

В Министерство здравоохранения Российской Федерации

«СОГЛАСОВАНО»

« _____ » _____ 2002 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель секции урологии
Ученого Совета Минздрава РФ
_____ акад. Н.А. Лопаткин

« _____ » _____ 2002 г.

**Использование дезинфицирующего средства на основе
надуксусной кислоты на отделениях гемодиализа.**

(Методические рекомендации)

Санкт-Петербург

2002

ВВЕДЕНИЕ

Формула метода.

Предлагаемый метод с использованием средства «МЕДЕЛОКС» рекомендуется на отделениях гемодиализа для дезинфекции:

- гемодиализирующего оборудования;
- оборудования, обеспечивающего работу гемодиализирующего аппарата (системы трубопроводов, используемой для подачи очищенной воды в различные точки ее использования; резервуаров для хранения очищенной воды, аппаратов для приготовления диализных растворов, емкостей, используемых для транспортировки гемодиализирующих растворов к аппаратам «Искусственная почка»);
- диализаторов в случаях повторного использования;
- помещения, предметов обстановки в палатах, посуды, санитарно-технического инвентаря;
- отработанных одноразовых изделий медицинского назначения (фистульных игл, артериовенозных магистралей, одноразовых шприцов, капельниц и т.д.) перед их утилизацией в установленном порядке.

Средство разработано АОЗТ «МЕДЕЛЕН» ТУ 9398 10-002-11104323-00

Дезинфицирующее средство «МЕДЕЛОКС» запатентовано

Регистрационный номер Р № 0224-53/46-2001 от 24.04.2001

Сертификат соответствия № РОСС RU.ХП09.В00468 от 26.04.2001

По результатам изучения дезинфицирующих свойств средство «МЕДЕЛОКС» одобрено НИИ дезинфектологии МЗ РФ (Отчет НИИД, утв. директором, ак. РАМН М.Г. Шандала, 2000 г).

Налажено серийное производство - лицензия серия ЛП СПб № 78-027241, регистрационный № 08153/2001 от 20.09.2001

Средство «МЕДЕЛОКС» выпускается в канистрах по 1,8 л для обработки диализаторов и 10 л для обработки гемодиализного оборудования, оборудования водоочистки и изделий медицинского назначения.

Перед употреблением в гемодиализной практике средство разбавляется до необходимой концентрации *деминерализованной водой* согласно инструкции по обработке оборудования.

При дезинфекции гемодиализных аппаратов средство «МЕДЕЛОКС» разбавляется деминерализованной водой непосредственно аппаратом «искусственная почка» в автоматическом режиме.

Для обработки изделий медицинского назначения для разбавления дезинфицирующего средства «МЕДЕЛОКС» используют дистиллированную воду, для обработки помещений, посуды санитарно-технического инвентаря средство «МЕДЕЛОКС» разбавляют водопроводной водой.

Показания и противопоказания к применению метода

Средство «МЕДЕЛОКС» представляет собой прозрачную бесцветную жидкость без механических примесей, с запахом уксусной кислоты.

В состав средства входят, %:

- активные вещества – надуксусная кислота ($5,5 \pm 2,0$), перекись водорода ($26,0 \pm 6,0$);
- стабилизаторы, катализаторы, антикоррозийные вещества – 2,5
- инертные компоненты – вода - 66

Средство хорошо смешивается с водой, pH 0,1 % раствора – 2,2

Срок годности средства 12 месяцев при хранении в невскрытой упаковке производителя, при температуре $0 + 25$ °C, рабочих растворов – 7 суток.

Дезинфицирующее средство «МЕДЕЛОКС» обладает высокой **бактерицидной** (включая микобактерии туберкулеза) **спороцидной**, **фунгицидной** (дрожжеподобные грибы рода *Candida*, дерматофиты, сибирская язва), **вирулицидной** (включая гепатиты А, В, С, ВИЧ инфекцию) активностью.

Применяется для проведения текущей и заключительной дезинфекции в лечебно-профилактических учреждениях, очагах кишечной и капельной инфекции бактериальной и вирусной этиологии, для дезинфекции и стерилизации изделий медицинского назначения из пластмасс, стекла, коррозионно-стойкого металла (нержавеющих хромистых и хромоникелевых сталей, аустенитных сталей), силиконовой резины, керамики и др.

Легко растворяет и удаляет отложения кальция, остатки крови, пептидов и других биохимических загрязнений.

Средство «МЕДЕЛОКС» по степени воздействия на организм относится к 3 классу умеренно опасных веществ по ГОСТ 12.1.007-76, мало токсично при парентеральном введении, при ингаляционном воздействии (паров) относится ко 2 классу высоко опасных веществ, в виде концентрированного раствора при непосредственном контакте оказывает местное раздражающее действие на кожу и резко выраженное на слизистые оболочки глаз, не обладает сенсibiliзирующим действием.

Рабочие растворы 0,1 - 0,2 % по НУК не вызывают местно-раздражающего действия при однократных аппликациях.

Противопоказания к применению отсутствуют.

Материально-техническое обеспечение метода

Применение данного метода предполагает использование методики определения концентрации активного вещества надуксусной кислоты в средстве по ГОСТ 27025-86 (приложение 1) и методики по приготовлению рабочих растворов средства «МЕДЕЛОКС» (приложение 2).

Для ориентировочного определения остаточных концентраций НУК при отмывке обработанного средством «МЕДЕЛОКС» оборудования или изделий медицинского назначения используют экспресс метод основанный на окрашивании индикатора.

Для этого используют индикаторные полоски “renalin indicator” (USA) или жидкий индикатор фирмы “МЕДЕЛЕН”.

Анализ проб с содержанием перекисных соединений свыше 0,1 % приводит к окрашиванию индикаторных полосок или жидкого индикатора в интенсивно синий с темно-фиолетовым оттенком цвет.

Описание метода

Исследования проводимые в гемодиализных центрах ряда стран (США, Германия, Швеция и др.) показали, что в 30-50 % центрах превышены стандартные уровни обсемененности и содержания эндотоксинов. Уровень эндотоксинов в гемодиализных растворах выше, чем в воде, используемой для их приготовления.

Основными представителями микробной загрязненности диализных растворов являются грамотрицательные бактерии, среди которых доминирует род *Pseudomonas* и *Moraxella* (1,2,3)

Наиболее часто встречается вид *Pseudomonas aeruginosa*, которая очень быстро развивается в диализирующих растворах и весьма стойка к дезинфицирующим средствам. Есть сообщения о определении нетуберкулезных микобактерий, грибов, грамположительных бактерий, сине-зеленых морских водорослей, выделяющих сильный токсин – *Microcystin-LR* (4)

Многие микроорганизмы весьма чувствительны к концентрации солей во внешней среде и связанным с ней осмотическим давлением. При повышении концентрации солей выше определенного предела нарушается нормальный обмен между клеткой и внешней средой. Происходит плазмолиз клетки, некоторые клетки погибают быстро, некоторые могут сохраняться месяцами не теряя жизнеспособности.

Ацетатный и кислотный концентраты из-за высокого содержания солей (более 20 %) и кислого pH=2,2 оказывают ингибирующее действие на микроорганизмы.

Содержание в среде натрия хлористого в концентрации 1-3 % тормозит размножение многих микроорганизмов. Однако, бактерии отличаются по осмотическим потребностям, наряду с микробами чувствительными к изменению осмотического давления в среде есть микроорганизмы, которые нормально развиваются только в субстратах с высоким осмотическим давлением. Микроорганизмы, растущие на таких средах, называют осмофилами. Осмофильные организмы, устойчивые к высоким концентрациям

натрия хлористого принято называть галофилами (солелюбами). Крайние галофилы могут выдерживать концентрацию натрия хлористого до 35 %.

Бикарбонатные концентраты, имеющие сравнительно невысокую концентрацию бикарбоната – 8,4 % или 6 % (с добавлением 3 % натрия хлористого) при щелочном рН= 7,9-8,0 являются доступной средой для роста и размножения микроорганизмов. Большинство бактерий, обнаруженных в жидком бикарбонатном концентрате относится к галофильным грамотрицательным бактериям.

Раствор бикарбоната натрия с концентрацией 6 (с добавлением натрия хлористого) - 8,4 % является хорошей питательной средой и для факультативных анаэробов, которые приспособились к среде, содержащей кислый углекислый и хлористый натрий. Эти культуры практически не растут на обычных питательных средах, в связи с чем не могут быть выделены с использованием стандартных методов.

При исследовании емкостей с остатками бикарбонатного диализирующего раствора оставленных на два дня наблюдается значительное повышение содержания эндотоксинов, что свидетельствует о присутствии микроорганизмов (5).

Отсюда следуют рекомендации специалистов о быстром использовании и регулярной дезинфекции резервуаров для приготовления, хранения и транспортировки бикарбонатных растворов (6).

Вероятность проникновения через мембрану диализатора бактериальных клеток мала, однако сами бактерии – источники множества субстанций - токсинов, которые являются достаточно малыми, чтобы легко проникнуть в кровь больного при процедуре гемодиализа, вызывая клинические и патологические симптомы.

В начале 70-х годов было обнаружено, что пирогенные реакции у пациентов в течение гемодиализа связаны с чрезмерно высоким бактериальным индексом грамотрицательных бактерий и высокими концентрациями эндотоксинов в диализирующем растворе.

Токсины условно подразделяются на 2 класса – экзо- и эндотоксины, отличающиеся по биохимическому составу. Первые являются белками, вторые комплексами, содержащими белок, липиды и полисахариды.

Эндотоксины - главный компонент клеточной оболочки грамотрицательных бактерий, обладают двумя видами активности – пирогенностью (повышение температуры тела) и токсичностью. Разделение эндотоксинов на фракции показало, что полисахаридная фракция обладает пирогенной активностью и токсичностью, белковая фракция не обладает ни той, ни другой активностью, но сообщает всему комплексу антигенные свойства.

После отмирания клеточная стенка лизируется, образуя очень сильный токсин – Lipid A

В исследованиях эндотоксины описаны как сравнительно большие молекулы 100,000 – 900,000, которые не могут проникнуть через мембрану диализатора при нормальных условиях, но являются стимуляторами образования пирогенов – interleukin – 1 (7-9). Однако гидролизуясь они распадаются на фрагменты с молекулярными весами до 2,000, которые потенциально могут проходить через мембрану диализатора (10).

В шлангах, трубках, трубопроводах (особенно в местах сгибов), на шероховатых поверхностях оборудования образуются зоны повышенной концентрации солей, которые становятся центрами кристаллизации кальция и магния при смешении кислых растворов с бикарбонатными. В местах отложения карбонатных солей кальция и магния скапливаются бактериальные культуры, стремящиеся к росту в прикрепленной фазе. Бактериальные клетки, размножаясь, удерживаются на поверхности за счет липких внеклеточных выделений и легко формируют образования, называемые биопленками (biofilms), удалить которые чрезвычайно трудно, т.к. биопленка защищает сообщество клеток от проникновения внутрь бактерицидных средств.

