



Перевод: Елизавета Болдинова, кбн Алена Макарова

medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20062018>. The copyright holder for this preprint (which was not peer-reviewed) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. This article is a US Government work. It is not subject to copyright under 17 USC 105 and is also made available for use under a CC0 license.

Assessment of N95 respirator decontamination and re-use for SARS-CoV-2

Robert J. Fischer¹, Dylan H. Morris², Neeltje van Doremalen¹, Shanda Sarchette¹, M. Jeremiah Matson¹
Trenton Bushmaker¹, Claude Kwe Yinda¹, Stephanie N. Seifert¹, Amandine Gamble³, Brandi N.
Williamson¹, Seth D. Judson⁴, Emmie de Wit¹, James O. Lloyd-Smith³, Vincent J. Munster¹

1. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Hamilton, MT
2. Princeton University, Princeton, NJ
3. University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA
4. University of Washington, Seattle, WA

Оценка обеззараживания и повторного использования респиратора N95 против SARS-CoV-2

Robert J. Fischer, Dylan H. Morris, Neeltje van Doremalen, Shanda Sarchette, M. Jeremiah Matson,
Trenton Bushmaker, Claude Kwe Yinda, Stephanie N. Seifert, Amandine Gamble, Brandi N.
Williamson, Seth D. Judson, Emmie de Wit, James O. Lloyd-Smith, Vincent J. Munster

Беспрецедентная пандемия COVID-19 привела к нехватке средств индивидуальной защиты по всему миру, в частности средств защиты органов дыхания, таких как респираторы N95¹. Передача SARS-CoV-2 часто происходит в больничных условиях, при этом многочисленные случаи внутрибольничной передачи подчеркивают уязвимость работников здравоохранения²⁻⁴. Как правило, респираторы N95 предназначены для одноразового использования с последующей утилизацией. Несколько групп рассмотрели возможность повторного использования респираторов N95 с точки зрения механики или обеззараживания (полный обзор литературы см. в Приложении).

В данной статье мы проанализировали четыре различных метода обеззараживания: УФ-излучение (260 - 285 нм), нагревание до 70°C, обработка 70% этанолом и парами перекиси водорода (ППВ), — в том числе их способность инактивировать возбудителя SARS-CoV-2 и их влияние на функции респиратора N95. Для каждого из методов обеззараживания мы сравнивали степень инактивации SARS-CoV-2 на ткани фильтра респиратора N95 и скорость инактивации на поверхности из нержавеющей стали, также мы проводили количественное тестирование изолирующих свойств (*n_{pum} - fit testing*) респиратора для оценки фильтрующей способности респиратора N95 после каждого цикла обеззараживания, и после 2 часов использования в течение трех последовательных циклов обеззараживания и использования (см. Приложение). Применение ППВ и этанола привело к очень быстрой деконтаминации как респиратора N95, так поверхности из нержавеющей стали (рис. 1A). Инактивация SARS-CoV-2 с помощью УФ была быстрой на стальной поверхности, но замедлялась на ткани N95, вероятно, из-за пористой структуры. Нагревание вызвало более быструю инактивацию на N95, чем на стали (скорость инактивации на N95 была сопоставима с результатами при использовании УФ).

