

Первые публикации о применении в медицине искусственных материалов и изделий из них относятся к 40-м годам прошлого столетия. И уже тогда итоги применения пластмасс и резин в медицине составляли существенный архив данных об их вредном воздействии на организм человека. Появились даже такие термины, как поливинилпирролидоновые, поливинилхлоридные болезни и соответствующая рубрика в справочно-библиографической литературе «Нежелательные реакции на полимеры». Вполне обоснованно можно утверждать, что нет или чрезвычайно мало полимеров, которые не были бы скомпрометированы в плане стабильности и инертности. Характер взаимодействия двух систем «полимер-живой организм» непредсказуем и весьма разнообразен: от прямого цитотоксического действия при непосредственном контакте с тканями и клетками до избирательной «тропности» к высокодифференцированным клеточным системам организма. Большую опасность для здоровья могут представлять иммунологические реакции на сам полимер, на комплекс макромолекул с белками, аутоиммунные процессы, запускаемые денатурацией белков на поверхности имплантата и капсулированием. Биологическая активность полимеров обусловлена способностью реагировать с клеточными мембранами, белками плазмы, воздействовать на ткани электрическими зарядами, ионными связями. Разнообразные физико-химические особенности материалов и стереоструктуры поверхностей могут быть причиной нарушения гемодинамики со всеми вытекающими отсюда последствиями. Таким образом, необходимость проведения токсикологических исследований медицинских изделий обусловлена целым рядом факторов: токсическими свойствами синтетических и природных материалов, металлов и сплавов, которые определяются химической природой, степенью чистоты, стандартностью, свойствами сырья, технологией изготовления материалов и изделий из них, способами и режимами дезинфекции, стерилизации, условиями хранения. Токсическими свойствами могут обладать также и сами макромолекулы синтетических полимеров. Потенциальная опасность материалов и изделий, помимо природных токсических свойств химических соединений, применяемых в процессе их изготовления, определяется также их способностью мигрировать в окружающую среду, т. е. деградировать при тех или иных условиях контакта с окружающей средой, т.е с организмом человека. Итак, биологическая активность полимерных материалов, металлов, сплавов и других материалов и высокая индивидуальная чувствительность человека к воздействиям чужеродных химических агентов служат основанием для их токсикологической оценки. Для большой группы медицинских изделий (имплантаты, устройства для инъекций, вливаний, переливаний, гемосорбенты, диализаторы, оксигенаторы, шовные и перевязочные материалы и т.п.) особое значение приобретает обеспечение их стерильности и апиrogenности, т.е. биологической безопасности. Негативный

опыт применения в практической медицине полимеров и резин был накоплен и в нашей стране и в целях более строгого контроля за использованием полимерных медицинских изделий в 1967 году Приказом МЗ СССР № 733 от 23 сентября на ВНИИ медицинских полимеров была возложена задача по проведению работ по токсикологической оценке полимеров, включая и выдачу заключений на возможность их применения для клинической практики. Институту также было поручено подготавливать перечень полимерных материалов, разрешённых для применения в практической медицине с указанием возможных областей применения. Таким образом, было создано новое направление в профилактической токсикологии – токсикология материалов и изделий медицинского назначения, направленная на обеспечение безопасности их применения. Развитие нормативной базы в этой области в России получило своё начало значительно раньше, чем оформилось как направление в рамках международной организации по стандартизации ИСО. Практически с нуля нами были разработаны методики и методы оценки МИ. В основу был положен принцип разделения МИ на группы по степени и времени контакта и максимального приближения эксперимента к условиям реального использования изделия. Принцип классификации МИ по характеру и времени контакта с организмом (таблица). Когда у нас появилась возможность общаться с иностранными специалистами, занимающимися исследованием МИ, то мы с удовлетворением отметили, что принципиальные позиции в подходах к оценке безопасности МИ у нас и за рубежом практически схожи. В 1982 г. в институте были разработаны и утверждены МЗ СССР «Методологические и методические вопросы гигиены и токсикологии полимерных материалов и изделий медицинского назначения». В 1987 г. «Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения», которые, надо отметить, и сегодня служат практическими пособиями для специалистов, работающих в этой сфере. В рамках же международной стандартизации только в 1992 году был опубликован первый стандарт серии 10993-Часть 1 «Руководство по выбору тестов». Далее в институте были разработаны: -ГОСТ Р 51148-98 «Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность». - ГОСТ Р 52770-2007 «Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний». Документ содержит [1, 2] исчерпывающую информацию по вопросам проведения санитарно-химических и токсикологических испытаний практически всего спектра медицинских изделий: выбор модельной среды, условия приготовления вытяжек, методы и методики санитарно-химических и токсикологических испытаний и критерии их оценки. Сравнительные санитарно-химические испытания при отработке оптимальных