Главная опасность биопленок заключается в том, что в местах их образования в тысячи раз повышается концентрация эндотоксинов, а выделение их в окружающую среду происходит неравномерно. При этом микробная обсемененность может не превышать нормативные показатели (из-за образования биопленок). Это приводит к искажению получаемых результатов в результате микробиологического контроля анализируемых проб, взятых в разное время, вдали от места их образования. Результат может быть близким к нормативному содержанию (11).

Таким образом, в системах, обслуживающих гемодиализ образуется бактериальный резервуар.

Генератором эндотоксинов может стать и используемое для обработки воды ультрафиолетовое облучение (убитые клетки обогащают воду эндотоксинами).

Исследования, проведенные в Швеции (12) показали, что в 23 % гемодиализных центров средний уровень эндотоксинов был не более 25 мг/мл, однако, колебания составили от 0 до 126 мг/мл, Максимальная величина составила 224 мг/мл.

На одну процедуру гемодиализа расходуется 120 л диализного раствора, и при концентрации 224 мг/мл, в диализатор поступает всего 27 мг эндотоксина. Даже если 1 % от этой величины проникнет через мембрану диализатора в кровь пациента, это составит 3,8 мг/кг. Известно, что концентрация эндотоксина равная 1 мг на кг веса вызывает у человека лихорадку (11).

Микроорганизмы из бактериального резервуара становятся не только источником эндотоксинов, но и в результате окислительно-восстановительных реакций изменяют рН раствора и ведут к микробиологической коррозии поверхностей оборудования.

Необходимо периодически проверять уровень эндотоксинов, т.к. их накопление происходит постепенно, имея данные по концентрациям эндотоксинов, можно контролировать ситуацию, предохраняя пациентов от пирогенных реакций.

Официальные национальные комитеты здравоохранения устанавливают верхние пределы микробной загрязненности для воды, используемой в гемодиализе и для гемодиализных **растворов (13-19)**.

Так, в США действует стандарт ААМІ 1996 г.(10), в Европе –Европейская фармакопея (15).

Установленные в стандартах различных стран нормативные требования варьируют от не устанавливаемых пределов до стерильности и апиrogenности. Например, Европейская фармакопея 1997 г. устанавливает содержание колоний образующих бактерий - 100 CFU/ml., эндотоксинов - 25 IU/ml. Основные требования сегодняшнего дня для воды и диализных растворов —это содержание колоний образующих бактерий не более 100 CFU/ml и эндотоксинов не более 0.25 IU/ml (13).

В РФ согласно XI Государственной фармакопее для испытания фармацевтических препаратов на содержание эндотоксинов арбитражным является метод определения пирогенности на кроликах. Метод основан на введении до 10 мл на кг веса кролика испытуемого препарата, после чего в течении определенного времени наблюдается за повышением температуры тела. Температура тела кролика повышается, если препарат содержит пирогены (20)

Метод дает неоднозначные результаты, трудоемок, дорог, в связи с чем, в настоящее время LAL –тест разрешен в РФ к использованию частными фармакопейными статьями:

- для лекарственных средств ОФС 42-0002-00 от 26.12.2002 г.
- для инъекций ФС 42-213-96 изм. 2.

Впервые LAL- тест был включен в Фармакопею США в 1985 году под названием «Определение бактериальных эндотоксинов». Согласно рекомендации U.S.Food and Drug Administration (FDA) данный метод может использоваться в качестве альтернативного дорогостоящему и трудоемкому методу определения пирогенности на кроликах.

Стандарт, определяющий количественное содержание эндотоксина основан на способности *Limulus amoebocyte lysate* с эндотоксинами образовывать сгусток .

Амoеbocytes - клетки крови американского подковообразного краба *Limulus polyphemus* и его японской разновидности *Tachypleus* , которые обитают в среде, богатой эндотоксинами. Организм крабов развил систему защиты против эндотоксинов. Их клетки крови (амoеbocytes) содержат систему ферментов, которые активизируются в присутствии эндотоксинов начинается цепь реакций, приводящая к свертыванию крови. Система защиты краба реагирует и на 1,3 В-D glucan и некоторые неспецифичные полисахаридные эндлтоксины. В практике гемодиализа эти субстанции могут попадать в воду и гемодиализирующие растворы при микробной обсемененности (из культур дрожжей, филаментных грибов или экстрагироваться из целлюлозных мембран и приводить к ложноположительным результатам при использовании LAL-ТЕСТА).

Однако, с использованием различных испытательных систем можно отличить бактериальное обсеменение от загрязнения, вызванное грибами, или экстрактами целлюлозных мембран (21,22).

Суть метода в том, что присутствующие в образце бактериальные эндотоксины активизируют в лизате амебоцитов из *Limulus polyphemus* (*Limulus amoebocyte lysate* - **LAL**) ряд ферментов, вызывая образование сгустка. Скорость образования сгустка пропорциональна концентрации эндотоксинов грамотрицательных бактерий в образце. Время определения не превышает 1 часа. Метод приведен в приложении 4.

Единица эндотоксина EU определена как LAL активность 0.1 мг USP (United States Pharmacopoeia) эндотоксина EC-5 *E.Coli* штамм 0113:H10:K, рекомендованного Фармакопеей США.

WHO (была против стандартизации эндотоксина EC-5 и установила международную единицу IU за которую была принята активность определенной массы эндотоксина *E.Coli* штамм 0113:H10:K.

Эксперты биологических стандартов ВОЗ определили, что 1 IU=1 EU=0,1 мг/мл эндотоксина только для LAL-теста и соотношения между IU и EU и мг/мл должны устанавливаться для каждой специфической LAL-партии.

Соотношение CFU (единица, образующая колонию) /ml –определено как количество колоний, образованных жизнеспособными клетками на агаре из 1 мл анализируемого раствора.

Нормативные требования, установленные рядом стран (США, Германия, Швеция, Канада), предъявляемые к очищенной воде и гемодиализным растворам по содержанию колоний образующих бактерий и эндотоксинов варьируют от неустановленных до стерильности, апиrogenности.

Так, Европейская фармакопея 1997 г.(15) устанавливает в воде для гемодиализа содержание– колоний образующих бактерий ≤ 100 CFU/ml, содержание эндотоксинов - $\leq 0,25$ IU/ml, для диализного раствора нормативных требований по данным показателям не выдвигается.

Наиболее жесткие требования к диализующим растворам предъявляют немецкие стандарты – растворы должны быть стерильны и апиrogenны. Требования к воде значительно мягче - содержание колоний образующих бактерий не более 200 CFU/ml, содержание эндотоксинов не нормируется (16). Стандарты на микробиологическую чистоту воды и гемодиализных растворов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Стандарт	Вода		Гемодиализный раствор	
	Жизнеспособные клетки, CF U/ml	Эндотоксины, IU/ml	Жизнеспособные клетки, CF U/ml	Эндотоксины, IU/ml
Европейская Фармакопея (1997) (15)	<100	<0.25	Не указан	<0.5
Немецкий стандарт диализа (1993) 16	<200	Не указан	<2,000 Requested стерильность	отсутствие
Японское общество терапевтического диализа (17)	Не указан	Не указан	<100	<0.25
Шведская фармакопея 1997 (18)	<100	<0.25	<100	<0.25
Канадская стандартная ассоциация (CSA) 1986 (19)	<200	<1 ng/ml	Не указан	Не указан
ААМІ Стандарт США 1999, (14)	<200	Не указан	<2.000	Не указан

Предполагают, что разрабатываемый в настоящее время международный стандарт будет содержать следующие требования к очищенной воде – колоний образующих бактерий 200 CFU/ml., эндотоксинов - 5 EU/ml (23).

Определяя момент начала накопления эндотоксинов, можно управлять ситуацией, не допуская появления пирогенных реакций у пациентов.

При своевременно проводимой дезинфекции обслуживаемого оборудования величина бактериальных эндотоксинов должна быть ниже стандартизируемого уровня на 0,5 EU/ml.

В практической работе рекомендуется за текущий стандарт содержания эндотоксинов принять минимум – 5 EU/ml.

Исходя из полученных результатов, по содержанию эндотоксинов в пробах можно разрабатывать график проведения дезинфекции:

1,25 EU/ml ТРЕВОГА – потенциальные проблемы

2,5 EU/ml **ДЕЙСТВИЕ** – идет нарастание эндотоксинов – рекомендуется отбор проб по различным точкам технологической линии, определение проблемных мест, проведение дезинфекции. Через неделю проводится повторное исследование на бактериальные эндотоксины. В случае отрицательных результатов переходят на обычный режим контроля (ежемесячный).

5,0 EU/ml **ЗАРАЖЕНИЕ** – предельный уровень стандарта – немедленная дезинфекция всей технологической линии - системы водоподготовки, приготовления гемодиализирующих растворов, гемодиализного оборудования. Повторное обследование через неделю, поиск источника заражения, дезинфекция.

Пробы для определения показателей микробной обсемененности и содержания эндотоксинов должны отбираться в разных точках системы водоочистки, приготовления диализных растворов, на входе и выходе из гемодиализирующего аппарата (подробнее в соответствующих разделах данного пособия).

Взятые образцы проб наносятся на бедную питательную среду с добавлением соответствующих солей, после инкубации ведется подсчет колоний образующих клеток **(24)**.

Стандарты ААМІ рекомендуют проводить ежемесячную проверку микробной обсемененности и содержания эндотоксинов в воде для гемодиализа и в гемодиализных растворах.

Дезинфицирующее средство «МЕДЕЛОКС» эффективно используется на протяжении 5 лет на отделениях гемодиализа.

Средство «МЕДЕЛОКС» обладает не только свойствами сильного дезинфектанта, но и удаляет образовавшиеся биопленки, органические и минеральные (декальцифицирует оборудование) загрязнения.

Использование дезинфицирующего средства «МЕДЕЛОКС» систематически с профилактической целью препятствует образованию биопленок и кальцификации оборудования.

Дезинфекция гемодиализных аппаратов

Дезинфицирующее средство «МЕДЕЛОКС» рекомендовано для обработки всех типов гемодиализных аппаратов (Fresenius, Althin, Gambro, Bellco, Baxter, Hospal, B.Braun, Nikissa, Coba)

Используя средство “МЕДЕЛОКС” для дезинфекции гемодиализного оборудования следует руководствоваться инструкцией по его эксплуатации, разработанной фирмой-производителем аппаратов “Искусственная почка”, т.к. разные типы и модели аппаратов имеют конструктивные особенности, однако, порядок работы по дезинфекции не имеет принципиальных отличий и сводится к следующему.

Дезинфекцию проводят после каждого сеанса гемодиализа по программе “ДЕЗИНФЕКЦИЯ”.