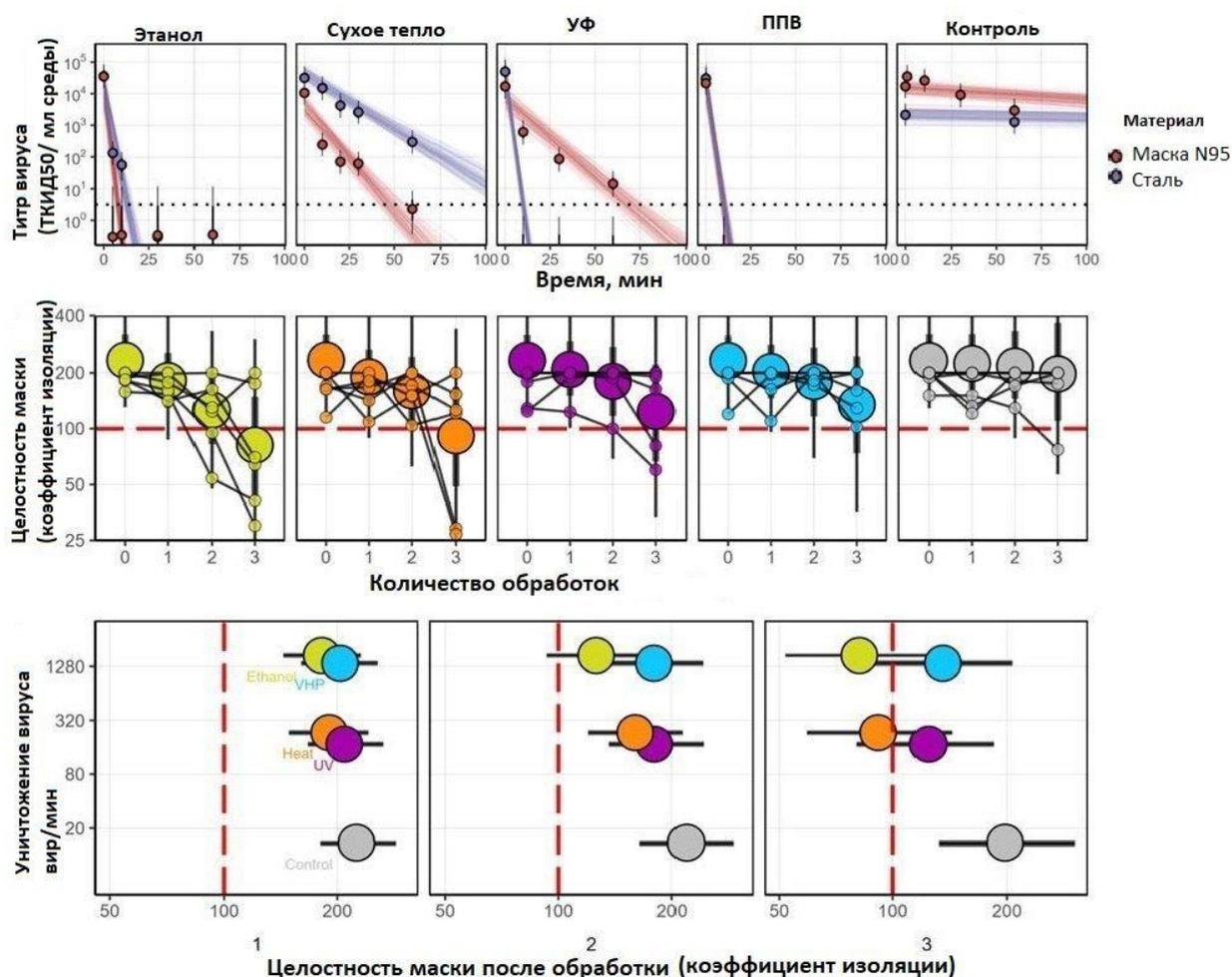


Рисунок 1. Дезактивация SARS-CoV-2 четырьмя различными методами.

А) SARS-CoV-2 на ткани N95 и поверхности из нержавеющей стали подвергался воздействию УФ, сухого тепла 70° С, 70% этанола и паров перекиси водорода (ППВ). 50 мкл 10⁵ ТКИД₅₀/мл SARS-CoV наносили на респиратор N95 и нержавеющую сталь. Образцы собирали в указанные моменты времени после обеззараживания с помощью УФ, тепла и этанола и через 10 минут — после ППВ. Титр жизнеспособного вируса показан в среде с помощью параметра ТКИД₅₀/мл на логарифмической шкале. Все образцы были подсчитаны методом определения конечной точки титрования на культуре клеток Vero E6. Графики показывают рассчитанное среднее значение для трех повторностей (точки и столбцы отражают медиану апостериорного распределения среднего значения и апостериорный межквартильный размах, IQR). Линии показывают предсказанный спад титра вируса с течением времени. Черная пунктирная линия показывает максимальный вероятный расчетный титр на пределе обнаружения метода: 10^{0,5} ТКИД₅₀/мл среды.

Б) Целостность маски. Результаты количественных тестов изолирующих свойств респиратора при применении всех четырех методов обеззараживания после трех последующих циклов обработки и двухчасового использования. Данные шести отдельных повторностей (маленькие точки) для каждой обработки показаны в дополнение к прогнозируемому медианному значению и межквартильному размаху (большие точки и столбцы, соответственно) коэффициента изоляции. Коэффициент изоляции — это мера эффективности фильтрации: отношение концентрации частиц вне маски к концентрации внутри. Предел измерения коэффициента изоляции достигает 200. Минимальный уровень коэффициента равный 100 (красная пунктирная линия) требуется для маски, чтобы пройти испытание на соответствие.

С) Эффективность дезактивации SARS-CoV-2. Снижение титра вируса (ось Y) и целостность маски после обеззараживания (ось X; длина полос представляет межквартильный размах). Три панели отражают целостность маски после одного, двух или трех циклов обеззараживания.

¹ ТКИД₅₀ — 50% инфекционная доза для тканевой культуры

Количественные тесты изолирующих свойств (*прим. - фит-тесты*) респиратора показали, что однократная обработка любым из четырех методов обеззараживания не вызвала заметного снижения эффективности фильтрации респиратора N95 (рис. 1B). Последующие циклы дезактивации приводили к резкому падению фильтрующей производительности масок, обработанных этанолом, и в несколько меньшей степени — масок, подвергшихся термообработке. Маски, обработанные ППВ и УФ, сохранили характеристики фильтрации сопоставимые с контрольной группой после двух циклов обеззараживания и сохранили приемлемые характеристики после трех циклов.

