P. 87-94.

Деулина В.В., Дунаевская С.С.

Иммунологическая депрессия при панкреатогенном сепсисе

*ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
(Россия, Красноярск)*

doi: 10.18411/lj-10-2018-152

idsp: 000001:lj-10-2018-152

Актуальность исследований, посвященных проблеме диагностики тяжелых форм острого панкреатита, обусловлена высокими цифрами заболеваемости в структуре ургентной хирургической патологии [2, 4, 5]. Доказана роль иммунной системы в патогенезе развития тяжелого острого панкреатита и его «ранних» и «поздних» осложнений, при этом нарушения в клеточном и гуморальном звене отягощают течение заболевания и напрямую зависят от объема некротического поражения в поджелудочной железе [1, 3, 6, 7, 8].

Цель. Изучить нарушения иммунного статуса у пациентов с абдоминальным сепсисом на фоне некротизирующего панкреатита.