Элементы гемодиализной системы, соприкасающиеся с кровью, включая диализатор, являются одноразовыми, после гемодиализа отсоединяются от аппарата и утилизируются в установленном порядке (см. раздел «Дезинфекция отработанных одноразовых медицинских изделий» настоящего пособия)

Дезинфекции подвергаются трубки и внутренние полости аппарата, соприкасающиеся с подающейся в аппарат очищенной водой, а также с концентрированными и разбавленными гемодиализирующими растворами до и после гемодиализа.

Процесс дезинфекции осуществляется в автоматическом режиме:

забор дезинфицирующего средства, автоматическое разведение с использованием систем разведения гемодиализирующих растворов (разведение в 35 раз); прокачка по обрабатываемому объему аппарата, слив и промывка проводятся в соответствии с конструктивными особенностями аппарата, в

основном, в условиях протока. В некоторых моделях используется рециркуляция дезинфицирующего средства (например, В. Braun «Dialog»).

Обработка проводится при следующих параметрах:

- температура рабочего раствора в условиях протока $38 \pm 2^{\circ}\text{C}$;
- концентрация раствора $0,15 \pm 0,05$ % по НУК;
- объем дезинфицирующего средства – не менее 1 дм^3 на 1 дм^3 обрабатываемого объема аппарата, который в зависимости от модели составляет $2 - 5 \text{ дм}^3$;

Канистру с 10 л средства «МЕДЕЛОКС» устанавливают около аппарата «Искусственная почка».

Для обеспечения безопасности персонала и пациентов от вдыхания летучих веществ концентрированного дезинфицирующего средства «МЕДЕЛОКС» производят замену крышки, которой закрыта канистра с дезинфицирующим средством на крышку, предназначенную для дезинфекции (рис 1) и поставляемую производителем средства «МЕДЕЛОКС». Крышку можно изготовить самостоятельно, схема сменной крышки для забора дезинфицирующего средства представлена на рис. 1.

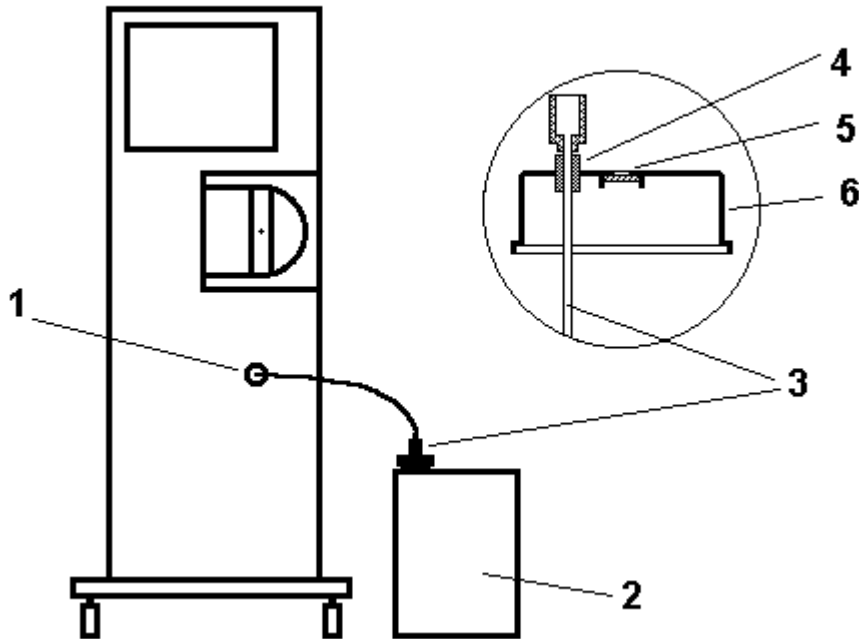


Рис. 1 Схема дезинфекции аппарата для гемодиализа и устройство крышки для дезинфекции:

1. Магистраль промывки / дезинфекции
2. Канистра с дезинфицирующим раствором
3. Трубка забора дезинфектанта
4. Уплотнитель
5. Воздушный фильтр
6. Крышка

В отверстие крышки опускают трубку забора дезинфектанта (3), включают программу “ДЕЗИНФЕКЦИЯ” и средство автоматически засасывается в аппарат, где происходит разбавление дезинфицирующего средства деминерализованной водой в соотношении 1:35 ($\pm 3\%$) в автоматическом режиме с использованием систем для разведения гемодиализирующих растворов.

Обработка происходит в условиях потока раствором дезинфицирующего средства “МЕДЕЛОКС” по рабочему контуру аппарата в течение не менее 10 минут (в зависимости от типа аппарата) при скорости не менее 500 мл/мин.

После дезинфекции проводится обязательная отмывка аппарата от дезинфицирующего средства деминерализованной водой, которая осуществляется в автоматическом режиме, время отмывки не менее 25 минут.

По окончании дезинфекции и промывки оборудования производится автоматический контроль качества промывки (по электропроводности до показателя чистой воды) и подается сигнал об окончании процесса дезинфекции. Дополнительно проверяют качество отмывки от остатков дезинфектанта с помощью индикатора на перекись водорода - бумажных тест-полосок («Renalin indicator test strips», USA), либо жидкого индикатора фирмы «МЕДЕЛЕН».

При добавлении в пробирку с жидким индикатором (фирмы «МЕДЕЛЕН») 2 мл промывных вод раствор индикатора не должен окрашиваться (цветная шкала для определения остаточных количеств дезинфицирующего средства нанесена на упаковку индикатора). Аналогично, полоска тест-индикатора не должна окрашиваться при нанесении на нее пробы воды от промывки оборудования.

Микробиологический контроль проводится специализированной лабораторией.

Применение средства “МЕДЕЛОКС” для дезинфекции диализаторов.

Применение средства “МЕДЕЛОКС” для дезинфекции диализаторов при их повторном использовании проводят в соответствии с Методическими указаниями, разработанными коллективом авторов - К.Я. Гуревичем, Ю.М. Лопухиным, В.И. Сергиенко и утвержденными МЗ РФ начальником Инспекции Государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Р.У. Хабриевым в 1997 г.

Авторы рекомендуют для стерилизации использовать 2 % (по НУК) раствор средств, содержащих надуксусную кислоту при экспозиции 11 часов при обязательной последующей отмывки диализаторов деминерализованной водой.

В качестве контроля за качеством отмывки используются бумажные тест-полоски («Renalin indicator test strips», USA), или жидкий индикатор фирмы “МЕДЕЛЕН”.

Дезинфекция аппаратов для приготовления концентрированных гемодиализирующих растворов и емкостей для их транспортировки.

Необходимость обработки аппаратов для приготовления концентрированных гемодиализирующих растворов и емкостей для их транспортировки обуславливается возможностью микробной контаминации диализных растворов. Наиболее подвержены микробной контаминации бикарбонатные растворы, особенно разбавленные.

Установлено, что срок хранения жидкого концентрированного бикарбонатного компонента, изготовленного в заводских условиях, не должен превышать 2 месяцев со дня изготовления при условии герметичности упаковки. Время хранения бикарбонатного раствора, изготовленного в условиях гемодиализных отделений при комнатной температуре не должно превышать 24 часа (6, 25, 26).

Бикарбонат натрия плохо растворим в воде и концентрация его 8,4 % представляет собой насыщенный раствор. Известно, что насыщенные растворы бикарбоната натрия сравнительно легко переходят в перенасыщенные, которые характеризуются тем, что содержание растворенного вещества в них больше, чем соответствует нормальной растворимости бикарбоната при данных условиях.

Перенасыщенный раствор может легко образоваться, например, при охлаждении раствора, насыщенного при более высокой температуре, при внесении в раствор «затравки» в виде кристаллика, оставшегося на плохо обработанной поверхности оборудования, используемого для приготовления раствора, или в виде частиц пыли, попавшей в аппарат. Весь избыток бикарбоната в этом случае (сверх содержания, отвечающего нормальной растворимости) выкристаллизовывается. Исходя из вышеизложенного, для приготовления кислотного и бикарбонатного гемодиализирующих растворов настоятельно рекомендуется использовать отдельные емкости с мешалками. Использование одних и тех же аппаратов для приготовления кислотного и бикарбонатного концентратов крайне нежелательно, т.к. недостаточно отмытые и продезинфицированные емкости становятся источником микробной обсемененности и осадков бикарбонатных солей кальция и магния.

Но использование отдельных емкостей не снижает требований по обработке аппаратов для приготовления бикарбонатного концентрата, которые должны отмываться и дезинфицироваться после приготовления каждой партии концентрата из-за возможности микробной контаминации оборудования.

Аппараты для приготовления только кислотного компонента промываются очищенной водой после использования каждой партии концентрата, дезинфицируются еженедельно (26).

В крайнем случае допускается использование одной емкости для приготовления концентратов А и В, но при условии профилактической обработки емкостей - промывки после каждой партии концентрата с последующей дезинфекцией.

С целью сокращения расхода дезинфицирующего средства рекомендуется использовать обработку аппаратов для приготовления концентрированных гемодиализирующих растворов методом орошения стенок с последующей рециркуляцией раствора.

Аппараты для приготовления концентрированных гемодиализирующих обычно не имеют приспособлений для орошения стенок, кроме аппаратов фирмы Fresenius – Granumix 500S, снабженных орошающим устройством.

Для орошения стенок рекомендуем использовать устройство (рис. 2), состоящее из разбрызгивателя – спринклерной головки (2), укрепленной на стенке аппарата для приготовления концентрированных гемодиализирующих растворов (1), соединенной с трубопроводом (4), обеспечивающим циркуляцию с помощью насоса (5) дезинфицирующего раствора в системе. На трубопроводе установлен гидрозатвор (7), позволяющий переключать работу насоса (5) с разлива гемодиализирующего раствора на режим дезинфекции.