Таким образом, наши результаты показывают, что обеззараживание ППВ демонстрирует наилучшую комбинацию быстрой инактивации SARS-CoV-2 и сохранения целостности респиратора N95 в условиях, использованных в данных экспериментах (Рисунок 1C). УФ-излучение убивает вирус медленнее и сохраняет сопоставимые функции респиратора. Сухой жар при 70°C убивает с такой же скоростью и, вероятно, будет поддерживать приемлемые показатели изолирующих свойств респиратора после двух циклов обеззараживания. Обеззараживание этанолом не рекомендуется из-за потери целостности N95, что подтверждает ранее сделанные выводы ⁵.

Обработка каждым способом, особенно УФ и сухим теплом, должна проводиться достаточно долго, чтобы обеспечить достаточное снижение концентрации вируса. Степень необходимого обеззараживания будет зависеть от степени первоначального загрязнения вирусом. Ответственные лица могут использовать наши оценки скорости инактивации вируса вместе с оценками степени загрязнения «в реальном мире» для выбора подходящей продолжительности обработки (см. Приложение).

Наши результаты показывают, что респираторы N95 могут быть обеззаражены и повторно использованы в случае необходимости до трех раз при использовании УФ и ППВ и до двух раз при использовании сухого тепла. Тем не менее, следует проявлять крайнюю осторожность, чтобы обеспечить надлежащее функционирование респиратора N95 после каждой дезинфекции. Рекомендуется использовать доступные средства количественного тестирования изолирующих свойств респиратора. Следует убедиться, что обработка проводилась в течение достаточного времени для достижения желаемого снижения риска.

Список литературы

References

1. Health C for D and R. N95 Respirators and Surgical Masks (Face Masks). FDA [Internet] 2020 [cited 2020 Apr 10]; Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/personal-protective-equipment-infection-control/n95-respirators-and-surgical-masks-face-masks>
2. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *New England Journal of Medicine* 2020; in press.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239–42.
4. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA* [Internet] 2020 [cited 2020 Apr 10]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763401>
5. Liao L, Xiao W, Yu X, Wang H, Zhao M, Wang Q. Can N95 facial masks be used after disinfection? And for how many times? [Internet]. Stanford University and 4C Air, Inc; 2020 [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://stanfordmedicine.app.box.com/v/covid19-PPE-1-2>

Приложение

Краткий литературный обзор:

Пандемия COVID-19 подчеркнула необходимость широкомасштабных процедур обеззараживания средств индивидуальной защиты (СИЗ), в частности респираторных масок N95 ¹. SARS-CoV-2 часто выявляется на СИЗ работников здравоохранения ². Устойчивость SARS-CoV-2 во внешней

среде подчеркивает необходимость быстрых и эффективных методов обеззараживания³. Доступно множество источников литературы по процедурам обеззараживания респираторов N95 с использованием тестов инактивации бактериальных спор или бактерий и респираторных вирусов (например, вируса гриппа А)^{4,11}. Эффективные методы инактивации для этих патогенов включают УФ, этиленоксид, пары перекиси водорода, гамма-излучение, озон и сухое тепло^{4,6,8,10-13}. Эффективность фильтрации и пригодности респиратора N95, как правило, изучались не так хорошо, но предполагается, что как эффективность фильтрации, так и степень изоляции респиратора N95 могут зависеть от используемого метода дезактивации^{12,14}. Поэтому очень важно тщательно следовать руководствам FDA, CDC и OSHA² в отношении тестирования на изолирующие свойства, плотность прилегания и повторного использования респиратора^{4,15-18}.

Методы

Вирусы и титрование

В работе использовали штамм HCoV-19 nCoV-WA1-2020 (MN985325.1)¹⁹.

Вирус определяли количественно методом определения конечной точки титрования на клетках Vero E6, как описано ранее²⁰. Клетки инокулировали 10-кратными серийными разведениями образцов, взятых из маски N95 и поверхностей из нержавеющей стали (см. далее). Через один час после инокуляции клеток инокулят удаляли и заменяли 100 мкл (титрование вируса) среды DMEM (Sigma-Aldrich) с добавлением 2% фетальной бычьей сыворотки, 1 мМ L-глутамина, 50 ед / мл пенициллина и 50 мкг / мл. стрептомицина. Через шесть дней после инокуляции оценивали цитопатогенный эффект и рассчитывали ТКИД₅₀ (см. Ниже). Лунки, демонстрирующие цитопатогенные эффекты из-за токсичности среды (например, из-за присутствия этанола или перекиси водорода), а не вирусной инфекции, не учитывались в процессе определения титра.