модельных сред при исследовании МИ различного назначения показали, что дистиллированная вода является наиболее агрессивным и к тому же доступным экстрагентом для полимеров, чем слюна, слёзная жидкость и другие имитаторы биологических жидкостей. Для медицинских изделий из металлов, сплавов оптимальной модельной средой может служить физиологический раствор. Токсикологические исследования включают в себя комплекс санитарно-химических и токсикологических испытаний, а также испытаний на стерильность и пирогенность: Первый этап - санитарно-химические испытания, где с помощью интегральных и специфических методов анализа вытяжки из исследуемого образца оценивается химическая стабильность материала, свойства мигрирующих из него в модельную среду ингредиентов, что дает представление о природе мигрирующих из изделий химических соединений и их потенциальной опасности; Второй этап собственно токсикологические исследования - эксперимент на лабораторных животных, максимально приближенный к реальным условиям клинического применения изучаемого материала, с целью получения данных об ответной реакции организма животных на воздействие чужеродного агента; тесты «ин витро» на культурах клеток; сюда же входят испытания, устанавливающие стерильность и апилогенность материала [3-5]. Важные направления исследований - изучение отдалённых последствий контакта полимерного материала с организмом: эмбриотропное, тератогенное, мутагенное, канцерогенное. Практически значимым направлением проводимых в нашей стране исследований полимеров является их гигиеническая стандартизация - выбор из ряда композиций оптимального с точки зрения безопасности, с чётким обозначением рецептурного состава полимера. Цель стандартизации - строго регламентировать не только состав полимерного материала, но и сферу его применения. Так, были созданы специальные медицинские марки целого ряда полимеров: ПП, ПЭ, ПВХ и др. В институте совместно с Онкоцентром им. Блохина проводились длительные исследования канцерогенных свойств никеля и его сплавов. В результате был разработан сплав, где жёстко регламентируется соотношение никеля и титана. Было экспериментально определено допустимое значение миграции никеля из никельсодержащих металлов. Работами сотрудников института было также показано, что имеется закономерность между биологической активностью полимера не только с его молекулярной массой, но и конфигурацией макромолекулы, наличием активных групп. Причём эта зависимость не является общей для полимеров любого строения. В настоящее время практически нет области клинической медицины, где бы ни использовались специально разработанные под конкретные задачи медицинские изделия. Так, перечень перевязочных материалов существенно пополнился изделиями с заранее заданными целенаправленными функциональными свойствами (гемостатики, бактерициды, онкопротекторы и т.д.). Эндопротезы