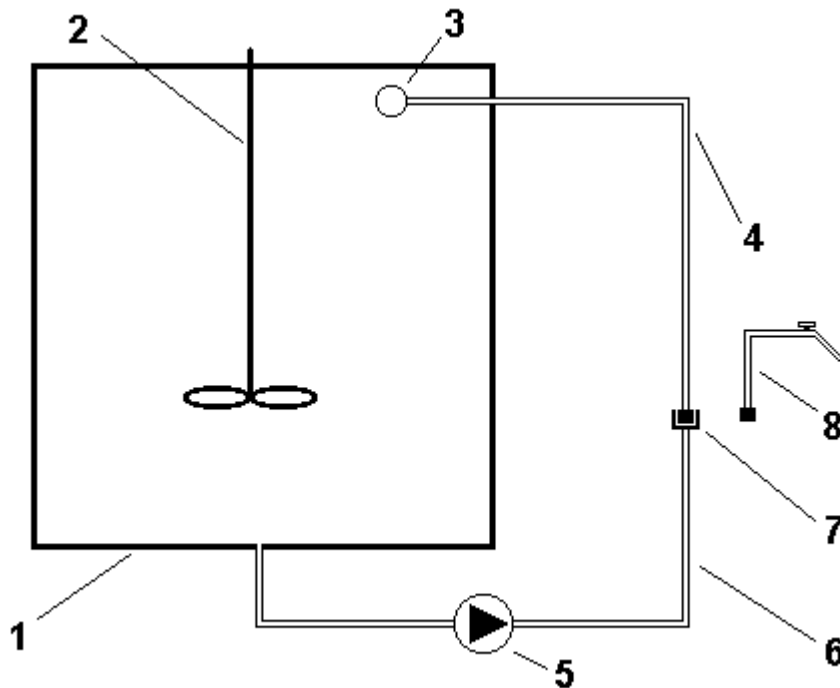


Рис. 2. Принципиальная схема устройства аппарата для приготовления концентрированных гемодиализных растворов:

1. Бак для приготовления концентрированных гемодиализных растворов
2. Мешалка
3. Сиринклерная насадка для орошения бака
4. Трубопровод для рециркуляции дезинфицирующего раствора
5. Насос
6. Магистраль разлива / дезинфекции
7. Гидроразъем
8. Устройство разлива гемодиализных растворов

Перед началом дезинфекции проводят промывку аппарата деминерализованной водой в проточных условиях в течение не менее 30 мин., затем заполняют аппарат очищенной водой добавляют расчетное количество концентрированного раствора дезинфицирующего средства и переключают работу насоса на режим дезинфекции.

Орошение стенок аппарата проводят дезинфицирующим средством «МЕДЕЛОКС» концентрации 0,15 %, в течение 30 мин.

Необходимый объем раствора для дезинфекции методом орошения определяют экспериментально. Количество рабочего раствора дезинфицирующего средства

в аппарате должно быть выше уровня забора раствора насосом для обеспечения его бесперебойной работы.

Например, для аппарата емкостью 600 литров, в котором уровень забора жидкости находится выше дна на 10 см, заполняемый объем составит 100 литров.

Для аппаратов, у которых уровень забора жидкости расположен на днище аппарата, количество раствора должно быть не менее 50 литров.

Далее пользуясь приложением 2 определяем, сколько нужно залить дезинфицирующего средства «МЕДЕЛОКС» для получения 100 литров рабочей концентрации средства – 0,15 %.

$$V_m = \frac{0,15 \times 100 \times 1}{5,5 \times 1,2} = 2,270$$

где,

- V_m - необходимый объем средства “МЕДЕЛОКС”, мл или л;
- 0,15 - требуемая массовая доля НУК в рабочем растворе, %;
- 100 - требуемый объем рабочего раствора, мл или л
- 5,5 - исходная массовая доля НУК в средстве, %
- 1 - плотность рабочего раствора средства, 1,0 г/см³
- 1,2 - плотность исходного раствора, 1,12 г/см³

Следовательно, 100 литров деминерализованной воды должно содержать 2,3 литра дезинфицирующего средства «МЕДЕЛОКС».

Для приготовления рабочего раствора средства «МЕДЕЛОКС» надо взять деминерализованной воды 97,7 литра (100 – 2,3 = 97,7) и добавить туда 2,3 литра концентрированного средства «МЕДЕЛОКС».

Если мы для удобства возьмем 100 литров деминерализованной воды и добавим 3 литра концентрированного дезинфицирующего средства «МЕДЕЛОКС», то получим концентрацию рабочего раствора:

$$3 = \frac{X \times 100 \times 1}{5,5 \times 1,2},$$

- 3 - необходимый объем средства “МЕДЕЛОКС”, мл или л;
 X - требуемая массовая доля НУК в рабочем растворе, %;
 100 - требуемый объем рабочего раствора, мл или л
 5,5 - исходная массовая доля НУК в средстве, %
 1 - плотность рабочего раствора средства, 1,0 г/см³
 1,2 - плотность исходного раствора, 1,12 г/см³

откуда $X = 0,19$ %. Концентрация рабочего раствора увеличилась на 26 %.

Аппараты, не имеющие устройств для орошения промывают очищенной водой в течении 30 мин в условиях протока и дезинфицируют методом заливки полностью объема аппарата и отходящих от него шлангов, используя один из режимов дезинфекции, представленных в таблице 2.

Режимы дезинфекции аппаратов для приготовления концентрированных гемодиализирующих растворов методом заливки.

Таблица 2.

Концентрация средства “МЕДЕЛОКС”, % по НУК	Экспозиция, мин
0,15	15
0,1	30
0,075	60

По окончании дезинфекции дезинфицирующий раствор сливают, аппараты для приготовления концентрированных гемодиализирующих растворов отмывают проточной очищенной водой от остатков дезинфицирующего раствора до бесцветной реакции с индикатором на перекись водорода.

По сложившейся практике в России для транспортировки концентрированных гемодиализирующих растворов на отделениях гемодиализа используют канистры (из полиэтилена, полипропилена и др.).

Многоразовое использование канистр предполагает их отмывку и дезинфекцию после каждого сеанса гемодиализа во избежании микробной контаминации и кристаллизации солей на поверхности емкостей, которые

образуются аналогично образованию их в оборудовании, используемом для гемодиализа и описанном выше.

Канистры для кислотного и бикарбонатного компонентов должны быть тщательно промаркированы.

Не допускается использовать канистры после кислотного компонента для транспортировки бикарбонатного компонента.

Канистры отмывают проточной водой от неиспользованных остатков диализирующих растворов и дезинфицируют путем заливки полностью 0,1 % раствором средства “МЕДЕЛОКС”, экспозиция при комнатной температуре составляет 30 мин (табл. 2).

Применение средства “МЕДЕЛОКС” для дезинфекции системы хранения и раздачи очищенной воды к гемодиализному оборудованию.

Для приготовления гемодиализирующих растворов должна использоваться деминерализованная вода, соответствующая по нормативным требованиям. Как для гемодиализных растворов, так и для воды, используемой в гемодиализе существуют национальные стандарты (табл. 1).

В виду отсутствия нормативных требований на воду для гемодиализа в РФ используются нормативы соответствующие стандарту ААМІ (14).

Исследованиями качества воды для гемодиализа в ряде случаев определены высокие концентрации эндотоксинов при низкой микробной обсемененности воды (27).

Это указывает на образование биопленок в системе, когда микроорганизмы растут в прикрепленной фазе, отмирая клетки лизируются выделяя в среду токсичные продукты.

В связи с этим в микробиологические показатели очищенной воды включены:

число колоний образующих бактерий (не более 200 CFU/ml) и уровень эндотоксинов – (не более 5 EU/ml) в соответствии со стандартом ААМІ (USA) (14).

Технологическая схема водоподготовки и транспортировки воды к гемодиализному оборудованию – физически сложная система, которая потенциально обеспечивает много точек для роста и размножения микроорганизмов, которые растут там даже при низком уровне питательных веществ.

Наиболее распространенными микробными загрязнениями воды являются грамотрицательные бактерии и нетуберкулезные микобактерии. Они способны к росту на средах, содержащих незначительные количества органических веществ. После отмирания клетки лизируются, в среду выделяются токсичные эндотоксины.

Хотя нетуберкулезные микобактерии не образуют эндотоксинов, они более устойчивы к химическим детергентам, чем грамотрицательные бактерии. Именно они ответственны за распространение инфекций в результате неадекватно проведенной дезинфекции оборудования (23, 27).

Дезинфицирующее средство «МЕДЕЛОКС» обладает бактерицидным действием по отношению к нетуберкулезным микобактериям.

Дезинфекции должны подвергаться не только системы для хранения и раздачи очищенной воды, но и обратноосмотические мембраны, т.к. на поверхности мембран достаточное количество питательных веществ для роста и

размножения микроорганизмов. При нарушении целостности мембран, они могут стать источником распространения микроорганизмов и эндотоксинов.

Перед дезинфекцией проводят обязательную отмывку от химических загрязнений ООМ по следующей схеме:

1. промывка с замачиванием в течении 30 мин. 0,5 % раствором порошка типа Лотос-автомат;
2. промывка деминерализованной водой до нейтральной реакции (проверка по универсальной индикаторной бумаге рН 0-12);
3. промывка с выдержкой 30 мин **щелочным раствором** (раствор 0,1 % NaOH, 0,1 % Na-ЭДТА, рН12, T=30⁰ C);
4. промывка деминерализованной водой до нейтральной реакции (проверка по универсальной индикаторной бумаге рН 0-12);
5. промывка с выдержкой 30 мин. **кислым раствором** (раствор 2% HCl, 0,5% H₃ PO₄ , 2% лимонной кислоты рН =2);
6. промывка деминерализованной водой от остатков кислого раствора до нейтральной реакции (проверка по универсальной индикаторной бумаге рН 0-12);
7. дезинфекция 1% раствором по НУК дезинфицирующего вещества «МЕДЕЛОКС», при экспозиции 1 час;
8. промывка деминерализованной водой до показателя чистой воды по электропроводности.

Принципиальная схема промывки обратноосмотической мембраны для системы очистки воды Millipore представлена на рис 3.

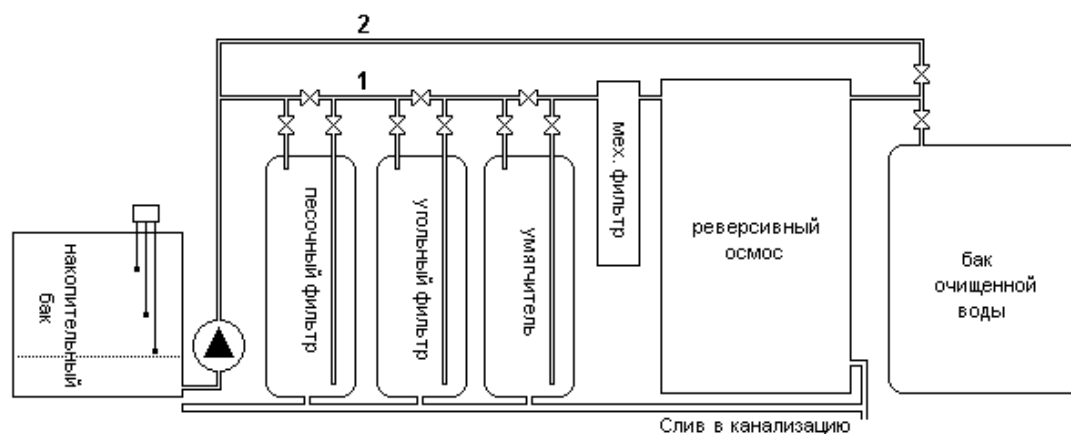


Рис. 3. Принципиальная схема системы водоочистки

1. Линия дезинфекции реверсивного осмоса
2. Линия водоочистки

В накопительный бак (1) заливается 250 литров (количество раствора определяется нижним датчиком уровня) щелочного раствора, отключается линия 1 и включается насос на линии 2, происходит выдавливание оставшейся воды из системы реверсивного осмоса, после чего насос отключают на 30 минут. По прошествии 30 минут производят отмывку от щелочного реагента, подавая воду по линии 1, т.е. прошедшую предварительную очистку.