N95 и поверхность из нержавеющей стали

Из фильтрующего материала респиратора N95 (Aearo Company Southbridge, MA) путем штамповки были изготовлены диски диаметром 9/16 дюйма (15 мм). Диски из нержавеющей стали сплава 304 были приобретены у Metal Remnants (<https://metalremnants.com/>), как описано ранее. 50 мкл SARS-CoV-2 наносили на каждый диск. За нулевую точку измерения времени принимали момент предшествующий дезинфекционной обработке. В каждый момент времени отбора проб диски промывали 5 раз, пропуская среду через нержавеющую сталь или через диск N95. Среду переносили во флакон и замораживали при -80 °С до титрования. Все эксперименты были выполнены в трех повторах.

Методы обеззараживания

Ультрафиолетовое излучение. Планшеты с тканевыми и стальными дисками помещали под ультрафиолетовую бактерицидную лампу высокой мощности на светодиодах (эффективная длина волны УФ-излучения 260-285 нм) без титановой сетчатой пластины (LEDi2, Хьюстон, Техас) в 50 см от источника УФ-излучения. На расстоянии 50 см мощность UVAB составляла 5 мВт / см², измерение проводили с использованием цифрового УФ-измерителя General UVAB (General Tools and Instruments New York, NY). Планшеты удаляли через 10, 30 и 60 минут и добавляли 1 мл культуральной среды.

2

FDA (Food and Drug Administration) - управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.
CDC (Centers for Disease Control and Prevention) - Центры по контролю и профилактике заболеваний США.
OSHA (Occupational Safety and Health Administration) - Управление по безопасности и гигиене труда США.

Термическая обработка. Планшеты с тканевыми и стальными дисками помещали в печь при 70 °С. Планшеты удаляли через 10, 20, 30 и 60 минут и добавляли 1 мл культуральной среды.

70% этанол. Тканевые и стальные диски помещали в лунки одного 24-луночного планшета и опрыскивали 70% этанолом до насыщения. Планшет был наклонен почти вертикально, и 5 доз этанола были распылены на диски с расстояния приблизительно с 10 см. Через 10 минут добавляли 1 мл культуральной среды.

Пары перекиси водорода (ППВ). Планшеты с тканевыми и стальными дисками помещали в инкубатор Panasonic MCO-19AIC-PT (PHC Corp. of North America Wood Dale, IL) с возможностью генерации ППВ и подвергали воздействию перекиси водорода (приблизительно 1000 ppm). Обработка ППВ проводилась в течение 10 минут, после разложения перекиси водорода планшет удаляли и добавляли 1 мл культуральной среды.

Контроль. Планшеты с тканевыми и стальными дисками инкубировали при температуре 21-23 °С и относительной влажности 40% в течение 4 дней. В обозначенные моменты времени добавляли 1 мл культуральной среды.

Проверка целостности маски N95

Тестирование целостности респиратора N95 (Респиратор 3М™ Aura™ 9211+/37193) после 2 часов использования и обеззараживания в течение трех последовательных циклов проводилось в общей сложности 6 раз для каждого метода обеззараживания и контроля. Маски надевали на добровольцев и проводили количественную оценку целостности респиратора с помощью тестера пригодности респираторов Portacount (TSI, 8038) в комплекте с генератором аэрозолей N95 Companion, согласно модифицированному протоколу подсчета конденсированных частиц аэрозоля снаружи и внутри респиратора, утвержденному OSHA (2012). Добровольцев просили выполнить действия: наклоняться в течение 40 секунд, говорить в течение 50 секунд, перемещать голову из стороны в сторону в течение 50 секунд и перемещать голову вверх и вниз в течение 50 секунд, пока производились замеры концентрации аэрозолей внутри и снаружи маски. По общему правилу, этот тест соответствия считается пройденным, когда окончательный результат составляет ≥ 100 . Для проверки целостности N95 для генерации частиц использовали увлажнитель Honeywell Mistmate (кат. № HUL520B).

Статистический анализ

В следующих параграфах символ \sim обозначает, что случайная переменная распределяется в соответствии с заданным распределением. Нормально распределенные данные описаны с использованием среднего и стандартного отклонения. Данные с полунормальным распределением описывались с использованием моды и стандартного отклонения. Нормальные распределения, усеченные до интервала $[0, 1]$, описываются как усеченные нормальные распределения (Truncated normal distribution) с использованием моды и стандартного отклонения. Форма обозначения:

Нормальное распределение: Normal (среднее, стандартное отклонение); полунормальное распределение: HalfNormal (мода, стандартное отклонение); Нормальное распределение, усеченное до интервала: TruncNormal (мода; стандартное отклонение).