(сосудов, суставов) совершенствуются за счёт модификации поверхностей с целью придания им высоких биомеханических свойств, лучшей совместимости с тканями организма. Небезуспешно развивается направление по созданию МИ на основе биоматериалов. Понятно, что применение медицинских изделий высокой функциональности требует более углублённого исследования их состава и механизмов взаимодействия с организмом пациента, поэтому токсикологические исследования являются важным и неотъемлемым компонентом в системе обеспечения безопасности их применения. При этом для получения реального представления о взаимодействии системы «организм – медицинское изделие» токсикологические исследования должны проводиться в условиях, максимально приближенных к практическому применению изделий в клинической практике. Особенно актуально соблюдение этого принципа при изучении МИ длительного или постоянного пребывания в организме. В результате комплексных многолетних исследований во ВНИИИМТ разработана методология токсикологических исследований, классификация изделий, методы испытаний и критерии оценки различных категорий изделий, система контроля материалов и изделий медицинского назначения, Испытания проводятся по методическими программам, включающим широкий набор санитарно - химических, токсикологических показателей, показателей стерильности и пирогенности для различных по назначению групп медицинских изделий. Эти программы, разработанные с целью унификации методов и критериев оценки санитарно-химических и биологических показателей вошли в соответствующие нормативно-технические документы и находятся на уровне международных требований. Специалисты института оказывают практическую помощь разработчикам и изготовителям МИ начиная с подбора материалов, упаковки, способов и режимов стерилизации, разработки методик контроля входного сырья и готовой продукции. Токсикологические исследования, проводимые во ВНИИИМТ, свидетельствуют о том, что далеко не всегда, предлагаемые нашей и зарубежной промышленностью медицинские изделия, отвечают этим требованиям. В ряде случаев миграция из материалов, используемых для изготовления изделий, мономеров, например, метилметакрилата, акриловой и метакриловой кислот из полиакрилатов, стирола из полистирола, фенола и формальдегида из фенолформальдегидных смол, составляющих полимерных композиций, например, фталатов из изделий на основе поливинилхлорида, тиурама, каптакса, агидола из резин; никеля, титана, меди из сплавов на их основе, стерилизующих агентов (окиси этилена, формальдегида) превышает безопасные уровни. Для соединения отдельных узлов медицинских изделий используются клеи на основе циклогексанона и тетрагидрофурана. Остаточные количества указанных растворителей могут быть в количествах, превышающих допустимые. В этих случаях нами даются рекомендации по корректировке технологии изготовления изделий, например, автоматизированного

дозированного нанесения клеящих компонентов. Важной составляющей токсикологических исследований является знание отечественных и зарубежных материалов, а также технологий их переработки. Это особенно актуально при исследованиях зарубежных изделий, информация о которых или неполная или отсутствует. В этих случаях многолетний опыт, накопленный во ВНИИИМТ по оценке большого ассортимента материалов, знание технологий изготовления из них изделий, позволяет с большой степенью вероятности гарантировать безопасность их применения или, что случается реже, не рекомендовать к использованию в клинической практике. На значительном массиве данных разработан и успешно реализуется принцип трёхуровневого контроля качества изделия. Первый этап - всестороннее исследование, в том числе и сбор литературных данных, всех составляющих ингредиентов полимерной композиции на этапе разработки, Второй этап- изучение образцов МИ в процессе создания опытных и макетных изделий, где имеется возможность корректировки состава композиции, и её стандартизации. Третий этап-оценка серийно выпускаемой продукции. Весь комплекс мероприятий, реализуемых в процессе токсикологических исследований медицинских изделий, направлен на выявление токсичных изделий как отечественного, так и зарубежного производства, не пригодных для реализации на Российском рынке. Однако, токсикология полимеров как профилактическое направление медицины призвана решать не только вопросы доклинического исследования уже созданных МИ, а ориентироваться на развитие и совершенствование как санитарно-химических, так и токсикологических методов оценки безопасности вновь разрабатываемых материалов для применения в медицине. В институте планомерно ведётся освоение аналитических физико-химических методик идентификации и определения концентраций различных химических соединений, мигрирующих из медицинских изделий, что позволит определять низкие концентрации потенциально опасных химических веществ на всех этапах разработки и промышленного выпуска медицинских изделий. Поскольку ГОСТ ы позволяют обеспечить только системный подход к исследованию биологического действия МИ и не содержат безусловно закреплённых единообразных методов исследований за группами однородных МИ в соответствии с принятой классификацией их по виду контакта с организмом человека необходима разработка методик исследования конкретных МИ с целью получения адекватных и сопоставимых результатов. Особенно это касается массово и постоянно применяемых МИ. В этом смысле показателен пример с перчатками. Отсутствие единой, утверждённой методики оценки латексных перчаток приводит к тому, что различные испытательные структуры используют при испытании этих изделий пестрый спектр тестов, получая при этом несопоставимые результаты на одно и то же изделие. В институте проводится накопление и систематизации результатов испытаний этих изделий с целью

разработки отечественного нормативного документа, что позволит адекватно и сопоставимо оценивать МИ из латекса различными исследователями. Уже сегодня имеются перчатки, изготовленные по скорректированным технологиям, и отвечающие требованиям НД.