Аналогично проводят очистку обратноосмотической мембраны с использованием кислого отмывочного раствора.

Последняя стадия обработки мембраны – дезинфекция. В накопительный бак заливают 212 литров очищенной воды, добавляют 38 литров концентрированного дезинфицирующего средства «МЕДЕЛОКС» (расчет произведен по методике приложение 2). После экспозиции в течении 1 часа дезинфицирующий раствор сливают в канализацию, установку реверсивного осмоса отмывают от остатков дезинфицирующего средства, проверяя качество отмывки с помощью индикатора и по показателю электропроводимости очищенной воды.

Некоторые системы водоочистки имеют отдельный бак для отмывочных реагентов, соединенный с реверсивным осмосом. В этом случае уменьшается расход реагентов, т.к. объем баков обычно не превышает 120 литров (рабочий объем 100 литров, расход концентрированного дезинфицирующего средства «МЕДЕЛОКС» для получения 1 % по НУК составит 15 литров)

Необходимость дезинфекции баков для хранения и трубопроводов для подачи очищенной воды на отделение гемодиализа обусловлена образованием на их стенках биопленок в виде слизеобразующих бактерий и сине-зеленых водорослей, выделяющих опасный токсин Microcystin –LR.

Для предотвращения микробной обсемененности и образования биопленок в системе водоподготовки, хранения очищенной воды и раздачи ее на нужды гемодиализа дезинфекцию проводят с периодичностью не реже 1 раза в месяц.

Принципиальная схема устройства для дезинфекции системы хранения и раздачи очищенной воды к гемодиализному оборудованию представлена на рис.5.

Расход средства «МЕДЕЛОКС» на дезинфекцию устройства для хранения и раздачи очищенной воды к гемодиализному оборудованию в условиях рециркуляции будет состоять из количества средства, необходимого для обеспечения бесперебойной работы насоса при рециркуляции дезинфектанта в системе и заполнения водопроводных труб.

На отделениях гемодиализа используются трубы различного диаметра, поэтому приводим пример расчета количества средства, необходимого для заполнения объема водопроводных труб:

$$S = \pi \cdot d^2 / 4$$

где,

S- площадь трубы

π – число $\pi=3,14$

d – диаметр трубы.

При диаметре трубы 2,5 см площадь рассчитанная по вышеуказанной формуле составит 4,9 см.²

Объем трубы длиной 10 метров(1000 см): составит
 $4,9 \text{ см}^2 * 1000 = 4900 \text{ см}^3 = 4,9 \text{ дм}^3$

Таким образом, при полном заполнении труб указанного диаметра на каждые 10 метров необходимо 4,9 литра раствора.

При длине трубопровода в 150 метров для полного заполнения необходимо 73,5 литра раствора

Емкость для хранения очищенной воды объемом 600 литров заполняется 100 литрами раствора, т.к. для обеспечения бесперебойной работы насоса при рециркуляции дезинфектанта в системе требуется заполнить емкость для хранения воды на высоту приблизительно 10 см водяного столба.

Итого, литров:

Емкость для хранения воды – 100

Трубопроводы при длине 150 метров –74

Для заполнения системы необходимо 174 литра раствора дезинфицирующего средства «МЕДЕЛОКС» концентрации 0,15 %.

Пользуясь методикой приложения 2 рассчитываем сколько нужно взять концентрированного средства «МЕДЕЛОКС» для приготовления рабочего раствора 0,15 % по НУК,

$$V_m = \frac{0,15 \times 174 \times 1}{5,5 \times 1,2},$$

где:

V_m - необходимый объем средства “МЕДЕЛОКС”, мл или л;

0,15 - требуемая массовая доля НУК в рабочем растворе, %;

100 - требуемый объем рабочего раствора, мл или л

5,5 - исходная массовая доля НУК в средстве, %

1 - плотность рабочего раствора средства, 1,0 г/см³

1,2 - плотность исходного раствора, 1,12 г/см³

На 174 литра деминерализованной воды необходимо 4 литра концентрированного средства «МЕДЕЛОКС».

Для приготовления рабочего раствора заливаем в резервуар 1 (рис 3) 170 литров деминерализованной воды.

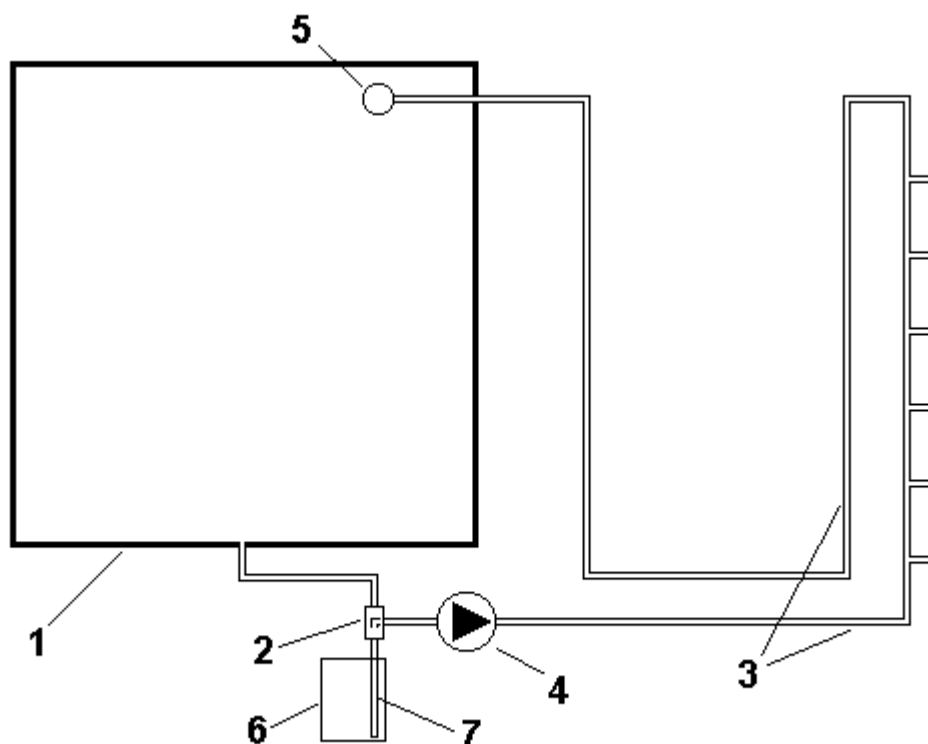


Рис.4. Принципиальная схема устройства для дезинфекции системы хранения и раздачи очищенной воды к гемодиализным аппаратам:

1. Резервуар для хранения очищенной воды
2. Переключающий кран
3. Система трубопроводов для подачи очищенной воды к гемодиализным аппаратам
4. Насос
5. Сиринклерная насадка
6. Канистра с ДС «Меделокс»
7. Заборная трубка дезинфектанта

В канистру (6) наливаем 4 литра концентрированного средства, соблюдая меры предосторожности при работе с концентрированным раствором «МЕДЕЛОКС», вставляем заборную трубку дезинфектанта (7) и при закрытом

запорном кране включаем насос (4) для выкачивания дезинфектанта в систему. После этого насос отключают, трубку забора дезинфектанта отсоединяют от системы, открывают запорный кран и снова включают насос (4).

В крайнем случае, отмеренное количество дезинфицирующего средства «МЕДЕЛОКС» можно вылить в емкость, заполненную деминерализованной водой с соблюдением правил безопасной работы с концентрированным средством «МЕДЕЛОКС» (стр. 26).

Дезинфекцию орошением проводят при времени обработки 1 час, при концентрации дезинфицирующего средства по НУК 0,1 % . При концентрации дезинфицирующего средства по НУК 1,5 % время обработки снижают до 30 мин.

Если в системе не предусмотрено устройство для орошения стенок емкости для хранения очищенной воды дезинфекцию проводят путем заливки всей системы, включая емкость для хранения очищенной воды дезинфицирующим средством полностью. При этом учитывают количество рабочего раствора дезинфицирующего средства , необходимого для полного заполнения трубопроводов и емкости для хранения очищенной воды.

Концентрация дезинфицирующего раствора “МЕДЕЛОКС” по НУК и экспозиция для обработки емкостей путем заливки представлены в таблице 3

Таблица 3.

Концентрация средства “МЕДЕЛОКС”, % по НУК	Экспозиция, мин
1,5	15
0,125	30
0,1	60
0,075	60

По окончании обеззараживания емкости промывают проточной деминерализованной водой. Контроль за качеством промывки проводится автоматически по электропроводности до показателя очищенной воды. Дополнительно проверяют качество отмывки с помощью индикатора на перекись водорода с помощью тест-полосок, либо жидкого индикатора - (индикатор не должен окрашиваться).

Микробиологический контроль

Микробиологический контроль включает определение обсемененности и наличие бактериальных эндотоксинов.

Недопустимо проводить контроль только по микробной обсемененности, т.к. микробная обсемененность определяет живые клетки, а наличие эндотоксинов обеспечивается не только продуктами метаболизма живой клетки, но и продуктами ее распада.

Связи между количеством живых клеток и количеством эндотоксинов нет.

Например, образовавшиеся в технологическом оборудовании биологические пленки могут быть источником эндотоксинов, при этом бактериальные клетки могут практически не обнаруживаться в отобранных пробах, т.к. микроорганизмы растут и размножаются в прикрепленной фазе.

Микробиологический контроль всего технологического оборудования должен осуществляться по утвержденному графику. Каждый гемодиализный центр должен разработать свой график контроля, основываясь на результатах контроля и собственном опыте.

Ежемесячно должно определяться содержание эндотоксинов и микробиологическая обсемененность конечного продукта, при превышении установленных показателей проводится отбор проб по всей технологической линии для выявления источника заражения.

Интервал отбора проб подлежит пересматриванию в случае положительных результатов, после проведения мероприятий по устранению причин, приведших к микробиологической загрязненности, анализы повторяют.

При смене средства, используемого для дезинфекции, график контроля пересматривают в зависимости от практических результатов.

AAMI, CDC, FDA рекомендуют исследовать воду и гемодиализирующие растворы в следующих в следующих точках:

- вода после обратноосмотической мембраны (анализ проб в этой точке позволяет предохранить от микробного загрязнения всю последующую технологическую линию);
- вода после прохождения системы водораспределения перед подачей на гемодиализное оборудования для разбавления концентрированных гемодиализирующих растворов;

гемодиализирующие растворы перед подачей на разбавление в гемодиализирующий аппарат.

При отборе проб соблюдают определенные правила.

Руки перед отбором проб моют и обрабатывают дезинфицирующими средствами.