Мы используем <Имя распределения> CDF (x | параметры) и <Имя распределения> CCDF для обозначения кумулятивной функции распределения и комплиментарных кумулятивных функций распределения вероятности, соответственно. Так, например, NormalCDF (5 | 0, 1) является значением кумулятивной функции нормального распределения (со средним, равным 0, и стандартным отклонением, равным 1) в точке 5. Мы используем logit (x) и invlogit (x) для обозначения логистической функции и обратной логистической функции, соответственно:

$$\text{logit}(x) = \ln \frac{x}{1-x} \quad (1) \quad \text{invlogit}(x) = \frac{e^x}{1+e^x} \quad (2)$$

Вывод среднего титра

Мы определили средние титры в наборах повторов, используя байесовскую модель. Считалось, что \log_{10} (десятичный логарифм) титров v_{ijk} (титр образца из повтора k в момент времени j эксперимента i) является нормально распределенной величиной со средним μ_{ij} и стандартным отклонением σ . Мы приняли предположение, что \log_{10} титров μ_{ij} имеет нормальное распределение:

$$\mu_{ij} \sim \text{Normal}(3, 3) \quad (3)$$

Мы приняли предположение, что стандартное отклонение также имеет нормальное распределение:

$$\sigma \sim \text{Normal}(0, 0.5) \quad (4)$$

Затем мы смоделировали отдельные положительные и отрицательные лунки для образца ijk в соответствии с моделью Пуассона²¹. То есть количество вирионов, которые успешно заражают клетки в данной лунке, распределено согласно модели Пуассона со средним:

$$V = \ln(2) 10^v \quad (5)$$

где v — это \log_{10} титра вируса при ТКИД₅₀, и лунка заражается, если хотя бы один вирион успешно заразил клетку. Значение среднего вытекает из того факта, что мы используем в качестве единицы измерения ТКИД₅₀; вероятность заражения при $v = 0$, т. е. 1 ТКИД₅₀, равна $1 - e^{-\ln(2) \times 1} = 0,5$.

Пусть Y_{ijkl} - бинарная переменная, указывающая, была ли положительна 1-я лунка с коэффициентом разбавления d (выраженного как \log_{10} коэффициента разбавления) образца ijk (поэтому $Y_{ijkl} = 1$, если лунка была положительной, и 0 в противном случае), что будет происходить до тех пор, пока хотя бы один вирион успешно заражает клетку.

Из (5) следует, что условная вероятность наблюдения $Y_{ijkl} = 1$ задается истинным \log_{10} титра v_{ijk} и определяется как:

$$L(Y_{ijkl} = 1 | v_{ijk}) = 1 - e^{-\ln(2) \times 10^x} \quad (6)$$

Где

$$x = v_{ijk} - d \quad (7)$$

является ожидаемой концентрацией, измеренной в \log_{10} ТКИД₅₀, в разбавленном образце. Это просто вероятность того, что пуассоновская случайная величина со средним значением $(-\ln(2) \times 10^x)$ больше 0. Аналогично, условная вероятность наблюдения $Y_{ijkl} = 0$ при истинном \log_{10} титра v_{ijk} определяется как:

$$L(Y_{ijkl} = 0 | v_{ijk}) = e^{-\ln(2) \times 10^x} \quad (8)$$

что является вероятностью того, что пуассоновская случайная величина равна 0.

Это дает нам нашу функцию правдоподобия, предполагая независимость результатов по лункам.

Регрессия инактивации вируса

Длительность периода обнаружения вируса зависит от метода обеззараживания, а также от степени изначальной контаминации и метода отбора проб, как и ожидалось. Поэтому мы оценили скорости снижения титров жизнеспособных вирусов, используя Байесовскую регрессию, аналогичную той, которая использовалась в van Doremalen et al., 2020³. Этот подход к моделированию позволил нам учесть различия в исходных уровнях контаминации в разных экземплярах, а также другие источники экспериментального шума. Модель дает оценки апостериорных распределений скорости инактивации и периода полужизни вируса в различных экспериментальных условиях - то есть оценки диапазона вероятных значений для этих параметров с учетом наших данных, с оценкой общей неопределенности²².

Наши данные состоят из 10 экспериментальных условий: 2 материалов (маски N95 и нержавеющая сталь) и 5 вариантов обработки (без обработки, этанол, нагрев, УФ и ППВ). Каждый эксперимент проведен в трех повторах и с несколькими временными точками для каждого повтора. Мы анализируем два материала отдельно. Для каждого мы обозначаем через Y_{ijkl} положительный или отрицательный статус (см. выше) для лунки l , которая имеет разбавление d и титр v_{ijk} из экспериментального условия i во время повтора j в момент времени k .

Мы моделируем каждый повтор j для экспериментального условия i , как начинающийся с некоторого истинного начального \log_{10} титра $v_{ij0} = v_{ij0}$. Мы предполагаем, что вирусы при экспериментальном условии i , экспоненциально разрушаются со скоростью λ_i в течение времени t . Из этого следует:

$$v_{ij}(t) = v_{ij0} - \lambda_i t \quad (9)$$

Мы используем функцию правдоподобия для данных из лунки, описанную выше, за исключением того, что теперь вместо оценки распределения титра относительно общего среднего μ_{ij} мы оцениваем λ_i , предполагая, что наши наблюдаемые данные Y_{ijkl} отражают титры $v_{ij}(t)$.

Регрессия априорных распределений

Мы приняли предположение, что \log_{10} титров v_{ij0} имеет нормальное распределение, чтобы исключить неправдоподобно большие или малые значения (например, в этом случае неопределяемые \log_{10} титров или намного превышающие использованную концентрацию \log_{10} титров), в то же время позволяя данным принимать значения в пределах вероятных диапазонов:

$$v_{ij0} \sim \text{Normal}(4.5, 2) \quad (10)$$

Мы приняли предположение, что экспоненциальные скорости инактивации λ_i имеют полунормальное распределение:

$$\lambda_i \sim \text{Half-Normal}(0.5, 4) \quad (11)$$

Объем наших образцов составлял 0,1 мл, поэтому титры увеличивали на 1, чтобы преобразовать в единицы \log_{10} ТКИД50 / мл.

Оценка целостности маски

Чтобы количественно оценить ухудшение целостности маски после повторного обеззараживания, мы использовали логистически-линейное байесовское регрессионное сглаживание для оценки скорости ухудшения коэффициентов изоляции маски с течением времени, учитывая тот факт, что коэффициенты изоляции являются интервал-зависимыми коэффициентами. Коэффициенты изоляции (факторы пригодности) определяются как отношение внешней концентрации испытуемого аэрозоля к его внутренней концентрации в респираторе. Значения коэффициентов округляется до целого числа, вплоть до максимального значения 200, но возможны произвольно большие истинные коэффициенты изоляции, поскольку производительность маски приближается к идеальной фильтрации.

У нас было 6 масок j для каждой из 5 обработок i (без деконтаминации, этанол, нагрев, УФ-излучение и ППВ). Для каждой маски j оценивали коэффициент изоляции в 4 момента времени k : до деконтаминации, а затем после 1, 2 и 3 циклов обеззараживания. Мы обозначаем контрольную обработку $i = 0$. Таким образом, мы обозначаем через F_{ijk} коэффициент изоляции для j -й маски i -й обработки после k деконтаминаций (с $k = 0$ для начального значения).

Сначала мы преобразовали коэффициент изоляции F_{ijk} в эквивалентную наблюдаемую скорость фильтрации Y_{ijk} :

$$Y = 1 - 1/F \quad (12)$$

Модель наблюдения и функция правдоподобия

Мы смоделировали процесс цензурированного наблюдения следующим образом. Значения $\text{logit}(Y_{ijk})$ наблюдаются в пределах стандартной ошибки среднего относительно $\text{logit}(p_{ijk})$ истинного уровня фильтрации с неизвестным стандартным отклонением σ_o , а затем преобразуются в коэффициенты изоляции, которые затем подвергаются ограничению:

$$\text{logit}(Y_{ijk}) \sim \text{Normal}(\text{logit}(p_{ijk}), \sigma_o) \quad (13)$$

Поскольку известно, что наши коэффициенты изоляции находятся в целочисленных значениях и подвергаются ограничению справа на уровне 200, для $F_{ijk} \geq 200$ мы имеем условную вероятность наблюдения данных при заданных параметрах:

$$L(F_{ijk} | p_{ijk}, \sigma_o) = \text{NormalCCDF}(\text{logit}(1 - 1/200) | \text{logit}(p_{ijk}) \sigma_o) \quad (14)$$

То есть мы рассчитываем вероятность наблюдения значения F , большего или равного 200 (эквивалента значению Y большему или равному $1 - 1/200$), учитывая наши параметры.

Для $1.5 \leq F_{ijk} < 200$ сначала вычисляем верхнюю и нижнюю границы нашего наблюдения $Y_{ijk}^+ = 1 - 1 / (F_{ijk} - 0,5)$ и $Y_{ijk}^- = 1 - 1 / (F_{ijk} + 0,5)$. Затем:

$$L(F_{ijk} | p_{ijk}, \sigma_o) = \text{NormalCDF}(\text{logit}(Y_{ijk}^+) | \text{logit}(p_{ijk}) \sigma_o) - \text{NormalCDF}(\text{logit}(Y_{ijk}^-) | \text{logit}(p_{ijk}) \sigma_o) \quad (15)$$

То есть, мы рассчитываем вероятность наблюдения значения между Y_{ijk}^+ и Y_{ijk}^- , учитывая наши параметры.