Отбор проб проводится в стерильные емкости, закрывающиеся стерильными пробками, в асептических условиях, протирая внешние края шлангов дезинфицирующим раствором.

Объем растворов для определения микробной обсемененности 10 мл, для определения эндотоксинов 3 мл.

Т.к. присутствующие в отобранных пробах микроорганизмы могут размножаться, пробы до проведения анализа помещают в холодильник .

Образцы должны обрабатываться в течение 60 минут или при хранении в холодильнике в течении 24 часов после отбора, если это невозможно пробы консервируются замораживанием.

Определяют микробные индексы и концентрации эндотоксинов согласно IX Государственной Фармакопее или по утвержденным инструкциям в специализированной лаборатории. Все процедуры по контролю должны быть стандартизированы – методика отбора проб, хранение, транспортировка проб, методы лабораторного анализа обработка экспериментальных данных. Полученные результаты оформляются специализированной лабораторией в виде протокола и передаются на отделение гемодиализа.

Применение средства “МЕДЕЛОКС” для дезинфекции изделий медицинского назначения

Изделия медицинского назначения обеззараживают средством “МЕДЕЛОКС” следующим образом:

- предварительно с помощью вспомогательных средств (шприцы, пипетки) заполняя полости, каналы изделия, удаляя при этом пузырьки воздуха;
- полностью погружают в емкость с дезинфицирующим раствором;
- по окончании дезинфекции изделия промывают проточной водой в течении 3 мин.

Режимы дезинфекции изделий медицинского назначения средством “МЕДЕЛОКС” приведены в таблице 4.

Таблица 4

Режимы дезинфекции изделий медицинского назначения средством
“МЕДЕЛОКС”

Вид инфекции	Концентрация раствора по НУК, %	Время обеззараживания, мин.	Способ обеззараживания.
Инфекции бактериальной (кроме туберкулеза) и вирусной этиологии	0,05	30	Погружение
Туберкулез, кандидозы, дерматофитии	0,075 0,1 0,125	60 30 15	Погружение

Использование дезинфицирующего средства “МЕДЕЛОКС” на гемодиализных отделениях для обеззараживания помещений, инвентаря и предметов ухода за больными.

Учитывая специфику гемодиализных отделений меры в 1977 г CDC опубликовал меры предосторожности, чтобы предотвратить распространение инфекций среди больных ХПН и медперсонала . В 1996 г. стандартные меры предосторожности были скорректированы для гемодиализных центров в сторону ужесточения.

Так, стандартные меры требуют использования персоналом перчаток только при соприкосновении с кровью и выделениями больного, но в правилах установленных для гемодиализных центров перчатки персонал обязан использовать и при обслуживании пациента и прикасаясь к гемодиализному оборудованию. Для предохранения от перекрестного заражения персонал обязан использовать свежие перчатки с каждым новым пациентом. Перед тем,

как снять перчатки их нужно обработать дезинфицирующим раствором, для предотвращения заражения поверхности рук.

После каждого диализа обрабатываются дезинфицирующим средством «МЕДЕЛОКС» методом протирки гемодиализное оборудование, предметы обстановки, рабочий инвентарь, санитарно-техническое оборудование (особенно кнопки управления гемодиализным аппаратом, и другие поверхности, которые касались руками в перчатках).

Вся обстановка палат – кровати, предметы ухода за больным все должно быть продезинфицировано. Запрещается передавать от одного больного к другому предметы, например, фиксаторы, ножницы и т.д. если они не были продезинфицированы.

Данные по режимам дезинфекции различных объектов представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Режимы дезинфекции растворами «МЕДЕЛОКС»

Объект обеззараживания	Концентрация рабочего раствора (%), по НУК.			Экспозиция, мин.		
	1*	2*	3*	1*	2*	3*
1. Пол, стены, жесткая мебель	0,05	0,1	0,05	30	45	60
2. Посуда без остатков пищи	0,05	0,1	0,05	15	30	30
3. Белье, не загрязненное выделениями	0,1	0,1	0,05	30	30	15
4. Белье, загрязненное выделениями	0,1	0,1	0,1	60	120	60
5. Санитарно-техническое оборудование	0,1	0,1	0,1		45	60
6. Уборочный инвентарь	0,1	0,1	0,1	60	120	60

Примечание:

В графах представлены режимы дезинфекции объектов:

1* - при кишечных и капельных инфекциях бактериальной этиологии

2* - при кишечных инфекциях вирусной этиологии (инфекционный гепатит, энтеровирусные инфекции);

3* - капельных инфекциях вирусной этиологии (грипп, парагрипп, аденовирусные заболевания и др).

Помещение и предметы обстановки протирают ветошью, смоченной разбавленным раствором “МЕДЕЛОКС”(Табл. 5) или орошают из расчета 300 мл/м². В очагах туберкулеза расход увеличивают до 500 мл/м² при 2-3-х кратной обработке.

Мягкую мебель чистят щеткой, смоченной дезинфицирующим раствором.

Посуду, освобожденную от остатков пищи погружают в раствор из расчета 2 л на 1 комплект. Концентрация раствора 0,05 % по НУК, экспозиция 15 мин. После обработки посуду тщательно моют в горячем 1 % растворе пищевой соды, после чего ополаскивают водой.

Белье замачивают в растворе средства “МЕДЕЛОКС” из расчета 4 л на 1 кг сухого белья. Концентрация рабочего раствора по НУК 0,05 %, экспозиция 30-60 мин. (в зависимости от загрязнений) По окончании экспозиции белье стирают.

Санитарно-техническое оборудование обеззараживают методом орошения или двукратного протирания при расходе раствора до 500 мл /м² концентрация рабочего раствора – 0,1 %.

Уборочный материал замачивают раствором средства “МЕДЕЛОКС” рабочей концентрацией –0,1 % при экспозиции – 60 мин.

Дезинфекция отработанных одноразовых медицинских изделий.

Отработанные одноразовые изделия (одноразовые шприцы, одноразовые капельницы, и др.) после использования заполняют 0,1 % раствором дезинфицирующего раствора «МЕДЕЛОКС» и сразу складывают в герметично закрывающуюся емкость с этикеткой “ОПАСНЫЕ ОТХОДЫ

ЗДРАВООХРАНЕНИЯ”, заливая 1 % раствором дезинфицирующего средства «МЕДЕЛОКС» и далее утилизируют в установленном порядке.

Систему, состоящую из артериовенозной магистрали, соединенной с диализатором (рис 5), после окончания процедуры гемодиализа отсоединяют от пациента, сливают остатки физиологического раствора.

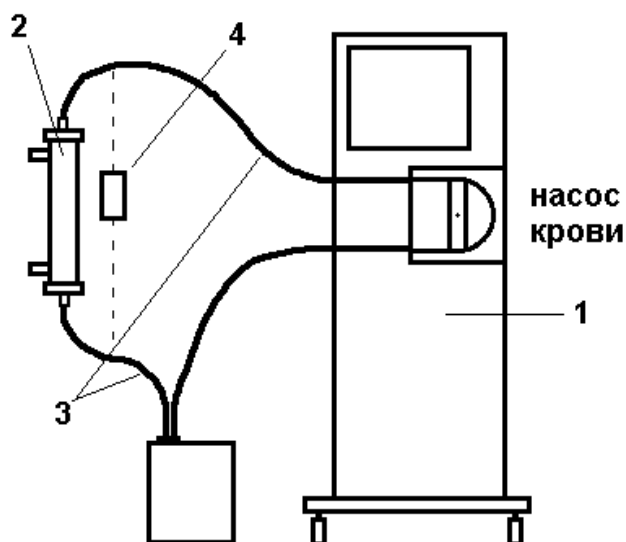


Рис. 5. Принципиальная схема устройства для дезинфекции отработанных артериовенозных магистралей:

1. Аппарат
2. Диализатор
3. Артериовенозная магистраль
4. Соединительная трубка
5. Канистра с дезинфицирующим средством «МЕДЕЛОКС»

Затем артериальную и венозную ветви опускают в канистру с дезинфицирующим раствором «МЕДЕЛОКС», включают насос крови аппарата, заполняют полностью дезинфектантом, после чего устанавливают заглушки на открытых концах магистралей.

При повторном использовании диализатор (2) отсоединяют от артериовенозной магистрали (3), соединяют освободившиеся от диализатора концы артериальной и венозной частей соединительной трубкой (4), опускают

свободные концы артериальной и венозной ветви в канистру с дезинфицирующим раствором «МЕДЕЛОКС» (5), заполняют полностью магистраль дезинфектантом, после чего вытаскивают из канистры свободные концы магистрали и устанавливают на них заглушки.

Заполненные системы складывают в емкость с 1 % дезинфицирующим раствором «МЕДЕЛОКС», герметично закрывают, наклеивают этикетку «Опасные отходы здравоохранения» и далее утилизируют в установленном порядке.

Меры предосторожности при работе с дезинфицирующим средством «МЕДЕЛОКС».

К работе с препаратом допускаются лица не моложе 18 лет, прошедшие соответствующий инструктаж по технике безопасности, мерам предосторожности и оказанию первой помощи при случайных отравлениях.

Приготовление рабочих растворов средства «МЕДЕЛОКС» готовят в вытяжном шкафу или хорошо проветриваемом помещении. Хранят рабочие растворы не более 7 суток в закрытых емкостях, выдерживают обрабатываемые объекты в плотно закрывающихся емкостях.

Замочку белья, посуды, других предметов и изделий медицинского назначения производят в помещениях, оборудованных приточно-вытяжной вентиляцией.

Работу с концентрированным средством «МЕДЕЛОКС» производят с использованием индивидуальных средств защиты: клеенчатый фартук, резиновые перчатки, герметичные очки (ПО-2, ПО-3), респираторы РУ-60М, РПГ-67 с противогазовым патроном марки В.

При проведении текущей дезинфекции разбавленными растворами средства «МЕДЕЛОКС» используют только резиновые перчатки.

Меры предосторожности при работе с препаратом «МЕДЕЛОКС» и первая помощь при случайных отравлениях.

Избегать разбрызгивания препарата и попадания в глаза и на кожу.

Не принимать внутрь!

Емкость со средством открывать только в момент использования, не вдыхать пары средства.

Избегать опрокидывания тары.

При случайном разливе средства в виде концентрата при его уборке следует использовать средства защиты органов дыхания, глаз, кожи рук.

В разбавленном виде средство «МЕДЕЛОКС» нетоксично. Под влиянием солнечного света и тепла происходит быстрый распад средства с выделением кислорода на сильно разбавленную уксусную кислоту и воду, которые являются экологически безопасными.

Слив в канализационную систему следует проводить только разбавленном виде.

Хранить средство «МЕДЕЛОКС» следует в недоступном для детей месте и отдельно от других лекарственных средств.

Характерными признаками острого отравления при работе с дезинфицирующим средством «МЕДЕЛОКС» является раздражение дыхательных путей, слизистых оболочек, кожных покровов и слизистых оболочек глаз (слезотечение, першение в горле, носу, кашель, удушье, покраснение глаз и кожи, слезотечение).

При попадании концентрированного средства «МЕДЕЛОКС» на незащищенную кожу немедленно промыть пораженное место чистой водой с мылом. Смазать кожу смягчающим кремом.

При поражении дыхательных путей пострадавшего немедленно удаляют из помещения на свежий воздух или в хорошо проветриваемое помещение. Рот и носоглотку прополаскивают водой. Дают теплое щелочное питье (молоко, боржоми).

При попадании средства «МЕДЕЛОКС» в глаза немедленно промыть их струей воды или 2 % раствором пищевой соды в течении 10 –15 минут и сразу обратиться к окулисту.

При случайном попадании препарата в желудок промыть его водой или 2 % раствором пищевой соды, затем выпить молоко с добавлением 1 чайной ложки соды на стакан молока или 5-15 капель нашатырного спирта на стакан воды. Рвоту не вызывать! Принять 10-20 измельченных таблеток активированного угля.

После оказания первой помощи обратиться к врачу.

Эффективность использования.

Использование дезинфицирующего средства «МЕДЕЛОКС» позволяет избежать распространения внутри госпитальной инфекции, пирогенных реакций у пациента при проведении процедуры гемодиализа.

Приложение 1

**Определение содержания надуксусной кислоты в средстве
МЕДЕЛОКС».**

Для более точной количественной оценки действующего вещества в дезинфицирующем средстве «МЕДЕЛОКС» проводят определение концентрации надуксусной кислоты по ГОСТ 27025-86.

Объем ДС «МЕДЕЛОКС», необходимый для анализа, отбирают пипеткой с резиновой грушей или мерным цилиндром с погрешностью не более 1 % (по объему).

Проведение анализа.

1. Определение массовой доли перекиси водорода.

1.1. Оборудование, материалы и реактивы:

- весы лабораторные II класса точности с наибольшим пределом взвешивания 200 г (ГОСТ 24104-88Е), типа ВЛР-200;
- колба мерная вместимостью 100 см³ (ГОСТ1770-74);
- цилиндр мерный вместимостью 50 см³ (ГОСТ 1770-74Е);
- пипетки вместимостью 1,0, 10 см³ (ГОСТ 29228-91);
- бюретка вместимостью 25 см³, (ГОСТ 29252-91);
- пикнометр ПЖ 2 вместимостью 50 см³ (ГОСТ22524-77Е);
- колбы конические вместимостью 250 см³ (ГОСТ 25336-82Е);
- калий марганцовоокислый, стандарт-титр, 0,1 М (ТУ 2642-001-49415344-99 или ТУ 6-09-2540-87);
- кислота серная х.ч., ч.д.а. (ГОСТ 4204-77), разбавленная 1:4 (по объему);
- вода дистиллированная (ГОСТ 6709-72).

1.2. Подготовка к проведению анализа. Определение плотности ДС «МЕДЕЛОКС».

На аналитических весах определить вес чистого сухого пикнометра вместимостью 50 см³ с погрешностью не более 0,001 г.

В этот же пикнометр налить дистиллированную воду до метки и определить вес пикнометра с водой на аналитических весах с погрешностью не более 0,001г. Слить воду и удалить ее остатки из пикнометра, залить в пикнометр ДС «МЕДЕЛОКС», довести объем до метки и определить вес пикнометра с ДС «МЕДЕЛОКС» на аналитических весах с погрешностью не более 0,001 г. Определение проводить при температуре используемой воды, анализируемого

раствора и воздуха в рабочем помещении 18-25⁰С. Плотность ДС «МЕДЕЛОКС» рассчитывают по формуле (1):

$$d = \frac{m_2 - m_1}{m_3 - m_1} \quad (1),$$

где,

- d - плотность ДС «МЕДЕЛОКС», г/см³;
- m₁ – вес пикнометра, г;
- m₂ – вес пикнометра с ДС «МЕДЕЛОКС», г;
- m₃ – вес пикнометра с дистиллированной водой, г.

1.3. Проведение анализа.

Отобрать пипеткой 1 см³ анализируемого раствора ДС «МЕДЕЛОКС», перенести в мерную колбу вместимостью 100 см³, довести до метки дистиллированной водой, 10 см³ полученного раствора перенести в коническую колбу вместимостью 250 см³, содержащую 20 см³ разбавленного раствора серной кислоты, перемешать и титровать 0,1 М раствором марганцовокислого калия до розовой окраски, не исчезающей в течение минуты. Одновременно провести контрольный опыт в тех же условиях и с тем же количеством реактивов, но без добавления ДС «МЕДЕЛОКС».

1.4. Обработка результатов.

Массовую долю перекиси водорода (X) в процентах вычисляют по формуле (2):

$$X = \frac{(V - V_1) * 0,0017 * K * k}{V_2 * d} * 100 \quad (2),$$

где:

- V - объем раствора марганцовокислого калия концентрации 0,1 моль/дм³, израсходованный на титрование анализируемого раствора, см³;
- V₁ - объем раствора марганцовокислого калия концентрации 0,1 моль/дм³, израсходованный на титрование в контрольном опыте, см³;
- V₂ - объем ДС, взятого на анализ, см³; (1 см³, п.5.4.3);
- 0,0017 - концентрация перекиси водорода, соответствующая раствору марганцовокислого калия концентрации точно 0,1 моль/дм³, г/см³;
- k – коэффициент разведения, 10
- K – поправочный коэффициент раствора калия перманганата концентрации с (1/5 КмнО₄)=0,1н;

d - плотность анализируемого раствора (п. 5.4.2), г/см³;

За результат анализа принимают среднее арифметическое результатов двух параллельных определений, абсолютное расхождение между которыми не превышает допускаемое расхождение, равное 0,10 %.

Допускаемая абсолютная суммарная погрешность результата анализа $\pm 0,15\%$ при доверительной вероятности 0,95.

2. Определение массовой доли перуксусной кислоты.

2.1. Оборудование, материалы и реактивы:

- колба мерная вместимостью 1000 см³ (ГОСТ1770-74);
- пипетка вместимостью 10 см³ (ГОСТ 29228-91);
- бюретки вместимостью 25, 50 см³ (ГОСТ 29252-91);
- натрий углекислый х.ч, ч.д.а. (ГОСТ 83-79) или натрий углекислый кислый х.ч., ч.д.а. (ГОСТ 4201-79);
- калий йодистый х.ч. (ГОСТ 4232-74), водный раствор с концентрацией 10 %, приготовленный по ГОСТ 4517-87 п. 2.67;
- натрий серноватисто-кислый 5-водный, стандарт-титр, 0,1 М (ТУ 6-09-2540-87);
- крахмал растворимый (ГОСТ 10163-76), водный раствор с концентрацией 0,5 %, приготовленный по ГОСТ 4517-87 п.2.90;
- вода дистиллированная (ГОСТ 6709-72).

2.2. Подготовка к проведению анализа. Приготовление 0,01 М раствора тиосульфата натрия.

В мерную колбу вместимостью 1000 см³ поместить 100 см³ 0,1 м раствора тиосульфата натрия, приготовленного из стандарт-титра, и довести объем до метки дистиллированной водой.

2.3. Проведение анализа.

После определения содержания перекиси водорода по п.1.3., к оттитрованной пробе в колбе прибавить 1 г углекислого натрия (или кислого углекислого натрия), взболтать до прекращения выделения пузырьков углекислого газа, прибавить 10 см³ 10 %-ного раствора калия йодистого и выдержать в темноте 10 минут. Затем содержимое колбы титровать 0,01 М раствором тиосульфата натрия до светло-желтой окраски, добавить 2-3 см³ раствора крахмала и продолжать титровать синий раствор до обесцвечивания.

2.4 Обработка результатов.

Массовую долю перекисной кислоты (X) в процентах вычисляют по формуле (3):

$$X = \frac{V * 0,0038 * K * k}{V_2 * d} * 100 \quad (3),$$

где:

0,0038 - концентрация надуксусной кислоты, соответствующая раствору тиосульфата натрия концентрации точно 0,1 моль/дм³, г/см³;

V - объем раствора тиосульфата натрия концентрации 0,01 моль/дм³, израсходованного на титрование, см³;

V₂, объем ДС взятого на анализ, см³; (1 см³, п.5.4.3);

d - плотность анализируемого раствора (п. 5.4.2), г/см³.

K – поправочный коэффициент раствора тиосульфата натрия с концентрацией с = 0,1н

k – коэффициент разведения, 10

За результат принимают среднее арифметическое результатов двух параллельных определений, абсолютное расхождение между которыми не превышает допускаемое расхождение, равное 0,3 %, при доверительной вероятности 0,95.

Приложение 2

Приготовление рабочих растворов.

Рабочие растворы средства «МЕДЕЛОКС» готовят в стеклянной, эмалированной или полиэтиленовой емкости путем разведения его в деминерализованной воде (стандарт ААМІ) для приготовления растворов, используемых в гемодиализной практике.

Дистиллированная вода используется для разбавления дезинфицирующего средства при проведении дезинфекции изделий медицинского назначения.

Водопроводная вода используется для приготовления рабочих растворов дезинфектанта при обработке санитарно-технического инвентаря.

Объем средства «МЕДЕЛОКС» и воды рассчитывают по формулам:

$$V_m = \frac{X_p * Y * d_1}{X * d},$$

Где:

- V_m - необходимый объем средства «МЕДЕЛОКС», мл или л;
- X_p - требуемая массовая доля НУК в рабочем растворе, %;
- Y - требуемый объем рабочего раствора, мл или л
- X - исходная массовая доля НУК в средстве, %
- d_1 - плотность рабочего раствора средства, 1,0 г/см³
- d - плотность исходного раствора, 1,12 г/см³

Для расчета количества воды, необходимой для разведения дезинфицирующего раствора используют следующую формулу:

$$V_b = Y - V_m,$$

Где:

- V_b - необходимый объем деминерализованной воды, мл или л;
- Y - требуемый объем рабочего раствора, мл или л;
- V_m - объем средства, необходимый для приготовления рабочего раствора, мл или л.

Примечание: при проведении дезинфекции гемодиализных аппаратов разведение средства «МЕДЕЛОКС» происходит в автоматическом режиме непосредственно в аппарате в соответствии с программой.

Приложение 3.

**Концентрации компонентов для приготовления различных концентраций
рабочего раствора средства «МЕДЕЛОКС»**

Таблица 6

Объем ДС «МЕДЕЛОКС», л	Объем очищенной воды, пошедшей на разбавление, л	Объем полученного рабочего раствора, л	Рабочая концентрация разбавленного ДС «МЕДЕЛОКС»
1	131	132	0,05
1	87	88	0,075
1	65	66	0,1
1	52	53	0,125
1	34	35	0,15

Метод определения грамотрицательных бактериальных эндотоксинов.