Модель деградации

Мы предполагали, что каждая маска имела некоторый истинный начальный уровень фильтрации p_{ij0} . Мы предположили, что они были логнормально (полунормально) распределены относительно некоторого неизвестного среднего начального уровня фильтрации маски p_{avg} со стандартным отклонением σ_p , то есть:

$$\text{logit}(p_{ij0}) \sim \text{Normal}(\text{logit}(p_{avg}), \sigma_p) \quad (16)$$

Затем мы предположили, что logit уровня фильтрации, $\text{logit}(p_{ijk})$, уменьшается после каждого обеззараживания на величину $d_{0k} + d_{ik}$, где d_{0k} - естественная деградация во время k -го испытания в отсутствие обеззараживания (то есть скорость деградации в контроле, $i = 0$), а d_{ik} - дополнительный деградирующий эффект k -й обработки обеззараживающим агентом типа $i > 0$. Таким образом, для $k = 1, 2, 3$ и $i > 0$:

$$\text{logit}(p_{ijk}) = \text{logit}(p_{ij(k-1)}) - (d_{0k} + d_{ik}) + \varepsilon_{ijk} \quad (17)$$

где ε_{ijk} — это нормально распределенная ошибка с предполагаемым стандартным отклонением σ_ε :

$$\varepsilon_{ijk} \sim \text{Normal}(0, \sigma_\varepsilon) \quad (18)$$

И для контроля, $i = 0$

$$\text{logit}(p_{0jk}) = \text{logit}(p_{0j(k-1)}) - d_{0k} + \varepsilon_{0jk} \quad (19)$$

Модель априорного распределения

Мы приняли предположение, что скорость деградации контрольной маски d_0 имеет полунормальное распределение:

$$d_0 \sim \text{Half-Normal}(0, 0.5) \quad (20)$$

Мы приняли предположение, что скорость деградации образцов d_i , $i > 0$, также имеет полунормальное распределение:

$$d_i \sim \text{Half-Normal}(0.25, 0.5) \quad (21)$$

что отражает общепринятое предположение, что обеззараживание должно хотя бы несколько ухудшить маску.

Мы приняли предположение, что средняя начальная фильтрационная способность p_{avg} имеет усеченное нормальное распределение:

$$p_{avg} \sim \text{TruncNormal}(0.995, 0.02) \quad (22)$$

Мода 0,995 соответствует максимальному измеримому коэффициенту изоляции 200. Стандартное отклонение 0,02 означает вероятность того, что показатель изначальной фильтрационной способности некоторых масок может начинаться вблизи или ниже минимально допустимого порогового значения фактора пригодности, равного 100, что соответствует p 0,99.

Мы приняли предположение, что стандартные отклонения в logit-пространстве σ_p , σ_ε и σ_o имеют полунормальное распределение. σ_p отражает вариабельность первоначальной фильтрации отдельных масок относительно p_{avg} . σ_ε отражает вариабельность истинной степени деградации маски между обеззараживаниями относительно ожидаемой деградации, а σ_o отражает шум в процессе наблюдения.

$$\sigma_p, \sigma_\varepsilon, \sigma_o \sim \text{Half-Normal}(0, 0.5) \quad (23)$$

Мы предположили, что стандартное отклонение равно 0,5, потому что стандартное отклонение 1,5 (то есть 3 σ в нормальном распределении) в logit-пространстве соответствует значениям вероятности, равномерно распределенным между 0 и 1; поэтому мы хотим сказать, что в нашей модели не используются большие стандартные отклонения, поскольку они сводят все p_{ijk} к одному из двух режимов, 0 или 1²³.

Методы Монте-Карло с цепями Маркова

Для всех байесовских моделей мы нарисовали постериорные образцы, используя Stan (Stan Core Team 2018), который реализует сэмплер No-U-Turn (Методы Монте-Карло с цепями Маркова) через R-интерфейс RStan. Мы выполнили четыре повторяющихся цепочки со случайными начальными условиями для 2000 итераций, причем первые 1000 итераций были периодом прогрева/адаптации. Мы сохранили последние 1000 итераций из каждой цепочки, что дало нам в общей сложности 4000 последующих образцов. Мы оценили сходимость, изучив кривые графиков, R^2 и статистику эффективного размера выборки (n_{eff}).

Приложение

Таблица S1. Влияние метода обеззараживания на жизнеспособность SARS-CoV-2 и целостность маски N95.