1. Материалы и оборудование

- пробирки для проведения гель-тромб теста (10x75мм) из стекла (soda-lime) для многократной депирогенезации.
- пипетки вместимостью 1,0, 2,0, 5,0, 10,0 ГОСТ 29228-91, ГОСТ 29227-91
- пробирки для приготовления разведений стандартов эндотоксина, исследуемых образцов по ГОСТ 25336-82
- штатив для пробирок
- перемешивающее устройство
- сушильный шкаф, поддерживающий температуру 180 ± 5 °С
- дозатор пипеточный объемом дозирования 0,1 см³
- секундомер по нормативной документации
- LAL-реактив Pyrotell (Реактив компании Associates of Cape Cod, Inc., USA.)
- контрольный стандарт эндотоксина (*Escherichia coli* 0113 : H10)
- пленка Parafilm
- апиrogenная вода для LAL-теста

2. Подготовка к проведению анализа.

2.1. Приготовление LAL-реактива

Мягким покачиванием флакона собрать порошок на дне флакона. Без резких движений приподнять пробку, разрядить вакуум, пробку удалить. Немедленно закрыть флакон кусочком пленки Parafilm (внутренней стороной).

Перед употреблением осторожно перемешать раствор для получения гомогенности. Избегать вспенивания. Рабочие растворы LAL-реактива хранятся в холодильнике при $T=+2-8$ °С в течении 24 часов. При температуре – 20 °С не более 3 месяцев. При замораживании допускается использовать одинажды сразу после разморозки.

2.2. Приготовление стандартного разведения эндотоксина.

Стандартные разведения эндотоксина проводятся перед каждой постановкой теста.

Стандартный раствор после разбавления апиrogenной водой содержит 1000 Едэ/мл эндотоксина.

Исходный раствор контрольного стандарта эндотоксина, входящего в набор, разводят апиrogenной водой до получения растворов со следующими концентрациями $2I$, I , $0,5I$, $0,25I$, где I – значение заявленной чувствительности.

Например, при заявленной концентрации эндотоксина в пробе $0,25\text{Едэ/мл}$ надо приготовить стандартные разведения эндотоксина так, чтобы концентрации эндотоксина составляли

Концентрация эндотоксина, Едэ/мл			
$2I$	I	$0,5I$	$0,25I$
$2 \times 0,25 = 0,5$	$1 \times 0,25 = 0,25$	$0,51 \times 0,25 = 0,125$	$0,251 \times 0,25 = 0,06$

Для приготовления растворов, содержащих от $0,5$ до $0,06$ Едэ/мл стандартный раствор эндотоксина разводят в соответствующее число раз.

Растворенный стандарт хранят в холодильнике при температуре $+2-8^{\circ}\text{C}$ не более 4 недель. Раствор нельзя замораживать.

2.3 Контрольный раствор

Апиrogenная вода, поставляемая в наборе. Нельзя использовать для анализа воду для «инъекций» или «апиrogenную воду» другого производителя, т.к. содержание эндотоксина в такой воде может быть в несколько раз выше чувствительности используемого LAL-теста.

2.4 Анализируемый раствор

Пробы анализируемого вещества отбирают асептически в апиrogenную посуду.

Затем пробы разбавляют апиrogenной водой до концентраций приблизительно равных стандартным растворам. Если концентрация в анализируемом растворе неизвестна используют более широкий спектр разбавлений.

2.4. Проведение анализа.

В штатив вставляются промаркированные пробирки.

В приготовленные пробы апиrogenной воды (контроль), стандартных разведений эндотоксина и разведений проб вносятся в пробирки для постановки

гель-тромб теста по 0,1 мл автоматической пипеткой (со сменными наконечниками)

В каждую пробирку добавляют растворенный LAL-реактив в количестве 0,1 мл. При этом начинают добавлять реактив сначала в пробирки с контролем, затем с низкими концентрациями в сторону увеличения. Реакционную смесь (0,2 мл) аккуратно перемешивают в течении 2-3 сек. .Затем пробирку помещают в водяную баню или термостат. Пробирки устанавливают в термостат через равные промежутки времени и в этой же последовательности проводят анализ проб.

Время инкубации составляет 60 ± 2 минуты, при $37 \pm 1^{\circ}$ С. По окончании инкубации пробирки последовательно вынимают из штатива и анализируют.

Нельзя вынимать весь штатив сразу.

Каждую пробирку медленно и аккуратно переворачивают. Наличие на дне пробирки не разрушающегося геля называется положительной реакцией и обозначается знаком «+». Это означает, что концентрация равна или больше концентрации эндотоксина находящегося в стандартной пробе

Отсутствие геля или его разрушение при переворачивании пробирки называется отрицательной реакцией и означает, что концентрация эндотоксина в пробе ниже чувствительности LAL-реактива.

Анализирование пробы проводится в двух повторностях.

Обработка результатов.

Для подтверждения чувствительности LAL –реактива оценивается контрольные пробы. Например, LAL –реактив Pyrotell с чувствительностью 0,25 Едэ/мл.

В таблице приведены стандартные разведения эндотоксина и приведены результаты теста.

Концентрация эндотоксина	Результаты теста
0,5 Едэ/мл (2x0,25)	+
0,25 Едэ/мл (1x0,25)	+
0,125 (0,5x0,25)	-
0,06 (0,251x0,25)	-

Разводим пробу и проводим тестирование .

Разведение пробы	Результаты теста
Исходная проба	+
1 : 2	+
1 : 4	+
1 : 8	-
1 : 16	-
1 : 32	-
Контрольный образец	-

Для расчета концентрации эндотоксинов в исследуемом образце используется значение последнего разведения, при котором была положительная реакция.

Концентрация эндотоксинов C будет равна

$$C = 0,25 \text{ Едэ/мл} \times 4 = 1 \text{ Едэ/мл}$$

Список использованной литературы

1. Ismail N, Becker B.N. Hakim R.M. Water treatment for hemodialysis. *Am J Nephrol* 16,-60-72,1996
2. Canaud BJM, Mion C.M. Water treatment for contemporary hemodialysis in *Replacement of renal function by dialysis*, edited by: Jacobs C, Kjellstrand C.M. Koch K.M, Winchester J.F. Netherlands, Kluwer, pp 231-255,1996
3. Klein E. Pass T, Harding G.B., Wright R, Million C: Microbial and endotoxin contamination in water and dialysate in the Central United States. *Artif Organs* 14 (2): 85-94,1990
4. Algae kills dialysis patients in Brazil. *News in BMJ* 312: 1183-1184, 1996
5. Kulander L., Nisbeth U, Danielsson B.G., Eriksson O: Occurrence of endotoxin in dialysis from 39 dialysis units. *J Hosp Infect* 24: 29-37,1993
6. Ebben I.P. Hirsch D.N. Luehmann, Collins A.J., Keshaviah P.R.: Microbiologic contamination of liquid bicarbonate concentrate for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 33: 269-273, 1987
7. Colton CK: Analysis of membrane process for blood purification. *Blood Purif* 5: 202-251, 1987
8. Rietschel ET, Brade H: Bacterial endotoxins. *Scientific American* 8: 26-33, 1992
9. Dinarello CA: Interleukin-1 and the pathogenesis of acute-phase response. *N Engl J Med* 22: 411-413, 1984
10. Vanholder R, Van Haecke E, Veys N, Ringoir S: Endotoxin transfer through dialysis membranes: small- versus large-pore membranes. *Nephrol Dial Transplant* 7: 333-339, 1992
11. Klinkmann H, Falkenhagen D, Smollich B.P. Investigation of the permeability of highly permeable polysulfone membranes for pyrogens. *Contr. Nephrol* 46: 174-183, 1985
12. Kulander L. Nisbeth U, Danielsson B.G. Eriksson O: Occurrence of endotoxin in dialysis from 39 dialysis units. *J Hosp Infect* 24: 29-37, 1993

13. Bonnie-Schorn F, Crassmann A, Uhlenbusch-Kurwer I, Weber C, Vienken J. Water quality in hemodialysis, 1 ed., edited by Vienken J, Lengerich, Pabst Science Publishers, 1998
14. AAMI Standards and recommended practices, Arlington, Virginia, published by the Association for the Advancement of Medical Instrumentation, vol.3: Dialysis, 29-65, 1993.
15. European Pharmacopoeia 1997: Haemodialysis solution, concentrated, water for diluting, 3rd ed., 1993
16. Standard der Nierenersatztherapie in der Bundesrepublik Deutschland 1993, from the Deutsche Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie 1993
17. The Scientific Committee of the Japan Society of Dialysis Medicine Subcommittee for the Study of Water Quality and Pyrogen Filter Evaluation Standards a report on the development of dialysate safety standards, January 1995.
18. Swedish Pharmacopoeia: L-kemdelssstandard for Finland och Sverige 1997: Preparation and handling of solution for haemodialysis
19. Exigences relatives au matériel de traitement de l'eau pour l'hémodialyse in Standard CAN3-Z364.2-M86, Canadian Standards Association (CSA), pp1-30, 1986
20. Lenke H.D. Methods for the detection of endotoxins present during extracorporeal circulation. *Nephrol Dial Transplant* 9 (2): 90-95, 1994.
21. Obayashi T, Tamura H, Tanaka S, Ohki M, Takahashi S, Arai M, Masuda M, Kawai T: Removal of Limulus test –interfering factors in blood samples with perchloric acid and the improvement of specificity of the Limulus test by fractionating amoebocyte lysate in Detection of , bacterial endotoxins with the Limulus Amoebocyte lysate, New York, Alan R. Liss Inc., pp 357-369, 1987
22. Miyazaki T et al: G test, a new direct method for diagnosis of Candida infection: comparison with assays for B-D-glucan and mannan antigen in a rabbit model of systemic candidiasis. *J Clin Lab Anal* 6: 315-318, 1992.
23. Bonnie-Schorn F, Crassmann A, Uhlenbusch-Kurwer I, Weber C, Vienken J
Water quality in hemodialysis, 1st ed, edited by Vienken J, Lengerich, Pabst Science Publishers, 1998
24. Nystrand R, Nurbo L: The microbiology of bicarbonate systems in dialysis. (Abstract) *J Am Soc Nephrol* 7 :1416, 1996

25. Mystrand R, Nutro L: The microbiology of bicarbonate systems in dialysis. *J Am Soc Nephrol* 7:1416, 1996
26. Bland L.A, Ridgeway M.R., Aquero S.M., Carson L.A., Favero M.S. Potential bacteriologic and endotoxin hazards associated with liquid bicarbonate concentrate. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 33 : 542-545, 1987
27. Laurence R.A. Lapierre S.T.: Quality of hemodialysis water : a 7-year multicenter study. *Am J Kid Dis* 25 (5): 738-750, 1995