Метод обеззараживания	Материал	Период полужизни (мин)			Время к 1/1000 (мин)			Время к 1/1000000 (мин)		
		медиана	2,5%	97,5%	медиана	2,5%	97,5%	медиана	2,5%	97,5%
контроль	Маска N95	78	65,3	89,7	777	650	894	1.55e+03	1.3e+03	1.79e+03
	Сталь	286	243	324	2.85e+03	2.42e+03	3.23e+03	5.7e+03	4.84e+03	6.45e+03
этанол	Маска N95	0,639	0,55	0,721	6,37	5,49	7,19	12,7	11	14,4
	Сталь	1,06	0,888	1,23	10,6	8,85	12,2	21,2	17,7	24,5
нагрев	Маска N95	4,64	6,87	5,41	46,3	38,5	53,9	92,6	77	108
	Сталь	8,83	7,49	10,1	88	74,7	101	176	149	201
УФ	Маска N95	6,26	5,31	7,15	62,4	52,9	71,2	125	106	142
	Сталь	0,733	0,649	0,802	7,31	6,47	7,99	14,6	12,9	16
ППВ	Маска N95	0,78	0,685	0,858	7,78	6,82	8,55	15,6	13,6	17,1
	Сталь	0,765	0,669	0,843	7,63	6,678	8,4	15,3	13,3	16,8

Доступность кода и данных

Код и данные для воспроизведения результатов байесовской оценки и получения соответствующих цифр архивируются онлайн в OSF и доступны на Github

Дополнительный список литературы

1. Ranney ML, Griffeth V, Jha AK. Critical Supply Shortages - The Need for Ventilators and Personal Protective Equipment during the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med* 2020.
2. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA* 2020.
3. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020.
4. Decontamination and Reuse of Filtering Facepiece Respirators. 2020. (Accessed 4/5/2020, 2020, at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ppstrategy/decontamination-reuse-respirators.html>.)
5. Final Report for the Bioquell Hydrogen Peroxide Vapor (HPV) Decontamination for Reuse of N95 Respirators. 2016. at <https://www.fda.gov/media/136386/download>.)
6. Fisher EM, Shaffer RE. A method to determine the available UV-C dose for the decontamination of filtering facepiece respirators. *J Appl Microbiol* 2011;110:287-95.
7. Heimbuch BK, Kinney K, Lumley AE, Harnish DA, Bergman M, Wander JD. Cleaning of filtering facepiece respirators contaminated with mucin and *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control* 2014;42:265-70.
8. Heimbuch BK, Wallace WH, Kinney K, et al. A pandemic influenza preparedness study: use of energetic methods to decontaminate filtering facepiece respirators contaminated with H1N1 aerosols and droplets. *Am J Infect Control* 2011;39:e1-9.
9. Lin TH, Tang FC, Hung PC, Hua ZC, Lai CY. Relative survival of *Bacillus subtilis* spores loaded on filtering facepiece respirators after five decontamination methods. *Indoor Air* 2018.
10. Mills D, Harnish DA, Lawrence C, Sandoval-Powers M, Heimbuch BK. Ultraviolet germicidal irradiation of influenza-contaminated N95 filtering facepiece respirators. *Am J Infect Control* 2018;46:e49-e55.
11. Viscusi DJ, Bergman MS, Eimer BC, Shaffer RE. Evaluation of five 351 decontamination methods for filtering facepiece respirators. *Ann Occup Hyg* 2009;53:815-27.
12. Avilash Cramer ET, Sherryl H Yu, Mitchell Galanek, Edward Lamere, Ju Li, Rajiv Gupta, Michael P Short. disposable N95 masks pass qualitative fit-test but have decreases filtration efficiency after cobalt-60 gamma irradiation. MedRxiv.
13. Chemical Disinfectants, Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities. 2008. at <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/disinfectionmethods/chemical.html#Hydrogen>
14. Lin TH, Chen CC, Huang SH, Kuo CW, Lai CY, Lin WY. Filter quality of electret masks in filtering 14.6-594 nm aerosol particles: Effects of five decontamination methods. *PLoS One* 2017;12:e0186217.
15. N95 Respirators and Surgical Masks (Face Masks). 2020. (Accessed 4/5/2020, 2020, at <https://www.fda.gov/medical-devices/personal-protective-equipment-infection-control/n95-respirators-and-surgical-masks-face-masks>.)
16. Temporary Enforcement Guidance - Healthcare Respiratory Protection Annual Fit-Testing for N95 Filtering Facepieces During the COVID-19 Outbreak. 2020. at <https://www.osha.gov/memos/2020-03-14/temporary-enforcement-guidance-healthcare-respiratory-protection-annual-fit>.)
17. User Seal Check Procedures (Mandatory). 2020. (Accessed April 11, 2020, at <https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.134AppB1>.)
18. Respirator Fit Testing [WWW Document]. U. S. Dep. Labo. 2012. at https://www.osha.gov/video/respiratory_protection/fittesting_transcript.html (accessed 4.10.20).)
19. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020.
20. van Doremalen N, Bushmaker T, Munster VJ. Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions. *Euro Surveill* 2013;18.
21. Brownie C, Statt J, Bauman P, et al. Estimating viral titres in solutions with low viral loads. *Biologicals* 2011;39:224-30.
22. Gelman A. Bayesian data analysis. Third edition. ed. Boca Raton: CRC Press; 2014.
23. Northrup JM, Gerber BD. A comment on priors for Bayesian occupancy models. *PLoS One* 2018;13:e0192819.